

ISSN 2415-3060 (Print)
ISSN 2522-4972 (Online)

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ медицини, біології та спорту

Український
науково-практичний журнал
заснований у липні 2016 р.

Засновники:

Чорноморський національний
університет ім. Петра Могили
(м. Миколаїв)

Харківська медична академія
послідипломної освіти
Херсонський державний університет
Львівський державний університет
фізичної культури

Том 3, № 4 (13)

Журнал виходить 1 раз у квартал

Медичні, біологічні науки,
фізичне виховання і спорт

Рекомендовано до друку
Вченою радою Чорноморського
національного університету
ім. Петра Могили

Протокол № 10
від 17.05.2018 р.

Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки; медичні науки – Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 22.12.2016 № 1604; Додаток 6 до наказу Міністерства освіти і науки України від 11.07.2017 № 996; фізичне виховання та спорт – Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 04.04.2018 № 326).

Журнал включений до Міжнародних наукометричних баз даних CrossRef, UlrichsWeb, ResearchBib, Google Scholar, WorldCat, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF).

Адреса редакції:

кафедра медико-біологічних основ
спорту і фізичної реабілітації
Чорноморського національного університету
ім. Петра Могили,
вул. 68 Десанників, 10, м. Миколаїв,
54003, Україна
med.biol.sport@gmail.com

© Чорноморський національний університет
ім. Петра Могили (м. Миколаїв)
Підписано до друку 21.05.2018 р.
Замовлення № 1505-1.
Тираж – 150 прим.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор: Чернозуб А. А. (Миколаїв)
Заступники головного редактора:

Хвисюк О. М. (Харків)

Приступа Є. Н. (Львів)

Науковий редактор: Клименко М. О. (Миколаїв)

Голова редакційної ради: Кочина М. Л. (Миколаїв)

Відповідальний секретар:

Данильченко С. І. (Миколаїв)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:

Медичні науки: Більченко О. В. (Харків),
Біляєв С. Г. (Харків), Борисенко В. Б. (Харків),
Лихман В. М. (Харків), Недзвецька О. В. (Харків),
Россіхін В. В. (Харків)

Біологічні науки: Вовканич Л. С. (Львів),
Гунина Л. М. (Суми), Козій М. С. (Миколаїв),
Павлов С. Б. (Харків), Редька І. В. (Харків),
Федота О. М. (Харків)

Фізичне виховання і спорт: Бріскін Ю. А. (Львів),
Задорожна О. Р. (Львів), Передерій А. В. (Львів),
Пітин М. П. (Львів), Семеряк З. С. (Львів),
Хіменес Х. Р. (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Astvatsatryan Armen V. (Yerevan, Armenia)

Bejga Przemysław (Poznań Poland)

Керимов Фикрат Азизович (Ташкент, Узбекистан)

Curby David G. (Chicago, USA)

Милашюс Казис (Вильнюс, Литва)

Oliynyk Serhii A. (Seoul, South Korea)

Potor Vladimir (Bucharest, Romania)

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна

(Минск, Беларусь)

Shalimova Anna (Gdansk, Poland)

Zaviyalov Vladimir P. (Turku, Finland)

Авраменко А. О.
(Миколаїв)

Антоненко М. Ю. (Київ)

Багмут І. Ю. (Харків)

Велігоцький О. М. (Харків)

Вовканич А. С. (Львів)

Гасюк О. М. (Херсон)

Коваленко С. О. (Черкаси)

Коритко З. І. (Львів)

Латишев С. В. (Миколаїв)

Литвинова О. М. (Харків)

Мельник В. О. (Львів)

Мішина М. М. (Харків)

Морозенко Д. В. (Харків)

Одинець Т. Є. (Львів)

Ольховий О. М. (Харків)

Пилипенко С. В. (Полтава)

Плетенецька А. О. (Київ)

П'ятикоп В. О. (Харків)

Регеда М. С. (Львів)

Ріга О. О. (Харків)

Романчук С. В. (Львів)

Смоляр Н. І. (Львів)

Сорокіна І. В. (Харків)

Степаненко О. Ю. (Харків)

Сулаєва О. М. (Київ)

Тіткова А. В. (Харків)

Фалалеева Т. М. (Київ)

Цодікова О. А. (Харків)

Шаторна В. Ф. (Дніпро)

Шиян О. І. (Львів)

Шкляр С. П. (Харків)

Янішен І. В. (Харків)

Український журнал медицини, біології та спорту

Свідоцтво про Державну реєстрацію:

КВ № 22699-12599 ПР від 26.04.2017 р.

Порядковий номер випуску

та дата його виходу в світ

Том 3, № 4 (13) від 28.05.2018 р.

Мова видання: українська, російська, англійська

Відповідальний за випуск: Чернозуб А. А.

Технічний редактор: Данильченко С. І.

Коректор з української, російської,

англійської мов: Шерстюк Л. В.

Секретар інформаційної служби: Данильченко С. І.

(+38)095 691 50 32, (+38)098 305 25 77

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
Бабкіна О. П., Шевченко Л. А., Матюхін Д. О. Особливості змін біохімічних показників крові травмованих жінок за наявності та відсутності алкогольної інтоксикації	8	Babkina E. P., Shevchenko L. A., Matiukhin D. O. The Characteristics of Blood Biochemical Parameters of Women Injured in the Presence and Absence of Chronic Alcohol Intoxication
Германчук С. М. Морфобіохімічні зміни у тканинах пародонта при експериментальному цукровому діабеті	13	Hermanchuk S. M. Morphological and Biochemical changes in Parodontal Tissues in Experimental Diabetes
Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Stakhanska O. O. The Effects of Quercetin to Glutathione System in the Bacterial-Immune Periodontitis Development	20	Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Стаханська О. О. Вплив кверцетину на глутатіонову систему при розвитку бактеріально-імунного пародонтиту
Ергард Н. М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антемортального періоду при травмі у судово-медичній практиці	25	Ergard N. N. Diagnostic Measurement of Brain Natriuretic Peptide (Bnp) for Analyzing Antemortal Period in Trauma Treatment in Forensic Medical Practice
Козань Н. М. Взаємозв'язок гребінцевого малюнку пальців рук з антропометричними параметрами осіб жіночої статі	28	Kozan N. M. Interconnection of Comb Pictures of Fingers with Anthropometric Parameters of Females
Козлов С. В., Дворецкий Д. Д., Алексеенко Л. А., Омельченко А., Картамышева В. Д. Вариантная анатомия артерий матки	32	Kozlov S. V., Dvoretzskii D. D., Alekseenko L. A., Omelchenko A., Kartamysheva V. D. Anatomical Variants of Uterine Arteries
Повстяний В. А., Песоцкая Л. А., Евдокименко Н. М. Определение давности смерти и условий пребывания трупа на основании изменений компонентов биологической жидкости из ахиллова сухожилия	38	Povstianii V. A., Pesotskaya L. A., Yevdokimenko N. M. Determination of Death Prescription and Conditions of Corpse's Being on the Basis of Changes in the Components of Biological Fluid from the Achilles Tendon
Проценко О. С., Кравцов О. В., Ремньова Н. О., Шаповал О. В., Долгая О. В., Сазонова Т. М. Морфологічні зміни у тканинах шкіри щурів при моделюванні опікової травми	44	Protsenko E. S., Kravtsov A. V., Remnyova N. A., Shapoval E. V., Dolgaya O. V., Sazonova T. M. Morphological Changes In Skin Tissues Of Rats In Modeling Of Burn Injuries
Хмара Т. В., Окрім І. І. Корелятивні взаємовідношення пригруднинного судинно-нервового пучка і морфометричних параметрів скелета грудної клітки у плодів людини 4–6 місяців	50	Khmara T. V., Okrym I. I. Correlations between the Parasternal Neurovascular Bundle and the Chest Skeleton Morphometric Parameters in 4–6-Month-Old Fetuses
Клінічна медицина		
Авраменко Н. В., Барковський Д. Є., Лецин Д. В. Особливості фолікулогенезу і стану ендометрію у пацієнток з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією	57	Avramenko N. V., Barkovsky D. Ye., Letsin D. V. Features of Folliculogenesis and Endometrium Condition in Patients with Hypothalamo-Hypophyseal Dysfunction

Губаренко О. В., Крижановський І. Д., Мостовой В. В. Дірофіляріоз м'яких тканин промежини: випадок з практики	62	Gubarenko O. V., Kryzhanovskyi I. D., Mostovoi V. V. Dirofilariasis of Perineal Soft Tissue: a Clinical Case Study
Дзісь І. Є., Томашевська О. Я., Дзісь Є. І., Моргун Ю. О. Якість життя пацієнтів з негоджінськими лімфомами й хронічною лімфоцитарною лейкемією, її клініко-лабораторні предиктори та зв'язок з виживанням	66	Dzis I. Ye., Tomashevskaya O. Ya., Dzis Ye. I., Morgun Yu. O. Life Quality of Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemia, their Clinical and Laboratory Predictors and Association with Survival
Yeryomenko G. Peculiarities of Asthma and Insulin Resistance Depending on the Types of Obesity	73	Єрьоменко Г. В. Особливості бронхіальної астми та інсулінорезистентності в залежності від типу ожиріння
Кальбус О. І. Клініко-нейропсихологічні зміни та їх вплив на якість життя у хворих на міастенію	78	Kalbus O. I. Clinical and Neuropsychological Changes and their Impact on Quality of Life of Patients with Myasthenia
Коровай С. В. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни гестації	83	Korovay S. V. Assessment of Mental Status and Behavioral Reactions of Women with Premature Births at Different Gestation Times
Криштафор Д. А. Показники гемодинаміки та обміну кисню при різних типах поповнення крововтрати у постраждалих з політравмою	88	Krishtafor D. A. Hemodynamics and Oxygen Metabolism Changes in Different Types of Fluid Resuscitation in Multiple Trauma
Літвінов В. А., Федотов В. П. Стан регулюючих систем організму хворих на акантолitiчну пухирчатку за даними біохімічних досліджень з обґрунтуванням поетапної патогенетичної корегуючої терапії	94	Litvinov V. A., Fedotov V. P. The State of Body Regulatory Systems in Patients with Acantholytic Pemphigus according to Biochemical Studies with Grounding for Step-by-step Pathogenetic Corrective Therapy
Оринчак М. А., Човганюк О. С., Гаман І. О., Гохкаленко М. С., Федунців Л. С. Перебіг анемії у хворих на хронічну хворобу нирок	99	Orynychak M., Chovhaniuk O., Haman I., Hokhkalenko M., Feduntsiv L. Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease
Оспанова Т. С., Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Пионова Е. Н., Трифонова Н. С., Авдеева Е. В. Липиды и структурно-функциональное состояние миокарда при хронической обструктивной болезни лёгких	103	Ospanova T. S., Semidotskaya Z. D., Chernyakova I. O., Pionova O. M., Tryfonova N. S., Avdeyeva O. V. Lipids and myocardium structural-functional state in chronic obstructive pulmonary disease
Пасієшвілі Л. М., Іванова К. В. Метаболічне значення варіацій рівню фактору росту фібробластів 21 при поєднанні ішемічної хвороби серця та ожиріння	110	Pasiyeshvili L. M., Ivanova K. V. Metabolic Values of Fibroblasts Growth Factor 21 in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity
Садчикова М. В. Роль химиолучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком головы и шеи	115	Sadchikova M. V. The Role of Chemoradiotherapy in Treatment of Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer
Скіданов А. Г., Радченко В. О., Леонтьєва Ф. С. Вміст ліпідів у паравертебральних м'язах пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта	120	Skidanov A. G., Radchenko V. O., Leontieva F. S. Lipid Content in Paravertebral Muscles in Patients with Degenerative Diseases of the Spine

Fedotov V. V. Gait – Pathology or Physiology	124	Федотов В. В. Хода – патологія або фізіологія
Царев А. В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой	128	Tsarev A. V. Hypothermia as a Risk Factor of Trauma- Induced Coagulopathy Development in Blood Loss in Patients with Polytrauma
Філіпчук А. Л., Зенін В. В. Анемічний синдром у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю	133	Filipyuk A., Zenin V. Anemic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure
Гігієна та екологія		
Antonova O. V. Monitoring of Changes in the Premorbid Indicators of Children's Health under the Influence of Low Lead Concentrations	137	Антонова О. В. Моніторинг змін преморбідних показників здоров'я дітей за впливу невеликої концентрації свинцю
Головкова Т. А. Вплив чинників довкілля на організм мешканців сучасного промислового міста	141	Holovkova T. A. Influence of Environmental Factors on Population of the Modern Industrial City
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Корнацький В. М., Михальчук В. М., Дяченко Л. О. Перспективи впровадження системи охорони психічного здоров'я на первинному рівні	145	Kornatsky V., Mikhal'chuk V., Diachenko L. Prospects for the Implementation of the Mental Health Protection System at the Primary Level
Стоматологія		
Костюк Т. М. Фізикальне обстеження пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу	149	Kostiuk T. Physical Examination of Patients with Diseases of the Temporomandibular Joint
Хміль Е. В., Хміль Д. А. Терапевтическая эффективность циклоферона в лечении рецидивирующего герпетического стоматита у подростков	156	Khmil O., Khmil D. Therapeutic Efficiency of Cyclopheron in Treating Recurrent Herpesic Stomatitis in Adolescents
Погляд на проблему		
Маколінець В. І., Малишкіна С. В., Леонтьєва Ф. С., Набойченко О. А., Маколінець К. В., Гращенко Т. М., Суббота І. А. Значення експериментальних досліджень в підвищенні ефективності консервативної терапії та реабілітації хворих з патологією опорно- рухової системи	161	Makolinets V. I., Malyskina S. V., Leontieva F. S., Naboichenko O. A., Makolinets K. V., Graschenkova T. M., Subbota I. A. The Value of Experimental Research in Improving the Effectiveness of Conservative Therapy and Rehabilitation of Patients with Pathology of the Musculoskeletal System
Kyselova A. A., Kravtsova E. S., Mishchenko D. O., Chernishova E. R. The Modern View on Alzheimer's Disease	169	Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Мищенко Д. О., Чернишова К. Р. Сучасний погляд на хворобу Альцгеймера
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Шевченко В. В. Проблеми, досягнення та перспективи викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англомовною формою навчання	174	Shevchenko V. V. Problems, Achievements and Prospects of Teaching Military Medical Disciplines to Foreign Students in English

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Бевзюк Д. О., Левічева Н. О. Механізми розвитку синдрому відміни при нехімічній залежності та його корекція в експерименті	179	Bevzuik D. A., Levicheva N. A. The Mechanisms of Developing the Withdrawal Syndrome by Non-Chemical Dependence and its Correction in the Experiment
Білокур Д. О. Стан показників гуморальної ланки системного імунітету у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області	184	Bilokur D. The State of Humoral Part Indicators of Immune System in Individuals from the Territories of Intensified Radioecological Control of the Sumy Region
Колосова І. І., Майор В. В., Шаторна В. Ф., Гарець В. І. Особливості кореляції показників ембріотоксичності з морфометричними показниками плаценти та яєчників щурів за умов поєднаного введення ацетату свинцю з цитратом срібла	188	Kolosova I. I., Maior V. V., Shatorna V. F., Harets V. I. Correlation Features of Embryotoxicity Indicators with Morphometric Indicators of Placenta and Ovaries of Rats in Combined Injection of the Lead Acetate with Silver Citrate
Нич Я. І., Яценко А. М., Луцик О. Д. Лектинова гістохімія смакових бруньок жолобуватого сосочка язика щурів в нормі та за умов глутамат-індукованого ожиріння	194	Nych Ya. I., Yaschenko A. M., Lutsyk A. D. Lectin Histochemistry of Taste Buds of the Rat Tongue Circumvallate Papilla under Normal Conditions and in Glutamate-Induced Obesity
Розова Е. В., Тимошенко Е. Р., Сидоряк Н. Г. Особенности микроциркуляции крови, морфофункционального состояния капилляров и митохондрий в мышечной ткани при дозированной физической нагрузке	199	Rozova E. V., Timoshenko E. R., Sydoriak N. G. Features of blood microcirculation, morphofunctional state of capillaries and mitochondria in muscle tissue at a dosed physical training
Соколік В. В. Специфіка генералізації запального процесу у головному мозку щурів у залежності від ділянки впливу β-амілоїдних пептидів та віку	206	Sokolik V. V. Peculiarity of Inflammatory Process Generalization in the Rats Brain depending on β-amyloid Peptides Site of Action and Age
Тимошенко У. В., Мироненко Г. А., Сивкович С. А., Павлюк Р. П. Аутоиммунный гемолиз у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами	212	Tymoshenko U. V., Myronenko G. A., Sivkovych S. O., Pavlyuk R. P. Autoimmune Hemolysis in the Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas
Федота О. М., Садовниченко Ю. О., Лисак М. П., Федота Н. М., Рощенюк Л. В. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення харківської області на прикладі Зміївського району	220	Fedota O. M., Sadovnychenko Y. O., Lysak M. P., Fedota N. M., Roshchenyuk L. V. Genetic-Epidemiological Study of Urban and Rural Pediatric Populations in Kharkov Region through the Example of Zmiiv District
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Вдовенко Н., Гусарова А., Сєногонова Г., Шарафутдінова С. Можливості використання функціональних продуктів у практиці спорту	226	Vdovenko N., Gusarova A., Sienogonova G., Sharafytdinova S. Possibilities of Using Functional Products in the Process of Sport Training
Цимбалюк Ю. В., Мірошніченко В. І. Вплив занять спортивною гімнастикою на фізичну підготовленість та адаптаційні можливості серцево-судинної системи хлопчиків 7–8 років	231	Tsybaliuk Yu. V., Miroshnichenko V. I. Influence of gymnastics on physical fitness and adaptive capabilities of cardiovascular system of 7–8 years old boys

Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Білоусова Д. О., Лєтипов М. Х., Турица М. І., Волобоєв М. С., Бойко Ю. В., Колісниченко В. В. Вплив тренувальних фізичних вправ різної амплітуди на зростання силових можливостей при заняттях бодібілдингом	237	Bilousova D., Letypov M., Turitsa M., Voloboev M., Boyko Y., Kolisnichenko V. Influence of Physical Exercises with Different Amplitude on Power Capacities in the Process of Bodybuilding Training
Воронин М. А., Рыбак А. И., Курачов А. Г, Исаенко М. В., Тетерич Н. Н., Вербицкая В. В. Оценка влияния тренировочных занятий бодибилдингом на функциональное состояние организма	242	Voronin M., Rybak A., Kurachov A., Isaenko M., Teterich M., Verbitskaya V. The Influence of Bodybuilding Training Sessions on the Functional State of the Body

DOI: 10.26693/jmbs03.04.008

УДК 616–001:616.15+613.81]–074/–076

Бабкіна О. П.¹, Шевченко Л. А.², Матюхін Д. О.³

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТРАВМОВАНИХ ЖІНОК ЗА НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Реабілітаційний центр «Альтернатива», Київ, Україна

³ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

hpbsme@gmail.com

Встановлено, що найбільш статистично значимими відмінностями характеризуються показники АлАТ, АсАТ, загального та прямого білірубину, які значно вище як, у жінок з хронічною алкогольною інтоксикацією, так і у жінок, які отримали механічну травму на фоні алкогольної інтоксикації, ніж у травмованих жінок, що не вживають алкогольні напої.

Дослідницькими матеріалами є медичні документи та пацієнти амбулаторних лікарів, що є пацієнтами з хронічним алкоголізмом, які звернулися за допомогою до обласної клініки лікарень, пацієнтом медичного обліку та амбулаторного поранення 38 осіб, які звернулися до лікарні. Використовуються біохімічні методи: а) хімія крові: вивчення загального білка, аланін амінотрансферази, аспартат амінотрансферази, глюкози, холестерину, загального, прямого та непрямого білірубину, альфа-амілази, б) судинної хімії крові, сечі для вмісту алкоголю.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, діагностика, механічна травма, ушкодження, біохімічні показники.

Вступ. Актуальність проблеми більш якісного вирішення питань механізму та проявів гострої та хронічної алкогольної інтоксикації обумовлює велику кількість проведених досліджень з широким застосуванням сучасних лабораторних методів досліджень, спрямованих на об'єктивізацію діагностичних критеріїв [1, 2]. Слід зазначити, що незначне зниження показників виявлення алкоголізації серед населення в Україні пов'язано з об'єктив-

ними та суб'єктивними причинами: практично зупинили існування комісії по боротьбі з пияцтвом та алкоголізмом на промислових підприємствах, відповідні комісії при виконкомах практично не працюють; на облік попадають особи, які чинять протиправні дії у алкогольному чи наркотичному сп'янінні або соціально дезадаптовані, так як соціально збережені лікуються анонімно, можливо щоб уникнути зарахування на облік.

Питанню вивчення впливу алкогольної інтоксикації на морфо-функціональний стан внутрішніх органів приділено багато уваги спеціалістів різних галузей медицини. При цьому стає актуальною проблема вивчення особливостей прояву механічних ушкоджень на тлі гострої та хронічної алкогольної інтоксикації через те, що систематичне вживання алкогольних напоїв призводить до порушень важливих функцій людини та тяжкого пошкодження всіх органів, що підвищує рівень летальності серед травмованих осіб [3, 4]. За допомогою великої кількості різноманітних досліджень розкриті нові закономірності патологічних змін в залежності від кількості алкоголю, що вживався та періоду алкоголізації, оскільки це є надзвичайно актуальними, як у плані діагностики та лікування хворих, так і в профілактичному аспекті, особливо при травматизмі. Серед методів лабораторної діагностики алкогольної інтоксикації одним з найдемонстративніших, особливо у випадках сполучення механічної травми з алкогольною інтоксикацією, є біохімічний аналіз крові, який відображає функціональний стан багатьох органів та систем та застосовується в усіх галузях медицини.

Метою дослідження була розробка комплексу критеріїв для оцінки впливу хронічної алкогольної інтоксикації на морфо-функціональний стан внутрішніх органів при механічній травмі у жінок за біохімічними показниками крові.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження є медичні картки стаціонарних та амбулаторних 24 хворих осіб на хронічну алкогольну хворобу, що зверталися по медичну допомогу в наркологічні диспансери, медичні картки стаціонарних та амбулаторних хворих 38 травмованих жінок, які звернулися до лікарняних закладів Донецької та Луганської областей. Використовували біохімічні методи дослідження: а) біохімічний аналіз крові: дослідження загального білку, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глюкози, холестерину, загального, прямого та непрямого білірубіна, альфа-амілази; б) судово-біохімічний аналіз крові, сечі на вміст алкоголю.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати дослідження. В ході проведених досліджень нами встановлено ряд нових даних, раніше не висвітлених в літературних джерелах. Визначено, що надалі перспективними стають комплексні методи оцінки стану людини, які базуються на врахуванні: анамнестичних даних, вивченні медичної документації, встановленні часу зловживання алкоголю та його кількості, а також врахуванні механізмів травми та обставин її отримання, досконального вивчення клінічних симптомів та результатів лабораторних методів досліджень, а також, в летальних випадках, врахування результатів секційного дослідження трупа.

В результаті наших досліджень встановлено, що найбільш вірогіднішими серед біохімічних показників для оцінки функціонального стану печінки, яка найбільш страждає під впливом хронічної алкогольної

інтоксикації, є аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний та прямий білірубін, які значно підвищувалися при зловживанні алкоголю. Патологію стану підшлункової залози вивчали за допомогою ферменту α -амілази, яка підвищувалася при алкогольних та травматичних ураженнях.

В ході проведеного дослідження нами встановлено, що біохімічні показники крові у жінок статистично значимо відрізняються між усіма досліджуваними групами ($p < 0,05$), де першу групу склали жінки, померлі при наявності в анамнезі хронічної алкогольної інтоксикації, другу – жінки, що загинули від механічної травми при наявності в анамнезі хронічної алкогольної інтоксикації, третю – жінки, що загинули від механічної травми. Порівняльний аналіз отриманих даних наведений в таблиці.

Таблиця – Біохімічні показники в групах обстежених осіб жіночої статі

Показники, одиниці вимірювання	Група № 1	Група № 2	Група № 3	Рівень значимості різниці (P) між групами
	Жіноча стать	Жіноча стать	Жіноча стать	
Загальний білок, г/л	70,05 $\pm$ 0,69 (63,0 – 79,0) Me = 70,0 (66,0 – 74,0)	70,41 $\pm$ 0,67 (63,0 – 79,0) Me = 70,0 (65,0 – 75,0)	69,95 $\pm$ 0,90 (60,0 – 85,0) Me = 70,0 (65,0 – 70,0)	P ₁₋₂ = 0,59 P ₁₋₃ = 0,92 P ₂₋₃ = 0,52
АлАТ, ммоль/л	9,45 $\pm$ 0,44 (4,50 – 14,0) Me = 9,0 (7,0 – 12,0)	7,39 $\pm$ 0,28* (4,50 – 12,0) Me = 7,0 (6,0 – 8,75)	0,57 $\pm$ 0,03 (0,20 – 0,80) Me = 0,60 (0,40 – 0,80)	P ₁₋₂ = 0,0005 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
АсАТ, ммоль/л	3,84 $\pm$ 0,21 (1,10 – 6,50) Me = 4,0 (3,0 – 4,50)	4,12 $\pm$ 0,19 (2,0 – 6,20) Me = 4,0 (3,0 – 5,0)	0,37 $\pm$ 0,02 (0,20 – 0,70) Me = 0,35 (0,30 – 0,45)	P ₁₋₂ = 0,37 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
Глюкоза, ммоль/л	4,38 $\pm$ 0,21 (1,60 – 6,50) Me = 4,80 (3,30 – 5,50)	4,0 $\pm$ 0,21 (1,40 – 6,20) Me = 3,75 (2,80 – 5,50)	4,83 $\pm$ 0,12 (3,30 – 5,50) Me = 4,75 (4,40 – 5,50)	P ₁₋₂ = 0,36 P ₁₋₃ = 0,35 P ₂₋₃ = 0,018
Холестерин, ммоль/л	7,7 $\pm$ 0,33 (2,80 – 10,40) Me = 8,0 (7,0 – 9,50)	6,73 $\pm$ 0,24* (2,60 – 9,20) Me = 7,0 (6,28 – 8,0)	5,12 $\pm$ 0,09 (4,60 – 6,40) Me = 4,95 (4,80 – 5,50)	P ₁₋₂ = 0,003 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
Білірубін загальний, мкмоль/л	21,39 $\pm$ 0,31 (18,0 – 25,0) Me = 22,0 (20,0 – 22,0)	20,75 $\pm$ 0,38 (15,0 – 25,0) Me = 22,0 (20,0 – 22,0)	10,18 $\pm$ 0,38 (8,0 – 20,0) Me = 10,0 (10,0 – 10,0)	P ₁₋₂ = 0,41 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
Білірубін прямий, мкмоль/л	14,54 $\pm$ 0,43 (8,0 – 20,0) Me = 14,0 (12,0 – 16,0)	13,45 $\pm$ 0,57 (8,0 – 22,0) Me = 15,0 (10,0 – 16,0)	4,63 $\pm$ 0,13 (2,0 – 5,0) Me = 5,0 (5,0 – 5,0)	P ₁₋₂ = 0,16 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
Білірубін непрямої, мкмоль/л	15,59 $\pm$ 0,66 (9,0 – 22,0) Me = 16,0 (12,0 – 18,0)	14,0 $\pm$ 0,52* (8,0 – 18,0) Me = 15,0 (10,0 – 17,0)	10,58 $\pm$ 0,45 (8,0 – 20,0) Me = 10,0 (10,0 – 10,0)	P ₁₋₂ = 0,008 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
α -амілаза крові г/л	43,05 $\pm$ 0,57 (32,0 – 56,0) Me = 45,0 (33,0 – 55,0)	43,8 $\pm$ 0,24 (17,0 – 61,0) Me = 44,0 (33,0 – 54,0)	34,95 $\pm$ 0,90 (24,0 – 38,0) Me = 35,0 (26,0 – 36,0)	P ₁₋₂ = 0,012 P ₁₋₃ = 0,34 P ₂₋₃ = 0,35

Кількість загального білку в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $70,05 \pm 0,69$ г/л (медіана дорівнює 70,0), що статистично значимо не відрізняється від кількості загального білку в другій групі досліджуваних у жінок, загинувших від травм та хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, та третій групі у жінок, загинувших від травм при відсутності хронічної алкогольної інтоксикації, та відповідно складає, в середньому, $70,41 \pm 0,67$ г/л та $69,95 \pm 0,90$ г/л (медіана дорівнює 70,0).

Рівень значимості різниць складає: $P_{1-2} = 0,59$, $P_{1-3} = 0,92$, $P_{2-3} = 0,52$. Рівень аланінамінотрансферази в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $9,45 \pm 0,44$ ммоль/л (медіана дорівнює 9,0), що статистично значимо вище ніж у другій групі $7,39 \pm 0,28$ ммоль/л (медіана дорівнює 7,0), та третій групі, де вміст аланінамінотрансферази складає, в середньому, $0,57 \pm 0,03$ ммоль/л (медіана дорівнює 0,60), ($P_{1-2} = 0,0005$, P_{2-3} та $P_{1-3} < 0,0001$).

Вміст аспартатамінотрансферази в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $3,84 \pm 0,21$ ммоль/л (медіана дорівнює 4,0), що статистично незначно нижче ніж у другій групі, в якій кількість аспартатамінотрансферази складає, в середньому, $4,12 \pm 0,19$ ммоль/л (медіана дорівнює 4,0), та статично незначно вище, ніж третій групі, де вміст аспартатамінотрансферази складає, в середньому, $0,37 \pm 0,02$ ммоль/л (медіана дорівнює 0,35), при цьому рівень значимості різниць наступний: (P_{1-2} дорівнює 0,37, P_{2-3} та $P_{1-3} < 0,0001$).

Кількість глюкози в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $4,38 \pm 0,21$ ммоль/л (медіана дорівнює 4,80), що статистично значимо не відрізняється від кількості глюкози в третій групі у жінок, загинувших від травм при відсутності хронічної алкогольної інтоксикації, та відповідно складає, в середньому, $4,83 \pm 0,12$ ммоль/л (медіана дорівнює 4,75) та статистично значимо вище ніж у другій групі досліджуваних у жінок, загинувших від травм та хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, де вміст глюкози складає, в середньому, $4,0 \pm 0,21$ ммоль/л (медіана дорівнює 3,75). Рівень значимості різниць наступний: $P_{1-2} = 0,36$, $P_{1-3} = 0,35$, $P_{2-3} = 0,018$.

Рівень холестерину в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $7,7 \pm 0,33$ ммоль/л (медіана дорівнює 8,0), що статистично значимо вище ніж у другій групі, в якій вміст холестерину, в середньому, дорівнює $6,73 \pm 0,24$ ммоль/л (медіана дорівнює 7,0), та третій групі, де вміст холестерину складає, в середньому, $5,12 \pm 0,09$ ммоль/л (медіана дорівнює 4,95). Рівень

значимості різниць наступний: $P_{1-2} = 0,003$, P_{1-3} та $P_{2-3} < 0,0001$.

Вміст загального білірубину в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $21,39 \pm 0,31$ мкмоль/л (медіана дорівнює 22,0), що статистично незначно вище ніж у другій групі, в якій кількість загального білірубину складає, в середньому, $20,75 \pm 0,38$ мкмоль/л (медіана дорівнює 22,0), та статично значимо вище, ніж третій групі, де вміст загального білірубину складає, в середньому, $10,18 \pm 0,38$ мкмоль/л (медіана дорівнює 10,0), при цьому рівень значимості різниць наступний: P_{1-2} дорівнює 0,41, P_{2-3} та $P_{1-3} < 0,0001$.

Вміст прямого білірубину в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $14,54 \pm 0,43$ мкмоль/л (медіана дорівнює 14,0), що статистично незначно вище ніж у другій групі, в якій кількість прямого білірубину складає, в середньому, $13,45 \pm 0,57$ мкмоль/л (медіана дорівнює 15,0), та статично значимо вище, ніж третій групі, де вміст прямого білірубину складає, в середньому, $4,63 \pm 0,13$ мкмоль/л (медіана дорівнює 5,0), при цьому рівень значимості різниць наступний: P_{1-2} дорівнює 0,16, P_{2-3} та $P_{1-3} < 0,0001$.

Кількість непрямого білірубину в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $15,59 \pm 0,66$ мкмоль/л (медіана дорівнює 16,0), що статистично незначно вище ніж у другій групі, в якій кількість непрямого білірубину складає, в середньому, $14,0 \pm 0,52$ мкмоль/л (медіана дорівнює 15,0), та статично значимо вище, ніж третій групі, де вміст непрямого білірубину складає, в середньому, $10,58 \pm 0,45$ мкмоль/л (медіана дорівнює 10,0), при цьому рівень значимості різниць наступний: P_{1-2} дорівнює 0,008, P_{2-3} та $P_{1-3} < 0,0001$.

Кількість α -амілази крові в першій групі досліджуваних у жінок, хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, складає, в середньому, $43,05 \pm 0,57$ ммоль/л (медіана дорівнює 45,0), що статистично значимо вище кількості α -амілази крові в третій групі у жінок, загинувших від травм при відсутності хронічної алкогольної інтоксикації, та відповідно складає, в середньому, $34,95 \pm 0,90$ г/л (медіана дорівнює 35) та статистично значимо не відрізняється від показників у другій групі досліджуваних жінок, загинувших від травм та хворих на хронічну алкогольну інтоксикацію, де вміст α -амілази крові складає, в середньому, $43,8 \pm 0,24$ г/л (медіана дорівнює 47). Рівень значимості різниць наступний: $P_{1-2} = 0,012$, $P_{1-3} = 0,34$, $P_{2-3} = 0,35$.

Висновки. Таким чином, в результаті проведеного нами дослідження встановлено, що найбільш статистично значимими відмінностями характеризуються показники АлАТ, АсАТ, загального та

прямого білірубину, які значно вище як, у жінок з хронічною алкогольною інтоксикацією, так і у жінок, яку отримали механічну травму на фоні алкогольної інтоксикації, ніж у травмованих жінок, які не вживали алкогольні напої.

Перспективи подальших досліджень. В зв'язку з постійним підвищенням травматизму, осо-

бливо у випадках сполучення механічної травми з алкогольною інтоксикацією, перспективними залишаються пошуки найдемонстративніших сучасних методів дослідження для діагностики наявності алкоголю та відображення його впливу на функціональний стан людини.

References

1. Denisyuk YaS. Sychasni look at the problem of alcoholic swallows of the liver (etiology, pathogenetic mehanizmi, klinichni evidivi, principle of diagnostics). *Hepatology*. 2009; 4: 4-15. [Ukrainian].
2. Permyakov AV, Viter VI. *Pathomorphology and tanatogenesis of alcohol intoxication*. Izhevsk; Expertise, 2002. 91 p. [Russian].
3. Correale M, Laonigro I, Altomare E, Di Biase M. Alcohol-induced cardiac disease. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2009 Jan; 10 (1): 18-27. PMID: 19292016.
4. Stahre M, Roeber J, Kanny D, Brewer RD, Zhang X. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Prev. Chronic Dis*. 2014; 11: E109. PMID: 24967831. PMCID: PMC4075492. DOI: 10.5888/pcd11.130293.
5. World Health Organization(2011) Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: WHO Press Library, 2011, 286 p.

УДК 616–001:616.15+613.81]–074/–076

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ТРАВМИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бабкина О. П., Шевченко Л. А., Матюхин Д. О.

Резюме. Выявлено, что наиболее статистически значимыми различиями характеризуются показатели АлАТ, АсАТ, общего и прямого билирубина, которые значительно выше, как у женщин с хронической алкогольной интоксикацией, так у женщин, которые получили травму на фоне алкогольной интоксикации в сравнении с травмированными женщинами, которые не употребляют алкогольные напитки.

Исследовательскими материалами являются медицинские записи и пациенты с амбулаторными пациентами. 24 пациента с хроническим алкоголизмом, которые обратились за помощью в региональную клинику по лечению наркозависимости, медицинские журналы пациентов и амбулаторные больные получили 38 человек, которые обратились в больницу. Используемые биохимические методы: а) химия крови: исследование общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, холестерина, общего, прямого и непрямого билирубина, альфа-амилазы, б) химии судебной крови, мочи для содержания алкоголя.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, диагностика, механическая травма, повреждения, биохимические показатели.

UDC 616–001:616.15+613.81]–074/–076

The Characteristics of Blood Biochemical Parameters of Women Injured in the Presence and Absence of Chronic Alcohol Intoxication

Babkina E. P., Shevchenko L. A., Matiukhin D. O.

Abstract. Despite the large number of studies that examine the impact of chronic alcohol intoxication on the morphological and functional status of internal organs with mechanical trauma, including trauma of the abdomen, systematically, there have not been conducted any research with the use of a complex of modern laboratory studies.

The purpose of the study was to develop a set of criteria to evaluate the effects of chronic alcohol intoxication on the morpho-functional state of the internal organs (liver and pancreas) in women with mechanical trauma biochemical blood indices.

Material and methods. Research materials are medical records and patient ambulatory persons of 24 patients with chronic alcoholism, who appealed for help to the regional drug treatment clinic, patient medical records and outpatient injured 38 people who applied to hospital. We used biochemical methods: a) blood chemistry: study of total protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, cholesterol, total, direct and indirect bilirubin, alpha -amylase, b) forensic blood chemistry, urine for alcohol content.

Results and discussion. As a result, our research has established that the most likely among the best biochemical indicators to assess the functional state of the liver, which suffers the most under the influence of chronic alcohol intoxication was alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, total and direct bilirubin, which significantly raised during abuse of alcohol. Pathology of the pancreas state studied by the enzyme α -amylase rose in alcoholic and traumatic injuries. During the study we found that the biochemical parameters of blood in women statistically significantly different between all study groups ($p < 0.05$). The first group consisted of women who died nonviolently and had the history of chronic alcohol intoxication; the second group consisted of women who died from mechanical injury with histories of chronic alcohol intoxication; the third comprised women who died from mechanical injury. The level of total protein in the first group studied women with chronic alcohol intoxication. It was on average 70.05 ± 0.69 g/l (median, 70.0), which was not statistically different from the amount of total protein in the second studied group of women who died from injuries and patients with chronic alcohol intoxication. The third group of women died from injuries in the absence of chronic alcohol intoxication, and accordingly was on average, 70.41 ± 0.67 g/l and 69.95 ± 0.90 g/l (median 70.0). Significant differences were $P1-2 = 0.59$, $P1-3 = 0.92$, $P2-3 = 0.52$. The level of alanine aminotransferase in the first group was studied in women with chronic alcohol intoxication. It was on average 9.45 ± 0.44 mmol / l (median 9.0), which was statistically significantly higher than in the second group 7.39 ± 0.28 mmol / L (median, 7.0). The third group where the content of alanine aminotransferase was on average 0.57 ± 0.03 mmol / L (median, 0.60), ($P1-2 = 0.0005$, $P2-3$ and $P1-3 < 0.0001$). The content of aspartate aminotransferase in the first group studied in women with chronic alcohol intoxication was on average 3.84 ± 0.21 mmol / l (median 4.0) which was statistically insignificant lower than in the second group where the number of aspartate aminotransferase was on average 4.12 ± 0.19 mmol / l (median 4.0) and statistically insignificant higher than the third group, where the content of aspartate aminotransferase was on average 0.37 ± 0.02 mmol / l (median, 0.35), with a significance level of differences were as follows: $P1-2$ was 0.37, $P2-3$ and $P1-3 < 0.0001$. The amount of glucose in the first group was studied in women with chronic alcohol intoxication. It was on average 4.38 ± 0.21 mmol / L (median, 4.80), which was not statistically different from the amount of glucose in the third group of women who died from injuries in the absence of chronic alcohol intoxication. The amount of glucose in the third group was on average 4.83 ± 0.12 mmol / L (median 4.75) and statistically significantly higher than in the second group of women who died from injuries and patients with chronic alcohol intoxication where the glucose concentration was on average 4.0 ± 0.21 mmol / L (median 3.75). Significant differences were as follows: $P1-2 = 0.36$, $P1-3 = 0.35$, $R2 = 0.018$. Cholesterol level in the first group of women with chronic alcohol intoxication was on average 7.7 ± 0.33 mmol / l (median 8.0), which was statistically significantly higher than in the second group. The content of cholesterol in the second group was equal to 6.73 ± 0.24 mmol / l (median 7.0). The third group had cholesterol level on average 5.12 ± 0.09 mmol / l (median 4.95). Significant differences were as follows: $P1-2 = 0.003$, $P1-3$ and $P2-3 < 0.0001$. The content of total bilirubin in the first group of women with chronic alcohol intoxication was on average 21.39 ± 0.31 mmol / l (median 22.0) , which is statistically insignificant higher than in the second group in which the number of total bilirubin was on average 20.75 ± 0.38 mmol / l (median 22.0) and statistically significantly higher than the third group, where the content of total bilirubin was on average 10.18 ± 0.38 mmol / l (median 10). The significance level of differences was as follows: $P1-2$ is 0.41, $P2-3$ and $P1-3 < 0.0001$. The content of direct bilirubin in the first group of women with chronic alcohol intoxication was on average 14.54 ± 0.43 mmol / l (median 14.0), which is statistically insignificant higher than in the second group. The amount of direct bilirubin was on average 13.45 ± 0.57 mmol / l (median 15.0) and statically significantly higher than in the third group. Here the content of direct bilirubin was on average 4.63 ± 0.13 mmol / l (median 5.0). The significance level of differences was as follows: $P1-2$ is 0.16, $P2-3$ and $P1-3 < 0.0001$. The content of indirect bilirubin in the first group of women with chronic alcohol intoxication was on average 15.59 ± 0.66 mmol / l (median 16.0), which was statistically insignificant higher than in the second group. The content of indirect bilirubin was on average 14.0 ± 0.52 mmol / l (median 15.0) and statistically significantly higher than the third group. The third group women had on average 10.58 ± 0.45 mmol / L (median, 10.0) of indirect bilirubin. The significance level of differences was as follows: $P1-2$ is 0.008 , $P2-3$ and $P1-3 < 0.0001$. α - amylase concentration in the first group of women with chronic alcohol intoxication was on average 43.05 ± 0.57 mmol / l (median 45.0). This is statistically significantly higher than α - amylase concentration in the third group of women who died from injuries in the absence of chronic alcohol intoxication. It was on average 34.95 ± 0.90 g / l (median 35) and not statistically different from those in the second group of women who died from injuries. Patients with chronic alcohol intoxication had average α - amylase level of 43.8 ± 0.24 g / l (median 47). Significant differences were as follows: $P1-2 = 0.012$, $P1-3 = 0.34$, $R2-3 = 0.35$.

Conclusions. The obtained results showed that the most statistically significant differences were characterized by values of ALT, AST, total and direct bilirubin which were significantly higher than in women with chronic alcohol intoxication, women who received mechanical injury in the state of alcohol intoxication than injured women who were drunk.

Keywords: alcohol intoxication, diagnostics, mechanical trauma, damage, biochemical indices.

Стаття надійшла 26.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.013

УДК 616.314.17-018-008.8:616.379-008.64-092.9

Германчук С. М.

МОРФОБІОХІМІЧНІ ЗМІНИ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Україна

dr.hermanschuk@kmu.edu.ua

Захворювання на цукровий діабет посідає одне з провідних положень в світі. Діабет спричиняє порушення обміну всіх видів речовин і, зокрема, призводить до ураження тканин пародонта. Висока частота уражень органів порожнини рота при цукровому діабеті обумовлена змінами мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, зниженням місцевих імунних реакцій, що призводить до зниження витривалості пародонта.

Метою даного дослідження стало вивчення патогенетичної залежності між морфологічними змінами в альвеолярному відростку і змінами кальцій-фосфорного обміну при експериментальному цукровому діабеті.

Результати. При цукровому діабеті можна бачити комплексні зміни тканинного метаболізму, які морфологічно проявляються в основному розвитком діабетичних мікро- та макроангіопатій. Морфологічні зміни в кістковій тканині полягають в зменшенні кількості остеоцитів і збільшенні кількості макрофагів та остеокластів. При проведенні порівняльного аналізу отриманих біохімічних показників сироватки крові щурів встановлено, що на різних стадіях модельованого цукрового діабету підвищується активність загальної і кісткової лужної фосфатази і збільшується кількість кальцію і фосфору.

Виснаження адаптивних сил пародонту при цукровому діабеті, мабуть, посилюється під впливом трьох основних патогенетичних ланок: гіаліноз, амілоїдоз і глікозилювання білків на тлі порушення кальцій-фосфорного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет, пародонт, кісткова тканина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведено в рамках НДР кафедри ортопедичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика «Сучасні методи реабілітації стоматологічних хворих із застосуванням ортопедичних конструкцій» (№ держ. реєстрації 0117 U002587) та кафедри ортопедичної стома-

тології та ортодонції ПВНЗ «Київський медичний університет» «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтичного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату» (№ держ. реєстрації 0206U011147).

Вступ. Захворювання на цукровий діабет (ЦД) займає одне з провідних положень в світі. Оскільки дана хвороба є наслідком дефіциту інсуліну та тягне за собою порушення обміну всіх видів речовин, це призводить до ураження різних органів та систем, і в першу чергу, судинного русла. Ураження судин дрібного калібру виникає швидше та частіше, ніж великих. Саме тому стан тканин пародонта є показником перших змін під час порушень регуляції метаболічних процесів з боку ендокринної системи [23].

У хворих на ЦД протягом короткого часу відбувається поглиблення морфологічних змін артерій і капілярів, а також прогресування метаболічних і структурних порушень в епітелії ясен [4].

За спостереженнями багатьох авторів, у хворих на ЦД майже завжди наявна стоматологічна патологія, зумовлена саме цим захворюванням [11, 17, 18]. Висока частота уражень органів порожнини рота (до 90%) при ЦД обумовлена змінами мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, зниженням місцевих імунних реакцій, що призводить до зниження витривалості пародонту, при цьому звичайне жувальне навантаження стає для опорних зубів травматичним. У той же час у хворих з пародонтитом в 10% випадків виявляється ЦД [9]. При цьому 36% лікарів вважають, що і стоматологічна патологія погіршує перебіг ЦД, наголошуючи на існуванні двонаправленого зв'язку між захворюваннями [13]. Так, на думку Т. Dunning (2009), зважаючи на поліморфність популяції хворих на ЦД залежно від тривалості захворювання, показовою є вибірка хворих з давністю захворювання 3–8 років, коли патогенна дія діабету вже встигає проявитися, але ще не обтяжена наявністю стимульованих діабетом численних соматичних захворювань. Автор

нагадує, що пародонтит вважають «шостим» діабетичним ускладненням, захворювання сприяє прогресуванню порушеної толерантності до глюкози і до гіперглікемії у пацієнтів з діагностованим ЦД [5].

Зміни тканин пародонту при наявності ЦД вважають локальним проявом діабетичної мікроангіопатії. У випадку ендокринних порушень мікроангіопатії є наслідком гіалінозу судин [21]. Стінки судин зазнають клітинних змін та змін власне волокнистої структури з наступним просяканням білками плазми. Так, під час порушення вуглеводного обміну в організмі бета-ліпопротеїди виводяться через мікроциркуляторне русло та осідають на судинах. При ЦД утворюється власне ліпогіалін [16]. При імуногістохімічному дослідженні в ньому виявляють фібрин, білки плазми, імуноглобуліни, ліпіди [6]. Гіалін накопичується в субендотеліальному просторі, руйнуючи базальну мембрану, судинна оболонка потоншується та відбувається звуження просвіту судини [8].

За висновками R. G. Nelson (2008), ЦД пов'язаний з усіма основними елементами етіології та патогенезу захворювань пародонту, включаючи бактеріальну інвазію, захисні властивості організму, репаративні процеси в тканинах, кровообіг і метаболізм у них [15]. До основних механізмів асоційованих з діабетом уражень пародонту автори відносять [7, 10, 14, 18]:

- *Васкулярні розлади.* Збільшення товщини базальної мембрани мікросудин пародонту, їх облітерація ведуть до ішемії пародонтальних тканин з порушенням репаративних і захисних механізмів;
- *Мікробіологічні розлади.* Діабет призводить до збільшення об'єму зубних бляшок і каменів. Патогенна мікрофлора бляшок при ЦД не відрізняється від мікрофлори хворих без діабету, проте бактеріальна колонізація та інвазія посилюються. Висока концентрація глюкози в ясенній рідині і слині (від 0,44 до 6,33 мг глюкози на 100 мл слини, при нормі від 0,24 до 3,33 мг) сприяє розмноженню мікрофлори, швидкому утворенню зубного каменю;
- *Порушення метаболізму колагену.* Синтез колагену при ЦД пригнічений, а його розпад під впливом колагеназ посилений. Пригнічені ріст і проліферація фібробластів, утворення ними матриксу сполучної і кісткової тканин, що приводить до порушення нормальних репаративних процесів і сприяє дегенеративним змінам [7, 10, 14, 18].

Отже, пародонтит в осіб з ЦД характеризується порушеннями мікроциркуляторного русла, деструкцією кісткової тканини зубощелепної системи і безпосередньо залежить від тяжкості хвороби і віку. ЦД є не лише чинником ризику розвитку захворю-

вань пародонту, їх подальшого прогресування, але й посилюється за наявності запальних процесів в тканинах пародонтального комплексу [24].

Для визначення найбільш раціональної конструкції для ортопедичного стоматологічного лікування пацієнтів з ЦД актуальним є вивчення клінічних особливостей тканин порожнини рота за розвитку діабетичної пародонтопатії. Як було показано, майже в 100% випадків у хворих на ЦД спостерігаються запальні захворювання пародонту різного ступеня тяжкості, які відрізняються вираженою клінічною картиною, агресивним перебігом, стійкістю до традиційних методів лікування і профілактики [1, 12, 19]. Для таких пацієнтів характерні подовжені строки загоєння ран після видалення зубів та виконання інших хірургічних втручань, особливо погіршуються процеси регенерації тканин [3, 22].

Крім того, можливі й інші механізми асоційованих з ЦД уражень пародонту, які досі остаточно не з'ясовані. Водночас, вже не викликає сумніву, що ендокринний дисбаланс може вважатися істотним і самостійним чинником ризику розвитку захворювань пародонту [2].

Мета дослідження. Дослідити патогенетичну залежність між морфологічними змінами у альвеолярному відростку і змінами кальцій-фосфорного обміну при експериментальному цукровому діабеті.

Матеріали і методи дослідження. Експеримент проводили на білих лабораторних безпородних щурах масою більше 180 г. У тварин дослідної групи, що налічувала 18 особин, моделювали ЦД. Для відтворення моделі діабету тваринам внутрішньочеревно одноразово вводили стрептозотоцин у дозі 60 мг/кг маси тіла, розведений у 10Мм цитратному буферному розчині (рН 4,5). Потім тварин витримували до розвитку діабету, контролювали рівень глюкози у крові за допомогою глюкометра OnCallPlus виробництва ACON Laboratories, Inc, USA. Щурів контрольної групи (18 тварин) утримували за стандартних умов. По шість тварин з дослідної та контрольної груп забивали через 30, 60 і 90 діб після початку експерименту.

Матеріалом досліджень були нижні щелепи, які отримували під час забою тварин контрольної і дослідної груп. Досліджувані зразки тканин фіксували у нейтральному формаліні (рН 7,4), для зберігання максимального прижиттєвого стану, 18 год. Після фіксації проводили декальцинацію у 17%-му розчині ЕДТА, рН 7,4. Після фіксації та декальцинації виготовляли парафінові зрізи 3–5 мкм завтовшки за методом Сант-Марі, депарафінізували за стандартною методикою з подальшим промиванням у PBS (рН 7,4) та забарвленням гематоксилін-еозином.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

При визначення кількості остеоцитів та остеокластів, проводився підрахунок в п'яти полях зору одного зразка і вираховувалось середнє значення.

Дослідження сироватки крові щурів проводилось за стандартними методиками визначення кальцію, фосфору, загальної та кісткової лужної фосфатази.

Статистична обробка проводилась у програмі «Статистика 8.0» Достовірність результатів оцінювалась за критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень. Проводячи порівняльну характеристику тканин пародонту в нормі та при діабетичній пародонтопатії, видно суттєві зміни, а саме: відбувається переважання процесів демінералізації над ремінералізацією, що в подальшому викликає лакунарну резорбцію.

На **рисунку 1а** видно фрагменти губчастої кісткової тканини. Краї трабекул рівні. Розташування ліній склеювання, кісткових пластин та остеоцитарних лакун правильне, синхронне.

На 30-у добу стрептозотоцинового діабету лакуни (остеоцитарні) позбавлені остеоцитів, в окремих з них виявляються різко апоптозовані клітини з гіперхромними пікнотичними ядрами. На окремих ділянках препарату у міжтрабекулярних просторах – залишки гемопоетичної тканини (**рис. 1б**).

Зразки на 60-у добу стрептозотоцинового діабету представлені губчастою кістковою тканиною (**рис. 1в**). Простір між кістковими балками вивпунений аморфною еозинофільною речовиною з поодинокими лейкоцитами та еритроцитами у ній (**рис. 1г**). Кісткові трабекули частково фрагментовані (що може бути пов'язане з приготуванням препаратів). Краї трабекул мають різко виражені ознаки остеокластичної лакунарної резорбції – у вигляді узур, зубів, шпик, що надає їм гофрованого вигляду. Остеоцитарні порожнини мають варіабельні розміри за рахунок мозаїчного остеоцитарного остеолізу.

У чіпсах кісткової тканини на 90-у добу стрептозотоцинового діабету виявлено виражені ознаки резорбтивних змін (**рис. 1д**): явища остеокластичної резорбції з формуванням по периферії трабекул остеокластичних («гаушипових») лакун за умови відсутності виявлення на препараті остеобластів; періостеоцитарну резорбцію зі збільшенням об'єму остеоцитарних лакун; періканалікулярний остеоліз з розширенням просвітів Гаверсових каналів; «дисоційовану» форму резорбції кісткової

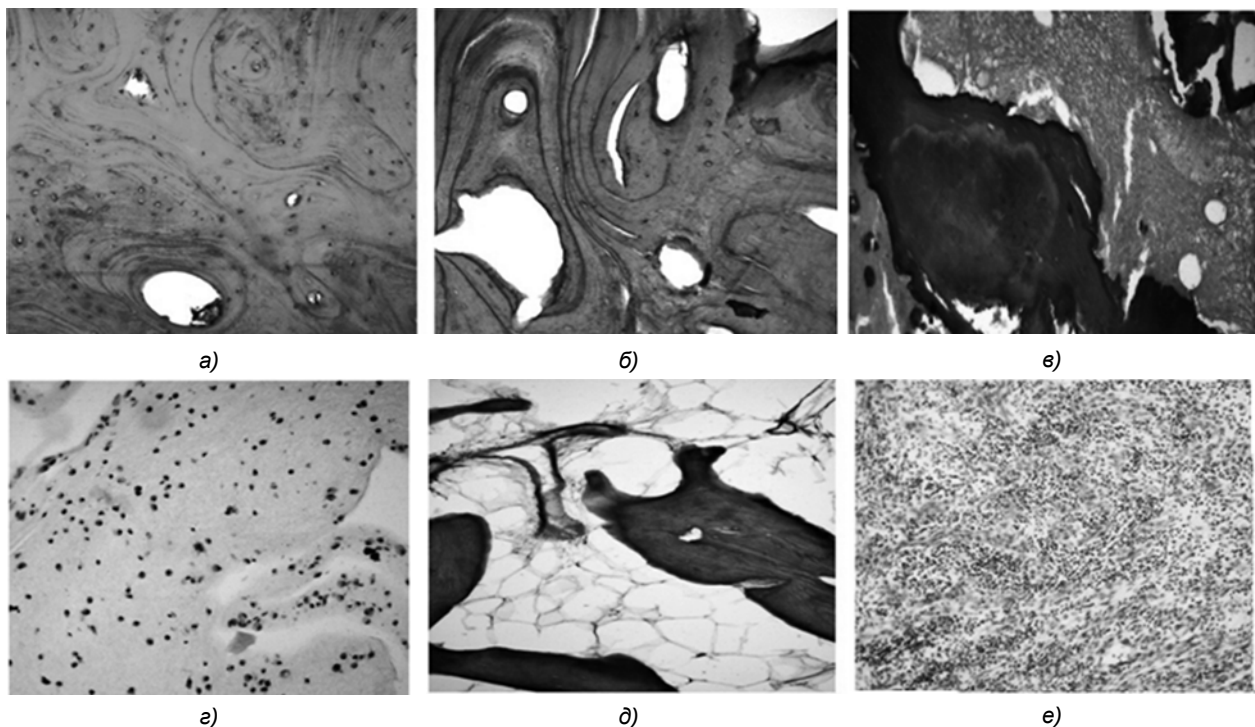


Рис. 1. Зміни у альвеолярному відростку при модельованому цукровому діабеті. Забарвлення гематоксилін-еозин:

а) тканини пародонту контрольної групи щурів. х 200; б) 30-а доба діабету. х 400; в) 60-а доба діабету. х 400; г) 60-а доба діабету. х 200; д) 90-а доба діабету. х 400; е) 90-а доба діабету. х 100

тканини з розшаровуванням тканини на окремі фрагменти. У зоні периферійно розташованих кісткових пластинок більшість остеоцитарних лакун виповнені пікнотичним інфільтратом без чітких меж, хоча зустрічаються і ділянки кісткової тканини (рис. 1е).

В основі діабетичної мікроангіопатії лежать процеси плазморагії. Вони зводяться до первинного плазматичного пошкодження базальної мембрани мікроциркуляторного русла, а потім викликають склероз і гіаліноз стінок судин. На 30-й день досліджу при морфологічному дослідженні кісткової тканини альвеолярного відростка відзначені хронічне продуктивне запалення, розвиток макрофагальної інфільтрації та виникнення мікроангіопатії (рис. 2в, 2г). На 60-й день гіалін накопичується в субендотеліальному просторі, руйнуючи базальну мембрану, судинна оболонка потоншується та відбувається звуження просвіту судини. Присутній періцелюлярний, періваскулярний набряк та відкладення власне ліпогіаліну, який містить ліпіди і бета-ліпопротеїди, що під час порушення вуглеводного обміну в організмі виводяться через мікроциркуляторне русло та осідають на судинах (рис. 2д). На 90-ту добу діабету відзначалося значне накопичення ліпогіаліну у періцелюлярному

просторі і, як наслідок, утворення мікротромбів у просвіті судин (рис. 2е).

Однією з головних морфологічних змін у кістковій тканині було зменшення кількості остеоцитів та збільшення кількості макрофагів і остеокластів. Зміни клітинного складу альвеолярного відростка при діабеті на 30-у добу були статистично не значимі. На 60-й та 90-й дні дослідження відбулось статистично значне зменшення кількості остеоцитів та збільшення кількості остеокластів (табл. 1).

Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів наведені в табл. 2.

Таблиця 1 – Клітинний склад альвеолярного відростка на моделі стрептозотоцинового цукрового діабету

		30 доба	60 доба	90 доба
Кількість остеокластів	К	$2,0 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$
	Е	$2,0 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,1^*$	$3,1 \pm 0,4^*$
Кількість остеоцитів	К	$31,5 \pm 5,0$	$28,3 \pm 2,7$	$24,7 \pm 6,8$
	Е	$27,9 \pm 3,2$	$21 \pm 2,6^*$	$19 \pm 3,2^*$

Примітка: * вірогідні зміни порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

При аналізі отриманих результатів біохімічних досліджень сироватки крові щурів з'ясовано, при

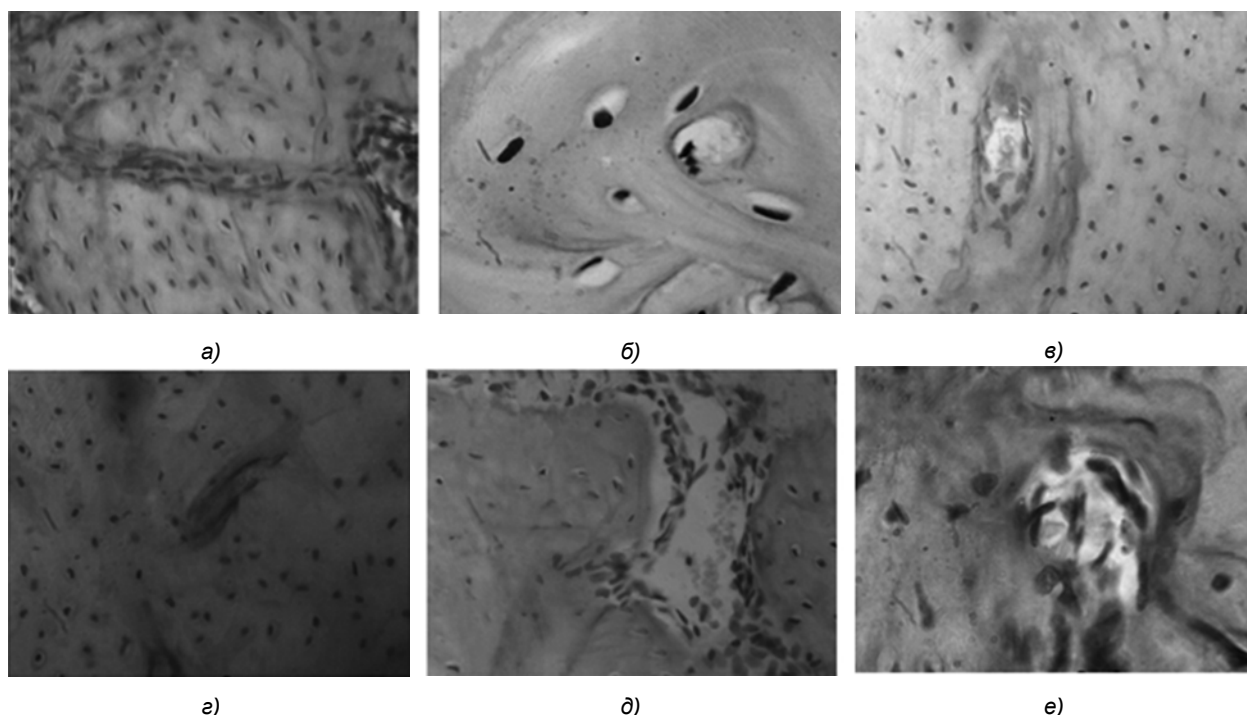


Рис. 2. Зміни у судинному руслі альвеолярного відростка при модельованому цукровому діабеті. Забарвлення гематоксилін-еозин:

а) судини кісткової тканини контрольної групи щурів. $\times 200$; б) судини кісткової тканини контрольної групи щурів. $\times 400$; в), г) 30-а доба діабету. $\times 200$; д) – 60-а доба діабету. $\times 400$; е) 90-а доба модельованого діабету. $\times 400$

експериментальному ЦД змінюється активність загальної та кісткової лужної фосфатази, вміст кальцію та фосфору. Збільшення активності загальної лужної фосфатази свідчить про наявність біохімічних змін у кістковій тканині. Остеомаляція та пов'язані з нею патоморфологічні зміни у кістковій тканині підвищують активність лужної фосфатази.

Вірогідне збільшення активності загальної лужної фосфатази свідчить про наявність остеокластичної резорбції або, навпаки, явищ початкового десмального остеогенезу зі сформованою грубоволокнистою кістковою тканиною.

Активність кісткової лужної фосфатази пов'язана з активністю остеобластів і свідчить про активність регенеративних процесів. Зменшення кількості кісткової лужної фосфатази на 90-ту добу в порівнянні з 30-ю добою свідчить про зменшення активності процесів регенерації.

Підвищення рівнів кальцію і фосфору на 90-ту добу свідчить про резорбцію кісткової тканини, що підтверджено морфологічними дослідженнями.

Очевидно, всі ці обставини сприяють більш важкому перебігу пародонтопатії та, як наслідок, виснаженню резервних сил тканин пародонта. Основні ланки патогенезу наведені на **рис. 3**.

Висновки. При дослідженні альвеолярного відростка при модельованому цукровому діабеті виявлені зміни, що свідчать про резорбцію кісткової тканини.

Таблиця 2 – Біохімічні показники сироватки крові щурів на моделі стрептозотоцинового цукрового діабету

Показники		30 доба	60 доба	90 доба
n		6	5	6
Лужна фосфатаза (загальна) (МО/л)	K	223,2 ± 20,6	236,9 ± 16,8	229,2 ± 23,0
	E	392,3 ± 42,1 *	323,8 ± 23,8 *	304,9 ± 20,1 *
Лужна фосфатаза (кісткова) (МО/л)	K	158,3 ± 29,3	128,3 ± 22,3	134,8 ± 6,3
	E	297,2 ± 29,8 *	209,7 ± 32,1	207,5 ± 17,1 *
Кальцій (мг/дл)	K	14,22 ± 1,27	12,16 ± 0,15	11,69 ± 0,17
	E	10,5 ± 0,93 *	12,33 ± 0,56	13,47 ± 0,4 *
Фосфор (мг/дл)	K	11,0 ± 0,43	9,17 ± 0,38	10,12 ± 0,45
	E	10,67 ± 0,52	13,78 ± 1,42 *	12,96 ± 1,03 *

Примітка: * вірогідні зміни порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).



Рис. 3. Основні ланки впливу вторинної гіперглікемії на кісткову тканину альвеолярного відростка

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших досліджень полягає в подальшому поглибленому вивченні захворювань тканин пародонта на фоні цукрового діабету і пошуку шляхів медикаментозної підтримки.

References

- Altamash M, Arledal S, Klinge B, Engström PE. Pre-diabetes and diabetes: Medical risk factors and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand*. 2013 Nov; 71 (6): 1625-31. doi: 10.3109/00016357.2013.788207.
- Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes – Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Sep 1; 16 (6): e722-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.17032>.
- Buysschaert M, Tshongo Muhindo C, Alexopoulou O, Rahelic D, Reychler H, Preumont V. Oral hygiene behaviours and tooth-loss assessment in patients with diabetes: A report from a diabetology centre in Belgium. *Diabetes Metab*. 2017 Jun; 43 (3): 272-4. doi: 10.1016/j.diabet.2016.08.003.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JOEW, Gonsalves WC. (2010). Oral Manifestations of Systemic Disease. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 1; 82 (11): 1381-8. PMID: 21121523.
- Dunning T. Periodontal disease – the overlooked diabetes complication. *Nephrol Nurs J*. 2009 Sep-Oct; 36 (5): 489-95. PMID: 19856810.

6. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology*. 2003; 31: 135-66. PMID: 12657000. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03109.x>.
7. Glascoe A, Brown R, Robinson G, Hailu K. Periodontics and Oral-Systemic Relationships: Diabetes. *J Calif Dent Assoc*. 2016 Jan; 44 (1): 29-34. PMID: 26897902.
8. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007; 262: 157-72. PMID: 17645584. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x.
9. Katagiri S, Izumi Y. Diabetes and oral disease. *Clin Calcium*. 2012 Jan; 22 (1): 49-55. doi: CliCa12014955.
10. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. *Curr Diabetes Rev*. 2011 Nov; 7 (6): 433-9. PMID: 22091748. <https://doi.org/10.2174/157339911797579205>.
11. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2008 Oct; 139 Suppl: 19S-24S. PMID: 18809650. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0363>.
12. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent*. 2008 Sep; 29 (7): 402-8, 410, 412-3. PMID: 18795634. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f824b7>.
13. Mirza BA, Syed A, Izhar F, Ali Khan A. Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: review of evidence. *J Pak Med Assoc*. 2010 Sep; 60 (9): 766-8. PMID: 21381588.
14. Mochalov YuO, Pushkarov AO. Suchasni poglyady na mekhanizmy urazhennya tkanyin parodonta pry tsukrovomu diabeti. *Molodyy vchenyy*. 2015; 8 (Ch 2): 135-8. [Ukrainian].
15. Nelson RG. Periodontal disease and diabetes. *Oral Dis*. 2008 Apr; 14 (3): 204-5. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01443.x.
16. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009; 54 Suppl 1: S2-10. PMID: 19737265. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01139.x.
17. Perrino MA. Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship. *N Y State Dent J*. 2007 Aug-Sep; 73 (5): 38-41. PMID: 17969478.
18. Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *J Dent*. 2009 Aug; 37 (8): S575-7. doi: 10.1016/j.jdent.2009.05.019.
19. Santacroce L, Carlaio RG, Bottalico L. Does it make sense that diabetes is reciprocally associated with periodontal disease? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 Mar; 10 (1): 57-70. PMID: 20001897. <https://doi.org/10.2174/187153010790827975>.
20. Skamagas M, Breen TL, LeRoith D. Update on diabetes mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral Dis*. 2008 Mar; 14 (2): 105-14. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01425.x.
21. Stanko P, Izakovicova Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomedical Papers*. 2014; 2: 5-7. PMID: 24509898. DOI: 10.5507/bp.2014.005.
22. Trentin MS, Verardi G, De C Ferreira M, De Carli JP, Da Silva SO, Lima IF, Paranhos LR. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Feb 1; 18 (2): 107-11. PMID: 28174362. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1999>.
23. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Intrnet]. World Health Organization. [Fact sheet Updated October 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
24. Yshanova MK, Gaybullaev EA, Ryzaev EA, Akhrorkhuzhaev OM, Kakhkharova D.Zh, y dr. Vlyyanye sakharnogo dya-beta na parodont. *Med zhurn Uzbekystana*. 2016; (5): 115-8. [Russian].

УДК 616.314.17-018-008.8:616.379-008.64-092.9

МОРФОБИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Германчук С. М.

Резюме. Заболевания сахарным диабетом занимает одно из ведущих положений в мире. Диабет вызывает нарушение обмена всех видов веществ и, в частности, приводит к поражению тканей пародонта. Высокая частота поражений органов полости рта при сахарном диабете обусловлена изменениями микрососудистой системы, резорбцией костной ткани, снижением местных иммунных реакций, что приводит к снижению выносливости пародонта.

Целью данного исследования стало изучение патогенетической зависимости между морфологическими изменениями в альвеолярном отростке и изменениями кальций-фосфорного обмена при экспериментальном сахарном диабете.

Результаты. При сахарном диабете можно видеть комплексные изменения тканевого метаболизма, которые морфологически проявляются в основном развитием диабетических микро- и макроангиопатий. Морфологические изменения в костной ткани заключаются в уменьшении количества остеоцитов и увеличении количества макрофагов и остеокластов. При проведении сравнительного анализа полученных биохимических показателей сыворотки крови крыс установлено, что на разных стадиях моделируемого сахарного диабета повышается активность общей и костной щелочной фосфатазы и увеличивается количество кальция и фосфора.

Выводы. Истощение адаптивных сил пародонта при сахарном диабете, пожалуй, усиливается под влиянием трех основных патогенетических звеньев: гиалиноз, амилоидоз и гликозилирования белков на фоне нарушения кальций-фосфорного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, кость.

UDC 616.314.17-018-008.8:616.379-008.64-092.9

Morphological and Biochemical changes in Parodontal Tissues in Experimental Diabetes

Hermenchuk S. M.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) takes one of the leading positions in the world. Since this disease is a consequence of insulin deficiency and results in metabolic disorders of all types of substances, this leads to the defeat of various organs and systems and, first of all, the vascular bed. During a short period of time, there is an increase in morphological changes of arterioles and capillaries, as well as the progression of metabolic and structural disorders in gum epithelium in patients with diabetes mellitus.

According to the observations of many authors, in patients with diabetes there is almost always a dental pathology, which is precisely caused by this disease. The high incidence of oral lesions (up to 90%) in patients with diabetes is due to changes in the microvascular system, resorption of bone tissue, and decreased local immune responses. It leads to the decrease in periodontal endurance, while the usual chewing load becomes traumatic for supporting teeth.

Consequently, periodontitis in individuals with diabetes has a unique morphological structure, characterized by disorders of the microcirculatory bed, bone destruction of the dentofacial system and directly depends on the severity of the disease and age. DM is not only a risk factor for the development of periodontal diseases, their further progression, but it also increases with the presence of inflammatory processes in the tissues of the periodontal complex.

The purpose of our study is to examine the pathogenetic dependence of the pathology of the endocrine system with morphological changes in alveolar process and changes in indices of calcium phosphorus metabolism.

Materials and methods. The experiment was conducted on white laboratory rats weighing 160–180 g, which were kept on a standard diet under vivarium conditions. Animals from the experimental and control groups were removed from the experiment 90 days after the start. The material of the research was lower jaws, which were obtained during the slaughter of animals of the control and experimental groups. When determining the number of osteocytes and osteoclasts, a calculation was made in five fields of view of one sample and the average value was calculated. The study of rats' blood serum was carried out according to standard methods for calcium, phosphorus, total and bone alkaline phosphatase testing.

Results and discussion. Having compared the characteristics of periodontal tissues which are in norm and with diabetic periodontopathy, we detected significant changes, namely: there was a predominance of demineralization processes over remineralization, which subsequently caused lacunar resorption.

Changes in the cellular composition of alveolar process with diabetes on the 30th day were statistically insignificant. On the 60th and 90th day of the study there was a statistically significant decrease in the number of osteocytes and an increase in the number of osteoclasts.

Analysing the obtained results of biochemical indices of blood serum of rats, it was established that the quantitative composition of alkaline general and bone phosphatase, calcium and phosphorus in experimental diabetes has changed. The increase in total alkaline phosphatase indicates the presence of biochemical changes in bone tissue.

Conclusions. The depletion of adaptive periodontal forces in diabetes mellitus is potentiated under the influence of three main pathogenetic links: hyalinosis, amyloidosis and glucose formation of proteins on the background of calcium and phosphorus metabolism.

Keywords: diabetes mellitus, periodontium, bone.

Стаття надійшла 18.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.020

UDC 616.314.17-008.1-06:612.015.11]-002.4-085.356-092.9

Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Stakhanska O. O.

THE EFFECTS OF QUERCETIN TO GLUTATHIONE SYSTEM IN THE BACTERIAL-IMMUNE PERIODONTITIS DEVELOPMENT

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

demkovushae@tdmu.edu.ua

Perfecting the known and elaboration of new methods of periodontitis treatment is one of the important tasks and requires extraordinary approaches to their solutions. *The purpose of the study* was to determine effectiveness of water-soluble liposomal form of quercetin in correction of the glutathione system disorders in the experimental periodontitis development. The article presents the results of glutathione system researches in antioxidant defense, in particularity, glutathione peroxidase, glutathione reductase activity and content of reduced glutathione in the rat's blood serum on 14th days of the experimental periodontitis development, and after correction with flavonol quercetin, that was injected in doze 100 mg / kg for 7 days (from the 7th to the 14th day). The results were statistically processed using parametric and nonparametric statistical methods. The reliability of the differences in values between independent quantitative values was determined with a normal distribution according to the Mann-Whitney U criterion. The article shows a decrease enzymic activity of the glutathione system (glutathione peroxidase and reductase) observed at early stage of the inflammatory process with following preservation of their activity at reduced level. At the same time, content of reduced glutathione was decreased. The introduction of quercetin resulted in the increase of enzymes in the serum, and reduced glutathione and enzymes activity in the blood serum of experimental animal with periodontitis as compared to the indices of animals that were not administered this medicine. In addition, quercetin also contributed to the preservation of a pool of reduced glutathione in the animal blood. The development of the inflammatory process of the periodontal complex due to the combined effect of bacterial and immune factors is accompanied by dynamic changes in the activity of the glutathione system. Quercetin effectively stabilizes the prooxidant-antioxidant system during the course of experimental periodontitis, which is manifested by the increased activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase and the increase in the content of reduced glutathione.

Keywords: Periodontitis, antioxidant defense, glutathione reductase, glutathione peroxidase, reduced glutathione, quercetin.

Research relation to the plans, programs and department research themes. This work is an integral part of the complex inter-departmental research work "Systemic and organic disturbances due to the actions of extraordinary factors on the body, mechanisms of their development and pathogenetic correction" (registration number 0116 U003390) and research work of the department of Prosthetic Dentistry: "Pathogenetic approaches to treatment the main dental diseases on the basis of studying the mechanisms of damage of the oral cavity tissues against the background of accompanying somatic pathology"(state registration number 0116 U005076).

Introduction. Investigation of development of inflammatory processes in periodontal tissues remains an urgent task at present. It is first of all connected to a relatively high spreading and unfavorable prognosis of them, as well as prevention [10] and treatment imperfection [12, 17].

Unusual approaches are required to solutions of improving the existing and developing new pathogenetically grounded methods of periodontitis treatment.

It is known, that active forms of Oxygen/Nitrogen, which are primarily generated by phagocytes, create unfavorable conditions for infectious agents. Therefore, these active forms of Oxygen/Nitrogen have a very important role in the development of inflammatory processes.

However, their surplus production leads to exhaustion of the antioxidant system and the inability to neutralize toxic peroxidation products, and misbalancing protective mechanisms. As a result, this leads to oxidative stress and damage of DNA molecules, as well as damage to proteins, carbohydrates and lipids [8]. At the same time, active forms of oxygen are able to be included in the regulatory processes of cellular homeostasis and act as signaling factors of transduction, genetic expression and activation of receptors.

Active forms of oxygen, peroxides, and nitrogen monoxide in case of ischemia / hypoxia, are also formed during the process of cellular respiration [14].

It was noted that some polyphenols and flavonoids of plant origin are capable to display potent antioxidant properties in many inflammatory and degenerative diseases [6, 18], that let us focus on the prospect of their studies in the experimental periodontitis. Great attention is paid to the properties of flavanol quercetin. It is a classical antioxidant that has anti-ischemic, membrane stabilizing and immunomodulating effects, all at the same time. This has a strong influence to energetic metabolism in the myocardium, reduces its oxygen starvation, exhibits anti-arrhythmic and anabolic effects, and has a significant reduction potential [20]. The antioxidant activity of the substance is related to its ability to suppress lipid peroxidation, to reduce the concentration of free radicals and toxic peroxidation products. It exhibits anti-inflammatory, anabolic and anti-apoptotic properties [2].

The purpose of the study was to determine effectiveness of water-soluble liposomal form of quercetin in correction of the glutathione system disorders in the experimental periodontitis development.

Material and methods. The research was performed with use of 26 white clinically healthy unline rats, each weighing 150–200 g, that were in conditions of vivarium in accordance to the sanitary standards and GLP. The investigations were performed according to the general rules and regulations of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) and the "General Ethical Principles of Animal Experimentation" (Kyiv, 2001).

The animals were random and divided into groups: I – intact animals, control ($n = 10$); II – animals with experimental periodontitis on the 14th day of the research ($n = 8$); III – animals with experimental periodontitis on the 14th day of the research, having been administered quercetin (corviten) ($n = 8$). Experimental periodontitis was produced in the experimental animals by introducing complex mixtures of microorganisms diluted in egg protein into periodontal tissue [1]. Simultaneously, together with injecting the pathogen, a complete Freund's adjuvant was injected in the rat's paw to enhance the immune response. Rats of the third group were injected with quercetin in dose of 100 mg / kg for 7 days (from the 7th to the 14th day). On the 14th day experimental animals were exsanguinated under thiopental anesthesia. Blood serum was then taken for further testing, which showed reduced levels of glutathione, glutathione reductase, and glutathione peroxidase activity.

The principle of the method for determining of the reduced glutathione concentration [19] is in the inter-

action of 5,5-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (Elman reagent) with the SH groups of the substrate for study. In this case, a thionitrophenyl anion is formed, the amount of which is directly proportional to the content of the SH groups. Up to 0.2 ml of blood serum (1: 4), 1.6 ml of 3% H_2O_2 and 0.2 ml of 25 % sulfosalicylic acid were added and centrifuged. Then 2.5 ml of 0.2 mol / l Tris buffer (pH = 8.4) and 0.05 ml of a 0.04% solution of the Elman reagent were added to 0.5 ml of the centrifuged solution. Instead of the test material, 0.2 ml of water was added to the control tube. After 10 minutes, the photometric test samples were run on a SF-46 spectrophotometer at 412 nm against the control. The concentration of the reduced glutathione was calculated from the molar extinction coefficient for the thionitrophenyl anion of $11400 \text{ mol} / \text{l}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, expressed in millimoles per liter (mmol / l). The glutathione reductase activity in the control and test samples was calculated by subtracting the amount of spectrophotometrically centrifuged $NADPH_2$ from the amount of $NADPH_2$, consumed in the enzymatic reduction of oxidized glutathione (SF-46, 340 nm), and was expressed in $\text{mmol} / \text{min} \cdot \text{l}$ [13]. Glutathione peroxidase activity was calculated by the difference between the amount of reduced glutathione in the control (without H_2O_2) and test samples [13], expressed in $\text{mmol} / \text{min} \cdot \text{l}$.

The results were statistically processed using parametric and nonparametric statistical methods using programs Excel (Microsoft, USA) and STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA). The reliability of the differences in values between independent quantitative values was determined with a normal distribution according to the Mann-Whitney U criterion [4].

Results and discussion. Introducing protein infused pathogen with a complete Freund's adjuvant to the periodontal tissue caused a development of hyperenergetic inflammatory process, accompanied by edema and hyperemia – characteristics of the human-like symptoms [7]. The key link of antioxidant defense especially the one of reduced glutathione, which provides the function of other elements of antioxidant status [3], may take great part in the mechanisms of inflammatory process development.

In base analysis of changes indices of antioxidant system (**Table 1**), it was established that on the 14th day of the experimental periodontitis content of reduced glutathione in blood serum was significantly lower than intact animals by 23.30% ($p < 0.01$).

The intramuscular introduction of antioxidant quercetin for 7 days (from the 7th to the 14th day) at a dose of 100 mg / kg resulted an increase of reduced glutathione content in the blood serum by 22.82% ($p < 0.01$), as compared with the indices, which occurred in the group of animals with experimental

Table 1 – Glutathione system activity in the rat's blood serum for dynamics of experimental periodontitis development and the use of quercetin ($M \pm m$)

The form of the experiment	Experiment duration (days)	Number of the animals	Reduced glutathione, mmol / l	Glutathione reductase, mmol / min×l	Glutathione peroxidase, mmol / min×l
Control, intact animals	–	10	4.120 ± 0.002	0.490 ± 0.005	0.594 ± 0.003
Experimental periodontitis	14	8	3.160 ± 0.004 $p_1 < 0.01$	0.384 ± 0.005 $p_1 < 0.01$	0.535 ± 0.006 $p_1 < 0.01$
Experimental periodontitis + quercetin	14	8	3.881 ± 0.002 $p_1 < 0.01$; $p_2 < 0.01$	0.445 ± 0.003 $p_1 < 0.01$; $p_2 < 0.01$	0.582 ± 0.004 $p_1 < 0.05$; $p_2 < 0.01$

Notes: p_1 – significant of differences in relation to intact animals; p_2 – significant of differences in relation to animals with experimental periodontitis on the 14th day of the study without correction.

periodontitis, but did not receive this substance (on the 14th day of the research). These indicates evidence that flavonoid is able to effectively influence on indices of oxidative stress for acute period of the pathological process (**Table 1**). However, complete reduction of reduced glutathione did not occur and its level remained by 5.80% ($p < 0.01$) lower than in the control group.

At the same time, glutathione peroxidase activity in animals with periodontal complex inflammation had wavy character and was statistically significantly lower on the 14th day of the experiment as compared to the control values (**Table 1**).

Thus, in the animals group that were examined on the 14th day of experimental periodontitis development decrease of glutathione peroxidase activity by 9.93% ($p < 0.01$) was observed in comparison with the control.

Glutathione reductase activity was observed decreased by 21.63% ($p < 0.01$) on the 14th day of the research, as compared with the control.

Thus, the obtained data evidence to disturbance of reducing processes in the glutathione system for investigated periods of development experimental periodontitis.

The introduction of the flavonoid antioxidant quercetin significantly stabilized activity of glutathione link of antioxidant defense in the animal's blood serum with experimental periodontitis. Quercetin effectively suspended the inflammatory process in the periodontal complex due to increase of glutathione peroxidase and glutathione reductase activity in the blood serum (by 8.79%; $p < 0.01$ and 15.89%; $p < 0.01$), as compared to animals with experimental periodontitis on the 14th day without correction (**Table 1**).

It should be noted that the indices of enzymatic activity of glutathione peroxidase did not reach the level of the control group (lower by 2.02%, $p < 0.05$). A similar character of changes was observed in relation to glutathione reductase activity for introduction of the quercetin. By comparison with the intact group animals, the activity of this enzyme remained lower by 9.18% ($p < 0.01$).

So, the values obtained in our investigation evidence that quercetin as a flavonoid antioxidant contributes to the stabilization of glutathione system activity in the experimental periodontitis.

Quercetin affects to enzymes that control various cellular functions, including the secretions of histamine from mast cells [11], extends to phospholipases which catalyses the release of arachidonic acid from phospholipids stored in cell membranes. Arachidonic acid serves as a key substrate for substances such as thromboxane, inflammatory prostaglandins and leukotrienes, also inhibits the enzymes cyclooxygenase and 5-lipoxygenase which catalyses the conversion of arachidonic acid to its metabolites [5, 9]. It has also been shown to limit the function of adhesion molecules on endothelial cells [16]. Quercetin also chelates ions of transition metals such as iron which can initiate the formation of oxygen free radicals [15].

Conclusion

1. The inflammatory process in the periodontal complex tissues is produced combined action of bacterial and immune factors. It is accompanied by dynamic changes of glutathione system activity, which is displayed by inhibition of glutathione peroxidase and glutathione reductase activity and decrease of reduced glutathione content at the stage of early periods (14 days).
2. Quercetin effectively stabilizes prooxidant-antioxidant system for the experimental periodontitis, which is manifested by an increase of glutathione peroxidase and glutathione reductase activity and an increase of reduced glutathione content in the blood serum of experimental animals.

The prospect for further scientific research in this direction is to study immune changes in animals with experimental bacterial-immune periodontitis and their corrections by quercetin.

References

1. Demkovych AYe, Bondarenko Yul. Patohenetychni osnovy modelyuvannya parodontytu u tvaryn. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2015; 1 (22): 54-7. [Ukrainian].

2. Kravets BB, Reheda MS. Rol korvitynu v korektsiyi porushen protsesiv peroksydnoho okysnennya lipidiv, aktyvnosti antyoksydantnoi systemy v krovi morskykh svynok pry eksperymentalnomu bakterialnomu keratyti na tli bronkhialnoi astmy ta pnevmonii. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2015; 17(2): 69-71. [Ukrainian].
3. Bains VK, Bains R. The antioxidant master glutathione and periodontal health. *Dent Res J*. 2015; 12 (5): 389-405. PMID: PMC4630702. PMID: 26604952. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.166169>.
4. Berger RL, Casella C. *Statistical Inference*. 2nd ed. Florida: Duxbury Press; 2001. 374 p.
5. Chirumbolo S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2010; 9: 263-85. PMID: 20887269. <https://doi.org/10.2174/187152810793358741>.
6. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015; 106: 256-71. PMID: 26393898. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.09.018.
7. Demkovych AYe. The necrotic-apoptotic changes in blood mononuclear phagocytes in the experimental bacterial-immune periodontitis development. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 1 (63): 120-2.
8. Demkovych A, Bondarenko Yu, Hasiuk PA. Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2017 Dec; 9 (4): 218-21. <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.28>.
9. Dong YS, Wang JL, Feng DY, Qin HZ, Wen H, Yin ZM, Gao GD, Li C. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Int J Med Sci*. 2014; 11: 282-90. PMID: 24516353. PMID: PMC3917118. DOI: 10.7150/ijms.7634.
10. Ďuračková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiological Research*. 2010; 59(4): 459-69. PMID: 19929132.
11. Kempuraj D, Madhappan B, Christodoulou S, Boucher W, Cao J, Papadopoulou N, Cetrulo CL, Theoharides TC. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol*. 2005; 145: 934-44. PMID: 15912140. PMID: PMC1576204. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706246.
12. Khorsavi Samani M, Poorsattar Bejeh A, Kashiri M, Gujeq D. Introducing cut-points for salivary nitric oxide to distinguish periodontitis from the normal periodontium. *Minerva Stomatol*. 2012; 61 (10): 443-8. PMID: 23076026.
13. Kruglikova GO, Stutman IM. Glutathione peroxidase and glutathione reductase activity of rat liver after the introduction of sodium selenite. *Ukr Bioch J*. 1976; 48(2): 227-33.
14. Kumar S, Pandey AK. Free radicals: health implications and their mitigation by herbals. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2015; 7 (6): 438-57. DOI : 10.9734/BJMMR/2015/16284.
15. Lesjak M, Hoque R, Balesaria S, Skinner V, Debnam ES, Srai SK, Sharp PA. Quercetin Inhibits Intestinal Iron Absorption and Ferroportin Transporter Expression In Vivo and In Vitro. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102900. PMID: PMC4109952. PMID: 25058155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102900>.
16. Li C, Zhang WJ, Choi J, Frei B. Quercetin affects glutathione levels and redox ratio in human aortic endothelial cells not through oxidation but formation and cellular export of quercetin-glutathione conjugates and upregulation of glutamate-cysteine ligase. *Redox Biol*. 2016; 9: 220-8. PMID: 27572418. PMID: PMC5011167. DOI: 10.1016/j.redox.2016.08.012.
17. Machavariani A, Mazmishvili K, Grdzeldze T. Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration defect. *Georgian Med News*. 2011; 201: 70-3.
18. Miles SL, McFarland M, Niles RM. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutrition Reviews*. 2014; 72 (11): 720-34. PMID: 25323953. DOI: 10.1111/nure.12152.
19. Moffat JA, Armstrong PW, Marks GS. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1982; 60 (10): 1261-6. <https://doi.org/10.1139/y82-185>.
20. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? (review). *Free Radical Biology & Medicine*. 2004; 36 (7): 838-49. PMID: 15019969. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001.

УДК 616.314.17-008.1-06:612.015.11]-002.4-085.356-092.9

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ГЛУТАТІОНОВУ СИСТЕМУ ПРИ РОЗВИТКУ БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ

Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Стаханська О. О.

Резюме. У статті наведено результати досліджень показників стану глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що визначали за активністю глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вмістом відновленого глутатіону на 14-ту добу розвитку експериментального пародонтиту та після корекції кверцетином (на 14-ту добу). При цьому звертається увага на характерну динаміку змін показників системи антиоксидантного захисту в процесі розвитку експериментального пародонтиту. Показано зниження активності ферментів системи глутатіону (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази), що відбувалось в ранні терміни запальної реакції. Разом з тим за даних умов експерименту знижувався вміст відновленого глутатіону.

Застосування кверцетину за умови експериментального пародонтиту приводило до підвищення активності ферментів у сироватці крові відносно показників тварин, яким не вводили даний препарат, проте активність їх не досягала величин контрольної групи. При цьому кверцетин сприяв також збереженню пулу відновленого глутатіону у сироватці крові тварин.

Ключові слова: пародонтит, антиоксидантний захист, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, відновлений глутатіон.

УДК 616.314.17-008.1-06:612.015.11]-002.4-085.356-092.9

**ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА ГЛУТАТИОНОВУЮ СИСТЕМУ
ПРИ РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНО-ИММУННОГО ПАРОДОНТИТА**

Демкович А. Е., Бондаренко Ю. И., Стаханская А. А.

Резюме. В статье приведены результаты исследований показателей состояния глутатионовой системы антиоксидантной защиты, которые определяли по активности глутатиопероксидазы, глутатионредуктазы и содержанию восстановленного глутатиона на 14-е сутки развития экспериментального пародонтита и после коррекции кверцетином (на 14-е сутки). При этом обращается внимание на характерную динамику изменений показателей системы антиоксидантной защиты в процессе развития экспериментального пародонтита. Показано снижение активности ферментов системы глутатиона (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), что происходило в ранние сроки воспалительной реакции. Вместе с тем при данных условиях эксперимента снижалось содержание восстановленного глутатиона. Применение кверцетина при экспериментальном пародонтите приводило к повышению активности ферментов в сыворотке крови относительно показателей животных, которым не вводили этот препарат, однако активность их достигала величин контрольной группы. При этом кверцетин способствовал также сохранению пула восстановленного глутатиона в сыворотке крови животных.

Ключевые слова: пародонтит, антиоксидантная защита, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, восстановленный глутатин.

Стаття надійшла 31.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.025

УДК 340.624.6:577.1

Ергард Н. М.

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ (BNP) ДЛЯ ОЦІНКИ ТРИВАЛОСТІ АНТЕМОРТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ТРАВМІ У СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ergard2017@ukr.net

Вивчення ендокринної функції серця триває більш, ніж півстоліття. Результати досліджень зарубіжних вчених показали наявність внутрішньоклітинних гранул у кардіоміоцитах, які були подібні до гранул ендокринних клітин. Були зроблені припущення, що розширення передсердь, яке обумовлено підсиленням натрійурезу, пов'язані із натрійуретичним фактором, який пізніше отримав назву «Передсердний натрійуретичний пептид (ANP)».

М. Cantin і J. Genest у своїй статті «Серце – ендокринна залоза» ще у 1985 році детально описали структуру і функцію ANP, де ними аргументовано гормональний фактор APN, який приймає участь у водно-електролітному гомеостазі при регуляції рівня артеріального тиску.

У 1988 році Sudoh виділив з мозку свині подібний з ANP натрійуретичний пептид, який було названо мозковим натрійуретичним пептидом (BNP).

Наукові дослідження мозкового натрійуретичного пептиду, які останніми роками набувають все більшої популярності серед кардіологів та біохіміків, встановили існування групи натрійуретичних пептидів, в основі молекули яких кільце із 17 амінокислот, однак вони є неоднорідними, але механізм їх дії на організм пов'язаний із суттєвим впливом на ендокринну, серцево-судинну та сечову систему.

Ключові слова: судово-медична експертиза, мозковий натрійуретичний пептид, травма, антемортальний період.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Підвищення судово-медичних критеріїв встановлення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду за кількісним вмістом біологічно-активних речовин в тканинах та рідинах трупів», № державної реєстрації 0112U008603.

Вступ. Встановлено, що у кардіоміоцитах виражається BNP, який має загальні периферичні рецептори з ANP. Доведено також, що ANP і BNP на початковому етапі синтезуються як неактивні

гормони, однак під впливом відповідних стимулюючих факторів поступають у кров вже у вигляді фізіологічно активних гормонів (ANP і BNP) і неактивного мозкового натрійуретичного пропептиду (proBNP).

Механізм утворення BNP пов'язаний із його секрецією в секреторних гранулах кардіоміоцитів у лівому шлуночку з попередника proBNP [1, 4].

При вивільненні специфічна протеаза розщеплює proBNP на біологічно інертну молекулу з 76 амінокислот N-термінальний фрагмент (NT-proBNP) та фізіологічно активну частину – BNP [2, 5].

Підсилення секреції BNP і proBNP шлуночками серця пов'язано із підвищенням розтягнення окремих ділянок міокарда, у тому числі і внаслідок вікових змін, регіональне та дифузне порушення систолічної або діастолічної функції лівого шлуночка, тому їх широко використовують у кардіології при діагностиці серцевої недостатності [3, 6].

Однак деякі американські вчені вважають, що BNP є не лише показником серцевої недостатності, але й можуть бути показником стресової реакції серця на гемодинамічні зміни в організмі.

Якщо розглядати секрецію BNP в кардіоміоцитах як реакцію серця на такий стресовий чинник як крововтрата, то його кількісні показники можливо застосовувати і у дослідженнях тривалості антемортального періоду при травмі, яка пов'язана із значною крововтратою.

Метою дослідження стало наукове обґрунтування тривалості антемортального періоду за кількісним визначенням BNP в крові у трупів, які загинули від травми.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами дослідження була плазма крові із порожнини серця у трупів осіб чоловічої статі, які загинули внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (надалі – ДТП) з певним періодом переживаємості організму та трупи осіб чоловічої статі, які загинули внаслідок падіння з висоти (надалі – ПСВ) з настанням моментального смертельного наслідку. Віковий діапазон досліджуваних осіб складав від

25 до 45 років. Загальна кількість дослідженого матеріалу 32.

Методом кількісного визначення BNP в плазми крові було обрано твердофазний імуноферментний аналіз за допомогою системи ЕДТА без розподільного гелю.

Кров із порожнини серця набирали у кількості 4 мл та переливали у пробірку з ЕДТА без розподільного гелю. Після забору, кров у пробірках зберігали максимум до 3-х годин при температурі від +2 до + 25 градусів Цельсія до початку твердофазного імуноферментного аналізу.

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Достовірність результатів оцінювалась за критерієм Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

При судово-медичному дослідженні осіб, які загинули внаслідок ДТП обирали випадки з наявністю черепно-мозкової травми у формі субдуральних гематом та субарахноїдальних крововиливів. Усі особи, які досліджувались, були водіями автомобілів, які загинули не одразу на місці події, а у яких, за показами свідків, деякий час спостерігались ознаки життя до приїзду карети швидкої медичної допомоги (надалі – КШМД), орієнтовно час приїзду КШМД був від 20 хвилин до 55 хвилин.

При судово-медичному дослідженні осіб, які загинули внаслідок ПСВ обирали випадки з наявністю масивних ушкоджень кісток черепа та тканини головного мозку. Усі особи, які досліджувались,

загинули одразу на місці події, і у яких, за показами свідків, будь-яких ознак життя, після падіння на ґрунт чи на асфальт, не спостерігались, лікарі КШМД лише констатували смерть загиблого, орієнтовно час приїзду КШМД був від 45 хвилин до 60 хвилин.

Результати дослідження показали, що у групі осіб, які загинули внаслідок ДТП кількісний рівень BNP склав до $557,0 \pm 20,1$ пг/мл, а у групі осіб, які загинули внаслідок ПСВ рівень BNP становив до $220,4 \pm 14,5$ пг/мл.

Порівняльний аналіз наведених результатів показав значне, статистично достовірне, зменшення кількісного вмісту BNP при ПСВ, коли смерть наступила одразу, та збільшення кількісного вмісту BNP при ДТП, коли наявна деяка перживаємість організму людини, що дозволяє використовувати кількісні показники вмісту BNP в плазмі крові при оцінці тривалості антемортального періоду при смерті від травм.

Висновки. Висвітлені у статті результати досліджень по визначенню кількісного вмісту BNP в плазмі крові осіб, померлих внаслідок дорожньо-транспортної пригоди та при падінні з висоти, показали, що кількісний рівень BNP може змінюватися не лише у кардіологічних хворих при серцевій недостатності як описано у літературних джерелах, але й його рівень може залежати і від причини смерті загиблих осіб молодого віку та бути показником тривалості антемортального періоду.

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших досліджень полягає в подальшому поглибленому вивченні кількісного вмісту BNP і при інших травматичних ушкодженнях, пов'язаних із гострою крововтратою.

References

1. Skvortcov AA. Sistema natrijureticheskikh peptidov. Patofiziologicheskoe i klinicheskoe znachenie pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologija*. 2003; 43 (8): 83-90. [Russian].
2. Zueva NA, Efimov AS. Natrijureticheskij peptid – nezavisimyj prediktor serdechno-sosudistyh zabolevanij u bol'nyh saharnym diabetom. *Likars'ka sprava*. 2006; 3: 25-7. [Russian].
3. Bugrimova MA, Savina NM, Vanieva OS, Sidorenko BA. Mozgovoj natrijureticheskij peptid kak marker i faktor prognoza pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologija*. 2006; 1: 51-7. [Russian].
4. Pelinka L, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serum S 100 B: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma. *Shock*. 2003; 19 (3): 195-200. PMID: 12630517. <https://doi.org/10.1097/00024382-200303000-00001>.
5. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (25): 2357-68. PMID: 18154959. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.021.
6. Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339 (5): 321-8. PMID: 9682046. DOI: 10.1056/NEJM199807303390507.

УДК 340.624.6:577.1

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (BNP) ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТЕМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ТРАВМЕ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эргард Н. Н.

Резюме. Изучение эндокринной функции сердца продолжается более полувека. Результаты исследований зарубежных ученых показали наличие внутриклеточных гранул в кардиомиоцитах, которые

были подобны гранулам эндокринных клеток. Были сделаны предположения, что расширение предсердий, которое обусловлено усилением натрийуреза, связанные с натрийуретическим фактором, который позже получил название «предсердный натрийуретический пептид (ANP)».

M. Cantin і J. Genest в своей статье «Сердце – эндокринная железа» еще в 1985 году подробно описали структуру и функцию ANP, где ими аргументировано гормональный фактор APN, который принимает участие в водно-электролитном гомеостазе при регуляции уровня артериального давления.

В 1988 году Sudoh выделил из мозга свиньи сходный с ANP натрийуретический пептид, который был назван мозговой натрийуретический пептид (BNP).

Научные исследования мозгового натрийуретического пептида, которые в последние годы приобретают все большую популярность среди кардиологов и биохимиков, установили существование группы натрийуретических пептидов, в основе молекулы которых кольцо из 17 аминокислот, однако они являются неоднородными, но механизм их действия на организм связан с существенным влиянием на эндокринную, сердечнососудистую и мочевую систему.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, мозговой натрийуретический пептид, травма, антемортальный период.

UDC 340.624.6:577.1

Diagnostic Measurement of Brain Natriuretic Peptide (BNP) for Analyzing Antemortal Period in Trauma Treatment in Forensic Medical Practice **Ergard N. N.**

Abstract. The study of the endocrine function of the heart lasts more than half a century. The results of studies by foreign scientists showed the presence of intracellular granules in cardiomyocytes, which were similar to granules of endocrine cells. It was suggested that the atrial expansion, which due to the natriurese enhancement, was associated with a natriuretic factor later called the Atrium Natriuretic Peptide (ANP).

M. Cantin and J. Genest, in their article "Heart-Endocrine Gland" (1985) described in detail the structure and function of the ANP. The authors argue the hormonal factor of APN, which participates in water electrolyte homeostasis in regulating blood pressure.

In 1988, Sudoh isolated from a pig's brain a natriuretic peptide similar to the ANP which was called the Brain Natriuretic Peptide (BNP).

The purpose of the study was to provide a scientific basis for the duration of the antemortal period by quantitative determination of BNP in blood from corpses of people who died from trauma.

Material and methods. We studied blood plasma from the heart cavity in the male corpses who died as a result of a traffic accident with a certain period of life experience of the body and the male corpses of persons who died as a result of falling from heights with an instantaneous lethal effect. The age range of the corpses was between 25 and 45 years. The total amount of investigated material was 32 dead males.

Results and discussion. Scientific researches of the brains natriuretic peptide, which in recent years have become increasingly popular among cardiologists and biochemists, have established the existence of a group of natriuretic peptides, the molecule of which has a ring of 17 amino acids, but they are heterogeneous. At the same time the mechanism of their action on the body is associated with a significant effect on the endocrine, cardiovascular and urinary system.

The results of the study showed that in the group of people killed as a result of an accident, the quantitative level of BNP was up to 557.0 ± 20.1 pg / ml, while in the group of people who died as a result of falling from heights, the level of BNP was up to 220.4 ± 14.5 pg / ml.

A comparative analysis of the results showed a statistically significant reduction of the BNP quantitative content in the people who died falling from heights when the death occurred immediately. There was also an increase in the BNP quantitative content in people who died in accidents. These results allow the use of quantitative BNP content in blood plasma when evaluating the duration anthropometric period at death from injury.

Conclusions. The results of the research on determining the BNP quantitative content in blood plasma of people who died as a result of an accident and falling from the height showed that the quantitative level of BNP may vary not only in cardiac patients with heart failure as described in literary sources, but its level may also depend on the cause of the death of deceased persons of the young age and to be an indicator of the duration of their antemortal period.

Keywords: forensic medical examination, brain natriuretic peptide, trauma, antemortal period.

Стаття надійшла 24.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГРЕБІНЦЕВОГО МАЛЮНКУ ПАЛЬЦІВ РУК З АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

nmkozan@gmail.com

Метою дослідження було встановити взаємозв'язок гребінцевого малюнку пальців рук та ніг з фенотипічними ознаками людини у представників різних етно-територіальних та статевих груп. У результаті кореляційного аналізу ми отримали дані про те, що для групи жінок гуцулів, бойків та лемків з високим рівнем достовірності ($p > 0.05$) виявлялися додатні та від'ємні кореляційні зв'язки між антропометричними та дерматогліфічними параметрами пальців рук. Встановлено, що для жінок гуцулів існує залежність між ознакою LU та довжиною долоні, висотою лоба та бігоніальною шириною. Для жінок бойків – між LW та бігоніальною шириною та середньою шириною обличчя, A і висотою лоба, бігоніальною шириною та окружністю голови. Для жінок лемків – A та висотою лоба, довжиною стопи та верхньою шириною обличчя, LR і довжиною тулуба, долоні, руки, окружністю голови, висотою обличчя та носа, W – висотою лоба та носа, виличним діаметром. За допомогою критерію Шапіро-Вілکا (W) та графічного аналізу досліджувані вибірки були перевірені на нормальність розподілу. Також паралельно проводився аналіз за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Для всіх змінних гіпотеза про нормальність розподілу не відкидалась з високим рівнем статистичної достовірності, а величина критерію Шапіро-Вілка коливалась у межах $W = 0,90-0,97$.

Ключові слова: дерматогліфіка, антропометричні параметри, статеві належності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Прогнозування зовнішньо-розпізнавальних ознак людини на основі комплексного дослідження дерматогліфічних особливостей рук та ніг», № державної реєстрації № 0117U004777.

Вступ. Гребінцевий малюнок пальців та дерматогліфіка долонь та стоп з усіх фенотипічних ознак є найбільш зручними для дослідження, оскільки легко визначаються, піддаються класифікації і постійні упродовж всього життя. Практика

показує, що в процесі дослідження трупів далеко не завжди вдається отримати якісні відбитки всіх ділянок гребінцевих візерунків шкіри і вивчити їх численні ознаки [2, 5, 12], тому виникає необхідність у прогнозуванні втрачених, але діагностично значущих параметрів, зокрема гендерної та етно-територіальної належності.

Фундаментальною працею в галузі етнoderматогліфіки є дослідження Сегеди С. П. [10], який вивчав диференціацію людності України за даними дерматогліфіки і, на підставі аналізу варіацій провідних ознак даної системи, виділив локальні дерматогліфічні варіанти (комплекси) на теренах України (північний, центральний і південний).

В останні роки питання етнoderматогліфіки, зокрема, особливостей пальцевих візерунків соматично здорових чоловіків, вивчає вінницька школа науковців [4, 8, 11].

Суворова Н. А. [6] при порівнянні етнографічних та антропологічних даних показала, що за матеріалами антропологічного дослідження внесок місцевого (генетичного) субстрату у формування фізичних особливостей башкирів (зовнішнього вигляду, морфології зубної системи, дерматогліфічних параметрів) виглядає більш вагомо, ніж за історико-етнографічними даними. Причому, якщо за даними краніологічного дослідження носіями цього компоненту є, головним чином, жінки, то за даними дерматогліфіки не менш чітко він простежується і в чоловіків.

Цікавим напрямком дерматогліфічних досліджень є встановлення взаємозв'язку між дерматогліфічними параметрами та тілобудовою людини.

Зокрема, Мазур Е. С. [3] вперше у судовій медицині та криміналістиці проведено багатопланове дослідження пальцевої і долонної дерматогліфіки з використанням оригінальної програми, що включає оцінку гребневого рахунку в дугових, завиткових і складних (атипових) пальцевих узорах і вивчення якісних дерматогліфічних ознак для подальшого аналізу їх методом багатовимірної статистики. Автором показано значущі кореляційні зв'язки і

створено високоточні діагностичні моделі прогнозу абсолютних соматометричних параметрів людини на основі нелінійних ітераційних перетворень дерматогліфічних ознак.

У роботі Абрамової Т. Ф. [1] вперше сформовано цілісне уявлення про глибину і різноманітність міжсистемних зв'язків фенотипології пальцевої дерматогліфіки і нейроміодинаміки в структурі загальної конституції організму людини; виявлено класифікуючі значення ознак пальцевої дерматогліфіки з диференціацією їх відносно профільної специфіки спортивної діяльності (груп видів спорту, видів спорту, окремого амплуа).

Мета дослідження. Встановити взаємозв'язок гребінцевого малюнку пальців рук та ніг з фенотипічними ознаками людини у представників різних етно-територіальних та статевих груп.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були внутрішні та зовнішні взаємозв'язки між антропометричними та дерматогліфічними параметрами, отриманими від 287 осіб жіночої статі віком 18-59 років, які проживають на території Івано-Франківської області та належать до гуцульської, бойківської та лемківської етно-територіальної групи чи не ідентифікують себе з жодною. В спеціально розроблені анкети були включені відомості про стать, вік, етно-територіальну належність, антропометричні параметри (зріст, довжину стопи та кисті, довжину руки та ноги, довжину тулуба, ширину плечей, поперечний та поздовжній діаметри голови, окружність голови, висоту лоба, висоту, верхню та середню ширину обличчя, виличний діаметр, бігоніальну ширину та висоту носа). Зображення пальцевих дерматогліфів отримували за допомогою сканування за допомогою сканера Futronic's FS80 USB 2.0. з використанням покращеного Fingerprint identification algorithm (FIA). На подушечках пальців рук розрізняли три основних типи простих візерунків: дуга (A), петля ульнарна (LU) або радіальна (LR) та завиток (W).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Для статистичної оцінки зв'язку (кореляції) дерматогліфічних ознак з антропометричними був використаний кореляційний аналіз Пірсона [7].

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті обробки вхідних даних були отримані кореляційні матриці, у яких представлена залежність між антропометричними та дерматогліфічними параметрами.

Аналізуючи дані [9], можна стверджувати що для групи жінок гуцулів спостерігається помірна додатня кореляція (0,34) між довжиною долоні, висотою лоба (0,37) і бігоніальною шириною (0,31) та частотою ознаки LU на пальцях рук (табл. 1).

Таблиця 1 – Матриці коефіцієнтів кореляції між антропометричними та дерматогліфічними для гуцульської етно-територіальної групи

Антропологічна ознака	Дерматогліфічна ознака	Рівень та напрямок кореляції
Довжина долоні	LU	0,34
Висота лоба	LU	0,37
Бігоніальна ширина	LU	0,31

Інтерпретуючи дані можна припустити, що для жінок гуцулів при збільшенні прояву ознаки LU з великою долею імовірності слід очікувати «збільшення» довжини долоні (тобто при виявленні у досліджуваної особи великої кількості даних ознак, передбачається, що довжина долоні у неї перевищує середню). Аналогічно, при високому значенні ознаки LU, справедливим буде твердження про те, що висота лоба та бігоніальна ширина буде більша за середню по групі.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати що для вибраної групи (жінки бойки) спостерігається помірна додатня кореляція між висотою лоба (0,34), бігоніальною шириною (0,36) і від'ємна кореляція окружності голови (–0,43) та ознакою A на пальцях рук. Також спостерігається від'ємна кореляція між середньою шириною обличчя (–0,46), бігоніальною шириною (–0,47) та проявом ознаки LW на пальцях рук (табл. 2).

Таблиця 2 – Матриці коефіцієнтів кореляції між антропометричними та дерматогліфічними бойківської етно-територіальної групи

Антропологічна ознака	Дерматогліфічна ознака	Рівень та напрямок кореляції
Окружність голови	A	–0,43
Висота лоба	A	0,34
Бігоніальна ширина	A	0,36
Бігоніальна ширина	LW	–0,47
Середня ширина обличчя	LW	–0,46

Інтерпретуючи дані можна сказати, що для жінок бойків з високим рівнем достовірності ($p > 0,05$) при збільшенні прояву ознаки LW з великою долею імовірності слід очікувати «зменшення» бігоніальної ширини та середньої ширини обличчя. Аналогічно, при зростанні значення A, справедливим буде

твердження про те, що висота лоба та бігоніальна ширина буде більша за середню по групі, а окружність голови – меншою.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати що для вибраної групи (жінки лемки) спостерігається помірна додатня кореляція між висотою лоба (0,35) і від'ємна кореляція між довжиною стопи (–0,34), верхньою шириною обличчя (–0,37) та ознакою А на пальцях рук. Також спостерігається додатня кореляція між довжиною тулуба (0,34), долоні (0,35), руки (0,35), окружністю голови (0,41), висотою обличчя (0,39) та носа (0,37) та проявом ознаки LR; висотою лоба (0,38), носа (0,37) і виличним діаметром (–0,37) та проявом W на пальцях рук (табл. 3).

Таблиця 3 – Матриці коефіцієнтів кореляції між антропометричними та дерматогліфічними лемківської етно-територіальної групи

Антропологічна ознака	Дерматогліфічна ознака	Рівень та напрямок кореляції
Довжина стопи	A	–0,34
Висота лоба	A	0,35
Верхня ширина обличчя	A	–0,37
Довжина тулуба	LR	0,34
Довжина долоні	LR	0,35
Довжина руки	LR	0,35
Окружність голови	LR	0,41
Висота обличчя	LR	0,39
Висота носа	LR	0,37
Висота лоба	W	0,38
Виличний діаметр	W	–0,37
Висота носа	W	0,44

Інтерпретуючи дані можна сказати, що для жінок лемків з високим рівнем достовірності ($p > 0.05$) при збільшенні прояву ознаки А з великою долею імовірності слід очікувати “збільшення” висоти лоба, ознаки LR – довжини тулуба, долоні, руки, окружності голови, висоти обличчя та носа, ознаки W – висоти лоба та носа. Аналогічно, при зменшенні значення А, очікуємо зменшення значень довжини стопи та верхньої ширини обличчя, W – виличного діаметра.

За допомогою критерію Шапіро-Вілکا (W) та графічного аналізу досліджувані вибірки були перевірені на нормальність розподілу. Також паралельно проводився аналіз за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Для всіх змінних гіпотеза про нормальність розподілу не відкидалась з високим рівнем статистичної достовірності, а величина критерію Шапіро-Вілка коливалась у межах $W = 0,90-0,97$.

Висновки. В результаті кореляційного аналізу ми отримали дані про те, що для групи жінок гуцулів, бойків та лемків з високим рівнем достовірності ($p > 0.05$) виявлялися додатні та від'ємні кореляційні зв'язки між антропометричними та дерматогліфічними параметрами пальців рук.

Перспективи подальших досліджень. В рамках комплексної НДР планується подальше вивчення взаємозв'язків дерматогліфічних параметрів рук та ніг та антропоскопічних і антропометричних параметрів у різних статевих та етно-територіальних сукупностях.

References

1. Abramova TF. *Paltsevaya dermatoglyfika y fizycheskye sposobnosti*: dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Moskva; 2003. 51 s. [Russian].
2. Bozhchenko AP, Tolmachev YA. Novyy algoritm ustanovleniya krovnogo rodstva na osnove dermatoglyficheskogo metoda. *Sudebno-meditsynskaya ekspertyza*. 2011; 6: 19-22. [Russian].
3. Mazur ES. Korrelyatsionnyy analiz svyazey dermatoglyficheskikh pryznakov s nekotorymy antropometrycheskymy pokazatelyamy cheloveka. *Uchyonye zapysky*. 2009; 3: 137-42. [Russian].
4. Mishalov VD, Serebrennikova AO, Gunas VI. Dyskrymantni modeli prynalezhnosti praktychno zdorovykh cholovikiv do tsentralnogo, zakhidnogo abo skhidnogo administrativno-terytorialnykh regioniv Ukrayiny na osnovi polkznykiv paltsevoyi ta dolonnoyi dermatoglyfiky. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017; 29: 36-40. [Ukrainian].
5. Myshagyn VP. Yspolzovanyye regionalnykh osobennostey dermatoglyfiky pry sudebno-meditsynskoy ydentyfikatsyy lychnosti. *Problemy ekspertyzy v meditsyne*. 2009; 4 (36): 26-8. [Russian].
6. Suvorova NA. *Problema formirovaniya antropologicheskogo sostava bashkyr po dannym dermatoglyfiky y odontology*: dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Moskva; 2005. 320 s. [Russian].
7. Benesty J, Chen J, Huang Y, Cohen I. Pearson correlation coefficient. In *Noise reduction in speech processing*. Springer Berlin Heidelberg, 2009. p 1-4. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00296-0_5.
8. Mishalov V, Klimas L, Gunas V. Demographic variability indicators of somatically healthy men from different administrative and territorial regions of Ukraine. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2016; 29 (2): 90-3. DOI: 10.1515/cipms-2016-0018.
9. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012; 24 (3): 69-71. PMID: PMC3576830. PMID: 23638278.
10. Segeda SP. *Anthropological composition of the Ukrainian people: ethnogenetic aspect*. Publishing house named after Olena Teliha, 2001. 256 p.

11. Shinkaruk-Dykovytska MM. Medical and social factors of living conditions of somatic healthy men from various natural and administrative regions of Ukraine. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2012; 19: 248-54.
12. Shirobokov I.G. *Anthropological structure of Karel according to the data dermatoglyphics. Microevolutionary processes in human populations*, St. Petersburg: MAE RAS, 2009.

УДК 340.6+343.9

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГРЕБЕШКОВОГО РИСУНКА ПАЛЬЦЕВ РУК С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА

Козань Н. М.

Резюме. Целью исследования было установить взаимосвязь гребешкового рисунка пальцев рук и ног с фенотипическими признаками человека у представителей различных этно-территориальных и половых групп. В результате корреляционного анализа мы получили данные о том, что для группы женщин гуцулов, бойков и лемков с высокой степенью достоверности ($p > 0.05$) были установлены положительные и отрицательные корреляционные связи между антропометрическими и дерматоглифическими параметрами пальцев рук. Установлено, что для женщин гуцулов существует зависимость между признаком LU и длиной ладони, высотой лба и бигониальной шириной. Для женщин бойков – между LW и бигониальной шириной и средней шириной лица, а и высотой лба, бигониальной шириной и окружностью головы. Для женщин лемков – A и высотой лба, длиной стопы и верхней шириной лица, LR и длиной туловища, ладони, руки, окружностью головы, высотой лица и носа, W – высотой лба и носа, скуловым диаметром. С помощью критерия Шапиро-Вилка (W) и графического анализа исследуемые выборки были проверены на нормальность распределения. Также параллельно проводился анализ с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех переменных гипотеза о нормальности распределения не отбрасывалась с высоким уровнем статистической достоверности, а величина критерия Шапиро-Вилка колебалась в пределах $W = 0.90-0.97$.

Ключевые слова: дерматоглифика, антропометрические параметры, половая принадлежность.

UDC 340.6+343.9

Interconnection of Comb Pictures of Fingers with Anthropometric Parameters of Females

Kozan N. M.

Abstract. Comb pictures of fingers and dermatoglyphics of palms and feet of all phenotypic features are the most convenient for research because they are easily identified, subjected to classification and constant throughout their lives. Practice shows that during the study of corpses it is not always possible to obtain qualitative imprints of all areas of comb skin patterns and to study their numerous features. There is a need for forecasting of lost, but diagnostically significant parameters.

The purpose of the study was to establish the relationship between the comb pictures of the fingers and toes with personal phenotypic features in representatives of different ethno-territorial and sexual groups.

Material and methods. We studied the internal and external interrelations between the anthropometric and dermatoglyphical parameters of fingers, received from 287 females aged 18–59 who lived in the Ivano-Frankivsk region and belonged to the Hutsul, Boyko, and Lemko ethnic groups, or did not identify themselves with any of them.

Results and discussion. As a result of the processing of the input data, correlation matrices were obtained, in which the relationship between the anthropometric and dermatoglyphical parameters was presented. It was found out that for Hutsul women, with an increase in the manifestation of the sign of LU, a large proportion of the probability should be expected to "increase" the palm length (that is, when the subject finds out a large number of these features, it is assumed that the palm length exceeds the average). Similarly, with a high value of the LU sign, it is fair to say that the height of the forehead and the bigonial width will be greater than the average in the group. For women with high level of reliability ($p > 0.05$), with an increase in the manifestation of the LW sign with a high probability, one should expect a "reduction" of the width of the biogonial and the average width of the face. Similarly, with the increase of the value of A, the assertion that the height of the forehead and the bigonial width will be greater than the average in the group and the circumference of the head is less. For women of Lemko group with a high level of certainty ($p > 0.05$) with an increase in the manifestation of the sign A with a large proportion of the probability one should expect an "increase" in the height of the forehead, signs LR – body length, palms, arms, head circumference, face and nose height, signs W – height of forehead and nose. Similarly, with a decrease in the value of A, we expect a decrease in the values of the length of the foot and the upper face width, W – zygomatic diameter. Using the Shapiro-Wilk's criterion (W) and graphical analysis, the samples were checked for normal distribution. In parallel, the analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov criterion. For all variables, the hypothesis about the normality of distribution was not rejected with a high level of statistical certainty, and the value of the Shapiro-Wilk criterion fluctuated within $W = 0.90-0.97$.

Conclusions. As a result of the correlation analysis, we received data which revealed that women of Hutsul, Boyko and Lemko groups with high level of reliability ($p > 0.05$) had positive and negative correlation between anthropometric and dermatological parameters of fingers.

Keywords: dermatoglyphics, anthropometric parameters, sexual affiliation.

Стаття надійшла 21.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.032

УДК 611.136.9:611.146.7:611.839.35

Козлов С. В., Дворецкий Д. Д., Алексеенко Л. А.,
Омельченко А., Картамышева В. Д.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ АРТЕРИЙ МАТКИ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия
Министерства охраны здоровья Украины», Днепр, Украина

tanatholog@i.ua

Матка кровоснабжается за счет двух пар маточных и яичниковых артерий, мелких ветвей яичниковых артерий и артерий круглых связок матки. В 60% случаев маточные артерии являлись ветвями передних стволов внутренних подвздошных артерий.

В ряде наблюдений маточная артерия представляла собой ветвь необлитерированной части пупочной артерии (27%), нижней пузырной (3%), средней прямокишечной артерий (2%), а в более редких случаях могла отходить общим стволом с пупочной (1,8%), внутренней половой (1,6%), верхней ягодичной (1,6%), нижней ягодичной (1,6%) и верхней пузырной артериями (1,4%).

В артериальном кровоснабжении матки нами выделен ряд характерных особенностей. Во-первых, это наличие основных и дополнительных источников кровоснабжения, многочисленность как вне-, так и внутриорганных анастомозов маточных артерий; асимметрия в кровоснабжении правой и левой половин матки, наличие мало- и бессосудистых зон, неравноценность артериального притока к передней и задней стенкам матки. Во всех случаях от маточных артерий отходили мочеточниковые, вагинальные, цервикальные, корпоральные, яичниковые и трубные артерии и артерии круглых связок матки. Цервикальные ветви разветвлялись или по рассыпному, или по магистральному типу. Яичниковая, трубная и фундальная артерии являлись конечными ветвями маточной артерии в 56% случаев, яичниковая и фундальная – в 23%, яичниковая и трубная – в 21%.

Ключевые слова: маточная артерия, анатомический вариант, маточные кровотечения.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Научно-исследовательская работа является фрагментом НИР кафедры клинической анатомии, анатомии и оперативной хирургии «Морфо-функциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и человека в онтогенезе, под воздействием внешних факторов и в норме», № государственной регистрации 0106U012193.

Введение. Материнская смертность продолжает оставаться высокой на протяжении последних десятилетий. Ежедневно от осложнений, связанных с беременностью или родами, умирает около 830 женщин в мире. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2015 году примерно 303 000 женщин умерли в течение беременности и родов. В развивающихся странах основной причиной смерти женщин в послеродовом периоде остаются маточные кровотечения (50,2%) [5, 7, 8]. В настоящее время, с одной стороны, разработаны четкие алгоритмы оказания неотложной помощи при маточных кровотечениях, а с другой стороны, врачи почти всегда испытывают чувство неуверенности из-за непредсказуемости развития кровотечения, обусловленного многими факторами, в том числе и особенностями кровоснабжения внутренних половых органов. В ряде случаев в борьбе с кровотечениями приходится удалять матку у молодых женщин, что крайне негативно влияет на картину прироста населения в нашей стране и в мире. Изучение вариантов ветвления артериальных сосудов матки имеет не только теоретический интерес, но и большое практическое значение. Важным является знание источников кровоснабжения матки не только в норме, но и при возможных аномальных вариантах ветвления и расположения артериальных сосудов. Именно фундаментальные морфологические исследования станут основой для разработки новых подходов в диагностике и лечении маточных кровотечений не только у женщин с гинекологической патологией, но и у рожениц с акушерскими кровотечениями в условиях ограниченного времени оказания медицинской помощи. В литературе представлено значительное количество работ посвященных изучению сосудов, которые участвуют в кровоснабжении внутренних половых органов женщины, в частности, матки [4, 6]. Однако, проанализировав большую часть сведений, исследования кровеносного русла и его прикладного значения сводятся, в основном, к описанию ангиоархитектоники, его внешней формы и топографии сосудов, а также качеству кровоснабжения, основываясь лишь на субъективной оценке автора. В

результате этого складывается впечатление о многочисленных противоречивых и разносторонних взглядах на вопросы кровоснабжения матки, что обусловлено индивидуальными особенностями ветвления и вариабельностью сосудов матки.

Таким образом, является очевидным, что при решении наиболее острой проблемы клинической медицины, маточных кровотечений, является необходимым провести комплексное морфологическое исследование матки и её сосудов, которое позволит изучить вариантную анатомию маточных артерий, установить структурные особенности маточно-яичникового артериального анастомоза.

Целью исследования было установление вариантов отхождения и ветвления маточных артерий на анатомических комплексах внутренних половых органов (матка, маточные трубы, яичники, разветвления внутренней подвздошной артерии) трупов женщин зрелого возраста.

Объект и методы исследования. Материалом для исследования послужили комплексы внутренних половых органов женщин зрелого возрастного периода (21–35 лет) в количестве 19, умерших от заболеваний, не связанных с патологией половой системы. Распределение анатомического материала проведено на основании схемы возрастной периодизации жизни человека, предложенной Л. К. Семеновой (1986). Для выполнения поставленной цели исследования был использован комплекс методов, которые включали анатомическое препарирование, инъекцию артериального русла матки с последующей коррозией. Анатомический материал извлекался сотрудником кафедры патологической анатомии и судебной медицины (соавтор публикации) во время аутопсий, проведенных на базе КУ «Днепропетровское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» с разрешения судебно-медицинского эксперта и обязательной отметкой об этом в акте судебно-медицинского исследования трупа (Приказ МЗ № 6 от 17.01.1995 года), на основании договора о сотрудничестве между КУ «Днепропетровское областное бюро СМЭ» и кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ДЗ «ДМА». После промывки под проточной водой анатомический препарат матки помещали его в 10% раствор формалина и фиксировали от двух до трёх суток. После фиксации приступали к анатомическому препарированию. Для изучения пространственного распределения артериального русла матки инъекцию сосудистого русла проводили через маточные артерии с помощью шприца "Рекорд" и канюли инъекционной массой на основе самотвердеющей стоматологической пластмассы "Протакрил М" с последующим приготовлением коррозионных пре-

паратов. После предварительной перевязки круглых и воронко-тазовых связок матки и инъекции стоматологической пластмассы через маточные артерии матку с маточными трубами и яичниками помещали в 28–30% раствор соляной кислоты на двое суток. При изучении экстраорганных русла матки учитывали форму маточных артерий, количество и калибр порядковых ветвей маточных артерий, уровень их отхождения по отношению к различным отделам матки, направление порядковых ветвей в различных плоскостях, а также характер анастомоза между ветвями маточной и яичниковой артерий. Все полученные коррозионные препараты стали музейными препаратами морфологических кафедр ДЗ «ДМА».

Результаты исследования и их обсуждение.

У женщин 21–35 лет происходят существенные изменения в артериальном кровоснабжении внутренних половых органов, что связано с репродуктивной функцией женщин, которая приводит к изменению ангиоархитектоники, увеличению порядка ветвления сосудов, изменению топографии сосудов в связи с предшествующей беременностью и в зависимости от местоположения плацентарной площадки. Известно, что данные особенности существенно влияют на протекание беременности [1]. Матка кровоснабжается за счет двух пар маточных и яичниковых артерий, мелких ветвей яичниковых артерий и артерий круглых связок матки (рис. 1). В 60% случаев маточные артерии являлись ветвями передних стволов внутренних подвздошных артерий. В ряде наблюдений маточная артерия представляла собой ветвь необлитерированной части пупочной артерии (27%), нижней пупочной (3%), средней прямокишечной артерий (2%), а в более редких случаях могла отходить

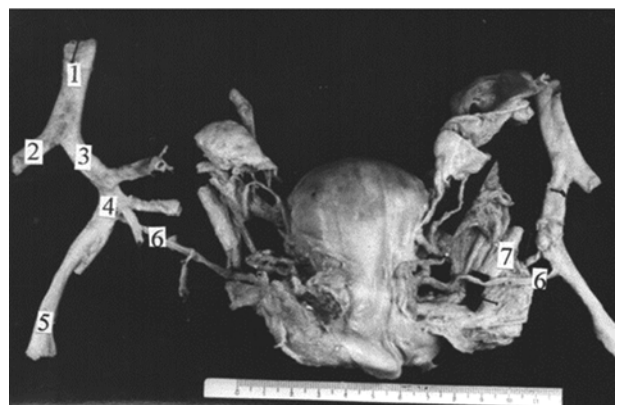


Рис. 1. Органоконкомплекс матки с яичниками женщины 35 лет:

- 1 – общая подвздошная артерия; 2 – наружная подвздошная артерия; 3 – внутренняя подвздошная артерия; 4, 5 – пупочная артерия; 6 – маточная артерия; 7 – мочеточник

общим стволом с пупочной (1,8%), внутренней половой (1,6%), верхней ягодичной (1,6%), нижней ягодичной (1,6%) и верхней пузырной артериями (1,4%). Имеющиеся в литературе наблюдения анатомических вариантов незначительно отличаются по основным источникам отхождения маточных артерий [3].

Маточная артерия подходила к матке на уровне, который чаще всего соответствовал внутреннему зеву шейки матки. На границе шейки и тела матки маточная артерия разделялась на восходящий и нисходящий отделы. Восходящий отдел маточной артерии, или собственно маточная артерия, поднимался в боковом параметрии вдоль ребра матки. При этом в области шейки маточная артерия была интимно связана со стенкой матки, а в области тела и дна матки постепенно отклонялась в латеральном направлении и следовала совместно с собственной связкой яичника к придаткам матки. Нисходящий отдел маточной артерии, или собственно цервикальная ветвь, шла книзу, спереди назад и медиально к боковым влагалищным сводам, по ходу отдавая порядковые ветви к шейке матки и влагалищу. На уровне верхней трети тела матки основной ствол маточной артерии разделялся на 2–4 конечные ветви: трубную, яичниковую, фундальную и ветвь к круглой связке матки в различных вариантах (рис. 2).

При анализе коррозионных препаратов артерий матки у женщин зрелого возраста установлено, что маточная артерия спиралевидно поднималась вдоль ребра матки, отступя от него 0,3–0,7 см, в толще бокового периметрия. Восходящий отдел маточной артерии, в большинстве случаев, имел изгибы и во фронтальной, и в сагитальной, и в горизонтальной плоскостях. На уровне внутреннего зева маточная артерия формировала наибольшее количество изгибов. На всем своем протяжении маточная артерия образовыва-

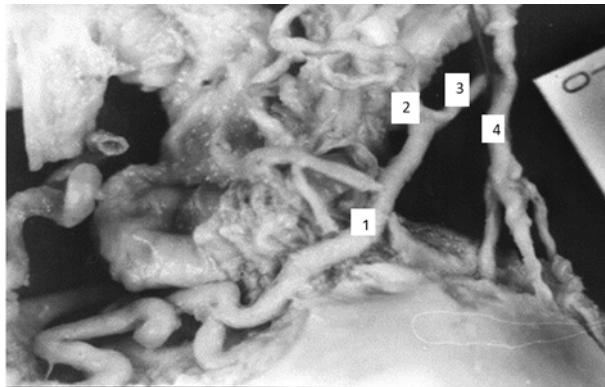


Рис. 2. Анатомическая препаровка артерий матки. Вариант разветвления основного ствола маточной артерии (1) на яичниковую (2), трубную (3) и фундальную (4) ветви

ла различные по форме изгибы. На коррозионных препаратах, изготовленных в процессе исследования, артерий матки выявлены и С – образные, и S – образные, кроме того мы наблюдали завитки в виде петли и спирали (рис. 3).

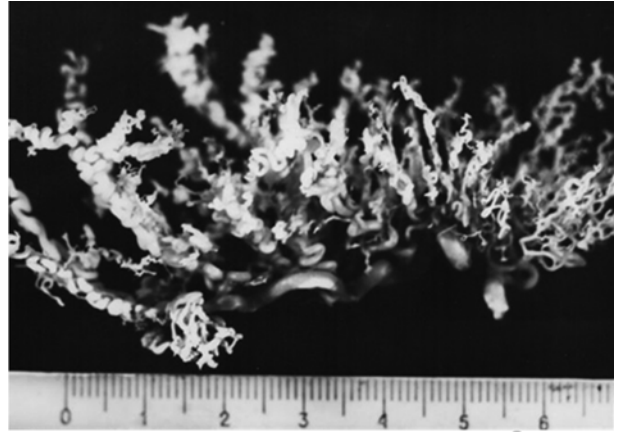


Рис. 3. Коррозионный препарат внутриорганных артерий матки женщины 28 лет. Передняя стенка матки

На всем своем протяжении маточная артерия отдавала в толщу матки 12–15 ветвей первого порядка, причем треть ветвей отходила от выпуклой, а большая часть – от вогнутой поверхности маточной артерии. Ветви восходящего отдела маточной артерии, корпоральные артерии, пенетрировали стенку матки в косом направлении на уровне внутреннего зева матки, а в области тела – в поперечном направлении относительно продольной оси матки (рис. 4).

Руководствуясь вышеизложенным, в артериальном кровоснабжении матки мы выделили ряд характерных особенностей. Во-первых, это наличие основных и дополнительных источников кровоснабжения, многочисленность как вне-, так и внутриорганных анастомозов маточных артерий;

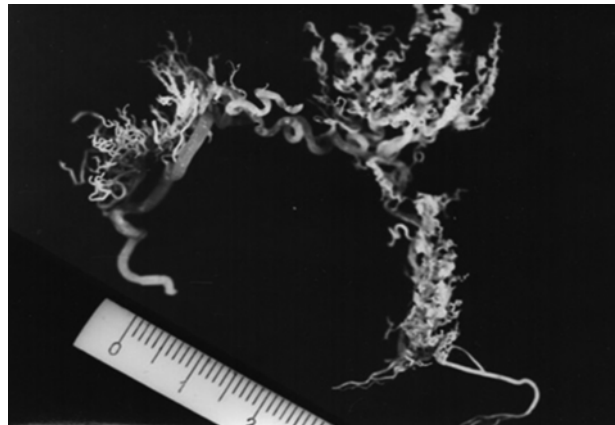


Рис. 4. Коррозионный препарат маточной артерии. Маточно-яичниковая артериальная дуга

асиметрия в кровоснабжении правой и левой половин матки, наличие мало- и бессосудистых зон, неравноценность артериального притока к передней и задней стенкам матки. Во всех случаях от маточных артерий отходили мочеточниковые, вагинальные, цервикальные, корпоральные, яичниковые и трубные артерии и артерии круглых связок матки (рис. 5). Цервикальные ветви разветвлялись или по рассыпному, или по магистральному типу. Яичниковая, трубная и фундальная артерии являлись конечными ветвями маточной артерии в 56% случаев, яичниковая и фундальная – в 23%, яичниковая и трубная – в 21%.

Представленная классификация значительно упрощает имеющиеся на сегодняшний день классификации вариантов ветвления маточной и яичниковой артерий [2, 9].

Вывод. Фундаментальные морфологические исследования являются залогом благоприятных исходов в клинической практике. Представленная вариантная анатомия кровоснабжения матки и яичников в зрелом возрасте расширяет представления о наиболее часто встречающихся типах анатомо-топографических взаимоотношений маточной и яичниковой артериями. Выявленная правосторонняя и передне-задняя асимметрия в артериальном кровоснабжении матки по коррозионным следам маточных артерий должна быть учтена при выполнении оперативных подходов в области матки.

Перспективы дальнейших исследований. В последующем планируется ретроспективно изучить клинические варианты ветвления внутренней подвздошной артерии и ее ветвей по данным ангиографических исследований.

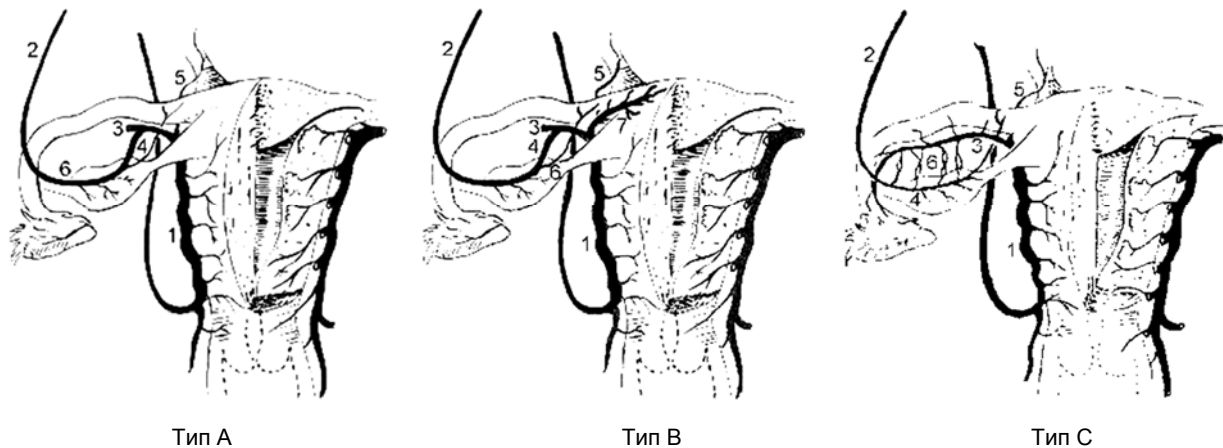


Рис. 5. Схема вариантов ветвления маточной артерии и основных видов маточно-яичникового артериального анастомоза у женщин первого зрелого возрастного периода

Примечания: Тип А. 1 – восходящий отдел маточной артерии; 2 – яичниковая артерия; 3 – трубная ветвь маточной артерии; 4 – трубная ветвь яичниковой артерии; 5 – артерия круглой связки матки; 6 – маточно-яичниковый артериальный анастомоз.

Тип В. 1 – восходящий отдел маточной артерии; 2 – яичниковая артерия; 3 – трубная ветвь маточной артерии; 4 – яичниковая ветвь маточной артерии; 5 – артерия круглой связки матки; 6 – трубная ветвь яичниковой артерии.

Тип С. 1 – восходящий отдел маточной артерии; 2 – яичниковая артерия; 3 – трубная ветвь маточной артерии; 4 – яичниковая ветвь маточной артерии; 5 – артерия круглой связки матки; 6 – маточно-яичниковый артериальный анастомоз; 7 – фундальная артерия маточной артерии

References

1. Voronin KV, Kozlov SV. *Perevyazka magistralnykh sosudov matki pri akusherskikh krovotekheniyakh s uchetom anatomo-topograficheskikh variantov ee krovosnabzheniya*. D: Nauka i obrazovanie, 2002. 166 s: ris. Bibliogr: s. 150-65. ISBN 966-7191-51-6 [Russian].
2. Kozlov SV. Morfofunktsionalnye osobennosti matочно-yaichnikovogo anastomoza v usloviyakh eksperimenta. *Visnik morfologiyi*. 2002; 1: 27–8. [Russian].
3. Albulescu D, Constantin C, Constantin C. Uterine artery emerging variants - angiographic aspects. *Current Health Sciences Journal*. 2014; 40 (3): 214-6. PMID: PMC4340444. doi: 10.12865/CHSJ.40.03.11.
4. Chantalat E, Merigot O, Chaynes P, Lauwers F, Delchier MC, Rimailho J. Radiological anatomical study of the origin of the uterine artery. *Surg Radiol Anat*. 2014 Dec; 36 (10): 1093-9. PMID: 24052200. doi: 10.1007/s00276-013-1207-0.
5. Baird EJ. Identification and Management of Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiol Clin*. 2017 Mar; 35 (1): 15-34. PMID: 28131117. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.004.
6. Nayak SB, Shetty SD, Sirasanagandla SR, P V, Jetti R. Multiple Variations in the Pelvic Vasculature – A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015; 9 (2): AD01-AD02. doi: 10.7860/JCDR/2015/10775.5526.

7. Ngwenya S. Postpartum hemorrhage: incidence, risk factors, and outcomes in a low-resource setting. *Int J Womens Health*. 2016 Nov 2; 8: 647-50. PMID: 27843354. PMCID: PMC5098756. DOI: 10.2147/IJWH.S119232.
8. Aoki M, Tokue H, Miyazaki M, Shibuya K, Hirasawa S, Oshima K. Primary postpartum hemorrhage: outcome of uterine artery embolization. *Br J Radiol*. 2018 Apr 11: 20180132. PMID: 29641227. doi: 10.1259/bjr.20180132.
9. Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology*. 2002; 224 (3): 707–12. PMID: 12202703. DOI: 10.1148/radiol.2243011513.

УДК 611.136.9:611.146.7:611.839.35

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ АРТЕРІЙ МАТКИ

Козлов С. В., Дворецький Д. Д., Олексієнко Л. А.,

Омельченко А., Картамішева В. Д.

Резюме. Матка кровопостачається за рахунок двох пар маткових і яєчникових артерій, дрібних гілок яєчникових артерій і артерій круглих зв'язок матки. У 60% випадків маткові артерії були гілками передніх стовбурів внутрішніх клубових артерій.

За нашими даними маткова артерія була гілкою необлітерованої частини пупкової артерії (27%), нижньої міхурової артерії (3%), середньої ректальної артерії (2%), а в окремих випадках могла відходити загальним стовбуром з пупковою (1,8%), внутрішньої статевої (1,6%), верхньою сідничною (1,6%), нижньою сідничною (1,6%) і верхньою міхуровою артеріями (1,4%).

В артеріальному кровопостачанні матки нами виділені низка характерних особливостей. По-перше це наявність основних і додаткових джерел кровопостачання, чисельність як екстра-, так і внутрішньоорганних анастомозів маткових артерій; асиметрія в кровопостачанні правої і лівої половин матки, наявність мало- і безсудинних зон, нерівноцінність артеріального притоку до передньої і задньої стінок матки. У всіх випадках від маткових артерій відходили вагінальні, цервікальні, корпоральні, яєчникові і трубні артерії, артерії круглих зв'язок матки. Цервікальні гілки розгалужувалися або по розсипному, або по магістральному типу. Яєчникова, трубна і фундальна артерії були кінцевими гілками маткової артерії в 56% випадків, яєчникова і фундальна – в 23%, яєчникова і трубна – в 21%.

Ключові слова: маткова артерія, анатомічний варіант, маткова кровотеча.

UDC 611.136.9:611.146.7:611.839.35

Anatomical Variants of Uterine Arteries

Kozlov S. V., Dvoretzskii D. D., Alekseenko L. A.,

Omelchenko A., Kartamysheva V. D.

Abstract. Postpartum and gynecological hemorrhages remain the leading cause of maternal death and severe morbidity in all the developing countries of the world. Although the uterus atony is the most common cause of bleeding in peripartum, abnormal placenta, impaired coagulation and trauma to the genital tract lead to adverse effects on the health and life of the woman. Therefore, the study of variants of branching of the uterus arteries has not only theoretical interest, but is also of great practical importance. Exactly fundamental research in the area of scientific exploration of the female reproductive system will become the basis for the development of new approaches in the diagnosis and treatment of uterine bleeding among women with not only gynecological pathology, but also amongst women in childbirth with obstetric hemorrhages in the positions of bounding time of rendering medical care.

Uterine artery anatomic variants have been the subject of detailed study, since the beginning of last century. The aim of the research was to study the sources of divergence and variants embranchments of uterine arteries.

Material and methods. The materials for the exploration were complexes of internal genital organs of adult women (21–35 years) in the number of 19 who died from diseases not related to the pathology of the reproductive system. The distribution of anatomical material was carried out on the basis of the scheme of the age periodization of human life. To accomplish the goal of the research, a set of methods was used which includes anatomical preparation, injection of the arterial bed of the uterus followed by corrosion. The internal genital organs with the abdominal aorta, the common and internal iliac arteries and their branches in the complex were removed from the cavity of the small pelvis of the corpses of the women of the studied groups. After washing the preparation under running water, it was placed in a 10% formalin solution and fixed for two to three days. After fixation we proceeded to anatomical preparation.

Results and discussion. To study the spatial distribution of the arterial channel of the uterus, the vascular channel was injected through the uterine arteries with the help of the cannula by injection mass based on the

self-hardening dental plastics followed by the preparation of corrosive preparations. After preliminary ligation of the round and funnel-pelvic ligament of the uterus and injection of dental plastics through the uterine arteries, the uterus with fallopian tubes and ovaries was placed in a 28–30% solution of hydrochloric acid for two days. During the examination of the extraorganic uterine bed, the shape of the uterine arteries, their quantity and caliber of the current branches of the uterine arteries, the level of their divergence according to the different parts of the uterus, the direction of the ordinal branches in various planes, and the character of the anastomosis between the uterine and ovarian arteries were taken into account.

Among women 21–35 years, there are essentially changes in the arterial blood supply of the internal genital organs, which are associated with the reproductive function of women's body, what leads to an alternation in angioarchitectonics, an increasing number of embranchment vessels, changes in the topography of the vessels on the grounds of the previous pregnancy and depending on the location of the placental site. The uterus is supplied by two pairs of uterine and ovarian arteries, small branches of the ovarian arteries and arteries of the round ligament of the uterus. In 60% of cases, the uterine arteries were branches of the anterior trunks of the internal iliac arteries. In a number of cases, the uterine artery was a branch of the unartered part of the umbilical artery (27%), inferior vesical artery (3%), middle rectal artery (2%), and in rare cases could leave the common trunk with umbilical (1.8%), (1.6%), the superior gluteal (1.6%), the inferior gluteal (1.6%) and the upper vesical artery (1.4%).

Keywords: uterine artery, anatomical variant, uterine hemorrhage.

Стаття надійшла 16.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.038

УДК 340.624.6:616-074

Повестяний В. А., Песоцкая Л. А., Евдокименко Н. М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДАВНОСТИ СМЕРТИ И УСЛОВИЙ ПРЕБЫВАНИЯ ТРУПА НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПОНЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ИЗ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства Здравоохранения Украины»,
Днепр, Украина

smekrujok@i.ua

В работе исследовали изменения компонентов, возникающих в биожидкости из ткани ахиллова сухожилия в результате процесса аутолиза в сроки 1–20 дней посмертного периода. Установлены колебания ферментов: амилазы, щелочной фосфатазы, АСТ, общего белка, мочевой кислоты, мочевины, холестерина, натрия, калия и железа. Была обнаружена зависимость между увеличением активности биохимических процессов в разные периоды и активацией в клетке ферментов с различной локализацией. Проведен расчет медиан полученных результатов в группах и их отношения к медиане самого короткого посмертного периода. Выявлен колебательный характер изменения содержания компонентов биожидкости, что делает невозможным применение статистических методов анализа, поскольку одни и те же значения концентрации веществ обнаруживаются в разных группах. Установлено, что методы математической классификации более подходят для отнесения образца к конкретной группе. Лучшие результаты, после проверки нескольких таких методов, были получены, для метода определения евклидова расстояния от центров заданных групп к образцу (метод ближайшего соседа). Предложены критерии для анализа отличий содержания ряда соединений, которые определяются биохимическим способом и могут иметь прогностическое значение для определения времени смерти в позднем постмортальном периоде, а также оценки условий пребывания трупа.

Ключевые слова: аутолиз, Ахиллово сухожилие, биохимические реакции, давность смерти, математическая классификация.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование является частью научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГУ «ДМА МОЗ Украины» «Судебно-медицинская оценка давности смерти по динамике изменений

соединительной ткани при гнилостной трансформации трупа», № государственной регистрации 0117U003831, 2017-2019 гг.

Актуальность темы. Определение времени смерти, в позднем посмертном периоде, остается проблемой судебной медицины [1, 2, 5, 6]. Трудности в решении этого вопроса [3, 4, 6], обусловлены тем, что развивающиеся в трупе явления достаточно вариабельны и зависят от большого количества факторов (состояния организма, причины смерти, скорости охлаждения тела, характера индивидуальной микрофлоры и прочее). Для определения давности смерти предлагаются методы, основанные на оценке состояния не только тканей трупа, но и его флоры и фауны [7, 8]. Практически отсутствуют исследования такого посмертного процесса, как аутолиз в соединительной ткани (хотя есть отдельные работы, посвященные изучению его во внутренних органах) [9, 10, 13]. Ранее была предложена методика [12] по извлечению биожидкости из ткани ахиллова сухожилия (АС) и подтверждено наличие в ней веществ, которые можно устанавливать биохимическим методом, с применением оборудования обычной клинической лаборатории.

Целью работы было определение биохимическим методом в биожидкости извлеченной из ткани АС, отдельных компонентов на протяжении 20 дней посмертного периода с целью разработки способа определения давности смерти и оценки условий пребывания трупа.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования были ахилловы сухожилия из 30 трупов взрослых людей. Состав групп в зависимости от возраста пола приведен в **таблице 1**.

Работа была проведена в соответствии с требованиями «Инструкции о проведении судебно-медицинской экспертизы» (приказ МОЗ Украины № 6 от 17.01.1995), в соответствии с требованиями и нормами, типичным положением по вопросам этики МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Таблиця 1 – Характеристика груп в залежності від віку та статі

Вік	1 доба		2–3 днів		4–6 днів		7–9 днів		10–20 днів	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
до 30 років	1									
31–40 років			1							
41–50 років					2		2	1	1	
51–60 років			1	1	1					1
61–70 років		2	1		1			1	2	1
71–80 років	1	2			1	1		2	1	
Більше 80 років			1	1						
Всього	2	4	4	2	5	1	2	4	4	2
	6		6		6		6		6	

Середній вік склав 64 ± 12 років. Поскільки робота носить пошуковий характер, то матеріал обирався при різних умовах перебування трупів (в різні часи року) детальні дані про мікроклімат в місці перебування трупа відсутні. Весь матеріал, в залежності від терміну смерті, був розділений на наступні групи: Т1 (1 доба); Т2 (2–3 днів); Т3 (4–6 днів); Т4 (7–9 днів); Т5 (10–20 днів). Вказані терміни найбільш наближені до запропонованих Шевченко І. М. [12]. Дослідженню підлягала отримана з АС біологічна рідина. Ця рідина, після отримання її, заморожувалася, а перед проведенням дослідження змішувалася з ізотонічним розчином в співвідношенні 1:4. Вміст окремих компонентів біологічної рідини визначалося, за відповідними методиками, в клінічній лабораторії. Рівень альбуміну визначався колориметричним методом, холестерину – ферментативним колориметричним методом, загального білка – колориметричним методом (з біуретним комплексом з міддю), мочевини за допомогою кінетичного тесту з використанням уреазу та глутаматдегідрогенази, мочової кислоти – ферментативним колориметричним методом, щелочної фосфатази за стандартною процедурою рекомендованою Комітетом стандартних систем ферментів, а-амілази – колориметричний аналіз. Концентрацію іонів кальцію визначали за методом, запропонованому Roshe Diagnostic, а іонів заліза – загальноприйнятим колориметричним методом з використанням аскорбату та утворенням комплексу з феррозином. Статистичні методи для оцінки отриманих результатів не застосовувалися. Були використані метод відношень та метод математичної класифікації – відстані Евкліда (розглянуті докладно нижче).

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані медіан біохімічних показників біологічної рідини з тканин АС наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Медіани вмісту окремих компонентів в біологічній рідині з АС

Біохімічні показники	Т (доба)				
	T1	T2	T3	T4	T5
ГГТ, Ед/л	1,5	5,5	4,5	5,75	1
Альбумін, Г/дл	0,25	3,8	2,65	2	2,85
Холестерин, ммоль/л	0,07	0,15	0,08	0,15	0,02
Загальний білок, Г/дл	1,85	1,5	5,2	5,6	4,55
Мочевина, ммоль/л	1,75	3	7,94	11,1	6,95
Мочова кислота, ммоль/л	47	64	13	28,5	2,55
Щелочна фосфатаза, Ед/л	1,35	1,5	4,3	14,5	3,50
Амілаза, Ед/л	3	1	5,5	7,5	2
Натрій, ммоль/л	30	141	144,5	159,5	131
Кальцій, ммоль/л	0,6	0	0,69	0,38	0,28
Залізо, ммоль/л	3,19	5,6	7,21	11,88	7,36

При проведенні аналізу, звертає на себе увагу неоднорідність змін концентрації ферментів в біологічній рідині. Це пов'язано з неоднорідною активацією ферментів, розташованих в різних клітинних структурах. Цей висновок підтверджується тим, що «пікова» активність ГГТ (яка локалізується в зовнішній мембрані клітин) відзначається в групах Т2–Т4, тоді як активність щелочної фосфатази та амілази (розташовані всередині клітини) різко підвищується тільки після 4-го дня після смерті та досягає максимуму в групі Т4 (7–9 днів). Також це вказує на те, що в тканині сушіння процеси аутолізу протікають значно повільніше, порівняно з іншими органами.

Встановлено, коливаючийся (хвилюючийся) характер змін концентрації компонентів біологічної рідини, що ілюструється графічними зображеннями (рис. 1, 2).

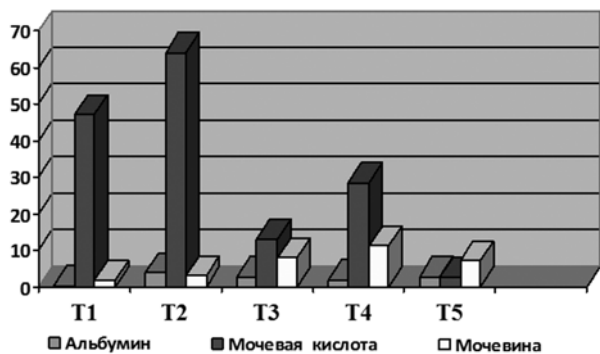


Рис 1. Концентрація альбуміну, мочової кислоти та мочевини в біологічній рідині з АС (медіани)

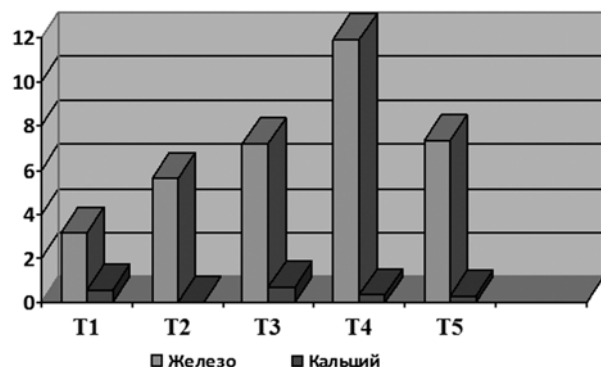


Рис. 2. Концентрація мікроелементів в біожидкості из АС (медіани)

Исходя из представленных результатов, можно выделить общую проблему для их оценки – отсутствие последовательного (линейного) характера изменения содержания вещества во времени. Такие колебательные изменения отражают последовательное высвобождение из ткани сложных органических соединений (начало аутолитического процесса), с последующим их распадом до более простых, в результате химических реакций. В последующем возникает повторная деструкция мембран с выходом и активацией ферментов, которые находились внутриклеточно, что вызывает в свою очередь, вновь повышение концентрации компонентов с последующим уменьшением их в целом по времени. Возможно, имеет место и «третья волна» активации биохимических реакций, однако она находится за пределами временного интервала, который исследовался.

Из полученных данных можно выделить максимальные и минимальные показатели, характерные для каждого периода (табл. 3).

Для практического применения выявленных закономерностей необходимо найти способ сравнения данных групп. Так называемый, «сравнительный» подход является необходимым

Таблица 3 – Различия биохимических данных по их крайним значениям на разных сроках посмертного периода

Биохимические показатели	T1	T2	T3	T4	T5
ГГТ				Max	Min
Общ. белок		Min		Max	
Альбумины		Max	Min		
Холестерин		Max			Min
Мочевая кислота		Max			Min
ЩФ	Min			Max	
Мочевина	Min			Max	
Амилаза		Min		Max	
Кальций		Min	Max		
Железо	Min			Max	

элементом проведения судебно-медицинской экспертизы [14]. Обычные статистические методы сравнения в данной ситуации исключены, так как они не рассчитаны на применение при волнообразном колебании сравниваемых факторов (переменных). Поскольку из выбранных сроков давности смерти, благодаря наличию других методик, наиболее легко определить первый период (группа T1), вычислялись отношения значений групп T2, T3, T4 и T5 к значениям T1. Были оставлены цифровые значения, которые реже всего повторялись. Полученные результаты представлены в табл. 4 и на рис. 3.

Таблица 4 – Отношения показателей компонентов жидкости групп T2, T3, T4 по отношению к T1

Биохимические показатели	T2/T1	T3/T1	T4/T1	T5/T1
ГГТ	3,6	3	3,8	0,6
Альбумин	15,2	10,6	8	11,4
Холестерин	2,1	1,1	2,1	0,3
Общ. белок	0,8	2,8	3	2,5
Мочевина	1,7	4,5	6,3	4
Мочевая кислота	1,4	0,3	0,6	0,05
Амилаза	0,5	1,8	2,5	0,7
Натрий	4,7	4,8	5,3	4,4
Железо	1,8	2,3	0,6	2,3

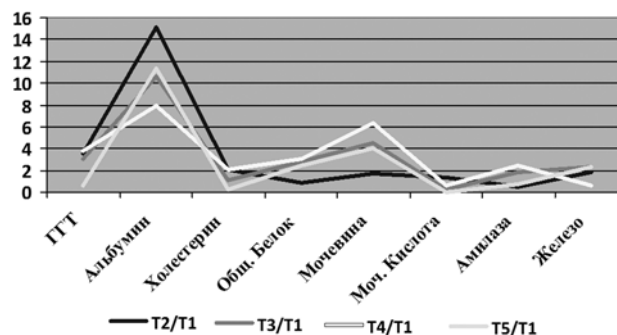


Рис. 3. Вид графиков отношений значений компонентов в группах T2, T3, T4 по отношению к T1

С целью установления срока посмертного периода для конкретного образца проводился аналогичный расчет по вычислению отношений величин компонентов этого образца к величинам T1. Кроме визуальной оценки полученного графика, для математического сравнения показателей использовали один из методов математической классификации объектов.

В доступной нам литературе, сведений об использовании такого метода для проведения сравнения данных проверяемого образца (жидкости из АС), с целью установления давности смерти в позднем посмертном периоде выявить не удалось.

Это объясняется тем, что применение статистических методов сравнения было эффективно лишь на первой «волне» биохимических реакций. Об этом факте свидетельствуют данные Monica Cristina Francisco Tome [15]. Автором прямо указано на то, что проведенные многочисленные исследования имели ограничения по определяемому сроку давности смерти (около 24 часов) и противоречили друг другу. Очевидно, что после этого периода, статистической разницы не наблюдается из-за волнообразных колебаний компонентов в тканях трупа, что и сказывалось на выводах исследователей.

Методы математической классификации основаны на сравнении их цифровых характеристик либо друг с другом, либо по отношению к заранее установленным «центрам» групп [16]. Данный подход проиллюстрирован на **рис 4**.

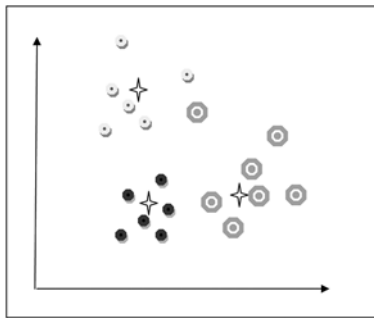


Рис. 4. Пример проведения классификации объекта путем сравнения отдаленности его от условных центров групп:

● ○ ○ – объекты различных групп; ☆ – геометрические центры групп; ○ – классифицируемый объект

В нашей работе, был применен расчет евклидова расстояния (по **формуле 1**).

Формула 1

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2},$$

где n – количество сравниваемых показателей (координат); x_i – данные сравниваемого объекта; y_i – данные медианы заранее определенной группы; d – Евклидово расстояние в многомерном пространстве между точками, координатами которых являются значения биохимических показателей из **таблицы 2**).

При проверке выявлено, что в группах T1 и T2, рассчитанная по предлагаемой методике давность смерти, не отличалась от фактической. В других группах имелось несовпадение полученных результатов с фактическими (в группе T5 до 50%). Это объясняется тем, что скорость биохимических

реакций напрямую зависит от температурного фактора. При детальном анализе материалов дела, оценки погодных условий, было выявлено, что эти отклонения встречались в тех случаях, когда условия пребывания трупа не соответствовали общепринятым (а именно, «комнатная» температура 18–22 °C, влажность 60%). В этих случаях полученный результат зависел именно от условий, в которых находилось тело, что требует соответствующей коррекции полученных результатов.

Пример применения предлагаемой методики для случая, не включенного в выборку (контрольный образец X), приведен ниже (**рис. 5**).

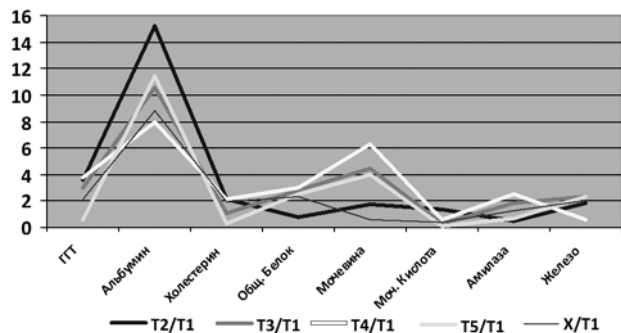


Рис. 5. Сравнение графиков рассчитанных значений с графиком контрольного образца (X) с известной давностью посмертного периода (9 дней (T4))

На приведенном рисунке видно, что полученный график отношений проверяемого образца (X), в средней части наиболее близок по форме и цифровым значениям к графику T2/T1, в левой части к графику T4/T1, а в правой занимает промежуточное положение между графиками T5/T1 и T3/T1. Следовательно, биохимические показатели его смещены к значениям групп T4 и T5. При определении евклидова расстояния, получены значения, которые представлены в **таблице 5**.

Таблица 5 – Определение евклидова расстояния контрольного образца (X) с известным сроком посмертного периода (9 дней (T4)) по отношению к медианам контрольных групп

	Евклидово расстояние
T1 (1день)	127,0
T2 (2–3 дня)	46,2
T3 (4–6 дней)	14,3
T4 (7–9 дней)	20,5
T5 (10–20 дней)	29,6

Наименьшее расстояние соответствует показателям группы T3 (4–6 дней посмертного периода). Известно, что тело находилась 9 дней при температуре внешней среды +6–8 °C. Следующим, наиболее близким значением является значение

групи Т4. Следователно, испытуемый (контрольный) образец жидкости из ткани АС, был получен из трупа давностью смерти 7–9 дней, который находился в условиях пониженной температуры.

Выводы

1. Выявлен колебательный характер компонентов биологической жидкости из ткани ахиллова сухожилия в постмортальном периоде, что делает невозможным применение методов статистики.
2. Установлено, что биохимические процессы, сопровождающие аутолиз в ткани ахиллова сухожилия, протекают замедленно, что делает их

пригодным для оценки постмортального периода и условий пребывания трупа.

3. С использованием метода математической классификации, предложены критерии для определения давности смерти после 2-х суток посмертного периода, и условий пребывания трупа.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется сопоставление данных биохимического анализа биожидкости Ахиллова сухожилия и данных кирлианографии для определения давности смерти и условий пребывания трупа на месте происшествия.

References

1. Olkhovskyy VO, Golubovych LL, Khyzhnyak VV, Konoval NS, Dmytrenko YuO. Vyznachennya tryvalosti posmertnogo periodu v sudovo-medychnyi ekspertnyi praktysy: suchasny stan i perspektyvy. *Ekspyrymentalna i klinichna medyt-syna*. 2016; 4 (73): 27-33. [Ukrainian].
2. Sayakenov NB, Apbasova SA, Khudyakova Y, Baymoldynov ES, Alymbekova BR. Problemy opredeleniya davnosti nastupleniya smerti. *Nauka y zdravookhraneniye. Medyt-synskyy nauchno-praktycheskyy zhurnal*. 2011; 2: 15-9. [Russian].
3. Sadrt-dynov AG, Khalykov AA. O vozmozhnosti byofyzycheskoy dyagnostyky davnosti smerti gnylostno transformirovannogo trupa. *Problemy ekspertyzy v medyt-syne*. 2015: 12-5. [Russian].
4. Zhou Ch, Byard RW. Factors and processes causing accelerated decomposition in human cadavers. An overview. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2011; 8: 6-9. doi:10.1016/j.jflm.2010.10.003.
5. Amendt J, Goff ML, Campobasso CP, Grassberger M. *Current Concepts in Forensic Entomology*. Springer Science+Business Media BV, 2010. 376 p. DOI: 10.1007/978-1-4020-9684-6.
6. Buchani MJ, Anderson GS. Time since death: a review of the current status of methods used in the later postmortem interval. *Can Soc Forens Sci J*. 2001; 34 (1): 1-22. DOI: 10.1080/00085030.2001.10757514.
7. Gunn A, Pitt SJ. Microbes as forensic indicators. *Trop Biomed*. 2012; 29: 311-30.
8. Guo JJ, Zhub ZY, Dingb ZY, Zhaa L, Caia JF. The potential use of fungi community in postmortem interval estimation in China. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 2015 Dec; 5: e476–8. <https://doi.org/10.1016/j.fsigs.2015.09.189>.
9. Lushnykov EF, Shapuro NA. *Autolyz (morfologyya y mekhanyzmy razvytyya)*. Moskva; 1974. 97 s. [Russian].
10. Pygolkyn Yu.Y., Bogomolova YN, Bogomolov DV, Amanmuradov AKh. Vozmozhnosti gystomorfometry v sudebno-medyt-synskoy teoryy y praktyke. Morfometrycheskiye podkhody k dyagnostyke davnosti nastupleniya smerti. *Problemy ekspertyzy v medyt-syne*. 2001; 1 (4): 3-7; 31-5. [Russian].
11. Patent 100981 Ukraine. Sposib otrymannya ta doslidzhennya biologichnoyi ridyny zi spoluchnoyi tkanyny / Povst-yanny VA. (UA); zayavl 12.09.2016; opubl 12.09.2016. Byul № 17. [Ukrainian].
12. Shevchenko IM. *Ekspertni kryteriyi vstanovlennya terminu davnyny smerti u piznomu postmortalnomu periodi*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kyiv; 1999. 21 s. [Ukrainian].
13. Shorokhov AE. O dynamyke autolyza v ekspyrymente. In: *Gystokhymyya v normalnoy y patologycheskoy morfologyy*. Pod red Subbotyna MYa. Novosybyrsk, 1967. s 385-6. [Russian]
14. Kutyakov VA, Salmyna AB, Chygun VY. Kontsentratsyya makro- y mykroelementov v byologycheskykh obektakh kak dyagnostycheskyy pryznak v sudebno-medyt-synskoy ekspertnoy praktyke. *Sybyrskyy medyt-synskyy zhurnal*. Yrkutsk. 2015; 3: 14-8. [Russian].
15. Monica Cristina Francisco Tome. *Estimation of Postmortem Interval Based on Cell Death Progression in Biological Fluids*: Abstr. PhD. (Med.). Faculty of Medicine of University of Porto; 2017. 44 p.
16. Dyakonov AG. *Analiz dannykh, obuchenye po pretsementam, logycheskiye ygry, systemy WEKA, RapidMiner y Mat-Lab*. Uchebnoe posobyie. M, 2010. 275 s. [Russian].

УДК 340.624.6: 616-074

ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ СМЕРТІ Й УМОВ ПЕРЕБУВАННЯ ТРУПА НА ПІДСТАВІ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ БІОЛОГІЧНОЇ РІДИНИ ІЗ АХІЛЛОВОГО СУХОЖИЛКУ

Повст-яний В. А., Песоцька Л. А., Євдокименко Н. М.

При проведенні роботи, досліджено біохімічним шляхом зміни окремих компонентів біорідини з Ахіллового сухожилку протягом 1–20 діб після смертного періоду. Проведено розрахунок медіан значень їх у групах з різним терміном смерті та відношення їх до медіани з самим меншим терміном смерті. Виявлено

коливальний характер змін речовин у біорідині, що робить неможливим застосування статистичних методів для їх оцінки з метою визначення часу смерті після 2–3 діб помертвого періоду. Виявлено, що на результати біохімічного дослідження біорідини з Ахіллового сухожилку має значний вплив температура навколишнього середовища, яка може значно змінювати швидкість протікання біохімічних реакцій у ньому. Запропоновано використання методу математичної класифікації (обчислення відстані Евкліда), для вирішенні питання належності зразку, що досліджується, до групи з відомим терміном смерті. Запропоновано метод та критерії для визначення часу смерті та умов перебування трупа на підставі аналізу відмінності вмісту окремих компонентів у біорідині, які визначаються біохімічним методом.

Ключові слова: автоліз, Ахілловий сухожилок, біохімічні реакції, давність смерті, математична класифікація.

UDC 340.624.6: 616-074

Determination of Death Prescription and Conditions of Corpse's Being on the Basis of Changes in the Components of Biological Fluid from the Achilles Tendon

Povstianii V. A., Pesotskaya L. A., Yevdokimenko N. M.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the individual components in the biofluid extracted from the tissue of the Achilles tendon during 20 days of the postmortem period. This was performed in order to develop a method for determining the duration of death and assessing the conditions of the body's presence.*

Material and methods. *As a result of the autolysis processes there occur some changes in tissues of the Achilles tendon during 1–20 days after death. Concentrations of various substances were determined by the biochemical method. These changes reflect the development of biochemical reactions of various types in tissues after death.*

Results and discussion. *It was found out that autolysis in the connective tissue of the Achilles tendon occurred more slowly than in other tissues. We checked fluctuations of enzymes (amylase, alkaline phosphatase, AST (aspartate aminotransferase), total protein, uric acid, urea, cholesterol, sodium, potassium and iron. There was revealed dependence between increasing of biochemical processes activity in different periods due to the activation of different localization enzymes in the cell. We also obtained values median for contained components and their relations for different groups. Oscillatory changes of the ingredients contained in the liquid were revealed too. The usage of statistical methods of analysis is impossible due this effect. This is because the same concentrations of substances are found in different groups. It turned out that the methods of mathematical classification are more suitable for the purpose (assignment) of the sample to a given group. The criteria for the analysis of differences between the content of components were proposed.*

Conclusions. *After checking several methods were obtained the best results with the help of the method of Euclidean distance calculating in the multidimensional space from the centers of the given groups to the sample (the method of the closer neighbor). Their coordinates are the values of biochemical parameters. The biochemical method can be of prognostic value for determining the death's time in the late postmortem period and assessing the condition of the corpse.*

Keywords: autolysis, the Achilles tendon, biochemical substances, time of death, postmortem interval.

Стаття надійшла 22.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.044

УДК 616-001.17-018.7-092.9

Проценко О. С.¹, Кравцов О. В.², Ремньова Н. О.¹,
Шаповал О. В.¹, Долгая О. В.³, Сазонова Т. М.¹

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ТКАНИНАХ ШКІРИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

²ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України»,
Харків, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

shapoval@karazin.ua

У статті наводяться результати дослідження морфологічних особливостей змін у тканинах шкіри щурів при моделюванні опікової травми за умов різної тривалості термічного впливу та у різні строки від моменту постановки експерименту.

Дослідження було проведене на лабораторних щурах лінії Вістар. Всі маніпуляції у ході утримання та постановки експерименту проводили згідно з загальноприйнятими біоетичними принципами. Об'єктом дослідження була шкіра лабораторних тварин, на яких експериментально змоделивали опікову травму.

Експериментальні тварини були розділені на групи в залежності від строків після моделювання термічного опіку. Кожну основну групу було поділено на підгрупи в залежності від тривалості експозиції термічного агента. Група контролю складалася із здорових тварин з неушкодженою шкірою.

Проаналізовано динаміку морфологічних змін у тканинах шкіри щурів з експериментальними опіковими ранами за умов різної тривалості термічного впливу та у різні строки від моменту постановки експерименту.

При моделюванні опіків у щурів виявлено чіткий прямий взаємозв'язок між тривалістю експозиції термічного агента та ступенем тяжкості пошкоджень структур шкіри у різні строки після термічної травми.

Ключові слова: опікова травма, експеримент, моделювання опіків, морфологічні зміни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Розробити критерії діагностики та методи профілактики загальних і місцевих гнійно-септичних ускладнень опікової хвороби», № державної реєстрації 0116U000958.

Вступ. Ефективне лікування хворих з опіковою травмою у теперішній час залишається однією з актуальних задач сучасної медицини.

Не дивлячись на значний прогрес у лікуванні хворих з тяжкою опіковою травмою, зберігаються високі показники летальності серед пацієнтів з даною патологією [1].

Тяжкість перебігу та наслідки термічної травми у значній мірі визначаються загальним та місцевим розвитком інфекційного процесу [1, 9]. З цієї причини при лікуванні пацієнтів з тяжкими опіками слід використовувати комплекс заходів, що забезпечує активний вплив на перебіг гнійно-септичного процесу у опічених, який часто супроводжує опікову хворобу. Оптимізувати результати лікування постраждалих можливо шляхом удосконалення методів діагностики, профілактики та розробки ефективних способів впливу на перебіг опікової хвороби [5]. З цієї метою постійно вдосконалюються способи діагностики глибини пошкодження при опіках, методи керування зоною паранекрозу, розробляються способи закриття опікових ран в умовах дефіциту донорських ресурсів шкіри та нові лікарські засоби для місцевого та загального лікування хворих з опіками [8].

Процес розробки нових методик та медичних препаратів для лікування опікових хворих нерозривно пов'язаний з необхідністю дослідження опікової травми в експерименті [6, 7].

Мета дослідження. Метою даного дослідження було вивчення морфологічних особливостей змін у тканинах шкіри щурів при моделюванні опікової травми за умов різної тривалості термічного впливу та у різні строки від моменту постановки експерименту.

Об'єкт і методи дослідження. Дане дослідження було проведене на 20 лабораторних щурах лінії Вістар масою тіла 200–220 г. Тварини утримувались у звичайних умовах віварію на стандартному раціоні при природному освітленні та з вільним

доступом до води та їжі. Всі маніпуляції у ході утримання та постановки експерименту проводили згідно з біоетичними принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» та загальними етичними принципами експериментів на тваринах [2, 3, 4]. Об'єктом дослідження була шкіра лабораторних тварин (щурів), на яких експериментально змодельовували опікову травму.

Експериментальні тварини були розділені на 5 основних груп в залежності від строків після моделювання термічного опіку. Кожну основну групу було поділено на 4 підгрупи в залежності від тривалості експозиції термічного агента. Група контролю складалася із здорових тварин з неущождженою шкірою. Дані щодо складу груп спостереження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Розподіл експериментальних тварин в залежності від строків після моделювання термічного опіку та тривалості експозиції термічного агента

Досліджувані групи	Час з моменту травми	Час експозиції термічного агента			
		2 секунди	5 секунд	10 секунд	15 секунд
A	1-ша година	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
B	1-ша доба	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄
C	3-тя доба	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
D	7-ма доба	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
E	14-та доба	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄

Для мікроскопічного дослідження вирізалися шматочки пошкодженої шкіри на межі з неущодженими тканинами. Шматочки фіксувалися у 10% розчині нейтрального формаліну. Потім матеріал піддавався стандартній проводці крізь спирти концентрації, що збільшувалась, рідину Нікіфорова (96% спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливався парафіном. З приготованих таким чином блоків виготовляли серійні зрізи завтовшки 4–5 мкм. Препарати забарвлювались гематоксиліном та еозином та за методом ван Гісона.

Кожен випадок, що досліджувався, піддавався оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювали загальний характер ушкодження шкіри, стан судинного русла, а також інтенсивність вторинних змін (крововиливи, некроз, набряк, запалення).

Комплекс гістологічних досліджень проводився на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) с фотокамерою «Pover Shot G7» (Canon).

Результати досліджень та їх обговорення.

Морфологічна характеристика тканин шкіри щурів через 1 годину після моделювання термічної травми (група A)

Підгрупа A₁. Роговий шар шкіри представлений у вигляді пластів, що відшарувалися. Практично весь епідерміс некротизований та представлений у вигляді компактної тканини інтенсивно базофільного кольору з невиразною будовою. Сосочки дерми згладжені та представлені у вигляді груп деформованих ядер клітин сполучної тканини. Колагенові волокна дерми гомогенізовані, випрямлені паралельно поверхні шкіри, зближені, інтенсивно базофільні. Сальні та потові залози помірно зморщені, у волосяних фолікулах ядра забарвлені інтенсивно та мають паличкоподібну форму. Судини дерми та підшкірно-жирової клітковини нерівномірно розширені, повнокровні. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології. Реактивні зміни (набряк, запалення) не виявлені.

Підгрупа A₂. В експериментальних опікових ранах тварин роговий шар шкіри представлений у вигляді дрібних фрагментів, що відшарувалися. Епідерміс на великому протязі некротизований та представлений у вигляді компактної тканини інтенсивно базофільного кольору з невиразною будовою. Місцями зустрічаються ділянки епідермісу, що зберігся; ядра клітин цього епідермісу є різко гіперхромними та мають видовжену форму. Сосочки дерми згладжені та представлені у вигляді груп деформованих ядер клітин сполучної тканини. Колагенові волокна дерми гомогенізовані, випрямлені паралельно поверхні шкіри, зближені, інтенсивно базофільні. Сальні та потові залози помірно зморщені, у волосяних фолікулах ядра забарвлені інтенсивно та мають паличкоподібну форму. Судини дерми та підшкірно-жирової клітковини нерівномірно розширені, повнокровні. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології. Реактивні зміни (набряк, запалення) не виявлені.

Підгрупа A₃. У тканинах опікових ран роговий шар шкіри представлений у вигляді дрібних фрагментів, що відшарувалися. Епідерміс на великому протязі збережений, ядра клітин цього епідермісу є різко гіперхромними та мають видовжену форму. Сосочки дерми згладжені та представлені у вигляді груп деформованих ядер клітин сполучної тканини. Колагенові волокна дерми місцями гомогенізовані, випрямлені паралельно поверхні шкіри, зближені, помірно базофільні. Сальні та потові залози помірно зморщені, у волосяних фолікулах ядра забарвлені інтенсивно та мають паличкоподібну форму. Судини дерми та підшкірно-жирової клітковини нерівномірно розширені, повнокровні. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології. Реактивні зміни (набряк, запалення) не виявлені.

Підгрупа A₄. Роговий шар шкіри збережений, представлений у вигляді дрібних фрагментів, що відшарувалися. Епідерміс на великому протязі

збережений, ядра клітин цього епідермісу є помірно гіперхромними та мають видовжену форму. Сосочки дерми згладжені та представлені у вигляді груп деформованих ядер клітин сполучної тканини. Колагенові волокна дерми місцями гомогенізовані, місцями випрямлені паралельно поверхні шкіри, зближені, помірно базофільні. Сальні та потові залози помірно зморщені. Судини дерми та підшкірно-жирової клітковини нерівномірно розширені, повнокровні. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології. Реактивні зміни (набряк, запалення) не виявлені (рис. 1).

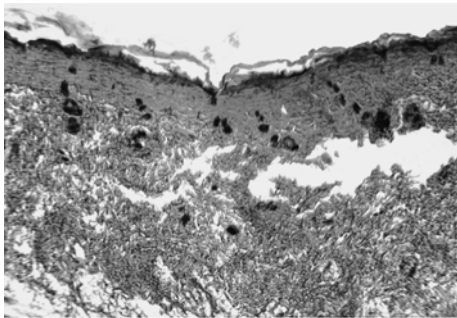


Рис. 1. Шкіра щура групи А (підгрупа А₄). Зональний коагуляційний некроз епідерміса та дерми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100

Морфологічна характеристика тканин шкіри щурів на 1-шу добу після моделювання термічної травми (група В)

Підгрупа В₁. У тканинах опікових ран роговий шар шкіри представлений у вигляді пластів, що відшарувалися. Епідерміс та практично уся дерма некротизовані, з великою кількістю різнокаліберних пухирців, в порожнині яких виявляється гомогенний та зернистий вміст, блідо забарвлений еозином. Придатки шкіри (потові, сальні залози, волосяні фолікули) різко зморщені, ядра клітин різко пікнотичні і часто некротизовані. У підшкірно-жировій клітковині і перифокальній зоні виявляється різке повнокров'я судин зі змішаними тромбами і периваскулярними крововиливами. Поперечно-смугасті м'язові волокна без видимої патології.

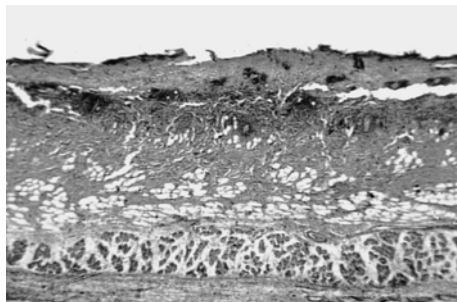


Рис. 2. Шкіра щура групи В (підгрупа В₄). Відшарування епідермісу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100

Морфологічна характеристика тканин шкіри щурів на 3-тю добу після моделювання термічної травми (група С)

Підгрупа С₁. Практично весь епідерміс некротизований, відшарований і представлений у вигляді компактної тканини інтенсивно базофільного кольору з невиразною будовою. Сосочки дерми згладжені і представлені у вигляді груп деформованих ядер сполучної тканини. Колагенові волокна дерми гомогенізовані, випрямлені паралельно поверхні шкіри, зближені, інтенсивно базофільні.

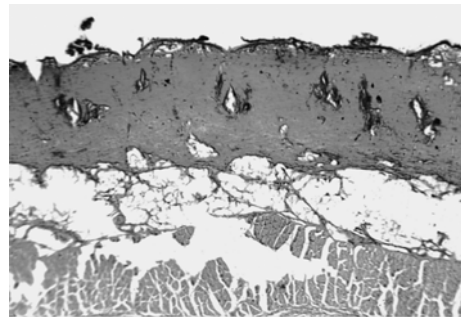


Рис. 3. Шкіра щура групи С (підгрупа С₄). Епідерміс, що зберігся; помірний субдермальний набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100

Морфологічна характеристика тканин шкіри щурів на 7-му добу після моделювання термічної травми (група D)

Підгрупа D₁. Структури епідермісу і дерми представлені сформованим товстим струпом. Епідерміс представлений безструктурною переривчастою базофільною смужкою. Дерма гомогенізована, різко базофільна. Придатки шкіри різко зморщені. Місцями виявляються залишки інтрадермальних пухирів і відшарування елементів дерми від підшкірно-жирової клітковини. У підшкірно-жировій клітковині і перифокальній зоні виявляється різке повнокров'я судин і інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація. Поперечно-смугасті м'язові волокна без видимої патології.

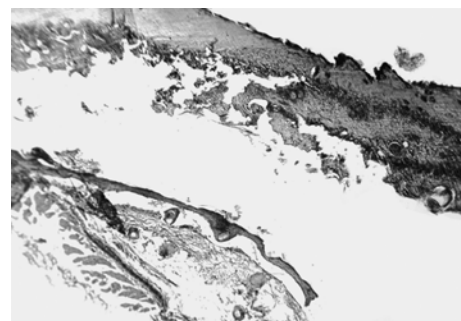


Рис. 4. Шкіра щура групи D (підгрупа D₄). Формування та відшарування тонкого струпа. Регенерація епідермісу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100

Морфологічна характеристика тканин шкіри щурів на 14-ту добу після моделювання термічної травми (група Е)

Підгрупа Е₁. Структури епідермісу та дерми представлені сформованим товстим струпом, що відшаровується. Епідерміс представлений безструктурною переривчастою базофільною смужкою. Дерма гомогенізована, різко базофільна. Придатки шкіри різко зморщені. Місцями виявляються залишки інтрадермальних пухирів та відшарування елементів дерми від підшкірно-жирової клітковини. У підшкірно-жировій клітковині та періфокальній зоні виявляється повнокров'я судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація. По краю періфокальної зони виявляється регенераторна активність елементів епідерміса та дерми. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології.

Підгрупа Е₂. Структури епідермісу та дерми представлені сформованим струпом помірної товщини, який відшаровується. Епідерміс представлений безструктурною переривчастою базофільною смужкою. Дерма гомогенізована, помірно базофільна. Придатки шкіри місцями зморщені. У підшкірно-жировій клітковині та періфокальній зоні виявляється повнокров'я судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація. По краю періфокальної зони виявляється інтенсивна регенераторна активність елементів епідерміса та дерми. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології.

Підгрупа Е₃. Структури епідермісу та дерми представлені сформованим тонким струпом, який відшаровується. Дерма місцями гомогенізована, пухка, слабо базофільна. Придатки шкіри мають нормальний вигляд, ядра клітин є помірно гіперхромними. У підшкірно-жировій клітковині та періфокальній зоні виявляється повнокров'я судин та помірна лейкоцитарна інфільтрація. По краю періфокальної зони виявляється інтенсивна регенераторна активність елементів епідерміса та дерми. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології.

Підгрупа Е₄. Структури епідерміса у процесі регенерації, який завершується. Дерма пухка, слабо базофільна. Придатки шкіри мають нормальний вигляд, ядра клітин помірно гіперхромні. У підшкірно-жировій клітковині та періфокальній зоні виявляється повнокров'я судин. Поперечно-посмуговані м'язові волокна без видимої патології (рис. 5).

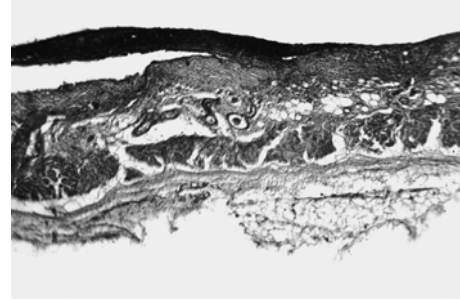


Рис. 5. Шкіра щура групи Е (підгрупа Е₄). Формування та відшарування тонкого струпа. Регенерація епідермісу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100

Висновки. Проаналізовано динаміку морфологічних змін у тканинах шкіри щурів при моделюванні опікової травми за умов різної тривалості термічного впливу та у різні строки від моменту постановки експерименту.

Експозиція термічного агента тривалістю 2 секунди викликає пошкодження структур шкіри легкого ступеню тяжкості з раннім та активним початком процесів регенерації.

Експозиція термічного агента тривалістю 5 секунд викликає пошкодження структур шкіри середнього ступеню тяжкості з достатньо раннім початком та активним рівнем процесів регенерації.

Експозиція термічного агента тривалістю 10 секунд викликає пошкодження структур шкіри середнього ступеню тяжкості з помірним уповільненням початку та зниженням інтенсивності процесів регенерації.

Експозиція термічного агента тривалістю 15 секунд викликає найбільш тяжке пошкодження структур шкіри з істотним уповільненням початку та зниженням інтенсивності процесів регенерації.

При моделюванні опіків у щурів виявлено чіткий прямий взаємозв'язок між тривалістю експозиції термічного агента та ступенем тяжкості пошкоджень структур шкіри у різні строки після термічної травми.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфології тканин шкіри щурів після моделювання опіків під впливом різних медичних та фармакологічних засобів при розробці критеріїв діагностики та методів профілактики загальних і місцевих гнійно-септичних ускладнень опікової хвороби.

References

1. Guzenko BV. Znachennya faktoriv ryzyku v rozvytku uskladnen infektsiyno-zapal'nogo genezu u tyazhko obpechennykh. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2013; 3: 17-20. [Ukrainian].
2. Denysenko SV. Bioetichne stavlennya do laboratornykh tvaryn u navchalnomu protsesi. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2013; 13 (42): 242-5. [Ukrainian].
3. Yevropeyska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyutsya dlya doslidnytskykh abo inshykh naukovykh tsiley vid 18.03.1986: Verkhovna Rada Ukrayiny, ofitsiyny veb-portal: Mizhnarodni dokumenty (Rada Yev-

- ropy) [digital resource]. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%F0%E8%ED&x=10&y=5> [Ukrainian].
4. Kozhem'yakin YuM, Khromov OS, Filonenko MA, Sayfetdinova GA. *Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. K: Interservis, 2017. 179 s. [Ukrainian].
 5. Kozynets GP, Tsygankov VP, Kovalenko OM. Suchasna infuziyna terapiya v opikovomu shotsi. *Ukrayinskyy zhurnal gematologii ta transfuziologii*. 2012; 4 (15): 39-42. [Ukrainian].
 6. Korniyenko VV. Osoblyvosti regeneratyvnykh protsesiv v opikovy rani tvaryn molodogo viku pry vykorystanni khitozanovykh plivok. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2014; 4 (46): 107-13. [Ukrainian].
 7. Korobeynikova EP, Komarova EF. Laboratornye zhyvotnye – byomodely y test-systemy v fundamentalnykh y doklynycheskykh eksperymentakh v sootvetstvyi so standartamy nadlezhashchey laboratornoy praktyky (NLP/GLP). *Zhurnal fundamentalnoy medytsyny y byologyy*. 2016; 1: 30-6. [Russian].
 8. Kravtsov AV. Usovershenstvovanye lechenyya ozhogov na osnove prymerenyya modyfytsirovannykh ksenotransplantatov. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2016; 3 (78): 123-7. [Russian].
 9. Chernyakova GM, Minukhin VV, Voronin YeP. Suchasnyy poglyad na mistseve likuvannya opikiv z infektsiynoyu skladovoyu. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2016; 4 (133): 68-72. [Ukrainian].

УДК 616-001.17-018.7-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ КОЖИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ

**Проценко Е. С., Кравцов А. В., Ремнева Н. А.,
Шаповал Е. В., Долгая О. В., Сазонова Т. М.**

Резюме. В статье приведены результаты исследования морфологических изменений в тканях кожи крыс при моделировании ожоговой травмы при условии разного времени термического воздействия и в разные сроки от момента постановки эксперимента. Исследование было проведено на лабораторных крысах линии Вистар. Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с общепринятыми биоэтическими принципами. Объектом исследования была кожа лабораторных животных, на которых экспериментально смоделировали ожоговую травму. Экспериментальных животных разделили на группы в зависимости от сроков после моделирования термического ожога. В каждой основной группе были выделены подгруппы в зависимости от продолжительности экспозиции термического агента. Группа контроля состояла из здоровых животных с неповрежденной кожей.

Проанализирована динамика морфологических изменений в тканях кожи крыс с экспериментальными ожоговыми ранами в условиях различной продолжительности термического воздействия и в разные сроки от момента постановки эксперимента. При моделировании ожогов у крыс выявлена четкая прямая взаимосвязь между продолжительностью экспозиции термического агента и степенью тяжести повреждений структур кожи в разные сроки после термической травмы.

Ключевые слова: ожоговая травма, эксперимент, моделирование ожогов, морфологические изменения.

UDC 616-001.17-018.7-092.9

MORPHOLOGICAL CHANGES IN SKIN TISSUES OF RATS IN MODELING OF BURN INJURIES

**Protsenko E. S., Kravtsov A. V., Remnyova N. A., Shapoval E. V.,
Dolgaya O. V., Sazonova T. M.**

Abstract. The conducted research is a fragment of the research work of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University: "The development of criteria for diagnosis and methods for prevention of general and local purulent-septic complications of burn disease", state registration number 0116U000958.

The purpose of the study was to research the morphological features of changes in the skin tissues of rats during the simulation of burn injury in the conditions of different duration of thermal effects and at different times from the moment of the experiment.

Material and methods. This study was accomplished on laboratory rats of the Wistar line. All manipulations during maintenance and formulation of the experiment were carried out in accordance with generally accepted bioethical principles. The object of the study was the skin of laboratory animals, on which the burn injury was experimentally simulated.

Experimental animals were divided into 5 basic groups, depending on the terms after the simulation of thermal burns. Each basic group was divided into 4 subgroups depending on the duration of exposure of the thermal agent. The control group consisted of healthy animals with intact skin.

For microscopic examination pieces of damaged skin were cut on the verge of intact tissues. After microtomy according to the standard method, microscopy was performed microscopic examination, during which the general nature of skin damage, the state of the vascular bed, and the intensity of secondary changes (hemorrhage, necrosis, edema, inflammation) were evaluated.

We analyzed the dynamics of morphological changes in skin tissues of rats with experimental burn wounds in the conditions of varying duration of thermal influence and in different terms from the moment of the experiment.

Results and discussion. The exposure of a thermal agent during 2 seconds causes the mild degree of injuries of skin structures with early and active start of regeneration processes.

The exposure of a thermal agent during 5 seconds causes the middle degree of injuries of skin structures with sufficiently early start and active level of regeneration processes.

The exposure of a thermal agent during 10 seconds causes middle degree of injuries of skin structures with a moderate retardation of initiation time and a reduction in the intensity of regeneration processes.

The exposure of a thermal agent during 15 seconds causes the most serious injury of skin structures with a significant retardation of initiation time and a reduction in the intensity of regeneration processes.

Conclusions. In the modeling of burns in rats, a clear direct relationship was found between the duration of the exposure of the thermal agent and the severity of damages in the structures of the skin at different times after the thermal injury.

Keywords: burn injury, experiment, burn simulation, morphological changes.

Стаття надійшла 25.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.050

УДК 611.94.068-053.15

Хмара Т. В., Окрім І. І.

КОРЕЛЯТИВНІ ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ ПРИГРУДНИННОГО СУДИННО-НЕРВОВОГО ПУЧКА І МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СКЕЛЕТА ГРУДНОЇ КЛІТКИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 4–6 МІСЯЦІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

Анатомічне дослідження проведено на 31 препараті плодів людини 4–6 місяців без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку скелету грудної клітки за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин, морфометрії і методу варіаційної статистики. Виявлена асиметрія топографії правих і лівих внутрішніх грудних артерій і вен, а також розташування нервів, які супроводжують ці судини. З 4-го по 6-й місяць внутрішньоутробного розвитку довжина правої внутрішньої грудної артерії збільшується, в середньому, в 1,66 раза, в той час як довжина лівої однойменної артерії – в 1,64 раза. Встановлені кореляційні зв'язки різної сили між довжиною правої і лівої внутрішніх грудних артерій та шириною міжребрових просторів і висотою ребер по пригруднинній лінії у плодів 4–6 місяців. З'ясовано, що становлення топографії пригруднинного судинно-нервового пучка знаходиться в тісному корелятивному зв'язку з розвитком ребер і структур міжребрових просторів.

Ключові слова: внутрішня грудна артерія, внутрішня грудна вена, скелет грудної клітки, топографія, морфометрія, плід людини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри гістології, цитології та ембріології (зав. – д. мед. н. О. В. Цигикало) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Закономірності морфогенезу та структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі людини», № державної реєстрації 0116U002938.

Вступ. Відомості про морфогенез і становлення ангіоархітектоніки стінок грудної клітки впродовж онтогенезу людини необхідні для визначення проєкції судин на передню, бічні і задню грудні стінки та доступів при оперативних втручаннях на органах і структурах грудної порожнини з урахуванням топографоанатомічних особливостей кровопостачання шарів грудної стінки. Не дивлячись на

значні успіхи, досягнуті у вивченні морфологічних особливостей кровопостачання та іннервації органів і структур, активний розвиток за останні роки пренатальної медицини і неонатології ставить перед дослідниками цілу низку питань щодо топографії судинно-нервових пучків на різних стадіях онтогенезу людини [6]. Внутрішні грудні судини разом із парастернальним нервом входять до складу пригруднинного судинно-нервового пучка та беруть участь у кровопостачанні передньої стінки грудної і черевної порожнини, загруднинної залози, діафрагми і осердя. Парастернальний нерв містить не лише аферентні волокна, що несуть імпульси від внутрішніх органів і тканин переднього середостіння, а й еферентні (вазоконстрикторні) нервові волокна. Фетальні операції, як ніякі інші втручання вимагають докладного топографоанатомічного обґрунтування і детальних відомостей з анатомії органів і структур упродовж плодового періоду онтогенезу людини [1, 4]. Варіабельність топографії пригруднинного судинно-нервового пучка, зокрема внутрішньої грудної артерії (ВГА), вимагає від хірургів надзвичайної обережності при оперативних втручаннях на судинах вентрального відділу тулуба, при пункції переднього середостіння та серця. У джерелах літератури трапляються поодинокі відомості про морфогенез і вікову анатомію скелета грудної клітки на різних етапах пренатального онтогенезу і у новонароджених [2, 3]. Проте у наш час необхідно мати чітке уявлення про нормативні морфометричні параметри грудної клітки впродовж плодового періоду онтогенезу людини [7], що є одним із напрямків вирішення проблеми сучасної нормології. Окремі дослідники [5] при дослідженні скелета грудної клітки у 40 плодів людини 16–22 тижнів гестації встановили переважання пірамідальної форми грудної клітки, спрямованої основою донизу, над конусоподібною. У 90% досліджених плодів спостерігався паралельний, а у 10% випадків – нахилений хід ребер. Також автори звернули увагу на широкі міжреброві простори

(МП), неспівпадання порядкового номера ребра з номером хребця цього ж рівня по пригруднинним, середньоключичним і переднім паховим лініям. Проте, в джерелах літератури відсутні відомості про корелятивні взаємовідношення між довжиною правої і лівої ВГА і деякими морфометричними параметрами скелета грудної клітки.

Мета дослідження. Простежити динаміку змін морфометричних параметрів скелета грудної клітки і встановити кореляційні зв'язки між довжиною ВГА та шириною МП і висотою ребер по пригруднинній лінії справа і зліва у плодів людини 4–6 місяців.

Об'єкт і методи дослідження. Анатомічне дослідження проведено на 31 препараті плодів людини 4–6 місяців 81,0–230,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку скелету грудної клітки за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин, морфометрії і методу варіаційної статистики. Препарати плодів масою понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькому обласному дитячому патолого-анатомічному бюро згідно договору про співпрацю. Для дослідження також використані препарати плодів з музею кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Метод макромікроскопічного препарування для вивчення фетальної топографічної анатомії внутрішніх грудних судин передбачає дотримання певних умов: 1) для виключення помилки в нумерації хребців, ребер і МП на етапі фіксації препаратів плодів у 5% розчині формаліну слід зафіксувати тулуб у випрямленому положенні; 2) початковим етапом є препарування остистих відростків грудних хребців, їх верифікація з наступним позначенням ребер і хребців; 3) під час дослідження слід фотографувати всі етапи препарування в зв'язку з тим, що кожен етап містить в собі морфологічні дані і має значення для дослідження [8]. З метою встановлення індивідуальних і вікових відмінностей у топографії правого і лівого пригруднинних судинно-нервових пучків та корелятивних взаємовідношень їх складових утворень з ребрами і МП у плодів вище зазначених вікових груп ми визначали висоту I–VI ребер і ширину шести верхніх МП по пригруднинній лінії справа і зліва, довжину верхніх шести ребрових хрящів і довжину кісткової частини I–VI ребер, а також довжину правої і лівої ВГА. При проведенні статистичних розрахунків використані вбудовані функції MS Excel. Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження робили за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні у середовищі програми Excel. Визначено рівень значущос-

ті окремих показників відносно відповідних у плодів 4–6 місяців. Також проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона між довжиною правої і лівої ВГА та шириною МП і висотою ребер по відповідній пригруднинній лінії упродовж 4–6 місяців пренатального розвитку (Гланц С., 1999). Критичний рівень статистичної значущості був прийнятий за $p \leq 0,05$. Для визначення статистичної значимості коефіцієнта рангової кореляції застосовували таблиці стандартних коефіцієнтів кореляції (за Л. С. Камінським) за кількістю ступенів свободи ($n-2$). Коефіцієнт рангової кореляції вважали достовірним за $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» порушень морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведеного дослідження нами виявлена асиметрія топографії правих і лівих внутрішніх грудних артерій і вен, а також розташування нервів, які супроводжують ці судини (рис. 1). В утворенні періартеріального нервового сплетення ВГА беруть участь гілки середнього і нижнього шийних та першого грудного симпатичних вузлів, а також гілки від I–IV міжребрових нервів, діафрагмального нерва, шийного і плечового сплетень, блукаючого нерва та петлі під'язикового нерва. Асиметрія правого і лівого пригруднинного судинно-нервового

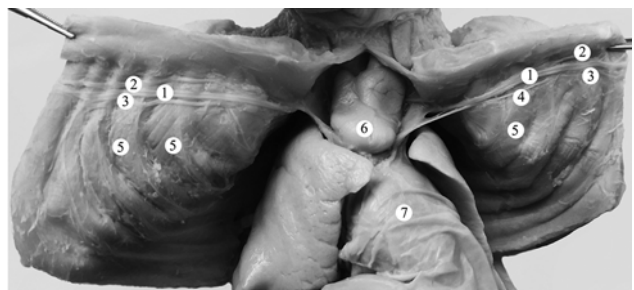


Рис. 1. Кровопостачання правої і лівої половин (відтягнуті вбік) передньої грудної стінки плода 170,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Макропрепарат. 36. 2,7°:

1 – внутрішня грудна артерія; 2 – присередня внутрішня грудна вена; 3 – бічна внутрішня грудна вена; 4 – парастернальний нерв; 5 – внутрішні міжреброві м'язи; 6 – загруднинна залоза; 7 – серце, вкрите осердям

пучка полягала у відмінностях довжини та синтопії внутрішніх грудних судин і парастерального нерва справа і зліва. Зазначимо, що парастеральні нерви утворюються в результаті злиття гілок першого грудного, середнього і нижнього шийних симпатичних вузлів, гілок діафрагмового нерва, а також гілок поворотного гортанного нерва.

У плодів 4–6 місяців спостерігається мінливість та асиметрія початку ВГА щодо інших гілок підключичної артерії. ВГА, як правило, бере початок від нижньої поверхні підключичної артерії дещо латеральніше (63%), на рівні (32%), або медіальніше (5%) хребтової артерії. У 52% випадків спостерігається асиметрія початку ВГА від підключичної артерії. Довжина правої ВГА дещо переважає довжину лівої ВГА. Встановлено, що з 4-го по 6-й місяць внутрішньоутробного розвитку довжина правої ВГА збільшується в 1,66 раза, в той час як довжина лівої ВГА – в 1,64 раза (**табл. 1**). У ВГА топографічно можна виділити надреброву, реброву і черевну частини. Реброва частина ВГА віддає бічні (передні міжреброві гілки, бічна реброва гілка), присередні (груднинні гілки), вентральні (пронизні гілки) і дорсальні (середостінні, бронхові, трахейні, гілки загруднинної залози, осердно-діафрагмова артерія) гілки, які відрізняються мінливістю своєї топографії.

Таблиця 1 – Довжина внутрішньої грудної артерії у плодів людини 4–6 місяців ($\bar{X} \pm S\bar{X}$, мм)

Вік плодів, міс.	Довжина внутрішньої грудної артерії:	
	правої	лівої
4 (n = 10)	19,07 ± 3,30	18,71 ± 2,52
5 (n = 9)	26,01 ± 1,87	24,97 ± 2,37
6 (n = 12)	31,78 ± 2,46	30,65 ± 2,58

Примітка: n – кількість досліджених плодів.

Права і ліва ВГА супроводжуються від рівня хряща VII ребра до IV–III МП (справа) і до III–II МП (зліва), як правило, двома однойменними венами. Слід зазначити, що дві ліві внутрішні грудні вени (ВГВ) – присередню і бічну виявлено на 22 препаратах, а дві праві ВГВ – тільки у 17 плодів; при цьому ВГА розміщується між однойменними венами. Злиття лівих присередньої і бічної ВГВ відбувається, як правило, у II–III МП (17 спостережень із 22), а правих однойменних вен – у III–IV МП (11 випадків із 17). По одній ВГВ на всьому протязі однойменної артерії виявлено зліва у 9 плодів, а справа – у 14 досліджених плодів. У 12 випадках спереду нижньої третини тіла груднини і в одному спостереженні (плід 185,0 мм ТКД) у межах середньої третини тіла груднини виявлено дугоподібний анастомоз між правою і лівою присередніми ВГВ

(рис. 2). ВГВ приймають кров з передніх міжребрових вен, верхньої надчеревної вени та підшкірних вен передньобічної стінки грудної клітки.

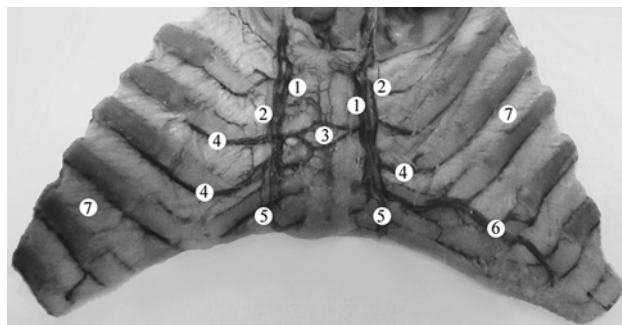


Рис. 2. Кровопостачання передньої грудної стінки плода 185,0 мм ТКД. Вигляд ззаду. Макропрепарат. 36. 2,3^х.

1 – присередня внутрішня грудна вена; 2 – бічна внутрішня грудна вена; 3 – анастомоз між присередніми внутрішніми грудними венами; 4 – передні міжреброві вени; 5 – верхня надчеревна вена; 6 – м'язово-діафрагмова вена; 7 – внутрішні міжреброві м'язи

На початку плодового періоду онтогенезу МП на рівні ребрових хрящів заповнені внутрішніми міжребровими м'язами, волокна яких біля країв груднини мають вертикальний напрямок, а починаючи від місця з'єднання ребрового хряща з грудниною – косий. Ширина шести верхніх МП по пригруднинній лінії у досліджених плодів наведена у **табл. 2**. Слід зазначити, що у плодів 4–6 місяців спостерігається найбільша ширина трьох (I–III) верхніх МП, ширина яких переважає висоту відпо-

Таблиця 2 – Ширина міжребрових просторів по пригруднинній лінії у плодів людини 4–6 місяців ($\bar{X} \pm S\bar{X}$, мм)

Вік плодів, міс.	4 міс. (n = 10)		5 міс. (n = 9)		6 міс. (n = 12)	
	справа	зліва	справа	зліва	справа	зліва
I	1,96 ± 0,27	1,81 ± 0,24	3,05 ± 0,32	2,42 ± 0,43	3,18 ± 0,24	2,97 ± 0,26
II	2,14 ± 0,24	1,97 ± 0,26	3,05 ± 0,35	2,90 ± 0,38	3,59 ± 0,32	3,46 ± 0,34
III	1,92 ± 0,46	1,88 ± 0,32	2,95 ± 0,27	2,77 ± 0,47	3,41 ± 0,17	3,34 ± 0,23
IV	1,65 ± 0,29	1,56 ± 0,22	2,02 ± 0,29	1,91 ± 0,40	2,72 ± 0,32	2,56 ± 0,39
V	1,98 ± 0,17	1,06 ± 0,16	1,36 ± 0,23	1,38 ± 0,25	1,74 ± 0,16	1,85 ± 0,25
VI	0,77 ± 0,27	0,60 ± 0,15	1,44 ± 0,22	1,40 ± 0,24	2,27 ± 0,14	2,15 ± 0,18

відних ребер по пригруднинній лінії (табл. 3). У плода 160,0 мм ТКД виявлено широкий II правий МП, ширина якого на рівні правої пригруднинної лінії становила 6,0 мм, при цьому розміри нижче розташованих МП становили відповідно 4,0, 3,3, 3,1, 2,9 мм.

Таблиця 3 – Висота ребер по пригруднинній лінії у плодів людини 4-6 місяців ($\bar{X} \pm S\bar{X}$, мм)

Вік плодів, міс.	4 міс. (n = 10)		5 міс. (n = 9)		6 міс. (n = 12)	
Номер ребра	справа	зліва	справа	зліва	справа	зліва
I	1,26 ± 0,22	1,40 ± 0,15	1,80 ± 0,33	1,68 ± 0,24	2,20 ± 0,32	2,10 ± 0,27
II	2,02 ± 0,34	1,81 ± 0,27	2,20 ± 0,24	2,08 ± 0,32	2,41 ± 0,23	2,30 ± 0,23
III	1,85 ± 0,24	2,16 ± 0,27	2,32 ± 0,17	2,27 ± 0,12	2,65 ± 0,13	2,62 ± 0,20
IV	1,88 ± 0,20	1,91 ± 0,22	2,09 ± 0,21	2,13 ± 0,16	2,47 ± 0,18	2,31 ± 0,15
V	1,47 ± 0,32	1,58 ± 0,24	1,52 ± 0,18	1,60 ± 0,17	1,67 ± 0,13	1,45 ± 0,15
VI	1,36 ± 0,25	1,49 ± 0,19	1,66 ± 0,24	1,74 ± 0,19	1,93 ± 0,14	1,82 ± 0,15

Найменше значення довжини ребрового хряща виявлено у I ребрі (табл. 4). У досліджених плодів довжина кісткової частини ребра поступово збільшується, починаючи з II ребра і максимальне значення довжини кісткової частини спостерігається у VI ребрі (табл. 5).

При вивченні кореляційних зв'язків між шириною МП по правій пригруднинній лінії та довжиною правої ВГА виявлено, що існує пряма середньої сили кореляційна залежність між довжиною правої

Таблиця 4 – Довжина ребрового хряща у плодів людини 4–6 місяців ($\bar{X} \pm S\bar{X}$, мм)

Вік плодів, міс.	4 міс. (n = 10)		5 міс. (n = 9)		6 міс. (n = 12)	
Номер ребра	справа	зліва	справа	зліва	справа	зліва
I	7,74 ± 0,54	7,80 ± 0,53	9,01 ± 0,53	9,23 ± 0,46	10,62 ± 0,95	11,04 ± 0,61
II	13,00 ± 0,64	12,65 ± 0,59	14,32 ± 0,50	14,12 ± 0,50	15,95 ± 0,26	15,41 ± 0,46
III	13,16 ± 0,91	13,01 ± 1,08	15,74 ± 0,61	15,54 ± 0,70	17,86 ± 0,84	17,54 ± 0,85
IV	16,43 ± 0,77	16,21 ± 1,00	18,21 ± 1,18	17,63 ± 1,07	20,59 ± 1,37	19,73 ± 1,41
V	19,05 ± 1,52	19,55 ± 1,40	21,09 ± 1,06	21,31 ± 0,97	23,48 ± 0,79	23,72 ± 0,73
VI	23,22 ± 2,14	21,67 ± 1,86	24,80 ± 1,34	25,69 ± 0,79	28,11 ± 1,90	28,79 ± 0,69

Таблиця 5 – Довжина кісткової частини ребер у плодів людини 4-6 місяців ($\bar{X} \pm S\bar{X}$, мм)

Вік плодів, міс.	4 міс. (n = 10)		5 міс. (n = 9)		6 міс. (n = 12)	
Номер ребра	справа	зліва	справа	зліва	справа	зліва
I	24,33 ± 2,62	22,51 ± 2,94	34,08 ± 1,75	33,42 ± 3,22	39,28 ± 2,20	39,84 ± 2,34
II	29,14 ± 2,83	28,26 ± 2,39	38,81 ± 1,25	38,16 ± 2,45	44,07 ± 1,50	44,48 ± 1,32
III	39,13 ± 1,65	37,74 ± 2,12	46,01 ± 1,37	45,81 ± 1,93	51,22 ± 1,61	51,75 ± 1,29
IV	44,11 ± 1,89	43,68 ± 2,24	51,13 ± 1,29	52,19 ± 0,89	57,18 ± 1,01	58,05 ± 0,80
V	49,87 ± 1,49	48,82 ± 1,68	57,91 ± 1,93	59,06 ± 1,15	62,42 ± 1,67	63,32 ± 0,94
VI	52,62 ± 2,67	52,22 ± 2,69	61,90 ± 1,42	62,24 ± 1,93	68,03 ± 1,96	69,08 ± 1,14

ВГА і шириною I МП (у плодів 4 місяців), між довжиною правої ВГА і шириною V МП (у плодів 5 місяців), між довжиною правої ВГА і шириною IV МП (у плодів 6 місяців). Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили відмічався у плодів 4 місяців між довжиною правої ВГА і шириною V МП та у плодів 6 місяців між довжиною правої ВГА і шириною VI МП (табл. 6).

Таблиця 6 – Сила кореляційних зв'язків між довжиною правої внутрішньої грудної артерії і шириною міжребрових просторів по правій пригруднинній лінії у плодів людини 4–6 місяців

Довжина правої внутрішньої грудної артерії	Ширина міжребрових просторів у плодів 4 місяців					
	I	II	III	IV	V	VI
Плоди 4 міс.	+0,36	-0,18	+0,16	0,00	-0,53	+0,28
	Ширина міжребрових просторів у плодів 5 місяців					
Плоди 5 міс.	+0,23	-0,14	0,00	-0,25	+0,61	0,00
	Ширина міжребрових просторів у плодів 6 місяців					
Плоди 6 міс.	+0,12	-0,10	+0,11	+0,31	-0,19	-0,30

При вивченні кореляційних зв'язків між шириною МП по лівій пригруднинній лінії та довжиною лівої ВГА виявлено, що у плодів 4 місяців існує пряма середньої сили кореляційна залежність між довжиною лівої ВГА та шириною II, III та VI МП, а у плодів 5 місяців – між довжиною лівої ВГА та шириною VI МП. Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили відмічався у плодів 5 місяців між довжиною лівої ВГА та шириною I МП і у плодів 6 місяців

між довжиною лівої ВГА та шириною V і VI МП (табл. 7).

Таблиця 7 – Сила кореляційних зв'язків між довжиною лівої внутрішньої грудної артерії і шириною міжребрових просторів по лівій пригруднинній лінії у плодів людини 4–6 місяців

Довжина лівої внутрішньої грудної артерії	Ширина міжребрових просторів у плодів 4 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
Плоди 4 міс.	0,00	+0,34	+0,39	-0,18	0,00	+0,46
	Ширина міжребрових просторів у плодів 5 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
Плоди 5 міс.	-0,36	0,00	0,00	0,00	+0,14	+0,44
	Ширина міжребрових просторів у плодів 6 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
Плоди 6 міс.	+0,25	-0,13	-0,21	-0,18	-0,56	-0,47

При вивченні кореляційних зв'язків між висотою ребер по правій пригруднинній лінії і довжиною правої ВГА виявлено, що у плодів 5 місяців існує прямий сильний та достовірний кореляційний зв'язок між висотою V ребра та довжиною правої ВГА, пряма середньої сили кореляційна залежність виявлена у плодів 4 місяців між довжиною правої ВГА і висотою V ребра, у плодів 5 місяців із висотою II ребра і у плодів 6 місяців – із висотою IV ребра. Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили відмічався у плодів 4 місяців між довжиною правої ВГА і висотою I ребра, у плодів 5 місяців між довжиною правої ВГА і висотою VI ребра, а у плодів 6 місяців між довжиною правої ВГА і висотою II ребра (табл. 8).

При вивченні кореляційних зв'язків між висотою ребер по лівій пригруднинній лінії та довжиною

Таблиця 8 – Сила кореляційних зв'язків між довжиною правої внутрішньої грудної артерії і висотою ребер по правій пригруднинній лінії у плодів людини 4–6 місяців

Довжина правої внутрішньої грудної артерії	Висота ребер у плодів 4 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
4 міс.	-0,36	+0,16	0,00	0,00	+0,30	-0,13
	Висота ребер у плодів 5 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
5 міс.	0,00	+0,30	0,00	0,00	+0,82*	-0,42
	Висота ребер у плодів 6 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
6 міс.	-0,12	-0,33	-0,11	+0,43	0,00	0,00

Примітка: * – достовірні коефіцієнти кореляції.

лівої ВГА виявлено, що існує пряма середньої сили кореляційна залежність у плодів 4 місяців між висотою V ребра та довжиною лівої ВГА, у плодів 5 місяців – між довжиною лівої ВГА і висотою II ребра, у плодів 6 місяців прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між довжиною лівої ВГА і висотою III ребра ($p < 0,05$) та пряма середньої сили кореляційна залежність між довжиною лівої ВГА і висотою V ребра.

Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили відмічався у плодів між довжиною лівої ВГА і висотою V та VI ребер у плодів 5 місяців, та висотою VI ребра і довжиною лівої ВГА – у плодів 6 місяців (табл. 9).

Таблиця 9 – Сила кореляційних зв'язків між довжиною лівої внутрішньої грудної артерії і висотою ребер по лівій пригруднинній лінії у плодів людини 4–6 місяців

Довжина лівої внутрішньої грудної артерії	Висота ребер у плодів 4 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
4 міс.	0,00	+0,24	+0,13	0,00	+0,34	-0,24
	Висота ребер у плодів 5 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
5 міс.	+0,17	+0,36	+0,18	-0,28	-0,53	-0,46
	Висота ребер у плодів 6 місяців					
	I ребро	II ребро	III ребро	IV ребро	V ребро	VI ребро
6 міс.	+0,13	-0,19	+0,63*	0,00	+0,41	-0,53

Примітка: * – достовірні коефіцієнти кореляції.

При дослідженні плода 145,0 мм ТКД виявлено аплазію зовнішньої міжребрової перетинки на рівні лівих II-VI ребрових хрящів, лівого пригруднинного судинно-нервового пучка, гіпоплазію внутрішніх міжребрових м'язів зліва, а також гіпоплазію правих ВГВ (рис. 3).

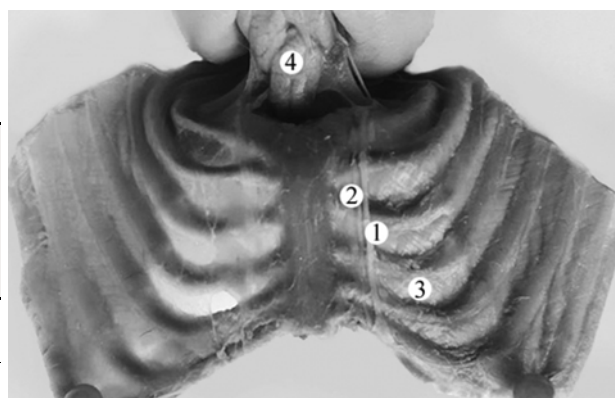


Рис. 3. Кровопостачання передньої грудної стінки (відтягнута донизу) плода 145,0 мм ТКД. Вигляд ззаду. Макропрепарат. Зб. 3,2^х.

1 – права внутрішня грудна артерія; 2 – права присередня внутрішня грудна вена; 3 – зовнішня міжреброва перетинка; 4 – загруднинна залоза

В іншого плода 205,0 мм ТКД верхні пучки правого поперечного м'яза грудної клітки брали початок від правого краю груднини на рівні III правого ребрового хряща, а нижні волокна м'яза починалися від правої частини роздвоєного мечоподібного відростка груднини. Ширина правого поперечного м'яза грудної клітки становила 21,0 мм. Слід зауважити, що лівий поперечний м'яз грудної клітки у дослідженого плода недорозвинутий. Верхні волокна лівого поперечного м'яза грудної клітки починалися від лівого краю груднини на рівні IV ребрового хряща, а нижні його волокна – від лівого краю груднини в місці з'єднання її тіла з мечоподібним відростком. При цьому ширина лівого поперечного м'яза грудної клітки дорівнювала 9,0 мм.

Отже, становлення топографії пригруднинного судинно-нервового пучка знаходиться в тісному корелятивному зв'язку з розвитком ребер і структур МП.

Висновки. У плодів людини 4–6 місяців спостерігається асиметрія топографії правих і лівих внутрішніх грудних артерій і вен, а також розташування нервів, які супроводжують ці судини. З 4-го по 6-й місяць внутрішньоутробного розвитку довжина правої внутрішньої грудної артерії збільшується з $19,07 \pm 3,30$ мм до $31,78 \pm 2,46$ мм, а довжина лівої однойменної артерії з $18,71 \pm 2,52$ мм до $30,65 \pm 2,58$ мм, зростаючи відповідно в 1,66 і 1,64 рази. Права і ліва внутрішні грудні артерії супроводжуються, як правило, двома однойменними венами.

В утворенні періартеріального нервового сплетення внутрішньої грудної артерії беруть участь гілки середнього і нижнього шийних та першого грудного симпатичних вузлів, а також гілки від I–IV міжребрових нервів, діафрагмового нерва, шийного і плечового сплетень, блукаючого нерва та петлі під'язикового нерва, що слід враховувати хірургам під час оперативних втручань у ділянці передньої грудної стінки.

У досліджених плодів спостерігається найбільша ширина трьох верхніх міжребрових просторів, ширина яких переважає висоту відповідних ребер по пригруднинній лінії. Найменше значення довжини ребрового хряща виявлено у I ребрі. Довжина кісткової частини ребра по пригруднинній лінії, починаючи з II ребра поступово збільшується і максимальне значення довжини кісткової частини спостерігається у VI ребрі. Встановлені кореляційні зв'язки різної сили між довжиною правої і лівої внутрішніх грудних артерій та шириною міжребрових просторів і висотою ребер по пригруднинній лінії у плодів людини 4-6 місяців.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо корелятивних взаємовідношень пригруднинного судинно-нервового пучка і морфометричних параметрів скелета грудної клітки у плодів людини 4–6 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування їх анатомічної мінливості у плодів 7–10 місяців.

References

1. Zhelezov LM, Lyashchenko DN, Galeeva EN, i dr. Realizaciya metodicheskogo naslediya N.I. Pirogova pri izuchenii fetal'noj topograficheskoy anatomii. *Klin anatomiya i ehksperim hirurgiya. Ezhegodnik Rossijskoj asociacii klin anatomov*. Orenburg. 2010; 10: 41-3. [Russian].
2. Nahamchen LG, i dr. Izmenenie stroeniya grudnoj kletki pri vrozhdennom pnevmotorakse u novorozhdennyh ot materej s zabolevaniyami organov dyhaniya vo II trimestre beremennosti. *Byulleten'*. 2013; 47: 87-90. [Russian].
3. Koh LV, Medvedev MV. Ul'trazvukovoe issledovanie reber ploda: novoe napravlenie prenatal'noj ocenke oporno-dvigatel'noj sistemy. *Prenatal'naya diagnostika*. 2009; 8 (3): 188-92. [Russian].
4. Lyashchenko DN, Gadil'shina IR. Morfometricheskie harakteristiki nekotoryh parametrov skeleta grudnoj kletki cheloveka v rannem plodnom periode ontogeneza. *Ezhegodnaya obl mol nauch-prakt konf. Orenburg*. 2012. p. 111. [Russian].
5. Lyashchenko DN, Gadil'shina IR. Osobennosti opisatel'noj i kolichestvennoj anatomii skeleta grudnoj kletki cheloveka v rannem plodnom periode ontogeneza. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 5 (2): 314-8. [Russian].
6. Okrim II, Hmara TV. Aktualnist doslidzhennya prenatalnogo morfogenezu i stanovlennya topografiyi struktur mizhrebrovih prostoriv. *Aktualni problemi funktsionalnoyi morfologiyi ta integrativnoyi antropologiyi. Prykladni aspekti morfologiyi: mater naukovoprakt konf "Prykladni aspekti morfologiyi"*. Vlnnitsya: drukarnya «Tezi», 2017. p. 121-2. [Ukrainian].
7. Shalaneva IR. *Anatomiya skeleta grudnoj kletki cheloveka v promezhutochnom plodnom periode ontogeneza*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Orenburg; 2016. 23 s. [Russian].
8. Shalikova LO, Lyashchenko DN. Osobennosti izucheniya fetal'noj topograficheskoy anatomii serdca, vnutriserdechnyh struktur i krupnyh sredostennyh sosudov cheloveka klassicheskimi morfologicheskimi metodami. *Vestnik OGU*. 2011; 16 (135): 370-2. [Russian].

УДК 611.94.068-053.15

КОРРЕЛЯТИВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОКОЛОГРУДИННОГО СОСУДИСТО-НЕРВНОГО ПУЧКА И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СКЕЛЕТА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 4–6 МЕСЯЦЕВ

Хмара Т. В., Окрим И. И.

Резюме. Анатомическое исследование проведено на 31 препарате плодов человека 4–6 месяцев без внешних признаков анатомических отклонений или аномалий развития скелета грудной клетки с помощью макромикроскопического препарирования, инъекции сосудов, морфометрии и метода вариационной статистики. Обнаружена асимметрия топографии правых и левых внутренних грудных артерий и вен, а также расположения нервов, сопровождающих эти сосуды. С 4-го по 6-й месяц внутриутробного развития длина правой внутренней грудной артерии увеличивается в среднем в 1,66 раза, в то время как длина левой одноименной артерии – в 1,64 раза. Установлены корреляционные связи разной силы между длиной правой и левой внутренних грудных артерий и шириной межреберных промежутков и высотой ребер по окологрудинной линии у плодов человека 4–6 месяцев. Выяснено, что становление топографии окологрудинного сосудисто-нервного пучка находится в тесной коррелятивной связи с развитием ребер и структур межреберных промежутков.

Ключевые слова: внутренняя грудная артерия, внутренняя грудная вена, скелет грудной клетки, топография, морфометрия, плод человека.

UDC 611.94.068-053.15

Correlations between the Parasternal Neurovascular Bundle and the Chest Skeleton Morphometric Parameters in 4–6-Month-Old Fetuses

Khmara T. V., Okrym I. I.

Abstract. The variability of the parasternal neurovascular bundle topography, in particular, of the internal thoracic artery (ITA), requires surgeons to be extremely cautious during surgical interventions on the vessels of the ventral trunk and while performing a puncture of the anterior mediastinum and the heart. However, in literature sources there is no information about correlations between the length of the right and left ITA and some morphometric parameters of the chest skeleton.

The purpose of the study was to observe the dynamics of changes in the morphometric parameters of the chest skeleton and establish the correlation between the length of the ITA and the width of the intercostal spaces and the height of the ribs on the right and left of the parasternal line in 4–6-month-old human fetuses.

Materials and methods. The anatomical study was conducted on 31 specimens of 4–6-month-old fetuses without external signs of anatomical abnormalities or malformations in the chest skeleton by means of macro- and microscopic preparation, vascular injection, morphometry and the method of variation statistics.

Results and discussion. The right and left parasternal neurovascular bundles in 4–6-month-old fetuses are asymmetrical, which means that the length and syntopy of the internal thoracic vessels and the parasternal nerve on the right and left are different. We also detected the variability and asymmetry of the ITA origin to other branches of the subclavian artery. The right ITA is somewhat longer than the left ITA. Two left internal thoracic veins (ITV) – median and lateral ones were found in 22 specimens and two right ITV – only in 17 fetuses; in this case, the ITA is placed between the veins of the same name. In 13 cases there was an arcuate anastomosis in front of the sternum body between the right and left median ITVs. At the beginning of the fetal period of ontogenesis, the intercostal spaces at the level of the costal cartilages are filled with the internal intercostal muscles, whose fibers are directed vertically at the edges of the sternum and obliquely from the place of the connection of the costal cartilage with the sternum. Two fetuses were found to have aplasia and hypoplasia of some structures of the intercostal spaces and constituent structures of the parasternal neurovascular bundle.

Conclusions. The topography of the right and left internal thoracic arteries and veins in 4–6-month-old fetuses is asymmetric and so is the location of the nerves accompanying these vessels. From the 4th to the 6th months of fetal development, the length of the right ITA increases from 19.07 ± 3.30 mm to 31.78 ± 2.46 mm, and the that of the left one is from 18.71 ± 2.52 mm to $30, 65 \pm 2.58$ mm, becoming longer by 1.66 and 1.64 times respectively. The right and left ITAs are usually accompanied by two veins of the same name.

The periarterial nerve plexus of the ITA is made up by the branches of the middle and inferior cervical and the first thoracic ganglions as well as by the branches of the 1st–4th intercostal nerves, the phrenic nerve, the cervical and brachial plexus, the vagus and the loop of the hypoglossal nerve, which should be taken into account by surgeons during surgical interventions in the anterior thoracic wall.

Three upper intercostal spaces in the examined fetuses were the widest and their width exceeds the height of the corresponding ribs along the parasternal line. The smallest value of the length of the costal cartilage was found in the 1st rib. The bony part of the rib on the parasternal line, beginning with the 2nd rib, gradually becomes longer and the maximum value of the length of the bony part is observed in the 6th rib. Correlations of different strengths were established between the length of the right and left ITAs and the width of the intercostal spaces and the height of the ribs on the parasternal line in 4–6-month-old fetuses.

Keywords: internal thoracic artery, internal thoracic vein, chest skeleton, topography, morphometry, fetus.

Стаття надійшла 12.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.057

УДК 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

Авраменко Н. В., Барковський Д. Є., Лецин Д. В.

ОСОБЛИВОСТІ ФОЛІКУЛОГЕНЕЗУ І СТАНУ ЕНДОМЕТРІЮ У ПАЦІЄНТОК З ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Запорізький державний медичний університет, Україна

zocrfs@meta.ua, elena.bogomaz1009@gmail.com

Мета дослідження – виявити особливості фолікулогенезу і стану ендометрію у пацієнток з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією і оптимізувати тактику спостереження цього контингенту гінекологічних хворих.

Нами обстежено 180 жінок, які страждають на безпліддя. Виділено 3 клінічних групи: 1-а група – 111 пацієнток з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС), яким індукція овуляції не проводилася; 2-а група – 36 пацієнток з дисфункцією ГГС, у яких індукція овуляції проводилася раз і більше кlostильбегітом в індивідуально підібраній дозі з 5-го по 9-й день менструального циклу, підтримка 2-ої фази менструального циклу здійснювалася прогестероном або його аналогами; 3-я група «контрольна» – 33 пацієнтки, у яких за результатами клініко-лабораторних досліджень (включаючи оцінку гормонального профілю) дисфункції ГГС не встановлено. Оцінку стану зростання і дозрівання фолікула, наявності овуляції, зміни ендометрію проводили з 9-го дня менструального циклу ультразвуковим (УЗ) методом в масштабі реального часу секторним трансдюсером 3,5 МГц на апараті «Sonoline SL-1» (Німеччина). Для аналізу враховували: товщину і структуру ендометрію, його відповідність фазі циклу; діаметр, кількість фолікулів; наявність овуляції і день її виникнення; наявність персистенції або атрезії фолікула; частоту зачаття в досліджуваному менструальному циклі протягом 1-го року після спостереження. Статистична обробка виконана за допомогою пакета статистичних програм Excel 7.0 з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу.

Висновки. Виявлені особливості фолікулогенезу і стану ендометрію як у пацієнток з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи, так і у жінок без

ендокринних розладів, необхідно враховувати при проведенні ультразвукового моніторингу фолікулогенезу і при аналізі ефективності індукції овуляції.

Ключові слова: гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, безпліддя, фолікулогенез, ендометрій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету НДР та № її держреєстрації, від якої йде стаття: «Нейро-імунно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру», № держ. реєстрації 0114U001395.

Вступ. Основою регуляції репродуктивної системи жінки є взаємозв'язок нейроендокринних органів – гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, правильне функціонування якої забезпечує дозрівання повноцінної яйцеклітини, зміна структури ендометрію, необхідне для нормалізації імплантації ембріона, правильне функціонування епітелію маткових труб для просування заплідненої яйцеклітини в матку, імплантацію і збереження ранньої вагітності [2, 3].

Найвищим органом регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи є центральна нервова система, шляхом цілого комплексу прямих і зворотних взаємодій забезпечує стабільну роботу системи репродукції [2, 6].

Причинами дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи можуть бути фізичний або психоемоційний стрес, інфекційні захворювання (менінгіт, енцефаліт), захворювання носоглотки (тонзиліт, гайморит), черепно-мозкові травми, порушення сну, годування. В результаті порушується кількість і

циклічність синтезу статевих гормонів [8, 11]. Клінічні прояви гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції з розладами менструального циклу: недостатність лютеїнової фази, ановуляторні цикли (відсутність овуляції) або аменорея (відсутність менструації). Відзначається підвищена секреція естрогенів і високий рівень пролактину і гонадотропіну в крові (гормонів, що синтезуються в гіпоталамусі) [2, 5, 7, 9].

Недостатня кількість ФСГ призводить до відсутності зростання фолікулів, ановуляції, і, як наслідок, до ановуляторного безпліддя. При ановуляторному безплідді завжди страждає зростання і дозрівання ендометрію, тобто приєднується матковий фактор безпліддя [3, 10].

Основу складних механізмів регуляції репродуктивної системи представляє строго послідовний взаємозв'язок між рівнем та ритмом секреції гіпоталамічних, гіпофізарних і яєчникових гормонів, постійно контролювана рилізінг-гормонами гіпоталамуса [1, 6].

Етіологічні чинники органічного і функціонального характеру викликають зміну синтезу нейротрансмітерів, закономірно призводять до порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, наслідком якого є патологія дозрівання фолікула і хронічна ановуляція, з розвитком гіперестрогенемії гіперпластичних процесів ендометрію [2, 4, 11].

Мета роботи – виявити особливості фолікулогенезу і стану ендометрію у пацієнок з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією і оптимізувати тактику спостереження цього контингенту гінекологічних хворих.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 180 жінок, які страждають на безпліддя. Виділено 3 клінічних групи: 1-а група – 111 пацієнок з дисфункцією ГГС, яким індукція овуляції не проводилася; 2-а група – 36 пацієнок з дисфункцією ГГС, у яких індукція овуляції проводилася раз і більше кlostильбегітом в індивідуально підібраній дозі з 5-го по 9-й день менструального циклу, підтримка 2-ої фази менструального циклу здійснювалася прогестероном або його аналогами; 3-я група «контрольна» – 33 пацієнтки, у яких за результатами клініко-лабораторних досліджень (включаючи оцінку гормонального профілю) дисфункції ГГС не встановлено.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Оцінку стану зростання і дозрівання фолікула, наявність овуляції, зміни ендометрію проводили з 9-го дня менструального циклу ультразвуковим (УЗ) методом в масштабі реального часу секторним трансдюсером 3,5 МГц на апараті «Sonoline SL-1» (Німеччина). Для аналізу враховували: товщину і структуру ендометрію, його відповідність фазі циклу; діаметр, кількість фолікулів; наявність овуляції і день її виникнення; наявність персистенції або атрезії фолікула; частоту зачаття в досліджуваному менструальному циклі протягом 1-го року після спостереження. Статистична обробка виконана за допомогою пакета статистичних програм Excel 7.0 з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати УЗ моніторингу фолікулогенезу у пацієнок контрольної групи свідчать, що овуляція спостерігалася у 81,82% жінок на $15,33 \pm 0,32$ день менструального циклу. Діаметр предовуляторного фолікула сягав $20,86 \pm 1,42$ мм, товщина ендометрію – $11,48 \pm 0,16$ мм. У 27,27% пацієнок контрольної групи спостерігали 2 і більше фолікулів, а персистенцію та атрезію фолікула – у 9,09% відповідно. У досліджуваному менструальному циклі вагітність наступила у 9,09% жінок, інша частина пацієнок контрольної групи завагітніла протягом 1 року після клінічного спостереження.

У першій групі овуляцію діагностували у 67,57% жінок на $15,44 \pm 0,21$ день менструального циклу ($p > 0,05$ у порівнянні з контролем). Розміри предовуляторного фолікула в даній групі менше контролю і склали $17,75 \pm 0,54$ мм ($p < 0,02$), при порівнянні з контролем товщини ендометрію – $12,12 \pm 0,9$ мм. Ці дані корелюють зі зниженою частотою овуляції в 1-ій групі (67,57%, $p > 0,05$) і значною частотою атрезії фолікула (29,73%, $p < 0,05$).

Персистенція фолікула в досліджуваній групі зустрічалася рідше, ніж в контролі (2,7% і 9,09% відповідно, $p < 0,05$). Розвиток 2-х і більше фолікулів відзначено у 35,14 / жінок 1-ої групи ($p > 0,05$). У кінцевому підсумку, виявлені порушення овуляції відбилися на частоті виникнення вагітності: в досліджуваному менструальному циклі – 5,41 / о ($p > 0,05$), протягом року після спостереження – 81,08% ($p < 0,01$ в порівнянні з контролем).

Провівши аналіз товщини ендометрію і діаметра фолікула по днях менструального циклу, встановлено переважання над контролем товщини ендометрію в 1-ій групі на 15 день циклу ($12,2 \pm 0,23$ мм і $10,95 \pm 0,24$ мм відповідно, $p < 0,02$) при зворотній картині величини домінуючого фолікула в групах порівняння на 10, 11, 12, 13, 16 дні менструального циклу. Найбільші розміри фолікула у контрольній групі діагностовані у перiovуляторний

період: 13 день циклу – $19,5 \pm 1,0$ мм, 16 день циклу – $25,0 \pm 2,18$ мм. У жінок 1-ої групи діаметр фолікула в ці дні склав: 13 день циклу – $15,86 \pm 0,49$ мм ($p < 0,001$), 16 день циклу – $17,71 \pm 0,85$ мм ($p < 0,001$).

Виявлені зміни фолікулогенезу і товщини ендометрію у пацієнок з дисфункцією ГГС свідчать про порушення процесів дозрівання фолікула (у вигляді зниженої величини домінуючого і предовуляторного фолікула), патології овуляції (по типу атрезії фолікула), розвитку гіперпластичних процесів ендометрію (превалювання товщини ендометрію в предовуляторному періоді).

При медикаментозній індукції овуляторний менструальний цикл констатовано у 66,67% пацієнок 2-ої клінічної групи. Овуляція відбулася на $15,88 \pm 0,4$ день циклу, діаметр предовуляторного фолікула склав $19,4 \pm 1,05$ мм при товщині ендометрію $11,6 \pm 10,19$ мм. У половини жінок при індукції овуляції виникали 2 і більше домінуючих фолікула, що практично в 2 рази перевищує показники контрольної групи. Достовірних відмінностей з контролем за вказаними показниками не встановлено.

Частота овуляції в 2-ій групі (66,67%) не відрізнялася від її частоти в 1-ій (67,57%), що може вказувати на мінімальний вплив на цей показник стимулюючої дози клостильбегіта. У другій групі, як і в 1-ій, відзначено зростання частоти атрезії фолікула (до 33,33%, $p < 0,05$) при відсутності його персистенції.

Антиестрогенний ефект клостильбегіта проявляється достовірним зниженням товщини ендометрію в 2-ій групі як в фазу проліферації, так і фазу ранньої секреції: 10 день циклу – $7,64 \pm 0,18$ мм ($p < 0,001$), 11 день циклу – $8,27 \pm 0,32$ мм ($p < 0,001$), 13 день циклу – $9,91 \pm 0,19$ мм ($p < 0,01$), 17 день циклу – $11,1 \pm 0,29$ мм ($p < 0,001$). У контрольній групі ендометрій на 17 день менструального циклу досягав $12,5 \pm 0,15$ мм. Це положення підтверджується і при порівняльному аналізі товщини ендометрію 2-ї та 1-ої клінічних груп ($p < 0,01$).

Необхідно відзначити, що при індукції овуляції відзначені низькі темпи зростання фолікула до 13 дня менструального циклу включно: на 12 день діаметр фолікула склав $12,56 \pm 0,46$ мм (при $18,11 \pm 0,87$ мм в контролі, $p < 0,001$), а на

13 день – $14,33 \pm 0,71$ мм (при $19,5 \pm 1,0$ мм в контролі, $p < 0,001$). З 14 дня циклу і до настання овуляції (в середньому $15,88 \pm 0,4$ день) темпи зростання фолікула в 2-ій групі максимальні. В кінцевому підсумку, при індукції овуляції діаметр предовуляторного фолікула не відрізнявся від контролю. Порівняльний аналіз темпів зростання фолікула в 2-ї та 1-ї групи також вказує на ці характерні особливості. Так, якщо на 12 день циклу діаметр фолікула в 2-ій групі склав $12,56 \pm 0,46$ мм при $15,45 \pm 0,49$ мм в 1-ій групі ($p < 0,001$), то на 16 день циклу – $21,4 \pm 1,39$ мм і $17,71 \pm 0,85$ мм відповідно ($p < 0,05$).

Разом з цим, позитивний вплив індукції овуляції реалізується через збільшення частоти настання вагітності в досліджуваному менструальному циклі в порівнянні з 1-ою групою: 16,67% і 5,41% відповідно ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція виявлена по відношенню до контрольної групи (9,09%), однак відмінності не достовірні. Протягом 1 року спостереження тільки у 66,67% жінок 2-ї групи наступила вагітність ($p < 0,05$), що може бути обумовлено вираженими патологічними змінами в ГГС, корекція яких вимагала проведення індукції овуляції.

Висновки. У пацієнок з дисфункцією ГГС мають місце порушення процесів дозрівання фолікула у вигляді зниженої величини домінуючого і предовуляторного фолікула, патологія овуляції по типу атрезії фолікула та розвиток гіперпластичних процесів ендометрію зі збільшенням товщини ендометрію в предовуляторному періоді.

У пацієнок з дисфункцією ГГС при застосуванні клостильбегіту для стимуляції овуляції встановлено антиестрогенний ефект цього препарату, що проявляється зниженням товщини ендометрію як в фазу проліферації, так і фазу ранньої секреції.

При індукції овуляції клостильбегітом у пацієнок з дисфункцією ГГС відбулося 3-х кратне збільшення частоти настання вагітності в порівнянні з неіндукованим циклом у пацієнок з цією патологією.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити стан рецепторного апарату ендометрію в залежності від ступеня тяжкості порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи та застосування різних схем індукції овуляції.

References

1. Varchenko LM. Zamisna terapiya levotyroksynom u vidnovlenni reproduktyvnoho zdorov'ya i pokrashchenni yakosti zhyttya zhinok reproduktyvnoho viku z subklinichnym hipotyreozyom. *Zdorove zhenshchyny*. 2017; 10: 39-42. [Ukrainian].
2. Hafiychuk NV. Optymizatsiya diahnostryky ta likuvannya hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsiyi u zhinok iz anovulyatornym bezplidnyam. *Zdorove zhenshchyny*. 2013; 10: 163-8. [Ukrainian].
3. Hafiychuk NV. Optymizatsiya diahnostryky ta likuvannya hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsiyi u zhinok iz anovulyatornym bezplidnyam. *Akusherstvo ta hinekolohiya*. 2013; 2013: 19. [Ukrainian].

4. Humenetskyi IYe. Stan porozhnyyny matky ta endometriyu u zhinok z nevdalymy sprobamy zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi*. 2016; 1: 57-9. [Ukrainian].
5. Hyulmamedova ID. Suchasni pohlyady na diahnozyku ta korektsiyu implantatsiynoi retseptyvnosti endometriyu. *Tavrycheskyi medyko- byolohycheskyi vestnyk*. 2013; 2: 169–75. [Ukrainian].
6. Dubchak AYe. Morfolohichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti endometriyu v period "vikna implantatsiyi" u zhinok z bezplidnyam na tli khronichnykh zapalnykh zakhvoryuvan vnutrishnykh statevykh orhaniv. *Zdorove zhenshchyny*. 2015; 6: 178-81. [Ukrainian].
7. Kotsabyn NV. Rezultaty imunohistokhimichnoho doslidzhennya zapalnykh protsesiv endometriyu u zhinok z povtornymy nevdachamy implantatsiyi. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2016; 2: 26-7. [Ukrainian].
8. Kotsabyn NV. Rol morfofunktsionalnoho stanu endometriyu yak providnoho faktoru uspishnoi implantatsiyi zaplidnenoi yaytseklityny. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2014; 2: 8-11. [Ukrainian].
9. Romanenko TH. Osoblyvosti folikulohenezu, oohenezu ta embriohenezu u zhinok v tsyklyakh DRT na tli patolohiyi shchytovydnoi zalozy. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna*. 2016; 6 (4): 49-54. [Ukrainian].
10. Pyrohova VI, Vernikovskyy IV, Veresnyuk NS, Kozak KhV. Using of hysteroscopy in the determination of state of the endometrium in patients suffering from hyperprolactinaemia. *Одес мед журн*. 2012; 6: 30-1.
11. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecological Surgery*. 2013; 10: 165-7. PMID: 23894233. doi: 10.1007/s10397-013-0798-0.

УДК 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

ОСОБЕННОСТИ Фолликулогенеза и состояния ЭНДОМЕТРИЯ В ПАЦИЕНТОК С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Авраменко Н. В., Барковский Д. Е., Лецин Д. В.

Резюме. Цель исследования – выявить особенности фолликулогенеза и состояния эндометрия у пациенток с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией и оптимизировать тактику наблюдения этого контингента гинекологических больных.

Результаты и их обсуждение. Нами обследовано 180 женщин, страдающих бесплодием. Выделено 3 клинических группы: 1-я группа – 111 пациенток с дисфункцией ГГС, которым индукция овуляции не проводилась; Второй группа – 36 пациенток с дисфункцией ГГС, в которых индукция овуляции проводилась раз и более клостильбегитом в индивидуально подобранной дозе с 5-го по 9-й день менструального цикла, поддержка второй фазы менструального цикла осуществлялась прогестероном или его аналогами; Третья группа «контрольная» – 33 пациентки, у которых по результатам клинко-лабораторных исследований (включая оценку гормонального профиля) дисфункции ГГС не восстановлено. Оценка состояния роста и созревания фолликула, наличие овуляции, изменения эндометрия проводили с 9-го дня менструального цикла ультразвуковым (УЗ) методом в масштабе реального времени секторным трансдьюсером 3,5 МГц на аппарате «Sonoline SL-1» (Германия). Для анализа учитывали: толщину и структуру эндометрия, его соответствие фазе цикла; диаметр, количество фолликулов; наличие овуляции и день ее возникновения; наличие персистенции или атрезии фолликула; частоту зачатия в исследуемом менструальном цикле в течение 1-го года после наблюдения. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета статистических программ Excel 7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов анализа.

Выводы. Выявлены особенности фолликулогенеза и состояния эндометрия как у пациенток с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы, так и у женщин без эндокринных расстройств, необходимо учитывать при проведении ультразвукового мониторинга фолликулогенеза и при анализе эффективности индукции овуляции.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарная дисфункция, бесплодие, фолликулогенез, эндометрий.

UDC 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

Features of Folliculogenesis and Endometrium Condition in Patients with Hypothalamo-Hypophyseal Dysfunction

Avramenko N. V., Barkovsky D. Ye., Letsin D. V.

Abstract. The paper aims at identifying the features of folliculogenesis and endometrium condition in patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction and optimizing the surveillance tactics of this contingent of gynecologic patients.

Material and methods. We examined 180 women who suffered from infertility. They were divided into three clinical groups: Group I – 111 patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction without ovulation induction

performed; Group II – 36 patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction with ovulation induction performed once or more using Clostelbegyt in an individually determined dose from the 5th to 9th day of the menstrual cycle, the 2nd phase of the menstrual cycle was supported by Progesterone or its analogues; Group III – “control” group – 33 patients with no hypothalamo-hypophyseal dysfunction diagnosed according to the results of clinical and laboratory studies (including assessment of the hormonal profile).

Results and discussion. The condition of follicular growth and maturation, occurrence of ovulation, changes in the endometrium were assessed from the 9th day of the menstrual cycle applying real-time ultrasonic method by sector 3.5 MHz transducer with Sonoline SL-1 (Germany). The following factors were taken into account for the analysis: the thickness and structure of the endometrium, its conformity with the phase of the cycle; diameter, number of follicles; occurrence of ovulation and the day it occurs; persistence or atresia of the follicle; frequency of conception in the studied menstrual cycle during the 1st year after surveillance. Statistical processing is performed using the package of statistical software Excel 7.0 using parametric and nonparametric methods of analysis.

Conclusions. The revealed features of folliculogenesis and endometrium condition both in patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction, and in women without endocrine disorders, should be taken into account when conducting ultrasonic monitoring of folliculogenesis and in the analysis of the ovulation induction effectiveness.

Keywords: hypothalamo-hypophyseal dysfunction, infertility, folliculogenesis, endometrium.

Стаття надійшла 30.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.062

УДК 616.995.132.5:616.74:616.353

Губаренко О. В., Крижановський І. Д., Мостовой В. В.

ДИРОФІЛЯРІОЗ М'ЯКИХ ТКАНИН ПРОМЕЖИНИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Дніпропетровська клінічна лікарня на залізничному транспорті
філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», Дніпро, Україна

urology@i.ua

У статті наведено клінічний випадок диференційної діагностики та успішного лікування рідкісної патології – дірофіляріозу м'яких тканин промежини. Крім того, ця патологія є досить рідкісною для нашого регіону та її діагностика ускладнена на дохірургічному етапі. Наведено клінічні симптоми, результати обстеження і лікування пацієнта. Цінність клінічного випадку полягає у тому, що інформації по цьому захворюванню у нашому регіоні недостатньо, офіційна статистика захворюваності не відповідає дійсному положенню речей, проте хвороба є дійсно загрозливою проблемою. Крім того, немає чітких рекомендацій з лікування, консервативне лікування не розроблено, профілактика практично неможлива.

Ключові слова: паразит, м'які тканини, дірофілярія.

Вступ. Дирофіляріоз (від латинського "diro filum" – "зла нитка") – захворювання, яке спричиняється паразитом – нематодою роду *Dirofilaria*, сімейства Filariidae в організмі людини. Паразитують нематода (*Dirofilaria repens*) в підшкірній жировій клітковині, кон'юнктиві ока, статевих органах (калітка, яєчко), молочних залозах, рідше в тканинах і органах черевної порожнини. Цей гельмінтоз характеризується повільним розвитком і тривалим хронічним перебігом. Зараження людини відбувається трансмісивним шляхом через укуси комарів. Джерелом зараження комарів є інвазовані домашні собаки, кішки або дикі тварини. Переносниками і проміжними господарями дірофілярій є комарі роду *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*. Комарі заражаються при харчуванні кров'ю інвазованих собак, кішок або лисиць. Через 1–2 дні після потрапляння разом з кров'ю в шлунок комара дірофілярії мігрують в мальпігіїв судини і там продовжують свій розвиток. При температурі + 26 °С личинки розвиваються до інвазійних стадій приблизно за два тижні. В організмі остаточного господаря (наприклад, собаки) відбувається подальший розвиток процесу і через 120 днів виявляються запліднені самки, а ще через 190–200 днів після зараження в крові твари-

ни можуть бути виявлені мікрофілярії. Судячи з того, що у всіх випадках інвазії людини виявлялися поодинокі нестатевозрілі особини збудника, заключені, як правило, в капсулу і ніколи не виявлялися мікрофілярії в крові, можна зробити висновок, що людина є випадковим господарем паразита, а з точки зору продовження життєвого циклу збудника – біологічним тупиком для нього [1]. В останні роки в багатьох країнах не лише з тропічним, але й з континентальним кліматом, виявляються випадки цього гельмінтозу. Багато авторів стверджують, що офіційна статистика захворюваності не відповідає дійсному положенню речей [2], але захворювання є дійсно загрозливою проблемою [3], навіть у економічно розвинених країнах [4]. У нашому регіоні хвороба не є поширеною та зустрічається рідко, але за даними оглядів літератури [5] немає чітких рекомендацій з лікування, консервативне лікування не розроблене, профілактика практично неможлива. Клінічні прояви хвороби залежать від локалізації паразита і можуть бути досить різноманітними. Фіброма, кіста, атерома, пухлина м'яких тканин – найбільш часті первинні діагнози у більшості пацієнтів, які звернулися до педіатрів, хірургів, офтальмологів, дерматологів. Проблема дірофіляріозу зумовлена широкою циркуляцією збудника в природному середовищі різних країн світу [1–5], відсутністю належних заходів з виявлення та дегельмінтизації заражених тварин – облігатних дефінітивних господарів.

Мета дослідження – поділитися клінічним випадком з практики щодо діагностики та успішного лікування дірофіляріозу, враховуючи рідкісність даного захворювання в регіонах з континентальним кліматом.

Матеріали та методи дослідження. Проводилось спостереження випадку дірофіляріозу м'яких тканин на базі Дніпропетровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця». Для виключення зв'язку захворювання із змінами в органах мошонки і регіонарних лімфатичних вузлах виконано ультразвукове дослідження (УЗД) на апараті LOGIQ-9

виробництва США лінійним датчиком M12L з частотою 10–14 МГц. Видалений мікропрепарат був досліджений у паразитологічній лабораторії Дніпропетровської обласної санітарно-епідеміологічної станції. Проведене патогістологічне дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнт підписав інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження. Пацієнт К., 58 років, вперше звернувся до уролога зі скаргами на неприємні відчуття, наявність при пальпації пухлиноподібного утворення в ділянці промежини зліва в безпосередній близькості до калитки. Вважає себе хворим протягом двох місяців, коли вперше з'явилися вищеописані скарги. При огляді: стан задовільний, внутрішні органи – патології не виявлено. Місцевий статус: в області промежини ліворуч, визначається утворення розміром 1,3–1,6 см, щільно-еластичної консистенції, безболісне при пальпації, не спаяне з навколишніми тканинами. Шкіра над утворенням не змінена. Ознак урологічної патології не виявлено, для подальшого обстеження і лікування госпіталізований в хірургічне відділення з первинним діагнозом – фіброма. За даними УЗД: з боку органів калитки змін не виявлено, в області промежини ліворуч, в товщі підшкірно-жирової клітковини, візуалізується гіпоехогенне утворення округлої форми, розміром до 12 мм, відмежоване гіпоехогенним запальним обідком з помірним кровотоком при доплерографії і наявністю в центрі вогнища активно рухомих тубулярних структур діаметром до 0,6 см, оточених анехогенною дрібнодисперсною суспензією (рис.). Висновок: ехографічні ознаки паразитарної кісти м'яких тканин промежини зліва, найімовірніше – дирофіліаріоз.

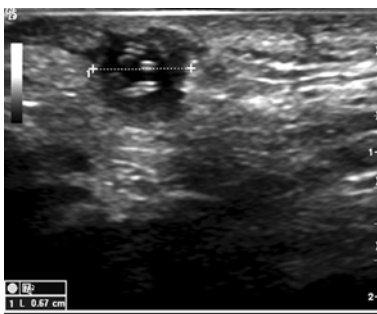


Рис. Сканограма хворого з гіпоехогенною порожниною (паразитарна кіста) та трубчастими структурами паразиту (*Dirofilaria repens*) у середині

Встановлено, що пацієнт значну частину часу проводить на присадибній ділянці, є домашні тварини (кішка і собака). При обстеженні патологічних змін в загальних аналізах крові, сечі і біохімічних показниках (загальний білок, білірубін та його фракції, активність аланінової та аспарагінової амінотрансфераз) не виявлено. В результаті імунологічного дослідження було виявлено антитіла IgG до *Toxocara canis*. Клінічний діагноз: паразитарна кіста м'яких тканин промежини зліва (токсокароз).

Під час операції: розріз шкіри промежини зліва довжиною до 3,5 см під місцевою анестезією (Sol. Novocaini 0,5% – 10 мл), виділено та видалено без порушення цілісності капсули пухлиноподібне утворення білястого кольору, розміром 1,3 см, гемостаз, рану ушито пошарово, наглухо, асептична пов'язка. Післяопераційний період без ускладнень. Шви зняті на 7 добу, рана загоїлася первинним натягом.

Макропрепарат: пухлиноподібне утворення до 1,3 см в діаметрі, білястого кольору. При розтині капсули утворення – стінки завтовшки до 4,5 мм з нальотом фібрину, виявлений паразит – ниткоподібний гельмінт діаметром до 0,4 мм і довжиною до 11 см, оточений слизово-гноєподібним вмістом. Діагноз: паразитарна кіста м'яких тканин промежини з явищами запалення. У паразитологічній лабораторії Дніпропетровської обласної СЕС проведено дослідження паразита. Висновок: особина *Dirofilaria repens* жіночої статі.

Висновок патогістологічного дослідження: стінка кісти представлена грануляційною тканиною з дозріванням її в волокнисту сполучну тканину, вираженим запаленням і наявністю в запальному інфільтраті безлічі еозинофілів.

Висновок. Інтерес вищеописаного клінічного випадку в тому, що симптоматика дирофіліаріозу неспецифічна, а діагностика заснована на морфологічному дослідженні видаленого хірургічним шляхом гельмінта. Паразитологічна діагностика утруднена, оскільки в крові хворого мікрофілярії відсутні, а еозинофілія не характерна. Імунологічні дослідження не завжди доступні та інформативні. Все це створює серйозні труднощі в процесі постановки діагнозу, який до операції можна припустити тільки за допомогою УЗД, що дозволяє виявити живого гельмінта.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати дослідження і хірургічного лікування випадку дирофіліаріозу м'яких тканин промежини цікаві для урологів, хірургів та лікарів загальної практики. В подальшому планується розробити нові підходи, а також проаналізувати віддалені результати лікування.

References

1. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, Ambalov Y, Boltachiev K. Clinical and laboratory features of human dirofilariasis in Russia. *IDCases*. 2017 Jul 19; 9: 112-5. doi: 10.1016/j.idcr.2017.07.006. eCollection 2017. PMID: 28791217.
2. Şuleşco T, von Thien H, Toderas L, Toderas I, Lühken R, Tannich E. Circulation of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in Moldova. *Parasit Vectors*. 2016 Dec 3; 9 (1): 627. PMID: 27912786.
3. Genchi C, Kramer L. Subcutaneous dirofilariasis (*Dirofilaria repens*): an infection spreading throughout the old world. *Parasit Vectors*. 2017 Nov 9; 10 (Suppl 2): 517. doi: 10.1186/s13071-017-2434-8. Review. PMID: 29143643.
4. Fuehrer HP, Auer H, Leschnik M, Silbermayr K, Duscher G, Joachim A. *Dirofilaria* in Humans, Dogs, and Vectors in Austria (1978-2014)-From Imported Pathogens to the Endemicity of *Dirofilaria repens*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May 19; 10 (5): e0004547. doi: 10.1371/journal.pntd.0004547. eCollection 2016 May. Review. PMID: 27196049.
5. Bronshteyn AM, Fedyanina LV, Malyshev NA, Kochergyn NG, Davydova YV, Burova SB, Lashyn VYa, Sokolova LV. Dyrofylyaryoz, vyzyvaemyy *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* – mygryruyushchy gelmyntoz kozhy y vnutrennykh organov: novye dannye o «staroy» bolezny. Analiz sobstvennykh nablyudeniy y obzor lyteratury. Epydemyologyya y ynfektsyonnye bolezny. 2016; 21 (3): 157-65. DOI 10. 18821/1560-9529-2016-21-3-157-165. [Russian].

УДК 616.995.132.5:616.74:616.353

**ДИРОФИЛЯРИОЗ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРОМЕЖНОСТИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

Губаренко О. В., Крыжановский И. Д., Мостовой В. В.

Резюме. В статье приведен случай дифференциальной диагностики и успешного лечения редкой патологии – диروفилляриоза мягких тканей промежности. Кроме того, что патология является достаточно редкой для нашего региона, но и диагностика его затруднена на дохирургическом этапе. Приведены клинические симптомы, результаты обследования и лечения пациента. Ценность клинического случая состоит в том, что информации по этому заболеванию в нашем регионе недостаточно, официальная статистика заболеваемости не соответствует действительному положению вещей, но болезнь действительно является угрожающей проблемой. Кроме того, нет твердых рекомендаций по лечению, консервативное лечение не разработано, профилактика практически невозможна.

Ключевые слова: паразит, мягкие ткани, диروفиллярия.

UDC 616.995.132.5:616.74:616.353

Dirofilariasis of Perineal Soft Tissue: a Clinical Case Study

Gubarenko O. V., Kryzhanovskiy I. D., Mostovoi V. V.

Abstract. The article presents the results of examination and treatment of the patient who addressed the urologist with complaints on local lesions in the perineum to the left in the immediate proximity to the wicket.

Dirofilariasis is a disease caused by the parasitism of the nematode of the genus *Dirofilaria*, the Filariidae family in the human body. It parasitizes the nematode (*Dirofilaria repens*) in subcutaneous fatty tissue, the mucous and conjunctiva of the eye, the genital organs (gastritis, testicle), the mammary glands, rarely in the tissues and organs of the abdominal cavity. This helminthis is characterized by slow development and prolonged chronic course.

The purpose of the article is to share the experience of diagnosis and successful treatment of dirofilariasis, taking into account the incidence of this disease in regions with continental climate. Watch changes for 2 months.

Within the process of treatment we revealed the signs of urological pathology. The patient was referred to a surgeon with a diagnosis – «fibroma of perineal soft tissue». To exclude the association of the disease with changes in the organs of the scrotum and regional lymph nodes we performed an ultrasound examination. According to the ultrasound data, no changes were observed from the organs of the gut, in the region of the perineum to the left, in the thickness of the subcutaneous fatty tissue, the hypoechoic formation of round form was visualized, delimited by the hypoechoic inflammatory rim with moderate blood flow at the doppler and the presence of actively moving tubular structures in the center, anechoic fine dispersion suspension. The conclusion was echo-signs of parasitic cyst of soft tissues of the perineum to the left, most likely – dirofilariasis.

The general tests of blood, urine and biochemical parameters did not reveal pathological changes. There was also an immunological study performed – IgG antibody to *Toxocara canis*.

During the operation the tumor-like formation of whitish color was selected and removed without disturbing the integrity of the capsule. At the intersection of the capsule of formation we detected a parasite.

Thus, the final diagnosis was parasite cyst of soft tissues of the perineum with inflammation phenomena. A parasite was studied in a parasitologic laboratory. The conclusions of parasitological and pathologist research are presented in the article.

Pathology is quite rare for our region, but its diagnosis is complicated at the pre-surgical stage.

Conclusions. There is a great interest in the above-mentioned case because the clinical symptoms of dirofilariosis are nonspecific, and the diagnosis is based on a morphological study of surgically removed helminthis. Parasitologic diagnosis is difficult, since there is no microfilaria in the patient's blood, and eosinophilia is not characteristic. Immunological studies are not always available and informative. All this creates serious difficulties in the process of diagnosis, which until the operation can be assumed only by ultrasound examination, which allows you to detect alive helminthis. The described case of dirofilariosis of perineal soft tissue will be of interest to urologists, surgeons and general practitioners.

Keywords: parasite, soft tissues, dirofilaria.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.066

УДК 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

Дзись І. Є.¹, Томашевська О. Я.², Дзись Є. І.², Моргун Ю. О.¹

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕГОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ Й ХРОНІЧНОЮ ЛІМФОЦИТАРНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ, ЇЇ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ТА ЗВ'ЯЗОК З ВИЖИВАННЯМ

¹Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

jevhendzis@gmail.com

Метою дослідження було вивчити якість життя хворих на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію, встановити її зв'язок з клініко-лабораторними даними та прогностичне значення. Обстежено 45 пацієнтів: 36 осіб з негоджкінськими лімфомами і 9 з хронічною лімфоцитарною лейкемією, віком 26–80 років (медіана 60 років). Проведено обстеження з визначенням рівня в крові ліпідів, білків, запальних і коагулологічних маркерів; оцінено якість життя пацієнтів за опитувальником EORTC-QLQ-C30 та проведено спостереження впродовж 35 місяців (медіана 23 місяці) з визначенням загального й безпідйного виживання. Встановлено, що хворі на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію характеризуються зниженою якістю життя, особливо низьким загальним станом здоров'я та вираженими проявами втоми з медіаною показників 50,0 кожен. Клініко-лабораторними предикторами погіршення якості життя були пізні стадії хвороби й вищі групи ризику, анемія, системне запалення, гіперкоагуляція, гіпохлестеролемія та знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. Зокрема, показник фізичного функціонування значущо прямо корелював з рівнями в крові альбуміну, а зворотно – з рівнями інтерлейкіну-6, фібриногену й розчинних фібринмономерних комплексів. Між балами ECOG та рівнями гемоглобіну, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності виявлено негативні кореляції. Низькі функціональні показники якості життя та статус ECOG виявилися несприятливими прогностичними чинниками щодо загального й безпідйного виживання цих хворих. В клінічній практиці доцільною є оцінка якості життя пацієнтів з негоджкінськими лімфомами і хронічною лімфоцитарною лейкемією для покращення прогнозування їх перебігу.

Ключові слова: В-зрілоклітинні лімфоїдні новотвори, пов'язана зі здоров'ям якість життя, ста-

тус ECOG, гіперкоагуляція, системне запалення, дисліпідемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» «Встановити комплекс прогностичних факторів для оцінки перебігу та стратифікації лікувальної тактики у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію», № державної реєстрації 0116U000176.

Вступ. Діагноз гематологічного новотвору та його лікування потенційно призводять до симптомів і ускладнень, що впливають на якість життя (ЯЖ) хворих. Потреба в покращенні ЯЖ таких пацієнтів стала актуальнішою із зростанням виживання, і це завдання є особливо важливим для невиліковних хвороб [10]. Не дивлячись на розуміння важливості залежної від здоров'я ЯЖ пацієнтів, відносно небагато досліджень стосуються гематологічних хворих. Хоча, в останні роки їх стало більше, зокрема проводяться дослідження ЯЖ пацієнтів з лімфопроліферативними новотворами. Встановлено, що в цих хворих ЯЖ знижена порівняно з загальною популяцією, як перед призначенням лікування, так і в процесі терапії, а також після проведеного лікування в різні терміни [5]. Аналізуючи дані 24 статей, S. Oerlemans et al. [14] з'ясували, що хворі, які перенесли негоджкінські лімфоми (НГЛ), мають знижене фізичне функціонування й життєздатність, порушення апетиту й поганий фінансовий стан.

Зниження ЯЖ в хворих на гематологічні неоплазії пов'язане з багатьма клінічними чинниками, такими як конкретний діагноз [14, 16], пізня стадія пухлини [11, 18], прогресування хвороби [9], важкість симптомів [18], екстранодальні ураження та підвищений рівень лактатдегідрогенази в сироватці

хворих на лімфоми [11], перенесена хіміотерапія [14] тощо. ЯЖ пацієнтів з лімфопроліферативними хворобами пов'язана з соціодемографічними, соціоекономічними й психосоціальними чинниками [1, 4, 8]. Визначивши ЯЖ в 263 пацієнтів з дифузно В-великоклітинною лімфомою (ДВБКЛ) перед призначенням хіміотерапії за схемою R-CHOP, H.A. Jung et al. [11] встановили, що рівень ЯЖ є добрим прогностичним маркером, предиктором їх загального виживання. Зв'язок ЯЖ хворих на зрілоклітинні лімфоїдні новотвори з метаболічними й гемостазіологічними показниками не досліджено. Також не вивчено, які саме показники ЯЖ пацієнтів пов'язані з їх виживанням.

Мета дослідження – вивчити ЯЖ хворих на НГЛ і хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), встановити її клінічні й біологічні предиктори та прогностичне значення.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 45 пацієнтів з В-зрілоклітинними лімфоїдними новотворами – 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 років): 36 хворих на НГЛ і 9 хворих на ХЛЛ, серед них 19 пацієнтів із вперше діагностованою хворобою. Критерії виключення з дослідження були такі: інфекційні й інші запальні хвороби, тромбози й тромбоемболії впродовж останніх 3 місяців, лікування антикоагулянтами, хірургічні втручання або променева терапія за останні 2 тижні. Серед хворих на НГЛ більшість становили пацієнти з ДВБКЛ – 23 особи, в інших діагностовано лімфому з малих клітин – в 2, маргінальної зони – в 3, з клітин мантиї – в 2, фолікулярну лімфому – в 2, лімфоплазматичну лімфому (ПЛ) – в 4 пацієнтів. В 30 хворих на НГЛ (після виключення 4 пацієнтів з ПЛ і 2 хворих з рецидивом) визначено такі стадії хвороби за Ann Arbor: I стадія – в 4 хворих (13,3%), II – в 8 (26,7%), III – в 4 (13,3%), IV – в 14 (46,7%); серед хворих на ХЛЛ II стадію за Rai встановлено в 1 (11,1%), III – в 3 (33,3%) і IV – в 5 (55,6%) осіб.

Дослідження проводили перед початком курсу хіміотерапії. Поряд із загальноклінічним і спеціалізованим гематологічним обстеженням визначали метаболічні показники в крові: протеїнограма, рівні тригліцеридів, загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької й високої щільності (ХС-ЛПВЩ) ферментативними методами. Визначали концентрацію в крові прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин - α (ФНП- α) імуноферментним методом з допомогою набору реагентів А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» та А-8756 « α -ФНО-ИФА-БЕСТ», відповідно. Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу проводили визначення рівня фібриногену, активованого часткового тромбoplastинного часу з

допомогою набору «BIO-KSEL» з використанням коагулометра «СС-3003», концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом реактивами фірми «Технология-Стандарт», D-димеру імуноферментним методом з допомогою набору реагентів D-9120 «D-димер-ИФА-БЕСТ». Підвищені рівні РФМК понад 4 мг/дл та D-димеру понад 250 мкг/л розцінювалися як гіперкоагуляція.

Оцінювали загальний функціональний стан пацієнтів, використовуючи систему Східної кооперативної групи з онкології – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), яка є одним із способів оцінки ЯЖ [15]. За шкалою ECOG визначають бали від 0 до 5, де 0 означає цілковите здоров'я, а 5 – смерть. Для оцінки ЯЖ в 24 пацієнтів (20 хворих на НГЛ і 4 – на ХЛЛ, 12 чоловіків і 12 жінок віком 26–80 років, медіана 57 років) застосовано опитувальник Європейської організації з дослідження й лікування раку – EORTC-QLQ-C30, версію 3.0 [16]. В результаті математичного опрацювання опитувальника отримано функціональні параметри ЯЖ та показники шкали проявів. Значення показників знаходяться в межах між 0 і 100. Вищий показник для функціональних шкал відповідає кращому рівню функціонування, а вище значення для окремих проявів відповідає важчій симптоматиці й гіршому самопочуттю. В хворих на НГЛ вираховували міжнародний прогностичний індекс (МПІ).

Проводилося спостереження за пацієнтами впродовж 35 місяців (медіана 23 місяці) із визначенням їх загального й безподійного виживання та його зв'язку з показниками ЯЖ на час клініко-лабораторного обстеження. Кінцевими точками загального виживання була смерть від будь-яких причин, а безподійного виживання – рецидив, прогресія й смерть від будь-яких причин. Виживання оцінювали за кривими Каплана-Майєра, які порівнювали з допомогою F-критерію Кокса. Для з'ясування кореляційних зв'язків застосовували критерій тау (t) Кендалла. Статистичну обробку результатів дослідження проводили, застосовуючи пакет програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати досліджень та їх обговорення. За важкістю порушень ЯЖ обстежених пацієнтів її показники розподілялися таким чином (від гірших

до кращих значень) – функціональна шкала: загальний стан здоров'я/ЯЖ, рольове, емоційне, фізичне, пізнавальне й соціальне функціонування; шкала проявів: втома, фінансові труднощі, безсоння, задишка, біль, втрата апетиту, нудота й блювання, закрепи, проноси (**табл. 1**). Таким чином, з функціональної точки зору хворі оцінювали найнижче свій стан здоров'я, який відображає їх ЯЖ загалом, а найвище – соціальне функціонування. Щодо проявів хвороби, то найважчими були ознаки втоми, а найрідше турбувало пацієнтів порушення функції кишок.

Таблиця 1 – Показники якості життя хворих на негоджінські лімфони й хронічну лімфоцитарну лейкемію

Показники	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
ЯЖ	50,0	8,3	100	33,3	54,2
ФФ	76,7	6,7	100	36,7	86,7
РФ	58,3	0	100	33,3	83,3
ЕФ	66,7	16,7	100	58,3	83,3
ПФ	91,7	50,0	100	66,7	100
СФ	100	0	100	66,7	100
Вт	50,0	11,1	100	33,3	66,7
Нб	0	0	100	0	16,7
Бі	16,7	0	83,3	0	33,3
Зд	33,3	0	66,7	0	33,3
Бс	33,3	0	100	0	33,3
Ап	0	0	100	0	50,0
Зк	0	0	100	0	0
Пр	0	0	66,7	0	0
Фі	33,3	0	100	33,3	66,7

Примітки: ЯЖ – загальний стан здоров'я/якість життя, ФФ – фізичне, РФ – рольове, ЕФ – емоційне, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування, Вт – втома, Нб – нудота й блювання, Бі – біль, Зд – задишка, Бс – безсоння, Ап – втрата апетиту, Зк – закрепи, Пр – проноси, Фі – фінансові труднощі.

Для з'ясування предикторів погіршення ЯЖ обстежених пацієнтів було вивчено кореляційні зв'язки між значеннями показників ЯЖ та іншими клініко-лабораторними даними. Отримані значущі кореляції подано в **таблиці 2**. Більшість із виявлених асоціацій може мати логічне пояснення. Наприклад, дослідження С.Л. Lafortuna et al. [13] доводить, що метаболічні чинники можуть незалежно впливати на моторні функції та відчуття втоми в пацієнтів з ожирінням.

У пацієнтів з оціненою ЯЖ встановлено такі стадії хвороби: в хворих на НГЛ I стадія – в 3 хворих (18,8%), II – в 4 (25,0%), III – в 3 (18,8%) і IV – в 6 (37,5%); серед хворих на ХЛЛ III і IV стадії мали

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки між показниками якості життя та клініко-лабораторними даними в пацієнтів з негоджінськими лімфомами й хронічною лімфоцитарною лейкемією

Пари показників		τ	p
СФ	Стадія хвороби	–0,57	0,0006
ПФ	Стадія хвороби	–0,68	0,00008
ПФ	МПІ	–0,67	0,012
ЕСОГ	Гемоглобін	–0,28	0,008
ЕСОГ	ХС-ЛПВЩ	–0,21	0,044
СФ	ЗХС	0,30	0,042
СФ	D-димер	–0,31	0,036
ФФ	РФМК	–0,32	0,033
ФФ	Фібриноген	–0,30	0,039
ФФ	ІЛ-6	–0,44	0,002
ФФ	альбумін	0,43	0,039

Примітки: ФФ – фізичне, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування.

по 2 пацієнти. Бали МПІ та відповідну групу ризику визначено в 10 хворих на НГЛ: 0-1 бал (низький ризик) в 5, 2 бали (низький проміжний ризик) в 2 і 3 бали (високий проміжний ризик) в 3 осіб. Виявлені кореляційні зв'язки свідчать, що функціональні порушення соціального й пізнавального плану в обстежених хворих наростали в міру прогресування хвороби – із збільшенням її стадії та групи ризику за МПІ (**табл. 2**).

Частота встановлення балів ECOG в пацієнтів з вивченою ЯЖ була такою: 0 балів – в 2 осіб (8,3%), 1 бал – в 15 (62,5%), 2 бали – в 1 (4,2%), 3 бали – в 4 (16,7%) і 4 бали – в 2 хворих (8,3%). Встановлено, що кількість балів ECOG зворотно корелювала з рівнями функціонування рольового ($\tau = -0,30$, $p = 0,041$), пізнавального ($\tau = -0,35$, $p = 0,021$) і соціального ($\tau = -0,54$, $p = 0,0003$). Це підтверджує, що показник загального стану ECOG є одним з функціональних параметрів ЯЖ пацієнтів. Гірший загальний стан за ECOG асоціювався із зниженням рівня гемоглобіну (**табл. 2**). В 14 обстежених пацієнтів (58,3%) виявлено анемію.

Ці результати відображають зв'язок між погіршенням ЯЖ пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ та іншими маркерами несприятливого прогнозу, такими як вищі стадії хвороби й група ризику за МПІ, а також наявність анемії.

З фізичним функціонуванням виявилася пов'язаною ціла низка лабораторних показників. Його погіршення асоціювалося з активацією системного запалення за зростанням рівнів фібриногену й ІЛ-6 та зниженням рівня альбуміну в крові (**табл. 2**). За цими показниками системну запальну відповідь організму на пухлину виявлено в 19 пацієнтів (79,2%). Показник фізичного функціонування значущо корелював із важкістю втоми ($\tau = -0,58$,

$p = 0,00008$). Аналіз літератури свідчить, що виникнення тривалої втоми пов'язане з системним запаленням і асоціюється з підвищеним рівнем прозапального цитокіна ІЛ-6 за даними досліджень, проведених в пацієнтів з персистентною радикулопатією [17] та в тих, хто вижив після раку яєчників [7]. З іншого боку, в осіб похилого віку із втратою маси тіла зниження рівня цитокінів внаслідок лікування мегестролу ацетатом корелює з підвищенням рівня альбуміну в крові, покращенням апетиту та ЯЖ [20].

Погіршення фізичного й соціального функціонування асоціювалося із наростанням гіперкоагуляції за підвищенням концентрації, відповідно, РФМК і D-димеру (табл. 2). Гіперкоагуляцію виявлено в 15 з 24 пацієнтів (62,5%). В 45 обстежених хворих загальної групи рівні РФМК і D-димеру прямо корелювали з балами МПІ ($t = 0,43$, $p = 0,019$ і $t = 0,35$, $p = 0,040$, відповідно), а також з рівнями ІЛ-6 ($t = 0,29$, $p = 0,006$) і ФНП- α ($t = 0,25$, $p = 0,016$), відповідно.

Таким чином, зниження функціонування, гіподинамія пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ асоціюється з системним запаленням і гіперкоагуляцією, які пов'язані між собою та мають несприятливе прогностичне значення [2, 6].

Погіршення соціального функціонування хворих на НГЛ і ХЛЛ корелювало із зниженням рівня ЗХС в крові, а погіршення загального стану за ECOG – із зниженням рівня ХС-ЛПВЩ (табл. 2). Концентрація ЗХС $<4,2$ ммоль/л виявлялася в 5 хворих (20,8%), ХС-ЛПВЩ $<1,03$ ммоль/л в чоловіків і $<1,29$ ммоль/л в жінок – в 8 пацієнтів (33,3%). Відомо, що важкий перебіг хронічних і онкологічних хвороб супроводжується гіпохолестеролемією [19]. Дослідження Whitehall II, проведене в 6802 державних службовців, виявило асоціацію між низькою концентрацією ХС-ЛПВЩ в крові та зниженим фізичним функціонуванням за опитувальником SF-36 [12]. Встановлено, що в чоловіків з ожирінням зниження рівня ХС-ЛПВЩ сприяє появі й наростанню втоми [13]. За нашими даними, низький рівень ХС-ЛПВЩ має несприятливе прогностичне значення в хворих на НГЛ і ХЛЛ [3].

За час спостереження 35 місяців в загальній групі 45 хворих на НГЛ і ХЛЛ померло 16 хворих (35,6%), в 4 (8,9%) розвинувся рецидив неоплазії і в 1 (2,2%) хвороба прогресувала. Проаналізовано виживання пацієнтів у зв'язку з показниками їх функціонального стану за шкалою ECOG на час обстеження. Частота встановлення балів ECOG в пацієнтів була такою: 0 балів – в 7 осіб (15,6%), 1 бал – в 27 (60,0%), 2 бали – в 3 (6,7%), 3 бали – в 5 (11,1%) і 4 бали – в 3 хворих (6,7%). Показник ECOG понад 1 бал (в 11 хворих, 24,4%), який означає низьку функціональну спроможність пацієнта, був пов'язаний із значущо гіршим загальним і без-

подійним виживанням (табл. 3). Таким чином, загальний стан хворого на НГЛ і ХЛЛ має значення для прогнозу перебігу хвороби.

Таблиця 3 – Функціональні показники якості життя як предиктори виживання хворих на негоджкінські лімфоми й хронічну лімфоцитарну лейкемію

Предиктори	Кумулятивна частка виживання, %	Предиктори	Кумулятивна частка виживання, %	F-критерій Кокса, p
Загальне виживання				
ECOG > 1	36,4	ECOG 0-1	73,3	0,010
ФФ < 80,0	41,7	ФФ $\geq$ 80,0	83,3	0,008
ПФ < 100	45,5	ПФ = 100	81,8	0,034
Безподійне виживання				
ECOG > 1	18,2	ECOG 0-1	60,6	0,015
ЯЖ < 41,7	20,0	ЯЖ $\geq$ 41,7	66,7	0,041
ФФ < 80,0	33,3	ФФ $\geq$ 80,0	62,5	0,023
РФ < 66,7	32,4	РФ $\geq$ 66,7	66,7	0,049
ПФ < 100	21,8	ПФ = 100	72,7	0,016
СФ < 83,3	20,0	СФ $\geq$ 83,3	71,4	0,013

Примітки: ЯЖ – загальний стан здоров'я/якість життя, ФФ – фізичне, РФ – рольове, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування.

Серед 24 пацієнтів з оціненою ЯЖ за час спостереження 29 місяців (медіана 27 місяців) померло 9 осіб (37,5%), в 2 (8,3%) розвинувся рецидив і в 1 (4,2%) – прогресування хвороби. Емпірично встановлено порогові точки показників ЯЖ, які дозволили отримати значущу різницю в виживанні пацієнтів із значеннями вищими і нижчими від цих точок (табл. 3). Значення порогових точок окремих показників ЯЖ були близькими до значення їх медіан в обстежений групі хворих (табл. 1). Визначено, що значущо прогностично несприятливим щодо загального виживання було зниження фізичного й пізнавального функціонування, а щодо безподійного виживання – зниження загального стану здоров'я/ЯЖ, фізичного, рольового, пізнавального й соціального функціонування (табл. 3). Показники проявів не мали значущого зв'язку з виживанням обстежених пацієнтів.

Таким чином, в пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ знижені показники ЯЖ є предикторами погіршення їх виживання, що може бути зумовлене низькою пов'язаних з ЯЖ клініко-лабораторних чинників. В клінічній практиці доцільною є оцінка ЯЖ цих хворих для покращення прогнозування їх перебігу.

Висновки

1. Хворі на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію характеризуються зниженою якістю життя, особливо низьким загальним станом здоров'я та вираженими проявами втоми.

2. Клініко-лабораторними предикторами погіршення якості життя цих пацієнтів є пізні стадії хвороби й вищі групи ризику, анемія, системне запалення, гіперкоагуляція, гіпохолестеролемія та знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.
3. Низькі функціональні показники якості життя та статус ECOG є несприятливими прогностичними

чинниками щодо загального й безпідйного виживання цих хворих.

Перспективою подальших досліджень є створення прогностичної моделі для хворих на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію із включенням низки клініко-лабораторних показників та параметрів якості життя.

References

1. Dzis IYe, Dzis Yel, Tomashevskaya OYa. Sotsiodemohrafichni y klinichni determinanty yakosti zhyttya patsiyentiv z limfoproliferatyvnymy khvorobamy. *Materialy nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu, prysvyachenoї 65-richchyu viddilennya zakhvoryuvannya krovotvornoї ta limfoidnoї systemy DU «Instytut hematolohiyi ta transfuziolohiyi NAMN Ukrainy»*. Zloyakisni zakhvoryuvannya systemy krovі ta limfoidnoї tkany: dosyahnennya i perspektyvy; 2013 Zhovt 10-11; Kyiv. Kyiv: TOV «ZIRKA»; 2013, s. 80-4. [Ukrainian].
2. Dzis IYe, Tomashevskaya OYa, Dzis Yel, Danysh OY. Prohnostychne znachennya markeriv systemnoho zapalennya dlya perebihu nehodzhkinskykh limfom i khronichnoї limfotsytarnoї leykemiї. *Ukr med chasopys*. 2017 VVI; 119 (3): 153-6. [Ukrainian].
3. Dzis IYe, Tomashevskaya OYa, Dzis Yel, Tomashevskaya NYa. Kholesterol lipoproteyniv vysokoi shchilnosti yak chynnyk prohnazu v khvorykh na nehodzhkinski limfomy y khronichnu limfotsytarnu leykemiyu ta yoho zv'yazok z systemnym zapalennym i yakisty zhyttya. *Aktualni problemy suchasnoї medytsyny: Visnyk Ukrainскої medychnoї stomatolohichnoї akademiyi*. 2017; 17 (4/60): 98-103. [Ukrainian].
4. Allart P, Soubeyran P, Cousson-Gélie F. Are psychosocial factors associated with quality of life in patients with haematological cancer? A critical review of the literature. *Psychooncology*. 2013 Feb; 22 (2): 241-9. PMID: 22287503. DOI: 10.1002/pon.3026.
5. Andresen S, Brandt J, Dietrich S, Memmer ML, Ho AD, Witzens-Harig M. The impact of high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplant and conventional chemotherapy on quality of life of long-term survivors with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Mar; 53 (3): 386-93. PMID: 21864036. DOI: 10.3109/10428194.2011.613132.
6. Bi XW, Wang L, Zhang WW, Sun P, Yan SM, Liu PP, et al. High pretreatment D-Dimer levels correlate with adverse clinical features and predict poor survival in patients with natural killer/T-Cell lymphoma. *PLoS One*. 2016 Mar 31; 11 (3): e0152842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152842>.
7. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2006 May 1; 12 (9): 2759-66. PMID: 16675568. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2398.
8. Dzis Y, Dzis I, Tomashevskaya O. Factors affected quality of life of patients treated for lymphoproliferative diseases. *Zamojskie Studia i Materiały: fizjoterapia*. 2012; 14 (2): 9-20.
9. Jensen RE, Arora NK, Bellizzi KM, Rowland JH, Hamilton AS, Aziz NM, et al. Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2013 Feb 1; 119 (3): 672-80. PMID: 22951588. PMCID: PMC3552112. DOI: 10.1002/cncr.27781.
10. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol*. 2009 Aug; 83 (2): 139-48. PMID: 19284418. PMCID: PMC2730555. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01250.x.
11. Jung HA, Park S, Cho JH, Kim S, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Prognostic relevance of pretreatment quality of life in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: Results from a prospective cohort study. *Ann Hematol*. 2012 Nov; 91 (11): 1747-56. PMID: 22739576. DOI: 10.1007/s00277-012-1516-0.
12. Kumari M, Seeman T, Marmot M. Biological predictors of change in functioning in the Whitehall II study. *Ann Epidemiol*. 2004 Apr; 14 (4): 250-7. PMID: 15066604. DOI: 10.1016/j.annepidem.2003.09.011.
13. Lafortuna CL, Prinelli F, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sartorio A. Effect of mechanical and metabolic factors on motor function and fatigue in obese men and women: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec; 36 (11): 1062-8. PMID: 23888331. DOI: 10.3275/9064.
14. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol*. 2011 Sep; 90 (9): 993-1004. PMID: 21670973. PMCID: PMC3150657. DOI: 10.1007/s00277-011-1274-4.
15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec; 5 (6): 649-55. PMID: 7165009. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>.
16. Priscilla D, Hamidin A, Azhar MZ, Noorjan K, Salmiah MS, Bahariah K. The socio-demographic and clinical factors associated with quality of life among patients with haematological cancer in a Large Government Hospital in Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2011 Jul; 18 (3): 49-56. PMID: 22135601. PMCID: PMC3216227.

17. Starkweather A. Psychologic and biologic factors associated with fatigue in patients with persistent radiculopathy. *Pain Manag Nurs*. 2013 Mar; 14 (1): 41-9. PMID: 23452526. PMCID: PMC3734854. doi: 10.1016/j.pmn.2010.06.004.
18. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-Cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jan; 45 (1): 114-9. PMID: 22917715. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.01.012.
19. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, Donmez A, Cagircan S, Bolaman Z. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2008 Mar; 87 (3): 223-8. PMID: 17874102. DOI: 10.1007/s00277-007-0375-6.
20. Yeh S, Wu SY, Levine DM, Parker TS, Olson JS, Stevens MR, et al. Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4 (4): 246-51. PMID: 11115810.

УДК 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ЕГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И СВЯЗЬ С ВЫЖИВАНИЕМ

Дзись И. Е., Томашевская А. Я., Дзись Е. И., Моргун Ю. А.

Резюме. Целью исследования было изучить качество жизни больных неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией, установить его связь с клинико-лабораторными данными и прогностическое значение. Обследовано 45 пациентов: 36 больных неходжкинскими лимфомами, и 9 – хронической лимфоцитарной лейкемией в возрасте 26–80 лет (медиана 60 лет). Проведено обследование с определением уровня в крови липидов, белков, воспалительных и коагулологических маркеров; оценено качество жизни пациентов за опросником EORTC-QLQ-C30 и проведено наблюдение в течение 35 месяцев (медиана 23 месяца) с определением общего и бессобытийного выживания. Установлено, что больные неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией характеризуются сниженным качеством жизни, особенно низким общим состоянием здоровья и выраженными симптомами усталости с медианой показателей 50,0 каждый. Клинико-лабораторными предикторами ухудшения качества жизни являлись поздние стадии болезни и более высокие группы риска, анемия, системное воспаление, гиперкоагуляция, гипохолестеринемия и сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. В частности, показатель физического функционирования достоверно прямо коррелировал с уровнем в крови альбумина, а обратно – с уровнями интерлейкина-6, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Между баллами ECOG и уровнями гемоглобина, холестерина липопротеинов высокой плотности обнаружены отрицательные корреляции. Низкие функциональные показатели качества жизни и статус ECOG оказались неблагоприятными прогностическими факторами относительно общего и бессобытийного выживания этих больных. В клинической практике целесообразна оценка качества жизни пациентов с неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией для улучшения прогнозирования их течения.

Ключевые слова: В-зрелоклеточные лимфоидные новообразования, связанное со здоровьем качество жизни, статус ECOG, гиперкоагуляция, системное воспаление, дислипидемия.

UDC 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, ITS CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS AND ASSOCIATION WITH SURVIVAL

Dzis I. Ye., Tomashevskaya O. Ya., Dzis Ye. I., Morgun Yu. O.

Abstract. Differences in survival outcomes of mature B-cell lymphoid neoplasms depending on patients' quality of life (QoL) are currently unknown.

The purpose of the study was to investigate the QoL of patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) to establish its association with clinical and laboratory data, as well as its prognostic value.

Material and methods. We examined 45 patients: 36 patients with NHL and 9 patients with CLL, aged 26–80 (a median is 60 years). A complete clinical and laboratory examination was conducted with the determination of blood lipids, proteins, inflammatory and coagulation markers. The questionnaire EORTC-QLQ-C30 was used for patients' QoL evaluation. During 35-months of follow-up period (a median is 23 months) overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were analyzed using Kaplan-Meier method and Cox's F-test.

Results and discussion. It was established that patients with NHL and CLL are characterized by low QoL, especially by low global health status/QoL and pronounced fatigue with a median score 50 of each (interquartile

range 33.3-54.2 and 33.3-66.7, respectively). Clinical and laboratory predictors of low QoL included a higher disease stage and risk group, anemia, systemic inflammation, hypercoagulability, hypocholesterolemia and low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch). In particular, a score of physical functioning significantly correlated directly with blood levels of albumin ($\tau = 0.43$, $p = 0.039$), and it correlated indirectly with levels of interleukin-6 ($\tau = -0.44$, $p = 0.002$), fibrinogen ($\tau = -0.30$, $p = 0.039$) and soluble fibrin-monomer complexes ($\tau = -0.32$, $p = 0.033$). There were negative correlations between the ECOG score and hemoglobin ($\tau = -0.28$, $p = 0.008$), HDL-Ch levels ($\tau = -0.21$, $p = 0.044$). The low functional parameters and ECOG status were unfavorable prognostic factors for OS and EFS of these patients. The ECOG score of more than 1 point (2-4 points in 11 patients, 24.4%), which indicates low functional capacity of patients, was associated with significantly worse OS with cumulative proportion surviving (CPS) of 36.4% vs 73.3% in the case of ECOG 0 or 1 point ($p = 0.010$), as well as EFS CPS 18.2% vs 60.6%, respectively ($p = 0.015$). Survival in association with QoL parameters was estimated in 24 patients with follow-up period of 29 months (a median is 27 months). In the case of global health status/ QoL score less than 41.7 and more than 41.7, EFS CPS was 20.0% and 66.7%, respectively ($p = 0.041$). The physical functioning score less than 80 was associated with worse OS and EFS with CPS 41.7% vs 83.3% ($p = 0.008$) and 33.3% vs 62.5% ($p = 0.023$), respectively, in the cases of the score of more than 80. The cognitive functioning score less than 100 was associated with worse OS and EFS with CPS 45.5% vs 81.8% ($p = 0.034$) and 21.8% vs 72.7% ($p = 0.016$), respectively, in the cases of the score of 100.

Conclusions. Patients with NHL and CLL are characterized by low QoL. Clinical and laboratory predictors of worse QoL of these patients are: advanced disease stage and higher risk group, anemia, systemic inflammation, hypercoagulability and dyslipidemia. Low scores of QoL function scales and ECOG status are adverse prognostic factors for OS and EFS of these patients. In clinical practice, it is advisable to evaluate QoL of patients with NHL and CLL to improve prognosis of their course.

Keywords: mature B-cell lymphoid neoplasms, health related quality of life, ECOG status, hypercoagulability, systemic inflammation, dyslipidemia.

Стаття надійшла 24.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.073

UDC 616.248-056.257-078:577.175.72

Yeryomenko G.

PECULIARITIES OF ASTHMA AND INSULIN RESISTANCE DEPENDING ON THE TYPES OF OBESITY

Kharkiv National Medical University, Ukraine

galyna0512@ukr.net

The purpose of the study was to examine specific clinical and laboratory signs and peculiarities of fatty tissue distribution in patients with bronchial asthma associated with diabetes mellitus, and their effect on respiration function (RF).

Material and methods. 78 patients with non-controlled severe-course asthma and diabetes mellitus type 2 were studied. The patients were divided into 2 groups, with android and gynoid obesity types, according to anthropometric signs. Blood chemistry panel was performed: glycated hemoglobin (HbA1c), glucose, triglycerides (TG), total cholesterol (CHOL), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL), and insulin resistance index (HOMA-IR). Concentrations of total CHOL, TG, high density lipoproteins (HDL), and low density lipoproteins (LDL) were determined using enzymatic method via photometer Solar PM 2111. Expiratory reserve flow (ERF), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume for 1st second (FEV1) condition was evaluated based on analysis on a spiograph Spirokom (Ukraine). Besides, the control level of asthma symptoms was considered using questionnaires ACQ-5.

Results and discussion. The android type patients were older and had longer disease history versus the patients with gynoid obesity type. The increase of abdominal fat depots in patients with android type obesity was associated with more pronounced changes in carbohydrate-fat metabolism parameters, which was manifested through elevated glucose, TG, LDL serum values and decreased HDL concentrations. HbA1c and HOMA-IR were reliably increased. Assessment of external respiration function via a spirometer showed that FEV1 %, FVC % in patient groups with gynoid and android obesity types were different as well. In patients with android obesity type, FEV1 and FVC parameters were reliably lower than in the group with gynoid obesity type. Higher degree of ventilation disorders in individuals with high waist circumference – thigh circumference index can be due to fatty tissue central topography type.

Conclusions. The obtained data are indicative of various carbohydrate metabolism disorders, depend-

ence of insulin resistance on obesity type, hormonal balance, and RF decrease. Nevertheless, further complex studies, aimed at investigation of clinical peculiarities and hormonal support of pathological processes in patients with the examined pathology are required.

Keywords: bronchial asthma, diabetes mellitus type 2, obesity.

Research relation to the plans, programs and department research themes. The study was carried out within the research work of the department of propaedeutics of internal medicine № 2 and the nursing of the Kharkiv National Medical University "Factors of formation, progression of various clinical phenotypes of bronchial asthma, COPD and hospitalized pneumonia: peculiarities of the course, comorbid states, their prognosis and prevention" (state registration number 0116U004984).

Introduction. Increase in prevalence of asthma, obesity, and diabetes mellitus type 2 has been observed during the last two decades [4, 11, 17, 22, 23, 25]. Literature data demonstrate that these co-morbid conditions can be associated with anatomic, inflammatory and combined mechanisms. In the last years, the problem of co-morbidity attracts the investigators' attention more and more, as the study of manifestations of combined pathology of various body systems can promote revelation of disease formation mechanisms and development of pathogenetically justified therapy [13].

Irrespective of the mechanisms involved in this process, the presence of diabetes mellitus or asthma in obese patients considerably deteriorates quality of life of this patient cohort [5, 10]. Conducted epidemiological studies have shown contradictory results versus the sufficiently accumulated database of patients with this disease [20]. Some authors showed that the evidence of relation between asthma, obesity, and diabetes mellitus type 2, associated with insulin resistance, were found in an examined group of children with obesity and asthma. Insulin resistance level was 1.5 times higher in children with obesity suffering from

asthma versus obese children without asthma [8, 18, 26, 27].

Recently, these results were replicated in adults, assuring the relation between inflammation of airways and insulin resistance [12, 13]. In examined adult cohort, a direct correlation was found between the body mass index (BMI) and asthma. Diabetes mellitus and obesity can affect asthma course and severity to a similar extent in men and women [9]. It is proven that diabetes and obesity can affect the course and severity of the disease [19, 24]. Further study of this relation would allow revealing the mechanisms of development and progression of this disease in patients.

While progression of epidemiology of obesity and asthma is observed, the mechanism of these relations remains unclear. It has been shown that both mechanical and inflammatory processes take place, associated with the decrease in tidal volume rate in respiratory system [11]. These mechanical changes are related with both body mass index and abdominal obesity. A study conducted in France has shown that metabolic syndrome in asthma patients was associated with pulmonary function disorders subsequent to control of body mass, age, sex, smoking status, alcohol consumption, physical activity in free time, as well as cardiovascular pathology. Hypoxia associated with abdominal obesity persisted in patients even after smoking control. The presence of these mechanical changes can result in increase of systemic hypoxia, as well as make a contribution into systemic inflammation, aggravating the disease [7].

Pulmonary hypertension with hypoventilation and sleep apnea syndrome is deemed to be associated with excessive body weight [2]. It was shown that obesity promoted bronchial hyperreactivity, caused by physical exercise both with and without asthma [11]. There are no reliable evidences of development of excessive body weight as affected by asthma, related with decreased physical activity and use of inhaled glucocorticoids [19].

However, relationship between the changes in the conditions of life and incidence of asthma was revealed. It was shown that improved living conditions contribute not only to obesity growth, but also to morbidity from asthma [1, 16]. This can be attributed to asthma of modernization disease, which increases the risk of nutrition and increase body weight not only limited weight gain [21]. According to several authors, obesity and excessive weight are independent risk factors in asthma, which is noted in global strategy of asthma treatment and prophylaxis 2015 [19].

The purpose of the study was to examine specific clinical and laboratory signs and peculiarities of fatty tissue distribution in patients with asthma associated with diabetes mellitus, and their effect on external respiration function (RF)

Material and methods. In bioethical aspect, the study was conducted in accordance with requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 18.03.1986), European Economic Area Council Directive for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 24.11.1986), the Law of Ukraine "On Medicinal Products", 1996, articles 7, 8, 12, principles of ICH GCP (2008), GLP (2002), "Procedure of Medicinal Products Clinical Trials and Expert Evaluation of Clinical Trial Materials" and "Typical Provision on Ethics Commission", approved by the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated 12.07.2012 and No. 616 dated 03.08.2012. The study was conducted with minimum psychological losses for the patients. The patients were fully informed of the study methods and scope. The study compliance with modern international and national requirements to bioethical norms was approved by Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (meeting minutes № 6 dated 03.06.2015).

The total of 78 patients with non-controlled severe-course asthma and diabetes mellitus type 2 were studied. Anthropometric examinations were conducted in accordance with conventional procedures. Obesity was evaluated according to the classification (WHO, 1997). The patients were divided into 2 groups depending on obesity type according to anthropometric signs. Fat deposition type was established by waist circumference (WC) in accordance with WHO recommendations. The android type included patients with waist circumference (WC)/thigh circumference (TC) index more than 0.9 in men and more than 0.85 in women. The gynoid type included men and women with WC/TC index less than 0.85. The first group diagnosed with gynoid type obesity included 43 patients, and the second group included 35 patients with android type obesity. Duration of the history of asthma in combination with diabetes mellitus type 2 was 2 to 14 years. Hyperglycemia level varied from 6.5 mmol/l to 7.8 mmol/l for 2–6 years. In order to verify the asthma diagnosis and establish the severity and control level of this disease, respiration function (RF) was examined, and the patients were tested using the questionnaire for control of asthma symptoms ACQ-5. GINA 2014 criteria were used in the assessment of the obtained data.

Exclusion criteria were severe endocrine diseases of thyroid gland, hypophysis, diabetes mellitus type 1, anemia, severe decompensated cardiac, hepatic, renal failure. Besides anthropometric ones, biochemical parameters were tested – HbA1c %, glucose, triglycerides (TG), cholesterol (CHOL), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL). HOMA-IR index was calculated for diagnostics of insulin resistance. Concentrations of total CHOL, TG, HDL, and LDL were determined using enzymatic method through the photometer Solar PM 2111.

State of RF, FVC and FEV1 condition was evaluated based on analysis of forced expiration curve registered on a spiograph Spirokom (Ukraine). Besides, the control level of asthma symptoms was considered using questionnaires ACQ-5. Pearson linear correlation coefficient (r) was used in statistical data processing for evaluation of interrelation between parameters. The differences were deemed statistically significant in $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the software package (MS Office 2007).

Results and discussion. The tested parameters showed almost no differences in men and women groups ($p \geq 0.05$), which is why we continued the analysis with patient groups including individuals of different sex.

Data analysis has shown that the android type patients were older and had longer disease history versus the patients with gynoid type obesity (**table**).

Table – Results of anthropometric, biochemical and functional tests depending on obesity type

Parameter	Gynoid type n = 43	Android type n = 35
Age, years	47,3 ± 2,45	52,31-3.12
Duration of disease history	8.21 ± 1.15	12,21 ± 2,01 *
BMI	32.3 ± 1,9	до 33,9 ± 2.3
WC, cm	95,7 ± 8,1	107,1 ± 11.3 *
HW, cm	120 ± 12,9	117,9 ± 10.3
WC/HW	0.81 ± 0,01	0.94 ± 0,04 *
Glucose, mmol/l	4.45 ± 0,47	5.02 ± 0,34 *
HbA1c	5,68 ± 0,	7.54 ± 0,34 *
HOMA-IR index	3,67 ± 0,36	5.34 ± 0,45 *
Triglycerides, mmol/l	1.17 ± 0,41	1, 92 ± 0,55 *
HDL, mmol/l	1.45 ± 0,14	1.12 ± 0,01 *
LDL, mmol/l	3.12 ± 0,33	4.01 0,54 ± *
FEV1%	67 ± 5.23	57,68 3,56 ± *
FVC%	62,34 ± 4,54	58,71 ± 5.12 *
ACQ-5	16.7 ± 2.31	13,5 ± 1 *

Note: $p \geq 0.05$ – reliability of differences between the examined groups.

The increase of abdominal fat depots in patients with android type obesity was associated with more pronounced changes in carbohydrate-fat metabolism parameters, which was manifested through elevated glucose, triglycerides, LDL serum values and decreased HDL concentrations. HbA1c and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index were reliably increased. According to many investigators, morphological and functional peculiarities of visceral fatty tissue are important factors in development of obesity complications [1, 3, 12]. Adipocytes of the visceral region compared to the adipocytes gluteofemoral region have a higher density and sensitivity to β_1 , β_2 , and β_3 adreno receptors, steroid and

androgen receptors, reducing the number and affinity to α_2 adrenoreceptors and receptors for insulin. This provides an increased sensitivity of visceral adipocytes to the lipolytic effects of catecholamines and a higher mobilization of free fatty acids in the portal system [6, 15, 14, 16].

Assessment of external respiration function showed that FEV1 %, FVC % in patient groups with gynoid and android obesity types were also different. In patients with android obesity type, FEV1 and FVC parameters were reliably lower than in the group with gynoid obesity type. Higher degree of ventilation disorders in individuals with high waist circumference /hip width (WC/ TC) index can be due to fatty tissue central topography type. It is known that fat deposition in thoracic and abdominal cavities in men is associated with decreased of FVC % and, to a lower degree, FEV1. Correlation analysis of the values of parameters registered during anthropometric examination of patients has shown that, in general, anthropometric indexes are reliably increased in the age-specific sample.

The highest values of correlation coefficients between age and WC/HW ratio were found ($r = 0.52$, $p < 0.05$), which are indicative of the increase of fat depots. Thus, one of the most sensitive anthropometric parameters associated with age is WC/HW ratio, which makes sense, as the patient cohort with the high WC/HW ratio has longer disease history.

Correlation analysis of RF and biochemical parameters: blood levels of glucose ($r = 0.26$, $p < 0.05$), TG ($r = 0.27$, $p < 0.051$), HOMA-IR index ($r = 0.27$, $p < 0.05$), ACQ($r=0.33$, $p<0.05$) confirms essential influence of this factor in the change of carbohydrate-fat metabolism and quality of life. RF effect on insulin resistance is evidenced by negative correlation with HOMA-IR index ($r = - 0.20$, $p < 0.05$).

Conclusions

1. Factors indicating individualized asthma morbidity risk can include excessive body weight caused by disturbance of muscular and fatty body components, as well as centralization of fat deposits.
2. Bronchial hyperreactivity is associated with inflammation and, possibly, hormonal balance and carbohydrate-fat metabolism disorders.
3. Constitutional changes result in more pronounced respiratory disorders in asthma patients with diabetes mellitus type 2 and obesity.

Nevertheless, **further complex studies** aimed at investigation of clinical peculiarities and hormonal support of pathological processes in patients with the examined pathology are required.

Abbreviations: HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin; Resistance RF – respiratory function; FEV1 – Forced expiratory volume in 1 sec.; FVC – Forced vital capacity; CHOL – cholesterol; TG – triglycerides; HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins

References

1. Fomina DS, Goryachkina LA, Alekseeva YuG, i dr. Bronkhialnaya astma i ozhirenie: poisk terapevticheskikh modelyey. *Pulmonologiya*. 2014; 6: 94-100. [Russian] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>.
2. Butrova SA, Dzgoeva FK. Vistseralnoe ozhirenie – klyuchevoye zveno metabolicheskogo sindroma. *Ozhirenie i metabolism*. 2004; 1: 10-3. [Russian].
3. Butrova CA. Sindrom insulinorezistentnosti pri abdominalnom ozhireнии. *Lechashchiy Vrach*. 1999; 7: 6–10. [Russian].
4. Ivanov VA, Sorokina LI, Mineev VN. Sochetanie bronkhialnoy astmy i sakharnogo diabeta: sinergizm ili antagonizm? *Pulmonologiya*. 2014; 6: 103-7. [Russian] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107>.
5. Kamaev IA, Kabanova SL. Osobennosti kachestva zhizni bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa, prozhivayushchikh v selskoy mestnosti. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2012; 2 (4): 68-70. [Russian].
6. Melnichenko GA. Ozhirenie i insulinorezistentnost faktory riska i sostavnaya chast metabolicheskogo sindroma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 73 (12): 5-8. [Russian].
7. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Bindahman LS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM, Yakout S, [et al.] Soluble CD163 is associated with bodymass index and blood pressure in hypertensive obese Saudi patients. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42: 1221-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02714.x>.
8. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershan W. Insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *Asthma*. 2007; 44: 469-73. PMID: 17654134. DOI: 10.1080/02770900701423597.
9. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *Asthma*. 2001; 38 (6): 509-15. PMID: 11642418. DOI: 10.1203/00006450-199904020-00020.
10. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014; 24:14009. PMID: 24921985. PMCID: PMC4373302. DOI: 10.1038/npcrm.2014.9.
11. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (1): 8-21. PMID: 23278876. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
12. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000; 8: 605–19. PMID: 11225709. DOI: 10.1038/oby.2000.79.
13. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell and Molec Biology*. 2016; 54 (5): 601-8. PMID: 26886277. PMCID: PMC4942199. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0017PS.
14. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes care*. 2010; 33: 55-60. PMID: 19808918. PMCID: PMC2797986. DOI: 10.2337/dc09-0880.
15. Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidoun Prof AF. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 20. PMID: 22394430. PMCID: PMC3376032. DOI: 10.1186/1475-2840-11-20.
16. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.
17. Geetha L, Deepa M, Anjana RM, Mohan V. Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Obesity and Phenotypic Obesity in Asian Indians. *J Diab Sci Technol*. 2011; 5 (2): 439–46. PMID: 21527117. PMCID: PMC3125940. DOI: 10.1177/193229681100500235.
18. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013; 14; 3: 222-31. PMID: 23145849. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01055.x.
19. FitzGerald JM, Bateman ED, Boulet L-Ph, et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) [Digital resource]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
20. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, et al. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743-800. PMID: 26063472. PMCID: PMC4561509. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
21. Hashemzadeh M, Movahed MR. The occurrence of asthma in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med J*. 2009; 39 (10): 699-701. PMID: 19849760. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.01976.x.
22. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med*. 2005; 99 (12): 1583–90. PMID: 16291079. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.023.
23. Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma – epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev*. 2016; 12: 1-8. <https://doi.org/10.1017/S0954422416000111>.
24. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, Tremblay A, Maltais F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006; 174 (9): 1293-9. PMID: 16636330. PMCID: PMC1435949. DOI: 10.1503/cmaj.051299.

25. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997.
26. Yao TC, Ou LS, Yeh KW, Lee WI, Chen LC, Huang JL; PATCH Study Group. Associations of age, gender, and BMI with prevalence of allergic diseases in children: PATCH study. *J Asthma*. 2011; 48: 503-10. PMID: 21599561. DOI: 10.3109/02770903.2011.576743.
27. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of Adipokines and Hormones of Obesity in Childhood Asthma. *Al-lergy Asthma Immunol Res*. 2012; 4: 98-103. PMID: 22379605. PMCID: PMC3283800. DOI: 10.4168/air.2012.4.2.98.

УДК 616.248-056.257-078:577.175.72

ОСОБЛИВОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ОЖИРІННЯ

Єрмоменко Г. В.

Резюме. Метою роботи було вивчити специфічні клінічні та лабораторні ознаки та особливості розподілу жирової тканини у пацієнтів з бронхіальною астмою, поєднаною з цукровим діабетом, та їх вплив на функцію зовнішнього дихання.

Матеріали і методи: Всього обстежено 78 пацієнтів з бронхіальною астмою тяжкого перебігу та цукровим діабетом типу 2. Пацієнтів було розділено на групи за андроїдними та гінеоїдними типами ожиріння. У крові визначали вміст: HbA1c, глюкози, тригліцеридів, холестерину загального, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності, індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR) фотометричним методом. Величини форсованої життєвої ємності легенів та форсованого видиху за 1-у секунду оцінено спірографічно.

Результати і обговорення. Пацієнти андроїдного типу були старшими та мали більш тривалу історію захворювання у порівнянні з пацієнтами з гінеоїдним ожирінням. Зростання депо жиру у черевній порожнині в пацієнтів з ожирінням андроїдного типу пов'язано з більш вираженими змінами параметрів метаболізму вуглеводів і жирів із підвищенням рівня глюкози, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності, концентрації HbA1c та HOMA-IR були достовірно підвищені. У пацієнтів з андроїдним типом ожиріння показники форсованого видиху за 1-у секунду, форсованої життєвої ємності легенів були нижчими, ніж у групі з гінеоїдним типом ожиріння.

Висновки. Встановлено різні розлади вуглеводного метаболізму, залежність резистентності до інсуліну від типу ожиріння, гормонального балансу та порушення функції зовнішнього дихання.

Ключові слова: бронхіальна астма, цукровий діабет 2 типу, ожиріння.

УДК 616.248-056.257-078:577.175.72

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОЖИРЕНИЯ

Еременко Г. В.

Резюме. Цель – изучить специфические клинические и лабораторные признаки и особенности распределения жировой ткани у пациентов с бронхиальной астмой, совмещенной с сахарным диабетом, и их влияние на функцию внешнего дыхания.

Материалы и методы. Всего обследовано 78 пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения и сахарным диабетом типа 2. Пациенты были разделены на группы по андроидному и гинеоидному типам ожирения. В крови определяли содержание: HbA1c, глюкозы, триглицеридов, холестерина общего, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) фотометрическим методом. Величины форсированной жизненной емкости легких и форсированного выдоха за первую секунду оценены спирометрически.

Результаты. Пациенты андроидного типа были старше и имели более длительную историю заболевания по сравнению с пациентами с гинеоидным ожирением. Рост депо жира в брюшной полости у пациентов с ожирением андроидного типа связано с более выраженными изменениями параметров метаболизма углеводов и жиров с повышением уровня глюкозы, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижением уровня липопротеинов высокой плотности, концентрации HbA1c и HOMA-IR были достоверно повышены. У пациентов с андроидным типом ожирения показатели форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной емкости легких были ниже, чем в группе с гинеоидным типом ожирения.

Выводы. Установлены различные расстройства углеводного обмена, зависимость резистентности к инсулину от типа ожирения, гормонального баланса и нарушения функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

Стаття надійшла 02.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.078

УДК 616.74+616.81]-009.17-036-092.11:159.97

Кальбус О. І.

КЛІНІКО-НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

kalbus.dp@gmail.com

У статті представлено результати вивчення якості життя 96 хворих на міастенію в залежності від рівня тривожності, депресивних змін та ступеню клінічних проявів з урахуванням імунологічного підтипу та тривалості хвороби.

Встановлено, що показники якості життя хворих на міастенію залежать від тяжкості захворювання та не залежать від імунологічного підтипу хвороби. На якість життя впливає рівень ситуаційної тривожності та депресії. Найвищі показники якості життя відзначаються у хворих з очною формою міастенії. Частота розвитку тривожних та депресивних порушень у хворих на міастенію збільшується з тривалістю перебігу хвороби. Тривожні та депресивні прояви більш виражені у хворих на генералізовану міастенію порівняно з хворими з очною формою.

Ключові слова: міастенія, якість життя, тривожність, депресія, антитіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держ. реєстрації 0114U000929. Прикладна (ініціативна).

Вступ. Міастенія залишається значною проблемою неврології через зростаючу захворюваність та поширеність, а також через потенційну можливість повного контролю симптомів захворювання – з іншого [4, 11].

За даними різних джерел, захворюваність на міастенію варіює від 1,7 до 10,4 випадків населення в рік, в США досягає до 20 випадків на 100 тисяч населення на рік. Поширеність захворювання протягом минулих років зростає здебільшого серед літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних можливостях та покращенні прогнозу захворювання в цілому [8–11].

Етіологія міастенії на даний час не встановлена, втім доведена аутоімунна природа захворювання [4, 11]. Втрата або блокування близько 60% рецепторів ацетилхоліну призводить до розвитку м'язової слабкості [8–10].

За даними різних авторів, приблизно у 80–85% пацієнтів з генералізованою і у близько 50% хворих очної форм міастенії виявляються антитіла до рецепторів ацетилхоліну [9, 10]. Серед пацієнтів без виявлення цих антитіл можна визначити тих, у яких виявляються антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази [8, 11].

Враховуючи хронічний характер захворювання, у хворих на міастенію можуть розвиватися тривожні та депресивні порушення [1–3, 12, 13], які можуть впливати на якість життя хворих з одного боку, та бути факторами псевдо-декомпенсації хворих з іншого [5–7, 14]. Якість життя хворих на міастенію на даний час в Україні вивчена недостатньо та потребує подальшого вивчення з метою оптимізації лікувальних підходів та підвищення соціальної активності хворих.

Метою даної роботи було вивчення якості життя у дорослих хворих на міастенію в залежності від імунологічного підтипу, клінічної форми захворювання та нейропсихологічного статусу хворих (оцінка рівня тривожності та депресії).

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження була якість життя у хворих на міастенію.

Було проведено поглиблене клініко-неврологічне, імунологічне обстеження та тестування за шкалою MGQoL-15 96 хворих (56 жінок та 40 чоловіків) на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою відповідно), що надходили до відділення неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» протягом 2014–2016 років. Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу хвороби та життя, проведення поглибленого неврологічного огляду. Імунологічне обстеження включало визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або до м'язово-специфічної тирозин-кінази у плазмі крові методом імуоферментного аналізу. Середній вік хворих складав $50,5 \pm 12,4$ років, середня тривалість захворювання $4,4 \pm 1,2$ роки.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками

(2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Хворим проводили клініко-неврологічне, імунологічне обстеження та оцінку якості життя за шкалою MGQoL-15 (Myasthenia Gravis Quality of Life - 15), оцінку за шкалою тривожності Спілберга-Ханіна та шкалою депресії Бека. Обробку даних проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики з визначенням середніх величин, стандартних відхилень, порівняння середніх за критеріями Ст'юдента та Манна-Уїтні, кореляційні зв'язки – за коефіцієнтом Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення.

При аналізі тривалості хвороби було виявлено 2 піки захворюваності: ранній (перші прояви хвороби у віці до 40 років) – у 49 хворих, та пізній (перші прояви хвороби у віці понад 60 років) – 47 хворих. У групі пацієнтів з раннім початком домінували жінки (37 жінок та 12 чоловіків), а в групі з пізнім початком захворювання домінували чоловіки (40 чоловіків та 12 жінок відповідно).

Антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 57 (80,3%) з 71 хворих з генералізованою формою та у 13 (52%) з 25-ти хворих з очною формою міастенії.

За даними нашого дослідження, у 6 (8,5%) з 71 пацієнтів з генералізованою міастенією були виявлені антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази. При очній формі ці антитіла виявлено не було.

У 8 (11,3%) з 71 хворих з генералізованою формою міастенії та у 12 (48,0%) з 25 хворих на очну форму міастенії зазначених вище антитіл виявлено не було. Цих хворих можна віднести до серонегативного типу міастенії.

При оцінці за шкалою MGQoL-15 середні показники якості життя серед всіх хворих склали $10,34 \pm 9,4$ балів (при ранжуванні від 0 до 31).

Нами було проаналізовано прояви ситуативної тривожності в залежності від клінічної форми міастенії (за шкалою MGFA- Myasthenia Gravis Foundation of America [6], **табл. 1**) та від імунологічного типу міастенії (**табл. 2**).

Таблиця 1 – Оцінка якості життя при різних клінічних формах міастенії (n = 96)

Клінічна форма міастенії	Клас за MGFA	Показник за MGQoL-15 (M $\pm$ SD)
Очна форма	I	$3,3 \pm 2,8$
Генералізована форма	II	$8,1 \pm 7,6$
	III	$11,4 \pm 8,7^*$
	IV	$15,6 \pm 10,1^*$

Примітка: * – $p < 0,05$.

Таблиця 2 – Оцінка якості життя при різних імунологічних типах міастенії (n = 96)

Імунологічний тип міастенії	Показник за MGQoL-15 (M $\pm$ SD)
3 антитілами до рецепторів ацетилхоліну (n = 70)	$11,02 \pm 9,9$
3 антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази (n = 6)	$10,86 \pm 10,1$
Серонегативний тип (n = 20)	$10,73 \pm 9,6$

Примітка: $p > 0,05$.

Як видно з **таблиці 1**, у хворих з очною формою міастенії (клас I за MGFA) показники якості життя достовірно вищі порівняно з хворими з генералізованою формою ($p < 0,05$). Це може пояснюватися меншим впливом даної форми хвороби на повсякденне життя хворих, меншим впливом на психологічний стан та меншим психологічним очікуванням пацієнтами щодо погіршення їх стану й прогресування захворювання, а також з меншими обмеженнями активності (фізичної, психічної) при даній формі хвороби.

При генералізованій формі показники якості життя знижуються зі зростанням тяжкості захворювання (клас III та IV за MGFA). Отже, наростання клінічних проявів міастенії та/або декомпенсація стану хворих мають значний вплив на якість їх життя, що зумовлюється як фізичними обмеженнями життєдіяльності, так й можливим впливом депресії, підвищеної тривожності, а також негативними очікуваннями хворих.

З **таблиці 2** випливає, що рівень якості життя не залежить від виявлення у хворих антитіл до рецепторів ацетилхоліну, антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази або їх відсутності. Це означає, що на якість життя хворих імунологічні зміни, що лежать в основі розвитку міастенії, не впливають безпосередньо, хоча цей вплив може бути опосередкований через можливу залежність клінічних проявів міастенії від рівня антитіл, що потребує подальшого вивчення.

При оцінці ситуативної тривожності за шкалою Спілберга-Ханіна помірний рівень тривожності виявлено у 44 пацієнтів, високий – у 24 пацієнтів, в той час як низький рівень тривожності мали 28 осіб.

Нами було проаналізовано прояви ситуативної тривожності в залежності від клінічної форми міастенії (за шкалою MGFA) та середньої тривалості захворювання (**табл. 3**).

Як видно з **таблиці 3**, у хворих з очною формою міастенії (клас I за MGFA) достовірно частіше реєструється низький рівень тривожності ($p < 0,05$). При генералізованій формі низький рівень ситуативної тривожності достовірно частіше реєструвався у

Таблиця 3 – Розподіл хворих за рівнем ситуативної тривожності в залежності від класу міастенії за MGFA, (M ± SD)

Клінічна форма міастенії	Клас за MGFA	Прояви тривожності		
		Низька тривожність	Помірна тривожність	Висока тривожність
Очна форма	I	16 (16,7 ± 8,5%)	6 (6,3 ± 2,9%)	3 (3,1 ± 2,1%)
Генералізована форма	II	10 (10,4 ± 5,1%)*	1 (1,0 ± 1,1%)*	1 (1,0 ± 1,1%)
	III	6 (6,3 ± 2,9%)*	20 (20,8 ± 9,1%)*	12 (12,5 ± 5,9%)*
	IV	1 (1,0 ± 1,1%)*	2 (2,1 ± 1,9%)	18 (18,8 ± 8,9%)*
Середня тривалість хвороби		1,2 ± 1,7	3,8 ± 2,2 ¹	3,9 ± 2,1 ¹

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняння II, III, IV класу з I класом в залежності від рівня тривожності; ¹ – $p < 0,05$ – порівняння середньої тривалості хвороби у групах з низькою, помірною, високою тривожністю (порівняння з групою низькою тривожності).

хворих з класом II міастенії за MGFA (легка форма). Помірний рівень ситуативної тривожності достовірно частіше реєструвався у хворих з міастенією класу III за MGFA (помірна форма), а високий рівень – у хворих з міастенією класу IV за MGFA (виражена форма). Таким чином, головним фактором підвищення рівня ситуативної тривожності є наростання клінічних проявів міастенії та/або декомпенсація стану хворих.

При проведенні співставлення показників якості життя у хворих на міастенію за шкалою MGQoL-15 та рівня ситуативної тривожності за шкалою Спілберга-Ханіна встановлено достовірний (хоч й не сильний) вплив рівня тривожності на якість життя хворих ($r = -0,26$, $p = 0,007$).

Депресивні прояви у вигляді легкої (32 особи) та помірної (34 особи) депресії виявлено у 66 хворих, середній показник за шкалою Бека – $12,9 \pm 3,45$ бали). Ці хворі склали відповідно 1 та 2 групу дослідження. Всіх інших хворих (без ознак депресивних порушень) віднесли до 3 групи (30 осіб, середній показник за шкалою Бека – $7,1 \pm 1,95$ бали).

Нами було проаналізовано прояви депресії в залежності від клінічної форми міастенії та середньої тривалості захворювання (табл. 4).

Таблиця 4 – Депресивні порушення при різних клінічних формах та тривалості міастенії, (M ± SD)

Клінічна форма міастенії	Прояви депресії		
	Легка депресія	Помірна депресія	Без депресії
Очна форма (n = 25)	3 (3,1 ± 1,6%)*	1 (1,04 ± 0,8%)*	9 (9,4 ± 4,9%)
Генералізована форма (n = 71)	29 (30,2 ± 14,5)** °	33 (34,4 ± 16,9%)* °	21 (21,9 ± 10,3%) °
Середня тривалість хвороби, роки	3,2 ± 1,8 ^a	3,9 ± 2,1 ^a	1,2 ± 2,3

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняння відносної кількості пацієнтів, що мали помірну або легку депресію з кількістю без проявів депресії (серед пацієнтів з очною формою); ** – $p < 0,05$ – порівняння відносної кількості пацієнтів, що мали помірну або легку депресію з кількістю без проявів депресії (серед пацієнтів з генералізованою формою); ° – $p < 0,05$ – порівняння відносної кількості пацієнтів з очною та генералізованою формою міастенії в групах з легкою, помірною депресією та групою без депресії; ^a – $p < 0,05$ – порівняння середньої тривалості хвороби в групі з легкою, помірною депресією у порівнянні з групою хворих без депресії.

При проведенні співставлення показників якості життя у хворих на міастенію за шкалою MGQoL-15 та показників за шкалою депресії Бека встановлено достовірний зв'язок між даними показниками ($r = 0,49$, $p < 0,001$). Дискусійним залишається питання щодо того, чи депресія призводить до погіршення якості життя, чи зниження якості життя призводить до розвитку (або поглиблення) депресії. Дане питання потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Встановлено, що показники якості життя хворих на міастенію залежать від тяжкості захворювання та не залежать від імунологічного підтипу хвороби. На якість життя впливає рівень ситуативної тривожності та депресії.
2. Найвищі показники якості життя відзначаються у хворих з очною формою міастенії.
3. Частота розвитку тривожних та депресивних порушень у хворих на міастенію збільшується з тривалістю перебігу хвороби. Тривожні та депресивні прояви більш виражені у хворих на генералізовану міастенію порівняно з хворими з очною формою.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення залежності якості життя хворих від типу лікування міастенії.

References

1. Aysal F, Karamustafalıoğlu O, Özçelik B, Yılmaz M, Karamustafalıoğlu N, Yumrukçal H, Tankaya O. The relationship of symptoms of anxiety and depression with disease severity and treatment modality in myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013; 50: 295–300. PMID: PMC5363419. PMID: 28360560. doi: 10.4274/npa.y5611.
2. Blum S, Lee D, Gillis D, Mceniery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22 (7): 1164-9. PMID: 26021730. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.01.022.

3. Kulaksizoglu I. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2010; 21: 473-81. PMID: 17521227. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721060-00004>.
4. Kulikova SL. Antitela k atsetilholinovym retseptoram v diagnostike razlichnyih form miastenii. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 73–82. [Russian].
5. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurological Sciences*. 2010; 31 (5): 571-3. DOI: 10.1007/s10072-010-0285-6.
6. Oliveira E, Nacif S, Urbano J, Silva A, Oliveira C, Perez E, et al. Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study. *Neuromuscular Disorders*. 2017; 27 (2): 120-7. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.015.
7. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurological Sciences*. 2001; 22 (5): 363-9. DOI: 10.1007/s100720100066.
8. Shkolnik VM, Kalbus AI, Baranenko AN, Pogorelov AV. Miasteniya: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Ukr nevrolog zhurnal*. 2014; 2: 12–7. [Russian].
9. Shkolnik VM, Kalbus AI, Shulga OD. Miasteniya: chto nam izvestno segodnya? *Zdorov'ya Ukrayiny (nevrologiya, psyhatriya, psyhoterapiya)*. 2010; 3 (14): 10–1. [Russian].
10. Shulga OD, Kalbus AI, Shulga LA. Miasteniya. *Neyron Revyu*. 2010; 2: 13–20. [Russian]
11. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur*. 2010; 17: 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01476.x>.
12. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011; 1 (2): 1–7. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000313.
13. Uyaroglu FG, Bilgin S, Keleş EH, Zorlu Y. Anxiety And Depression Symptoms In Patients With Generalized Myasthenia Gravis. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2016; 26 (2): 97–103.
14. Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *Int J Neurosci*. 2016; 126 (5): 455-462. doi: 10.3109/00207454.2015.1038712.

УДК 616.74+616.81]-009.17-036-092.11:159.97

КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Кальбус А. И.

Резюме. Целью данной работы было изучение качества жизни у взрослых больных миастениями в зависимости от иммунологического подтипа, клинической формы заболевания и нейропсихологические статуса больных (оценка уровня тревожности и депрессии).

Материалы и методы. Было проведено углубленное клиничко-неврологическое, в т.ч. определение класса миастении по MGFA, иммунологическое обследование (с определением антител к рецепторам ацетилхолина и мышечно-специфической тирозин-киназы и тестирования по шкале MGQoL-15) 96 больных (56 женщин и 40 мужчин) миастениями (71 – с генерализованной, 25 – с очной формой, соответственно). Тревожность оценивали по шкале Спилберга-Ханина, депрессию – по шкале Бека.

Результаты. При оценке ситуационной тревожности умеренный уровень тревожности выявлен у 44 пациентов, высокий – у 24 пациентов, в то время как низкий уровень тревожности имели 28 человек. Антитела к рецепторам ацетилхолина были обнаружены у 57 (80,3%) из 71 больных с генерализованной формой и у 13 (52%) из 25-ти больных с глазной формой миастении, у 6 (8,5%) из 71 пациентов с генерализованной миастенией были обнаружены антитела к мышечно-специфической тирозин-киназе. При глазной форме эти антитела выявлены не были. При проведении сопоставления показателей качества жизни у больных миастениями по шкале MGQoL-15 и уровня ситуативной тревожности по шкале Спилберга-Ханина установлено достоверное (хотя и не сильное) влияние уровня тревожности на качество жизни больных ($r = -0,26$, $p = 0,007$).

Депрессивные проявления в виде легкой (32 человека) и умеренной (34 человека) депрессии выявлены у 66 больных, средний показатель по шкале Бека – $12,9 \pm 3,45$ балла. При проведении сопоставления показателей качества жизни у больных миастениями по шкале MGQoL-15 и показателей по шкале депрессии Бека установлена достоверная связь между данными показателями ($r = 0,49$, $p < 0,001$).

Выводы. Установлено, что показатели качества жизни больных миастениями зависят от тяжести заболевания и не зависят от иммунологического подтипа болезни. На качество жизни влияет уровень ситуационной тревожности и депрессии. Самые высокие показатели качества жизни отмечаются у больных с глазной формой миастении. Частота развития тревожных и депрессивных нарушений у больных миастенией увеличивается с длительностью течения болезни. Тревожные и депрессивные проявления более выражены у больных генерализованной миастенией по сравнению с глазной формой.

Ключевые слова: миастения, качество жизни, тревожность, депрессия, антитела.

UDC 616.74+616.81]-009.17-036-092.11:159.97

Clinical and Neuropsychological Changes and their Impact on Quality of Life of Patients with Myasthenia

Kalbus O. I.

Abstract. *The purpose of the study was to examine the quality of life in adult patients with myasthenia in relation to the immunological subtype, clinical form of the disease and neuropsychological status of patients.*

Materials and methods. Patients underwent clinical and neurological, immunological and quality of life assessments on the MGQoL-15 scale (Myasthenia Gravis Quality of Life-15), Spielberg-Khanin Score and Beck Depression Scale. Data processing was carried out using parametric and nonparametric statistics.

96 patients with myasthenia (56 women and 40 men) were examined (71 – with generalized, 25 – with the ocular form, respectively). Immunological examination included determination of antibodies to acetylcholine receptors and / or muscle-specific tyrosine kinase in blood plasma by immunoassay. The average age of patients was 50.5 ± 12.4 , the mean duration of the disease was 4.4 ± 1.2 years.

Results and discussion. When analyzing the duration of the disease, we detected 2 peaks: the early (the first manifestations of the disease under the age of 40) – 49 patients and the late (the first manifestations of the disease at the age of 60) – 47 patients.

Antibodies to acetylcholine receptors were detected in 57 (80.3%) of the 71 patients with generalized form and in 13 (52%) of the 25 patients with ocular form of myasthenia. Antibodies to muscle specific tyrosine kinase were detected in 6 (8.5%) of the 71 patients with generalized myasthenia. In cases with the ocular form, these antibodies were not detected.

In 8 (11.3%) out of the 71 patients with generalized form of myasthenia and 12 (48.0%) out of the 25 patients with the ocular form of myasthenia neither antibodies to acetylcholine receptors, nor antibodies to muscle specific tyrosine kinase were detected (seronegative type of myasthenia).

When evaluated on the MGQoL-15 scale, the average quality of life of patients with myasthenia was 10.34 ± 9.4 points (ranging from 0 to 31).

In patients with ocular myasthenia (Class I MGFA), the quality of life was significantly higher in comparison to patients with generalized form ($p < 0.05$). With generalized form, quality of life indicators decreased whereas the severity of the disease increased (Class III and IV MGFA).

The level of life quality does not depend on the detection of antibodies to acetylcholine receptors, antibodies to muscle-specific tyrosine kinases or their absence ($p > 0.05$).

In the assessment of situational anxiety on the Spielberg-Khanin scale, a moderate level of anxiety was detected in 44 patients, a high level – in 24 patients, while 28 people had a low level of anxiety. In patients with the ocular form of myasthenia (Class I MGFA) significantly more often a low level of anxiety ($p < 0.05$) was recorded. With the generalized form, a low level of situational anxiety was significantly more frequently recorded in patients with class II MGFA myasthenia (mild form). A moderate level of situational anxiety was significantly more frequently recorded in patients with myasthenia class III MGFA (moderate form), and a high level – in patients with myasthenia class IV MGFA (severe form).

When comparing the quality of life in patients with myasthenia on the MGQoL-15 scale with the level of situational anxiety on the Spielberg-Khanin scale, there was a certain (although not strong) impact of anxiety level on the quality of life of patients ($r = -0.26$, $p = 0.007$).

Depressive manifestations of mild (32 persons) and moderate (34 persons) forms of depression were detected in 66 patients, the mean score on the Beck scale was 12.9 ± 3.45 points).

When comparing the quality of life in patients with myasthenia on the MGQoL-15 scale and Beck depression scores, a consistent correlation was found between these data ($r = 0.49$, $p < 0.001$).

Conclusions: We established that the life quality of patients with myasthenia depended on the severity of the disease and did not depend on the immunological subtype of the disease. The life quality had impact on the level of situational anxiety and depression. The highest indicators of life quality were observed in patients with the ocular form of myasthenia. The rate of developing anxiety and depressive disorders in patients with myasthenia increased with the duration of the disease. Anxious and depressive manifestations were more pronounced in patients with generalized myasthenia compared to patients with the ocular form.

Keywords: myasthenia gravis, quality of life, anxiety, depression, antibodies.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.083
УДК 618.396:616.89:159.9.019.4

Коровай С. В.

ОЦІНКА ПСИХІЧНОГО СТАТУСУ І ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Кафедра акушерства, перинатології і гінекології, Україна

Korovai.sergei@gmail.com

На сьогодні однією з найбільш складних та соціально-значимих проблем акушерства та гінекології є передчасні пологи. Слід відзначити зростання кількості жінок із загрозою переривання вагітності на тлі підвищення загальної захворюваності та смертності населення, зниження народжуваності дітей, що пов'язують з несприятливими соціально-середовищними умовами. З огляду на вище наведене дана проблема носить медико-соціальну і соціально-економічну спрямованість.

Обстежено 119 вагітних жінок, до I групи залучено 64 жінки з перериванням вагітності в 23–27 тижнів та 28–36 тижнів терміни. До групи порівняння увійшло 55 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Критеріями включення жінок до груп були: молодий репродуктивний вік, одноплідна вагітність, відсутність гестозу, гострих і хронічних гінекологічних та соматичних захворювань.

Аналіз рівнів конфліктності свідчить про тісний зв'язок соціально-середовищних і соціально-економічних факторів з механізмами формування і перебігу передчасних пологів у жінок, що підтверджується порушенням поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Провідними факторами, що впливають на розвиток передчасних пологів, є показники відношення між рідними та близькими людьми, тоді як інші показники конфліктності є наслідком поведінкових реакцій та психічного стану.

Ключові слова: передчасні пологи, переривання вагітності, психічний статус, термін гестації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках НДР кафедри акушерства, перинатології і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Особливості лікування і профілактики патологічних станів у прегравідарному періоді гестації та шляхи їх корекції» № державної реєстрації 0111U003583.

Вступ. На сьогодні однією з найбільш складних та соціально-значимих проблем акушерства та

гінекології є передчасні пологи [6, 11]. Незважаючи на досить значну кількість досліджень, патогенез невиношування вагітності до кінця не розкритий, що не дозволяє у повній мірі обґрунтувати ефективний комплекс лікувально-профілактичних заходів. Певний час провідну роль у розвитку передчасних пологів відводили материнсько-плодовій інфекції, що пов'язано, з одного боку, з поширенням запальних та інфекційних процесів у популяції, а з іншого – з самолікуванням та зміною вірулентних властивостей самих збудників. Слід відзначити зростання кількості жінок із загрозою переривання вагітності на тлі підвищення загальної захворюваності та смертності населення, зниження народжуваності дітей, що пов'язують з несприятливими соціально-середовищними умовами. У деяких публікаціях наводяться дані щодо формування переривання вагітності в ранні терміни на тлі наркоманії та токсикоманії, несприятливих умов проживання, поганого харчування, нейрогенних стрес-факторів, шкідливих умов виробничого середовища та ін. [1, 6, 8]. З огляду на вище наведене, проблема передчасних пологів вийшла за межі суто медичної та носить медико-соціальну і соціально-економічну спрямованість [6, 8].

Мета дослідження – проаналізувати стан психічних та поведінкових реакцій у жінок з перериванням вагітності в різні терміни.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 119 вагітних жінок, які поступили до Харківського міського перинатального центру. До I групи залучено 64 жінки віком від 19 до 28 років з перериванням вагітності в ранні 23–27 тижнів (30 осіб) та пізні 28–36 тижнів (34 особи) терміни.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р.,

№ 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

До групи порівняння увійшло 55 жінок віком від 19 до 32 років з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38–41 тиждень. Критеріями включення жінок до груп були: молодий репродуктивний вік, одноплідна вагітність, відсутність гестозу, гострих і хронічних гінекологічних та соматичних захворювань. Діагностика передчасних пологів проводилась за наявністю абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки. Для реалізації поставленої мети використовували методику незакінчених речень (МНР), яка дозволить охарактеризувати поведінку та психічний стан пацієнток, дати якісну оцінку рівнів конфліктності по відношенню до сім'ї, матері, батька, чоловіка, дітей, особам протилежної статі, статевого життя, товаришів, знайомих, підлеглих, колег по роботі, вищестоящих осіб, а також до страхів, небезпечностей, відчуття провини по відношенню до себе, майбутнього, минулого та ін. [5, 6]. При проведенні досліджень використовувалось анонімне анкетування груп пацієнток, оцінювання проводилось на основі загальноприйнятих психологічних понять і виражалось за трьохбальною шкалою: 0 балів – відношення байдуже, конфлікт не виявлено (S_1); 1 бал – відношення помірно негативне, пацієнт сам бачить шляхи подолання конфлікту (S_2); 2 бали – відношення виразно негативне, внаслідок наявності неподоланих конфліктів, що свідчить про порушення адаптації і проведення необхідної психотерапевтичної корекції (S_3). При анкетуванні кожною особою було дописано 60 незакінчених речень, які поділялись на 15 груп і представляли собою віддзеркалення аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку, стану поведінкових і психічних порушень.

Визначення найбільш суттєвих поведінкових та психогенних факторів ризику або їх комбінації проводили, використовуючи метод багатомірного статистичного аналізу [3], положення регресійного та факторного аналізу [10], реалізованих за допомогою прикладних програм. Вплив досліджуваних параметрів на умови формування та розвиток передчасних пологів проводили за покроковою регресією, регресією на головні компоненти [2, 7], методом екстремального угруповання параметрів [4] з регресією на фактори.

Оціночні показники поведінкових реакцій та психічного стану жінок аналізували за закінченими дописаними реченнями, піддаючи узагальненню відповідей по 15 групам (в кожній з яких було по чотири дописаних відповіді). За бальною шкалою оцінювався також сумарний індекс психічного стану (T): для 0 балів (T_1), 1 балу (T_2) і для 2 балів

(T_3), що представляло собою відношення суми відповідей по 15 групам до загальної кількості осіб в групі:

$$T = T_1 + T_2 + T_3, \text{ або } T = \frac{\sum S_1}{n} + \frac{\sum S_2}{n} + \frac{\sum S_3}{n},$$

де n – кількість осіб у групі спостереження; S_1 , S_2 , S_3 – загальна кількість байдужих відповідей, помірно негативних і різко негативних, що відповідали – 0, 1, 2 балам.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати показали, що провідними конфліктними соціально-середовищними факторами виявились: відношення до життя, керівництва, друзів, знайомих, а також до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті. Такі показники як оцінка відношення до родини, чоловіків, жінок, підлеглих, співробітників, самого себе, батька, матері не здійснювало суттєвого впливу на індекс психічного стану та поведінкові реакції жінок з передчасними пологами.

Майже 50% пацієнток I групи акцентувало увагу на постійні страхи. Досить високим був відсоток осіб з усвідомленням провини (39,06%); 71,87% осіб – були байдужими до свого життя; 68,75% – байдужими до вищестоящих осіб на роботі, при навчанні у вузах, коледжах; 79,68% і 65,62% – не цікавило минуле та майбутнє; 78,12 % – не цікавило друзі та знайомі; у 65,62% – не сформувалися життєві цінності та мета життя (табл. 1).

У результаті відбору значного числа різних варіантів регресійної моделі було знайдено, що найкращі дані, з точки зору як статистичної, так і медико-біологічної значимості, отримуються у тому випадку, якщо показники фізичного стану здоров'я (P_0) пацієнток не включати до факторного аналізу, а використовувати як множник при клінічній оцінці кожного відношення досліджуваної особи до соціально-середовищних факторів, використовуючи при цьому трьохбальну шкалу (S_1 – байдуже, S_2 – помірно негативне, S_3 – різко негативне, наявність неподоланих конфліктів). Це обумовлено тим, що для фізичного розвитку жінок груп спостереження знайдено логарифмічну залежність, а не лінійну, як для інших соціально-середовищних показників. Величина $\ln(P_0 \times S_3)$ при цьому була найбільш зв'язаною регресійною залежністю з величиною $F = F_3 \times \cos \alpha$ і $F = F_4 \times \sin \alpha$, де P_0 – показник фізичного розвитку (P_1 – незадовільний, P_2 – задовільний, P_3 – добрий); фактори F_3 , F_4 – значення третьої та четвертої головних компонентів; $\alpha = 135^\circ$.

Лінійний та регресійний аналіз, а також зворотне перетворення від фактору до параметрів дозволило отримати рівняння, яке найбільшою мірою

Таблиця 1 – Оціночні показники поведінкових реакцій та психічного стану у жінок груп спостереження

Групи незакінчених речень	Закінчені речення – відношення до	Жінки з передчасними пологами (n = 64)			Жінки з фізіологічним терміном пологів без ускладнень (n = 55)		
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₁	S ₂	S ₃
1	родини	13	5	2	1	2	1
2	чоловіків, жінок	19	11	5	3	4	2
3	життя	46	13	3	7	1	0
4	вищестоящих осіб	44	14	3	5	2	1
5	підлеглих	10	6	3	2	2	1
6	співробітників	9	6	2	2	2	2
7	самого себе	19	14	4	3	2	0
8	минулого	51	4	3	2	3	0
9	майбутнього	42	21	4	4	2	1
10	батька	9	5	2	2	2	1
11	матері	6	4	1	1	1	0
12	друзів, знайомих	50	13	4	5	1	1
13	страхів	36	17	4	4	3	1
14	усвідомлення провини	25	10	3	2	1	0
15	життєвих цінностей, мети	42	8	5	2	3	1
Індекс психічного стану		6,59	2,36	0,75	0,836	0,563	0,218

Примітки: $\sum S_1, \sum S_2, \sum S_3$ – байдужі, помірно негативні та різко негативні відповіді, n – кількість осіб.

пов'язує передчасні пологи з деякими соціально-середовищними, соціально-економічними умовами їх формування:

$$Ln(P_0 \cdot S_3) = K_T + K_1(A - B) + K_2 \cdot C + K_3 \cdot D + K_4 \cdot E + K_5 \cdot F,$$

де P_0 – показник фізичного розвитку; S_3 – різко негативне відношення, наявність неподоланих конфліктів; K_i – коефіцієнт пропорційності (K_T – коефіцієнт індексу психічного стану, $K_T = -8,74$; $K_1 = 0,14$; $K_2 = -0,028$; $K_3 = -3,46 \cdot 10^{-4}$; $K_4 = 13,15$; $K_5 = -0,035$); A – відношення до родини, батька, матері, сестер, братів; B – відношення до своєї родини, осіб протилежної статі, статевих життів; C – відношення до друзів, знайомих, колег по роботі, підлеглих, керівництва, високопосадовців; D – відношен-

ня до себе, своєї роботи, навчання, минулого, майбутнього, теперішнього, мети життя, хвороб; E – невпевненість в собі, нездатність, страхи; F – відношення до роботи, суспільства, матеріальних і духовних цінностей, соціально-середовищних умов, суспільної роботи (табл. 1).

Таблиця 2 – Коефіцієнти лінійних комбінацій, які виражають соціально-середовищні та соціально-економічні фактори як функції параметрів

Алгоритми досліджуваних параметрів	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
Показники фізичного розвитку				
P_1 – незадовільні	-0,06	0,04	0,03	-0,02
P_2 – задовільні	-0,05	0,06	0,04	-0,01
P_3 – добрі	0,04	0,04	0,03	0,05
Соціально-середовищні фактори конфліктності				
A – відношення до родини, батька, матері, сестер, братів	-0,11	-0,04	0,23	0,44
B – відношення до своєї родини, осіб протилежної статі, статевого життя	0,19	-0,25	0,38	0,56
C – відношення до друзів, знайомих, колег по роботі, підлеглих, керівництва	0,16	0,24	0,35	-0,48
D – відношення до себе, своєї роботи, навчання, минулого, майбутнього, теперішнього, мети життя, хвороб	-0,18	-0,25	0,34	0,45
E – невпевненість в собі, нездатність, страхи	0,24	-0,32	0,37	0,53
F – відношення до роботи, суспільства, матеріальних духовних цінностей, соціально-середовищних умов	0,11	0,20	0,42	0,63
S_1 – байдуже відношення, адаптація не порушена, конфлікт відсутній	0,10	0,15	-0,29	-0,46
S_2 – відношення помірно негативне, конфлікт можна подолати на субклінічному рівні	-0,14	0,17	-0,48	-0,52
S_3 – різко негативне відношення, наявність неподоланих конфліктів, потреба у психотерапевтичній корекції порушеної адаптації	-0,13	0,19	0,54	0,68

Можна передбачати, що використані математичні прийоми пояснюють основні поведінкові та психічні механізми участі когнітивної функції ЦНС у розвитку патологічних процесів, пов'язаних з формуванням передчасних пологів. Порушення аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку можна вважати одним із важливих ланцюгів у прогнозуванні даної патології. При аналізі результатів математичних прийомів звертає увагу відсутність кореляційного зв'язку та залежності між фізичним розвитком пацієнток (P_0) тасоціально-середовищними факторами конфліктності. Заслугує серйозної уваги комбінація $K_1 \cdot (A - B) + K_2 \cdot C + K_3 \cdot D$, в якій угруповання $K_1 \cdot (A - B)$ визначає відношення обстежуваних осіб до самих близьких і рідних – батька, матері, братів, сестер, чоловіка, дітей, і свідчить про головну роль родини в профілактиці та розвитку патологічних станів, у даному випадку - передчасних пологів; угруповання $K_2 \cdot C + K_3 \cdot D$ є похідним $K_1 \cdot (A - B)$ і підтверджує провідну роль родини в укріпленні громадського здоров'я населення; угруповання $K_4 \cdot E + K_5 \cdot F$ відіграє роль уточнювальних поправок для соціально-середовищних факторів і є наслідком порушення поведінкових реакцій та психічного стану, коли формується невпевненість в собі, нездатність у вирішенні проб-

лемних завдань, страхи, а звідси відношення до соціально-середовищних факторів конфліктності.

Висновки

1. Аналіз рівнів конфліктності свідчить про тісний зв'язок соціально-середовищних і соціально-економічних факторів з механізмами формування і перебігу передчасних пологів у жінок, що підтверджується порушенням поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Це визначає доцільність використання психопрофілактичних заходів з метою корекції конфліктності у пацієнток на самих ранніх термінах вагітності.
2. Провідними та прогностично значимими соціально-середовищними факторами, що впливають на розвиток передчасних пологів, є показники відношення між рідними та близькими людьми, тоді як інші показники конфліктності виконують роль уточнювальних поправок і є наслідком поведінкових реакцій та психічного стану, що свідчить про важливу роль аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку у формуванні механізмів розвитку передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на вивчення стану психічних та поведінкових реакцій у жінок з перериванням вагітності в різні терміни.

References

1. Aganezov SS, Aganezova NV. Vozmozhnosty snyzheniya ryska prezhdevremennykh rodov s pozytsyy dokazatelnoy medytyny. *Akusherstvo y gynecologiya*. 2015; 4: 62-8. [Russian].
2. Ayvazyan SA, Enyukov YS, Meshalkyn LD. *Prykladnaya statystyka. Yssledovanye zavysymostey*. M: Fynansy y statystyka. 1985. 488 p. [Russian]
3. Afyfy A, Eyzyn S. *Statysticheskyy analiz. Podkhod s yspolzovaniyem EVM*. Per s angl. M: Myr, 1982. 488 p. [Russian].
4. Braverman EM, Muchnyk YB. *Strukturnye metody obrabotky empyricheskikh dannykh*. M: Nauka, 1983. 486 p. [Russian].
5. Burlachuk LF. Psykhodiagnostyka osobystosti : ponyatiynnyy aparat ta metody doslidzhennya. *Psykhologiya i suspilstvo*. 2014; 4: 85-103. [Ukrainian].
6. Vorobyova II, Zhyvetska-Denysova AA, Tkachenko VB. Nevynoshuvannya vagitnosti: suchasni poglyady na problemu (Oglyad literatury). *Zdorov'e zhenshchyny*. 2017; 3 (119): 113-7. [Ukrainian].
7. Dreyer Dz, Smyt G. *Prykladnoy regressyonnyy analiz*. Vol 1. M: Fynansy y statystyka, 1986. 366 p. [Russian].
8. Pokhylko VI, Traverse GM, Tsvirenko SM. Peredchasno narodzheni dity: suchasnyy poglyad na postnatalnu adaptatsiyu ta stan zdorov'ya u rannomu vitsi. *Visnyk problem biologiyi i medytyny*. 2016; 1 (127): 22-7. [Ukrainian].
9. Symanenkova VY. *Psykhosomaticheskiye rasstroystva v praktyke terapevta: rukovodstvo dlya vrachey*. SPb: SpetsLyt, 2008. 335 p. [Russian].
10. Slavyn MB. *Metody systemnogo analiza v medytynskykh yssledovaniyakh*. M: Medytyna, 1989. 304 p. [Russian].
11. Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016; 24: 1-8. <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0775.2750>.

УДК 618.396:616.89:159.9.019.4

ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ Коровай С. В.

Резюме. На сегодня одной из наиболее сложных и социально-значимых проблем акушерства и гинекологии являются преждевременные роды. Следует отметить рост числа женщин с угрозой прерывания беременности на фоне повышения общей заболеваемости и смертности населения, снижение рождаемости

детей, связывают с неблагоприятными социально-экологическими условиями. Учитывая выше изложенное данная проблема носит медико-социальную и социально-экономическую направленность.

Обследовано 119 беременных женщин, к I группе привлечено 64 женщины с прерыванием беременности в 23–27 недель и 28–36 недель беременности. В группу сравнения вошло 55 женщин с физиологическим течением беременности. Критериями включения женщин в группы были: молодой репродуктивный возраст, одноплодная беременность, отсутствие гестоза, острых и хронических гинекологических и соматических заболеваний.

Анализ уровней конфликтности свидетельствует о тесной связи социально-средовых и социально-экономических факторов с механизмами формирования и течения преждевременных родов у женщин, что подтверждается нарушением поведенческих реакций, психического состояния и аналитико-синтетической деятельности высших отделов ЦНС. Ведущими факторами, влияющими на развитие преждевременных родов, являются показатели отношения между родными и близкими людьми, тогда как другие показатели конфликтности являются следствием поведенческих реакций и психического состояния.

Ключевые слова: преждевременные роды, прерывание беременности, психическое состояние, срок гестации.

UDC 618.396:616.89:159.9.019.4

Assessment of Mental Status and Behavioral Reactions of Women with Premature Births at Different Gestation Times

Korovay S. V.

Abstract. Preterm birth is one of the most complex and socially significant problems of obstetrics and gynecology today. The pathogenesis of non-pregnancy is not fully disclosed, which does not allow to fully justify an effective set of medical and preventive measures. The increase in the number of women with the threat of pregnancy interruption should be noted on the background of increasing the overall morbidity and mortality of the population, reducing the birth rate of children associated with adverse socio-environmental conditions. Therefore, the problem of preterm births has gone beyond being purely medical and carries medical and social and socio-economic orientation.

The purpose of the study is to analyze the state of mental and behavioral reactions in women with abortion in different terms.

Material and methods. 119 pregnant women who were admitted to the Kharkiv city perinatal center were screened. Group I involved 64 women between 19 and 28 with abortions in the early 23–27 weeks and the late 28–36 weeks of the term. The comparison group included 55 women aged from 19 to 32 with a physiological course of pregnancy, which ended in childbirth without complications at the time of 38–41 weeks. The criteria for including women into groups were: young reproductive age, single-pregnancy; absence of gestosis, acute and chronic gynecological and somatic diseases. Diagnosis of preterm birth was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix. The research was carried out in compliance with the principles of bioethics.

Results and discussion. To realize the goal, the method of unfinished sentences was used that would characterize the behavior and mental state of patients, give a qualitative assessment of the levels of conflict with respect to the family, mother, father, husband, children, persons of the opposite sex, sexual life, comrades, acquaintances, subordinates, colleagues at work, higher individuals, as well as fears, dangers, etc. Anonymous questionnaire of patient groups was used during research, evaluation was carried out on the basis of commonly accepted psychological concepts and expressed on a three-point scale: 0 points – the ratio was indifferent, the conflict was not detected; 1 point – the ratio was moderately negative, the patient himself saw ways to overcome the conflict; 2 points – the ratio was clearly negative, due to the presence of unresolved conflicts, indicating the violation of adaptation and the necessary psychotherapeutic correction. Each person completed the questionnaire with 60 unfinished sentences, which were divided into 15 groups and represented a reflection of the analytical and synthetic activity of the cerebral cortex, a state of behavioral and mental disorders.

Conclusions. The conflict levels analysis indicated the close relationship of socio-environmental and socio-economic factors with the mechanisms of formation and progress of premature births in women, which was confirmed by violation of behavioral reactions, mental status and analytical and synthetic activity of the higher parts of the central nervous system. This determines the feasibility of using psychoprophylactic approach in order to correct conflicts in patients at the earliest stages of pregnancy. The leading and prognostically significant socio-environmental factors that influence the development of preterm birth are indicators of the relationship among relatives. While other indicators of conflict act as refinement corrections and are the consequence of behavioral reactions and mental state, indicating the important role of analytical and synthetic activity of the cerebral cortex in the formation of mechanisms for the development of premature births.

Keywords: preterm delivery, abortion, mental status, gestational age.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.088

УДК 616-001.3-005.1-085

Кріштафор Д. А.

ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ОБМІНУ КИСНЮ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПОПОВНЕННЯ КРОВОВТРАТИ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, Дніпро, Україна

shredderine@gmail.com

Неконтрольована посттравматична кровотеча є провідною причиною смерті у постраждалих з політравмою. Гіперволемія, що виникає при ліберальному типі поповнення крововтрати, призводить до синдрому поліорганної недостатності. Мета – вивчити показники гемодинаміки, кислотно-лужного стану крові та обміну кисню у постраждалих з політравмою залежно від типу поповнення крововтрати.

Обстежено 90 постраждалих з політравмою, розділених на 2 групи в залежності від типу поповнення крововтрати. Вивчалися показники центральної та периферійної гемодинаміки, частота та тривалість вазопресорної підтримки, ШВЛ, частота розвитку пневмоній, показники кислотно-лужного та газового складу крові.

Систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск відновлювалися до норми протягом перших 6 годин у обох групах. При рестриктивному типі поповнення крововтрати тривалість тахікардії скорочувалася на 4 доби, ШВЛ – на 8,7 години, потреба у вазопресорній підтримці – на 7 діб. Нормалізація кислотно-лужного та газового складу крові при рестриктивному поповненні крововтрати прискорювалася на 18 годин. Кількість ускладнень складала 56,5% при ліберальній ІТТ та 36,4% – при рестриктивній, летальність – 8,7% та 4,5% відповідно.

Рестриктивний тип поповнення крововтрати пришвидшує відновлення показників центральної та периферійної гемодинаміки і нормалізацію кислотно-лужного стану крові та обміну кисню у постраждалих з політравмою, що зменшує кількість ускладнень та летальність.

Ключові слова: політравма, крововтрата, ліберальна інфузійна терапія, рестриктивна інфузійна терапія, поповнення крововтрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДЗ «ДМА МОЗ

України»: «Органопротекторні технології у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій на догоспітальному та госпітальному етапах», № державної реєстрації 0113U006504; шифр теми ІН.01.14.

Вступ. Згідно з даними ВООЗ, 5,8 млн осіб щороку гинуть внаслідок травм. Летальність при політравмі складає 18,8–36,0%, із них 50–60% помирають на догоспітальному етапі [17]. Серед госпіталізованих 26% смертей відбувається у першу годину після надходження, 59% – у перші 24 години [16]. Кровотеча є причиною до 28% смертей внаслідок травми, яким можна було б запобігти; неадекватна рідинна ресусцитація – до 22%, у той час як при травмі загальна питома вага смертей, яким можна було б запобігти, коливається від 8% до 60% [22].

Оскільки обсяги і типи рідин, використовуваних для підтримки волеї, відрізняються, сформулюється поняття про дві стратегії інфузійної терапії – ліберальну та рестриктивну.

В основі традиційних програм відновлення об'єму циркулюючої крові лежить гіперволемічна гемодилуція за рахунок внутрішньовенного введення переважно незбалансованих сольових розчинів [8]. При цьому не розглядається об'єм кристалоїдів, з яких слід починати лікування, в той час як неконтрольоване введення їх призводить до гострої гіперволеї та обумовлює розвиток патологічних процесів, які формують синдром поліорганної недостатності [14]. Синдром поліорганної недостатності при політравмі розвивається у 32,7% випадків, із яких летальними є 33,3–42,6% [11]. При цьому в структурі смертності від політравми СПОН займає до 37,5% [21]. Факторами ризику його розвитку є рання травматична коагулопатія, геморагічний шок, введення кристалоїдів та еритромаси [7].

Рестриктивна стратегія передбачає зниження об'єму ІТ. Сьогодні вона перебуває в стадії активної розробки і не має чітко доведених доз, обсягу, складу препаратів, проте її переваги вже не викликають сумнівів [2]. Так, наприклад, Duke et al. (2012)

показали значне зниження частоти несприятливих наслідків у травмованих пацієнтів ($n = 307$), у яких застосовували рестриктивну стратегію ІТ, в порівнянні з групою ліберальної стратегії. Інтраопераційна смертність складала 9 і 32%, тривалість госпіталізації – 13 і 18 діб, смертність у відділеннях інтенсивної терапії – 5 і 12% відповідно [10]. В інших дослідженнях [9, 12, 13, 15] високі обсяги інфузії, особливо кристалоїдів, асоціювалися з набряками, абдомінальним компартмент-синдромом, респіраторним дистрес-синдромом, коагулопатією, поліорганною дисфункцією та інфекційними ускладненнями, збільшували подальшу потребу в гемотранфузіях, призводили до зростання летальності.

У цілому позитивні результати, які досягаються при проведенні рестриктивної інфузійної терапії з переважним використанням цільної крові або її компонентів, такі:

- зменшення темпу крововтрати за рахунок збереження помірної артеріальної гіпотензії і кровоспинної дії як самої крові, так і її компонентів;
- зменшення тяжкості інфікування рани за рахунок забезпечення швидкого гемостазу і її «висихання» під пов'язкою;
- зменшення вторинної втрати крові внаслідок зниження ризику розвитку коагулопатії і кровоточивості на тлі гемодилуції;
- зниження ризику розвитку ускладнень, пов'язаних із застосуванням як кристалоїдних, так і колоїдних плазмозамінників [4].

Метою даного дослідження було вивчити показники гемодинаміки, кислотно-лужного стану крові та обміну кисню у постраждалих з політравмою залежно від типу поповнення крововтрати.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 90 постраждалих з політравмою. 1 групу склали 46 постраждалих, що надійшли до відділення інтенсивної терапії політравми Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І. І. Мечникова за період з 01.01.2010 по 31.12.2012. Середній об'єм крововтрати за формулою Мооге у постраждалих цієї групи складав $39,2 \pm 2,5\%$ ОЦК, тяжкість травми за шкалою ISS – $27,0 \pm 3,4$ бали. Вони отримували поповнення крововтрати за традиційним (ліберальним) типом, у середньому $103,1 \pm 16,4$ мл/кг за першу добу. 2 групу склали 44 постраждалих з мирною та бойовою політравмою, що надійшли до того ж відділення за період з 01.03.2016 по 01.12.2017. Середній об'єм крововтрати складав $37,6 \pm 4,0\%$ ОЦК, тяжкість травми за шкалою ISS – $24,0 \pm 4,8$ бали. Ці постраждалі отримували поповнення крововтрати за рестриктивним типом ($67,2 \pm 8,7$ мл/кг). Не було достовірних відмінностей між групами за віком, статтю, тяжкістю травми та вихідними значеннями досліджуваних показників.

Критерії включення в дослідження:

- пацієнти з політравмою, що надійшли до відділення інтенсивної терапії впродовж перших 6 годин з моменту отримання травми;
- переважання у структурі ушкоджень травми кінцівок, тулуба або внутрішніх органів;
- вік від 18 до 55 років;
- оцінка за шкалою ISS (Injury Severity Score) від 15 до 35 балів;
- крововтрата від 30% до 60% ОЦК.
- Критерії виключення з дослідження:
- надходження через 6 і більше годин після отримання травми;
- вік менше 18 та більше 55 років;
- крововтрата менша за 30% або понад 60% ОЦК;
- вагітність та перші 42 доби після розродження;
- політравма, що включає опіки;
- гострий рабдоміоліз;
- наявність хронічних захворювань серцево-судинної системи, нирок, цукрового діабету;
- забій серця, або забій головного мозку 2–3 ступеня чи внутрішньочерепний крововилив, або спінальна травма.

Усі хворі отримували стандартну інтенсивну терапію за протоколом: інфузійно-трансфузійну, антибактеріальну, антипаретичну, респіраторну, профілактику ТЕУ та стрес-язв ШКТ [3]. За необхідності виконувалися оперативні втручання.

Були вивчені показники центральної та периферійної гемодинаміки, частота та тривалість вазопресорної підтримки, ШВЛ, частота розвитку пневмоній. Серед лабораторних досліджень вивчалися показники кислотно-лужного та газового складу крові, що визначалися апаратним методом за допомогою апарату Medica EasyBlood Gas (США) за уніфікованими методиками [5].

Дослідження проводилось у 6 етапів: при надходженні, через 6 та 24 години з моменту надходження, а також на 3, 7 та 14 добу після травми. Кінцевими точками при оцінці ефективності лікування були тривалість лікування у ВІТ, тривалість госпітального етапу лікування та виживаність на 28 добу.

Для встановлення регіональних особливостей додатково обстежено 15 здорових добровольців віком від 18 до 55 років (середній вік $29,5 \pm 5,5$ років), у яких не було гострих або хронічних захворювань серцево-судинної, дихальної, нервової систем, шлунково-кишкового тракту, печінки або нирок. Під час аналізу отриманих результатів достовірних відмінностей з літературними даними виявлено не було. Зважаючи на це, отримані показники були прийняті за норму.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою параметричних (ANOVA) та непараметричних методів статистики з визначенням вірогідності різниці. Розрахунки виконували за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

Результати дослідження. При надходженні у постраждалих з політравмою спостерігалися артеріальна гіпотензія (АТС знижувався на 31,5% відносно норми, $p = 0,001$, АТД – на 29,3%, $p = 0,009$, САТ – на 32,4%, $p = 0,003$) та тахікардія (ЧСС підвищувалася на 32,1% понад норму, $p < 0,001$). Шоковий індекс у середньому становив $1,24 \pm 0,16$, що відповідало дефіциту ОЦК у 40% [6]. 63,8% хворих мали адекватне самостійне дихання, 25,6% – потребували негайної інтубації трахеї та ШВЛ, інші 10,6% знаходилися на ШВЛ вже під час транспортування до стаціонару. Середня SpO_2 при надходженні становила $95,3 \pm 1,5\%$ і мала слабку позитивну кореляцію з оцінкою свідомості за ШКГ ($r = 0,35$). Ранговий кореляційний аналіз встановив слабкий позитивний зв'язок між необхідністю негайної інтубації трахеї при надходженні та тяжкістю травми голови за AIS ($r = 0,42$). З тяжкістю травми за AIS інших анатомічних областей або травми за ISS в цілому зв'язку не було. Таким чином, основним показанням до інтубації трахеї у постраждалого з політравмою при надходженні (до оперативно-го втручання) було порушення свідомості у зв'язку з ЧМТ.

При дослідженні кислотно-лужного та газового складу крові ми виявили зниження артеріального рН до $7,3 \pm 0,04$, венозного – до $7,25 \pm 0,04$. $PvCO_2$ перевищував норму на 4,6%, $PaCO_2$ – на 8,8%. PvO_2 знижувався на 7,7% від норми. Коефіцієнт PaO_2/FiO_2 становив $332,8 \pm 104,1$ мм рт.ст., що достовірно не відрізнялося від норми та свідчило про відсутність ознак ГРДС. ВЕ як в артеріальній, так і у венозній крові був достовірно нижчим за норму. SaO_2 на тлі оксигенотерапії та ШВЛ достовірно не відрізнялася від норми, а SvO_2 зменшувалася на 5,9%, що свідчило про порушення доставки O_2 за рахунок зниження СІ. Таким чином, при надходженні у постраждалих з політравмою та крововтратою спостерігалися метаболічний ацидоз та зниження доставки O_2 на тлі задовільної оксигенації.

Схема поповнення крововтрати у групах виглядала наступним чином (табл. 1):

Таблиця 1 – Схема поповнення крововтрати у досліджуваних хворих ($M \pm m$)

Група	Кристаліди, мл/кг	Колоїди, мл/кг	СЗП, мл/кг	Еритроцити, мл/кг	Усього, мл/кг
1	$60,1 \pm 10,9$	$22,7 \pm 5,4$	$9,3 \pm 2,6$	$11,0 \pm 2,3$	$103,1 \pm 16,4$
2	$39,5 \pm 6,3^*$	$6,5 \pm 2,8^*$	$9,2 \pm 2,2$	$12,0 \pm 2,3$	$67,2 \pm 8,7^*$

Примітка: * – $p < 0,05$ між групами за t-критерієм Стьюдента.

Таким чином, зниження обсягу інфузії досяглося в основному за рахунок зменшення об'єму введених кристалічних та колоїдних розчинів.

АТС, АТД та САТ відновлювалися до норми протягом перших 6 годин від надходження незалежно від типу поповнення крововтрати (табл. 2). Нормалізація ЧСС відбувалася на 7 добу при ліберальному типі поповнення крововтрати, при рестриктивному – на 3 добу. Вазопресорна підтримка застосовувалася у 30,4% постраждалих при ліберальному типі поповнення крововтрати та у 27,3% – при рестриктивному, при цьому при рестриктивному типі вона розпочиналася раніше: 22,7% постраждалих з рестриктивним типом поповнення крововтрати отримували вазопресорну підтримку з моменту надходження до стаціонару, проти 4,3% у групі ліберальної ІТТ. Раннє застосування вазопресорної підтримки дозволило досягти швидкої нормалізації показників гемодинаміки при нижчому об'ємі інфузійної терапії. Тривалість вазопресорної підтримки значно коливалася серед хворих обох груп (від 50 хвилин до 135 годин), при цьому в групі ліберальної ІТТ її застосування повністю припинялося на 14 добу, а у групі рестриктивної – на 7.

Потреба в ШВЛ у перші 6 годин після надходження складала 78,3% у групі ліберальної ІТТ та 75,0% – у групі рестриктивної ІТТ, в основному за рахунок хворих, яким проводилися ургентні оперативні втручання. Через 24 години після надходження цей показник знижувався до 30,4% та 31,8% відповідно. Середня тривалість ШВЛ складала $23,2 \pm 8,9$ години при ліберальній ІТТ та $14,5 \pm 3,8$ – при рестриктивній, тобто обмеження об'єму інфузійної терапії дозволило скоротити тривалість ШВЛ на 37,5%. Частота розвитку пневмонії складала 17,4% у групі ліберальної ІТТ та 18,1% – у групі рестриктивної ІТТ: у 13,1–13,6% хворих за типом шокової легень впродовж 1 доби, у 4,3–4,5% – на 3 добу. Це можна пояснити тим, що пневмонії у цих постраждалих виникали безпосередньо внаслідок травми легень.

Нормалізація кислотно-лужного стану у артеріальній та венозній крові при ліберальній ІТТ

Таблиця 2 – Зміни показників центральної та периферійної гемодинаміки залежно від типу поповнення крововтрати

Показник	Група	Норма	При надходженні	6 годин	24 години	3 доба	7 доба
АТС, мм рт.ст.	Ліберальна ІТТ	132,3 ± 10,5	91,8 ± 13,3#	116,9 ± 8,4*	120,0 ± 5,8*	124,4 ± 6,9*	125,2 ± 6,3*
	Рестриктивна ІТТ		90,0 ± 7,5#	119,8 ± 9,4*	118,6 ± 8,2*	125,8 ± 6,4*	124,2 ± 4,4*
АТД, мм рт.ст.	Ліберальна ІТТ	80,0 ± 5,8	58,0 ± 10,2#	71,4 ± 5,9*	76,7 ± 3,0*	78,3 ± 4,0*	79,8 ± 3,8*
	Рестриктивна ІТТ		53,8 ± 6,3#	73,2 ± 6,5*	74,0 ± 5,0*	77,4 ± 4,5*	80,0 ± 2,7*
САТ, мм рт.ст.	Ліберальна ІТТ	97,4 ± 5,8	65,8 ± 11,1#	86,6 ± 6,7*	91,1 ± 3,7*	93,7 ± 4,8*	94,9 ± 4,3*
	Рестриктивна ІТТ		67,1 ± 7,0#	89,7 ± 7,6*	89,5 ± 6,1*	92,8 ± 4,2*	94,7 ± 3,0*
ЧСС, уд/хв	Ліберальна ІТТ	78,0 ± 7,7	104,8 ± 9,4#	92,0 ± 6,2*#	96,0 ± 6,0#	92,9 ± 5,8*#	81,7 ± 4,3*
	Рестриктивна ІТТ		95,6 ± 9,3#	94,6 ± 6,3#	95,3 ± 5,3#	84,8 ± 5,7*\$	80,1 ± 2,9*

Примітки: * $p < 0,05$ – відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # $p < 0,05$ – відносно до норми за t-критерієм Стьюдента; \$ $p < 0,05$ – між групами за t-критерієм Стьюдента.

відбувалася через 24 години від початку лікування, при рестриктивній – через 6 годин. Коефіцієнт PaO_2/FiO_2 при ліберальній ІТТ через 6 годин знижувався на 63,0% від норми та на 48,0% від вихідного. Через 24 години він дещо підвищувався, але залишався на 40,1–48,0% нижчим за норму протягом усіх етапів дослідження, що відповідало критеріям легкого ступеню ГРДС [19]. У групі рестриктивної ІТТ зниження було менш вираженим: протягом перших 24 годин коефіцієнт PaO_2/FiO_2 був на 33,6% вищим, ніж при ліберальній ІТТ, та також відповідав критеріям легкого ступеня ГРДС, а з 3 доби він відновлювався і відповідав умовній нормі до кінця терміну спостереження, перевищуючи показники групи ліберальної ІТТ на 11,1–36,1%.

SpO_2 в обох групах відновлювалася після інтубації та початку ШВЛ і на наступних етапах дослідження залишалася у межах норми. SaO_2 достовірно не відрізнялася від SpO_2 . SvO_2 при ліберальній ІТТ через 6 годин збільшувалася на 20,9%, залишаючись на 4,0% нижчою за норму, і досягала норми через 24 години. До відновлення дефіциту ОЦК це могло свідчити про зниження доставки O_2 за рахунок зниження CI, а після відновлення – про підвищене споживання O_2 тканинами, що тривалий час знаходилися у стані ішемії/гіпоксії. При рестриктивній ІТТ SvO_2 досягала норми через 6 годин, що було на 18 годин швидше, ніж при ліберальній, та свідчило про швидку нормалізацію доставки O_2 за рахунок відновлення ОЦК та підвищення CI.

Тривалість лікування достовірно не відрізнялася між групами та складала: у ВІТ – $5,1 \pm 1,8$ ліжко-дня у групі ліберальної ІТТ та $6,2 \pm 1,6$ ліжко-дня у групі рестриктивної; у стаціонарі – $16,6 \pm 5,8$ та $17,2 \pm 6,6$ ліжко-дня, відповідно. Проте кількість ускладнень при застосуванні рестриктивної ІТТ достовірно зменшувалася та становила 36,4% проти 56,5% у групі ліберальної ІТТ. Летальність складала 8,7% при ліберальному поповненні крововтрати та 4,5% при рестриктивному.

Обговорення результатів. Таким чином, політравма, що супроводжується крововтратою від 30 до 60% ОЦК, формує декомпенсовану серцево-судинну недостатність. У перші години після травми дихальна недостатність найчастіше є центрогенною, а через 24–72 години формується легкий ступінь ГРДС та приєднуються посттравматичні пневмонії. При крововтраті розвиваються метаболічний ацидоз та зниження доставки O_2 на тлі задовільної оксигенації. Це відповідає сучасним уявленням про прояви геморагічного шоку внаслідок політравми [18, 20].

Обмеження об'єму ІТТ при рестриктивному типі поповнення крововтрати досягається у першу чергу за рахунок зменшення об'єму введених кристалоїдних та колоїдних розчинів, при незмінному об'ємі компонентів крові. Відновлення артеріального тиску при рестриктивній ІТТ відбувається у ті самі строки, що і при ліберальній. Цьому сприяє раннє застосування вазопресорної підтримки замість об'ємного перевантаження. При рестриктивній ІТТ тривалість тахікардії скорочується на 4 доби, а застосування вазопресорної підтримки припиняється на 7 діб раніше порівняно з ліберальною. Рестриктивний тип поповнення крововтрати дозволяє скоротити тривалість ШВЛ на 8,7 години. Нормалізація кислотно-лужного стану крові при рестриктивному типі поповнення крововтрати прискорюється на 18 годин. Ознаки ГРДС легкого ступеня при ліберальному типі поповнення крововтрати зберігаються протягом 14 діб, а при рестриктивному – лише протягом першої доби. Нормалізація доставки та споживання кисню при ліберальному поповненні крововтрати спостерігається через 24 години, а при рестриктивному – через 6. Таким чином, застосування рестриктивної ІТТ дозволяє пришвидшити досягнення цільових кінцевих точок поповнення крововтрати [1, 3].

Висновки. Рестриктивний тип поповнення крововтрати пришвидшує відновлення показників

центральної та периферійної гемодинаміки і нормалізацію кислотно-лужного стану крові та обміну кисню у постраждалих з політравмою, що зменшує кількість ускладнень та летальність.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити дослідження впливу рестриктивного поповнення крововтрати на динаміку стану постраждалих з політравмою.

References

1. Yovenko IA, Kobelyatskiy YuYu, Tsarev AV, et al. [The practice of fluid therapy of bleeding in severe gunshot trauma: the choice of drugs and target endpoints]. *Medycyna nevidkladnyh staniv*. 2015; 2 (65): 164-70. [Russian].
2. Kligunencko EN, Sedinkin VA. [The effectiveness of restrictive type of acute obstetric blood loss resuscitation]. *Zbirnik naukovikh prats; spivrobittnikiv NMAPO im. P.L. Shupika*. Kyiv. 2015; 26: 132-6. [Russian].
3. Kobelyatskiy YuYu, Yovenko IA, Tsarev AV, et al. [Intensive care of multiple trauma from modern international guidelines positions]. *Medycyna nevidkladnyh staniv*. 2013; 7 (54): 9-14. [Russian].
4. Nikonov VV, Kursov SV, Yakovtsov IZ. [Foreword and comments to the literary review "Fluid resuscitation for hemorrhagic shock in Tactical Combat Casualty Care"]. *Medycyna nevidkladnyh staniv*. 2015; 3 (66): 54-83. [Russian].
5. Ministry of Health of Ukraine (2002). [About approving methods of measuring the medical and biological indicators] (Order No. 417 from 15.11.2002). Available from: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1960>. [Ukrainian].
6. Timerbulatov ShV, Fajazov RR, Smyr RA. [Determination of the volume and severity of acute hemorrhage]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2012; 2: 69-72. [Russian].
7. Balvers K, Wirtz MR, van Dieren S, Goslings JC, Juffermans NP. Risk factors for trauma-induced coagulopathy- and transfusion-associated multiple organ failure in severely injured trauma patients. *Front Med (Lausanne)*. 2015; 2: 24. PMID: 25964951. PMCID: PMC4408845. doi: 10.3389/fmed.2015.00024.
8. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008; 109 (4): 723-40. PMID: 18813052. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181863117.
9. Duchesne J, Heaney J, Guidry C, McSwain N Jr, Meade P, Cohen M, Schreiber M, Inaba K, et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multi-institutional analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75: 76-82. PMID: 23778442. doi: 10.1097/TA.0b013e3182987df3.
10. Duke MD, Guidry C, Guice J, Stuke L, Marr AB, Hunt JP, Meade P, McSwain NE Jr, Duchesne JC. Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation: time for adaptation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (3): 674-8. PMID: 22929496. doi: 10.1097/TA.0b013e318265ce1f.
11. Fröhlich M, Lefering R, Probst C, Paffrath T, Schneider MM, Maegele M, Sakka SG, et al. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (4): 921-7. PMID: 24662853. doi: 10.1097/TA.0000000000000199.
12. Gruen RL, Shreiber M, Balogh ZJ, Balogh ZJ, Pitt V, Narayan M, Maier RV. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012; 380: 1099-108. PMID: 22998719. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61224-0.
13. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Vercruysse G, Aziz H, Kulvatunyou N, Wynne J, O'Keeffe T, et al. The conjoint effect of reduced crystalloid administration and decreased damage-control laparotomy in the development of abdominal compartment syndrome. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76: 457-61. PMID: 24398772. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a9ea44.
14. Kalyan JP, Rosbergen M, Pal N, Sargen K, Fletcher SJ, Nunn DL, Clark A, Williams MR, Lewis MP. Randomized clinical trial of fluid and salt restriction compared with a controlled liberal regimen in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2013; 100: 1739-46. PMID: 24227358. PMCID: PMC4312881. doi: 10.1002/bjs.9301.
15. Kasotakis G, Sideris A, Yang Y, de Moya M, Alam H, King DR, Tompkins R, Velmahos G; et al. Aggressive early resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74: 1215-21. PMID: 23609270. PMCID: PMC3984883. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e13.
16. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury*. 2017; 48 (1): 5-12. PMID: 27847192. PMCID: PMC5193008. DOI: 10.1016/j.injury.2016.10.037. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037.
17. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, et al. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0148844. PMID: 26871937. PMCID: PMC4752312. doi: 10.1371/journal.pone.0148844.
18. Rahbar E, Fox EE, del Junco D, Harvin JA, Holcomb JB, Wade CE, Schreiber MA, et al. Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75: S24-S30. PMID: 23778506. PMCID: PMC3744217. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa535.
19. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526-33. PMID: 22797452. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
20. Savage SA, Zarzasur BL, Croce MA, Fabian TC. Redefining massive transfusion when every second counts. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74: 396-400. PMID: 23354230. doi: 10.1097/TA.0b013e31827a3639.
21. Vogel JA, Newgard CD, Holmes JF, Diercks DB, Arens AM, Boatright DH, Bueso A, et al. Validation of the Denver Emergency Department Trauma Organ Failure Score to Predict Post-Injury Multiple Organ Failure. *J Am Coll Surg*. 2016; 222 (1): 73-82. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.010.

22. Yeboah D, Mock C, Karikari P, Agyei-Baffour P, Donkor P, Ebel B. Minimizing Preventable Trauma Deaths in a Limited-Resource Setting: A Test-Case of a Multidisciplinary Panel Review Approach at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana. *World J Surg.* 2014; 38 (7): 1707–12. PMID: 24449414. PMCID: PMC4144336. doi: 10.1007/s00268-014-2452-z.

УДК 616-001.3-005.1-085

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ОБМЕНА КИСЛОРОДА ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ВОСПОЛНЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Криштафор Д. А.

Резюме. Неконтролируемое посттравматическое кровотечение является ведущей причиной смерти у пострадавших с политравмой. Гиперволемиа, возникающая при либеральном типе восполнения кровопотери, приводит к синдрому полиорганной недостаточности.

Цель работы – изучить показатели гемодинамики, кислотно-щелочного состояния крови и обмена кислорода у пострадавших с политравмой в зависимости от типа восполнения кровопотери.

Материалы и методы. Обследовано 90 пострадавших с политравмой, разделенных на 2 группы в зависимости от типа восполнения кровопотери. Изучались показатели центральной и периферической гемодинамики, частота и продолжительность вазопрессорной поддержки, ИВЛ, частота развития пневмоний, показатели кислотно-щелочного и газового состава крови.

Результаты и обсуждение. Систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление восстанавливались до нормы в течение первых 6 часов в обеих группах. При рестриктивном типе восполнения кровопотери продолжительность тахикардии сокращалась на 4 суток, ИВЛ – на 8,7 часа, потребность в вазопрессорной поддержке – на 7 суток. Нормализация кислотно-щелочного и газового состава крови при рестриктивном восполнении кровопотери наступала на 18 часов раньше. Частота осложнений составляла 56,5% при либеральной ИТТ и 36,4% – при рестриктивной, летальность – 8,7% и 4,5% соответственно.

Выводы. Рестриктивный тип восполнения кровопотери ускоряет восстановление показателей центральной и периферической гемодинамики и нормализацию кислотно-щелочного состояния крови и обмена кислорода у пострадавших с политравмой, что уменьшает количество осложнений и летальность.

Ключевые слова: политравма, кровопотеря, либеральная инфузионная терапия, рестриктивная инфузионная терапия, восполнение кровопотери.

UDC 616-001.3-005.1-085

Hemodynamics and Oxygen Metabolism Changes in Different Types of Fluid Resuscitation in Multiple Trauma

Krishtafor D. A.

Abstract. Uncontrolled post-traumatic bleeding is the leading cause of death in multiple trauma patients. Hypervolaemia as a result of liberal fluid resuscitation leads to a multiple organ failure syndrome.

The purpose of the study was to examine the hemodynamics, acid-base balance and oxygen metabolism in multiple trauma patients, depending on the fluid resuscitation type.

Material and methods. 90 patients with multiple trauma were divided into two groups, depending on the fluid resuscitation type (liberal or restrictive). We studied central and peripheral hemodynamics parameters, rate and duration of vasopressor support, ventilation, pneumonia rate, acid-base state and blood gas.

Results and discussion. Systolic, diastolic and mean arterial pressures were restored to normal within the first 6 hours in both groups. In patients with restrictive fluid resuscitation, tachycardia duration was reduced by 4 days, ventilation – by 8.7 hours, need for vasopressor support – for 7 days. Normalization of the acid-base balance and blood gas in restrictive fluid resuscitation group occurred 18 hours earlier. Complications rate was 56.5% in liberal fluid resuscitation and 36.4% in restrictive, lethality – 8.7% and 4.5%, respectively.

Conclusions. Restrictive fluid resuscitation type accelerates normalization of central and peripheral hemodynamics, acid-base balance and oxygen metabolism in multiple trauma patients, which reduces the number of complications and lethality.

Keywords: multiple trauma, bleeding, liberal fluid resuscitation, restrictive fluid resuscitation, bleeding management.

Стаття надійшла 12.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТАН РЕГУЛЮЮЧИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ОБГРУНТУВАННЯМ ПОЕТАПНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет, Україна

vlitvinov2008@gmail.com

Метою роботи було встановити стан регулюючих систем організму за допомогою біохімічних досліджень у хворих на акантолітичну пухирчатку, та розробити методику корекції виявлених порушень на різних етапах глюкокортикостероїдної терапії.

Обстежено 30 хворих на вульгарну пухирчатку (з них 4 чоловіків і 26 жінок) у віці 51–72 роки. Проведений комплекс біохімічних досліджень в чотири етапи: до лікування; на 2–3 тижні прийому ударних доз глюкокортикостероїдів (I етап); через 1,5–2 місяці при зниженні доз гормонів (II етап); через 5–6 місяців, коли дози гормонів були мінімально підтримуючі при відсутності клінічних проявів пухирчатки (III етап). Традиційна терапія включала глюкокортикостероїди, гіпотензивні засоби, препарати проти згортання крові, сечогінні, пробіотики, антибіотики, антимікотики, препарати калія, кальція, антациди, вітаміни, мікроелементи. За даними біохімічних досліджень встановлено статистично достовірне зниження загального білку, зростання рівня глюкози, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, АлАт, АсАт, загального білірубіну, лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, як до лікування, так і на I і II етапі лікування. Ці показники нормалізувались на III етапі лікування, за винятком АлАт, АсАт. Різко зростав на III етапі індекс атерогенності, що є загрозливим симптомом для виникнення тромбозу та емболій. Отримані результати дозволили додатково до традиційної терапії рекомендувати з метою корекції порушень раціональну дієту, прийом статинів, гепатопротекторів, ін'єкції реамберину, АТФ, кокарбоксилази, хлориду натрію.

Проведена терапія 30 хворим на акантолітичну пухирчатку дозволила досягти стійкої ремісії у всіх досліджених, уникнути ускладнень. Запропоновану нами методику поетапної терапії цих хворих рекомендовано впровадити у практику роботи лікарів дерматовенерологів.

Ключові слова: пухирчатка, шкіра, біохімія, лікування, глюкокортикостероїди, ускладнення, етап, висипка.

Вступ. Акантолітична пухирчатка (АП) – це важкий системний дерматоз, з не до кінця з'ясованою етіологією та патогенезом, який складає 0,6 на 100 тис. населення на рік (1% в загальній структурі дерматологічної патології), основною патоморфологічною ознакою якого є акантолізіс [6, 8, 9]. Механізм розвитку дерматозу характеризується аутоагресією проти міжклітинної субстанції, білків десмосом, клітин шиповатого шару епідермісу та багатошарового плоского епітелію слизових оболонок [2, 3, 7].

Використання глюкокортикостероїдів у лікуванні значно знизила смертність хворих на пухирчатку, однак вони мають різнонаправлену побічну дію, яка викликає надниркову недостатність, спричиняє остеопороз, стероїдний діабет, виразку шлунка, піодермію, катаракту, глаукому, міопатію та ін. Дуже негативно впливають гормональні препарати на серцево-судинну систему, ліпідний обмін з розвитком інсультів, інфарктів, які є основною причиною смерті хворих [1, 4, 5]. Тому доцільно розширити пошук нових діагностичних процедур з подальшим призначенням корегуючих препаратів, які б дозволили знизити ризик ускладнень глюкокортикостероїдної терапії та смертності.

Мета роботи: встановити стан регулюючих систем організму за допомогою біохімічних досліджень у хворих на акантолітичну пухирчатку, та розробити методику корекції виявлених порушень на різних етапах глюкокортикостероїдної терапії.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 30 хворих на вульгарну пухирчатку (з них 4 – чоловіків, 26 – жінок) у віці 51–72 роки, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД ЗОР» м. Запоріжжя. Тривалість хвороби до госпіталізації, зі слів пацієнтів, 3 тижні-3 місяці. Діагноз був встановлений на підставі клінічних проявів, перебігу, загальних симптомів, а також знаходження акантолітичних клітин при гістоморфологічних дослідженнях. В період обстеження у хворих були виявлені атеросклероз, стенокардія, серцево-судинна недостатність (8 хворих), порушення функції шлунково-

кишкового тракту (12), гіпертонічна хвороба (6), нервово-психічна патологія (7), варикоз (5).

Дослідження складались з чотирьох етапів: до лікування; на 2–3 тижні прийому максимальних доз глюкокортикостероїдів (I етап); через 1,5–2 місяці перед випискою із стаціонару, коли хворому витілювали оптимальну дозу гормонів (II етап); через 5–6 місяців, коли дози гормонів були мінімальні (0,5–1,5 табл.) при відсутності клінічних проявів пухирчатки (III етап).

Традиційна терапія хворих на акантолітичну пухирчатку ґрунтувалась перш за все в призначенні на першому етапі високих (ударних) доз кортикостероїдних гормонів в дозах від 60 мг до 100 мг на добу преднізолонового еквіваленту (12–20 табл.) за даними віку, статі, ваги, супутньої і перенесеної патології та ін. Після регресу шкірних проявів дозу гормону дуже обережно і поступово знижували, поки не досягали мінімальної підтримуючої ефективної дози, яка забезпечує ремісію захворювання протягом тривалого часу (1–2 табл. на добу). Іноді при доброякісному перебігу хвороби та розвитку повної ремісії можлива відміна гормонів.

Для корекції артеріального тиску і консультації кардіолога призначали мікопрес по 80 мг вранці, і амлодипін по 5 мг ввечері, періодично призначали сечогінні засоби – трифас по 5 мг вранці натще 1 раз на 1–2 тижня, а також атоксіл по 1 т. х 2 рази на добу.

Для профілактики згортальності крові і виникнення емболії тромбоутворення призначали інгібітори агрегації тромбоцитів – Плагіріл-75 мг вранці. Для регуляції мікрофлори кишечника рекомендують пробіотики (ентерожерміна по 1–2 фл. 1 раз на добу). На першому етапі доцільно використовувати антибіотики, антимікотики.

Обов'язково рекомендується прийом препаратів калія, кальція, антацидів, вітамінів, мікроелементів.

На другому етапі недоцільно використовувати антибіотики, антимікотики, антациди, всі інші препарати призначають в декілька занижених дозах.

На третьому етапі, коли проводиться амбулаторна терапія підтримуючими дозами глюкокортикостероїдів, необхідно використовувати амлодипін, сечогінні препарати, вітаміни, калій.

Дослідження проведене відповідно до основних біотичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника досліджень.

У обстежених хворих визначали біохімічні параметри крові за стандартними методиками (білірубін, АлАт, АсАт, лужна фосфатаза, γ-глутамілтранспептидаза, глюкоза, загальний білок.

У всіх хворих визначали рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (визначали за співвідношення тригліцеридів 2, 22 за формулою W.T. Friedewald). Також обчислювали індекс атерогенності (співвідношення ліпопротеїдів високої щільності і дуже низької щільності).

Статистичний аналіз даних здійснювався з використанням пакетів програм Microsoft Excel 2010; Statistica 6,0 (Statsoft Inc., США). Визначали середні значення за кожним з показників (M), їхні відхилення та похибки (m), достовірність різниці значення між даними, що порівнювались (p).

Результати дослідження та їх обговорення.

Як видно з **таблиці**, загальний білок крові до лікування у хворих на акантолітичну пухирчатку був у межах норми. Але після прийому максимальних доз глюкокортикостероїдів на першому етапі статистично достовірно він знижувався, як і на другому етапі лікування, коли проводилась титрація доз глюкокортикостероїдів. Цей факт можна трактувати як показник токсичного ураження печінки внаслідок прийому глюкокортикостероїдних препаратів.

Цей висновок підтверджується нормалізацією рівня загального білку на третьому етапі лікування, коли хворий приймає незначні підтримуючі дози гормонів.

Як видно з **таблиці**, рівень глюкози мав тенденцію до підвищення до лікування і на першому етапі лікування, але у подальшому цей показник нормалізувався на другому і третьому етапах терапії, коли дози стероїдних гормонів значно зменшувались.

Як і глюкоза, до лікування і на першому етапі лікування збільшувався рівень загального холестерину, що було статистично достовірно, але у подальшому його рівень нормалізувався.

Тому збільшення рівня холестерину і глюкози можна пов'язати з токсичним ураженням печінки внаслідок прийому високих доз стероїдних гормонів. Оскільки при зменшенні дози глюкокортикостероїдів ці показники нормалізуються, спеціальної медичної корекції не потребується. Рекомендовано раціональну дієту для нормалізації рівня загального білка, глюкози та загального холестерину у цих хворих на усіх етапах лікування.

Найбільший інтерес викликало вивчення рівня ліпопротеїдів високої щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності, особливо їх співвідношення – індекс атерогенності. Якщо ліпопротеїди високої

Таблиця – Динаміка біохімічних показників крові у хворих на акантолітичну пухирчатку

Показники	Контроль (здорові люди) n = 37	До лікування n = 30	I етап лікування n = 30	II етап лікування n = 28	III етап лікування
Загальний білок, г/л	54,3 ± 0,32	52,6 ± 0,35	42,8 ± 0,4 * **	45,6 ± 0,3*	54,1 ± 0,25
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,4	6,3 ± 0,3 *	6,4 ± 0,2 *	5,8 ± 2,1	5,4 ± 1,1
Загальний холестерин ммоль/л	4,3 ± 0,16	6,8 ± 0,18 *	5,6 ± 0,21 * **	4,8 ± 0,12	4,2 ± 0,11
Тригліцериди, ммоль/л	1,2 ± 0,07	2,4 ± 0,12 *	5,4 ± 0,18 * **	1,3 ± 0,04	1,29 ± 0,03
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,04	1,2 ± 0,06	1,1 ± 0,05	1,6 ± 0,04	1,5 ± 0,03 *
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55 ± 0,03	1,1 ± 0,04 *	2,5 ± 0,08 *	0,59 ± 0,03	0,58 ± 0,02
АлАт, од/л	18,2 ± 0,32	34,4 ± 1,6 *	36,4 ± 1,8 * **	22,8 ± 1,4*	24,2 ± 1,5 *
АсАт, од/л	14,4 ± 1,02	34,4 ± 2,8 *	35,4 ± 2,1 *	32,4 ± 2,2*	25,4 ± 1,1 * **
Індекс атерогенності	2,3	1,1 *	0,45 * **	2,71 * **	2,80 *
Загальний білірубін мкмоль/л	13,7 ± 0,55	25,4 ± 3,4 *	14,8 ± 0,87**	13,6 ± 0,81	13,9 ± 0,9
Лужна фосфатаза од/л	128,1 ± 6,4	224,4±8,1*	129,1±6,5**	131,4±4,5	121,4±5,6
γ-глутамілтранспептідаза, од/л	19,5 ± 1,1	58,6 ± 4,2 *	41,4 ± 3,2 * **	22,4 ± 1,8	21,4 ± 1,6

Примітки: * статистично значима різниця між контролем і у хворих на різних етапах ($p < 0,05$); ** статистично значима різниця показників у хворих на різних етапах лікування ($p < 0,05$) глюкокортикостероїдних препаратів.

щільності суттєво не змінювались протягом всього періоду лікування хворих на пухирчатку, то ліпопротеїди низької щільності статистично значимо збільшувались до лікування і на першому і другому етапі лікування, нормалізуючись лише на третьому етапі, що свідчить про вплив стероїдних гормонів на синтез цих ліпопротеїдів.

Досить своєрідно змінювався індекс атерогенності: до лікування і на першому етапі лікування він був статистично нижче, ніж у здорових, що є позитивним показником. Але на другому і третьому етапі лікування індекс значимо перевищував показники у здорових осіб, що є дуже негативним прогнозом можливості формування атеросклеротичних елементів, а у подальшому – виникнення інфаркту і крововиливу у мозок. Тому в цей період хворим рекомендовано прийом статинів (роксера 10 мг ввечері) та дотримання відповідної дієти.

Як видно з **таблиці**, у хворих на акантолітичну пухирчатку був підвищений рівень тригліцеридів, АсАт, АлАт, що можна розцінювати як показник серйозних порушень обмінних процесів при пухирчатці, порушення функції печінки, що свідчить про системність патологічних змін. На першому етапі лікування, при прийомі хворим ударних доз глюкокортикоїдів, ці показники дещо погіршувались, що пов'язане з негативним впливом високих доз гормонів. На другому і третьому етапах терапії, при значному зниженні доз гормонів, ці показники мали тенденцію до нормалізації, особливо тригліцериди. В той же час АсАт і АлАт залишались значно вище нормальних показників. Тому, на наш погляд, на цих етапах доцільно рекомендувати прийом гепатопротекторів, а також 1 % розчин реамберину внутрішньовенно крапельного, які підсилюють

активацію аеробного гліколізу, знижують рівень пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, ліквідують ендogenous інтоксикацію.

Рівень лужної фосфатази, яка відноситься до групи гідролаз і регулює фосфорно-кальцієвий обмін, був статистично достовірно підвищений до лікування, що при паралельному підвищенні активності АсАт і АлАт свідчить про ураження печінки при акантолітичній пухирчатці. Але при лікуванні дерматозу глюкокортикостероїдами рівень лужної фосфатази нормалізувався на всіх етапах, починаючи з першого, незалежно від доз стероїдних гормонів.

Значний інтерес становило вивчення рівня γ-глутамілтранспептідази – ферменту, який приймає участь в обміні амінокислот. Рівень його різко підвищений до лікування за рахунок порушення обмінних процесів при акантолітичній пухирчатці (**табл.**). У подальшому, по мірі проведення патогенетичної терапії, рівень його знижувався, особливо на другому і третьому етапах лікування. Наш висновок підтверджується збільшенням середніх показників загального білірубину, особливо до лікування. В той же час, як і γ-глутамілтранспептідаза, загальний білірубін мав тенденцію до зниження.

Враховуючи зміни рівня лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептідази та загального білірубину, рекомендовано додатково до традиційної терапії на першому етапі – АТФ в/м'язово через добу, чередуючи з кокарбоксілазою в/м'язово по 3,0 (0,05 кофермента). На другому і третьому етапах лікування раціонально призначати внутрішньовенно крапельно ізотонічний розчин натрію хлориду по 400,0 мл з метою стимуляції функції наднирників, а також дезінтоксикації.

Враховуючи дані, отримані при проведенні клініко-лабораторних біохімічних досліджень, вважаємо доцільним поряд з традиційною терапією впровадити деякі нові науково обґрунтовані адекватні терапевтичні засоби. Призначення їх проводити по показанням в залежності від характеру терапії по прийому різних доз глюкокортикостероїдів і профілактики можливих ускладнень від основних препаратів.

Так, додатково до традиційної терапії на першому етапі рекомендовано раціональну дієту, прийом гепатопротекторів (гепабене), ін'єкції внутрішньовенно крапельно реамберину (400 мг), а кокарбоксілазу – через добу. На другому етапі, крім дієти, прийому гепатопротекторів доповнюємо в'вено крапельно реамберин (по 5–6 ін'єкцій), а також прийом статинів (Роксера 10 мг ввечері). На третьому етапі продовжується прийом статинів та гепатопротекторів.

За результатами наших досліджень, вважаємо недоцільним у хворих на акантолітичну пухирчатку використовувати препарати анаболічних стероїдів, а також седативних та заспокійливих препаратів, антидепресантів.

У процесі лікування необхідний регулярний контроль артеріального тиску, рівня глюкози у крові і сечі, калу на приховану кров, загальний аналіз крові, дослідження сечі, біохімічних показників, функції печінки, ЕКГ або УЗД серця.

Проведена нами терапія 30 хворих на акантолітичну пухирчатку дозволила досягти стійкої ремі-

сії у всіх досліджених, уникнути ускладнень. Подальший догляд за дослідженими пацієнтами проводиться.

Висновки. Проведене чотирьохетапне дослідження ряду біохімічних показників у хворих на акантолітичну пухирчатку на різних етапах лікування дозволило виявити різні рівні і ступені цих порушень, особливо холестерину, АсАт, АлАт, лужної фосфатази, γ-глутамінтранспептидази, індексу атерогенності, які, на наш погляд, залежали як від патогенезу пухирчатки, так і від побічної дії прийому з терапевтичною метою глюкокортикостероїдів, дози яких були різні на трьох етапах терапії.

Отримані дані дозволили обґрунтувати та рекомендувати додатково до традиційної терапії ряд патогенетичних корегуючих препаратів на різних етапах лікування, що дозволило отримати виразний ефект терапії, уникнути рецидивів і впровадити у практику лікарів дерматовенерологів новий підхід до поетапного лікування хворих на акантолітичну пухирчатку.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується більш поглиблене вивчення можливих ускладнень прийому високих доз глюкокортикостероїдів у хворих на різні клінічні форми акантолітичної пухирчатки за допомогою вивчення вегетативних рефлексів, моніторингу артеріального тиску, психоемоційної сфери, і внести у методику комплексного лікування цих хворих деякі нові підходи, а також проаналізувати більш віддалені результати лікування.

References

1. *Dermatovenerologiya*. Pod red VP Fedotova, AD Dyudyna, VY Stepanenko. Dnepropetrovsk; 2011. 652 s. [Russian].
2. Matushevskaya EV. *Ymmunokhymichesky analiz antygenov epydermya y dermy v dyfferentsyalnoy dyagnostyke y otsenke effektivnosti lecheniya bolnykh ystynnoy akantolytycheskoy puzyrchatkoy*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 1996. 46 s. [Russian].
3. Potekhaev NS, Kochergyn NG, Teplyuk NN, y dr. *Terapevticheskaya taktyka pry steroidorezistentnoy vulgarnoy puzyrchatke*. *Ros zhurn kozhn y vener bolezney*. 2003; 2: 11–5. [Russian].
4. *Praktycheskaya dermatologiya*. Uchebnoe posobyе. Pod obshch red prof LA Bolotnoy. Kharkov; 2015. 278 s. [Russian].
5. Roshchenyuk LV, Vlydyka AS, Minenko SV, Varzhayinova TN, Vorontsov VM. *Profilaktyka uskladnen, zumovlenykh pobichnoyu diyeyu kortykosteroyidnoyi terapiyi, u khvorykh na pukhyrchatku*. *Ukr zhurn derm, venerol, kosmetol*. 2014; 4 (55): 56–60. [Ukrainian].
6. Ryzhko VP, Vlydyka AS, Vorontsova VM, y dr. *K probleme ynfuzyonnoy terapiyi v dermatovenerologiyi*. *Ukr zhurn derm, venerol, kosmetol*. 2011; 1 (40): 97–100. [Russian].
7. Suzdaltseva YV, Panteleeva GA, Kopytkova TV. *K voprosu o patogeneze akantolytycheskoy puzyrchatky*. *Suchasni problemy dermatovenerologichnoy i kosmetologichnoy dopomogy v umovakh reformuvannya okhorony zdorov'ya*: Zbir Nauk Prats. *Dodatok do Visnyka KhNU im. VN Karazina. Seriya «Medytsyna»*. 2009; 6: 139–43. [Russian].
8. Torsuev NA, Sheklakov ND, Romanenko VN. *Bullezny dermatozy*. M: Medytsyna, 1979. 296 s. [Russian].
9. Tserandys GS, Fedotov VP, Dyudyun AD, Tumansky VA. *Gystologiya y klynycheskaya kharakterystyka dermatozov*. Dnepropetrovsk-Kharkov-Zaporozhe, 2004. 536 s. [Russian].

УДК 616.527-08-027.31

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ ПО ДАННЫМ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ОБОСНОВАНИЕМ ПОЭТАПНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Литвинов В. А., Федотов В. П.

Резюме. Целью работы было установить состояние регулирующих систем организма с помощью биохимических исследований у больных акантолитической пузырчаткой, разработка методики коррекции выявленных нарушений на различных этапах глюкокортикостероидной терапии.

Обследовано 30 больных вульгарной пузырчаткой (из них 4 мужчин и 26 женщин) в возрасте 51–72 года. Проведен комплекс биохимических исследований в четыре этапа: до лечения; на 2–3 неделе приема ударных доз глюкокортикостероидов (I этап); через 1,5–2 месяца при снижении доз гормонов (II этап); через 5–6 месяцев, после снижения доз гормонов до минимально поддерживающих при отсутствии клинических проявлений пузырчатки (III этап). Традиционная терапия включала глюкокортикостероиды, гипотензивные средства, препараты против свертывания крови, мочегонные, пробиотики, антибиотики, антимикотики, препараты калия, кальция, антациды, витамины, микроэлементы. По данным биохимических исследований установлено статистически достоверное снижение общего белка, рост уровней глюкозы, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, АлАт, АсАт, общего билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, как до лечения, так и на I и II этапе лечения. Эти показатели нормализовались на III этапе лечения, за исключением АлАт, АсАт. Резко повышался на III этапе индекс атерогенности, что является угрожающим симптомом для возникновения тромбоза и эмболий. Полученные результаты позволили дополнительно к традиционной терапии рекомендовать с целью коррекции нарушений рациональную диету, прием статинов, гепатопротекторов, инъекции реамберина, АТФ, кокарбоксилазы, хлорида натрия. Проведенная терапия 30 больным акантолитической пузырчаткой позволила получить стойкую ремиссию у всех исследованных, избежать осложнений. Предложенную методику поэтапной терапии данных больных рекомендовано внедрить в практику работы врачей дерматовенерологов.

Ключевые слова: пузырчатка, кожа, биохимия, лечение, глюкокортикостероиды, осложнения, этап, высыпания.

UDC 616.527-08-027.31

The State of Body Regulatory Systems in Patients with Acantholytic Pemphigus according to Biochemical Studies with Grounding for Step-by-step Pathogenetic Corrective Therapy

Litvinov V. A., Fedotov V. P.

Abstract. The purpose of the work was to establish the state of body regulatory systems with the help of biochemical studies in patients with acantholytic pemphigus and the development of a technique for correcting the revealed disorders at various stages of glucocorticosteroid therapy.

Material and methods. We examined thirty patients with vulgar pemphigus (4 men and 26 women) aged 51–72. A complex of biochemical studies was performed four times: before the treatment, after 2–3 weeks of taking shock doses of glucocorticosteroids (stage I), 1.5–2 months after lowering the doses of hormones (Stage II) and after 5–6 months, when the doses of hormones were minimally supporting in the absence of clinical manifestations of pemphigus (stage III). Traditional therapy included glucocorticosteroids, antihypertensives, anti-clotting drugs, diuretics, probiotics, antibiotics, antimycotics, potassium, calcium, antacids, vitamins, microelements.

Results and discussion. According to biochemical studies there was a statistically significant decrease in the total protein, an increase in glucose levels, triglycerides, low-density lipoproteins, AlAt, AcAt, total bilirubin, alkaline phosphatase, γ -glutamyltranspeptidase, both before treatment and in stages I and II of the treatment. These indicators were normalized at the third stage of treatment with the exception of AlAt, AcAt. The atherogenicity index sharply increased in the third stage, which is a threatening symptom for the onset of thrombosis and embolism.

Conclusions. The received results allowed additionally to traditional therapy to recommend a rational diet for the correction of disorders, taking statins, hepatoprotectors, injections of reamberin, ATP, cocarboxylase, sodium chloride.

The conducted therapy of 30 patients with acantholytic pemphigus allowed to obtain stable remission in all examined, to avoid complications. The proposed method of step-by-step therapy of these patients should be introduced into the practice of dermatovenereologists.

Keywords: pemphigus, skin, biochemistry, treatment, glucocorticosteroids, complications, stage, rashes.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.099
УДК 616.61-002.27:616.155.194

Оринчак М. А., Човганюк О. С., Гаман І. О.,
Гохкаленко М. С., Федунців Л. С.

ПЕРЕБІГ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

ochovganyuk@gmail.com

Мета дослідження – підвищення якості діагностики анемії ниркового походження на основі аналізу стану циркулюючого негемового заліза крові за показниками вільного заліза, трансферину і феритину в плазмі крові у хворих хронічною хворобою нирок різних стадій. Обстежено 79 хворих хронічною хворобою нирок (28 – чоловіки, 51 – жінки) у віці від 33 до 72 років. Залежно від наявності або відсутності анемії хворих розподілили на дві групи: в I групу включено 24 хворих без анемії, в II групу – 55 хворих з анемією. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку. Проведено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, циркулюючого сироваткового заліза, феритину і трансферину в крові, ультразвукове дослідження нирок, визначення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI. Серед обстежених хворих у 58% випадках виявлено хронічну хворобу нирок II–III стадії, у 42% – IV–V стадії. Встановлено, що при анемії, поряд з підвищенням рівнів креатиніну, сечовини і зниження швидкості клубочкової фільтрації, зменшуються рівні гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза, трансферину і відзначається тенденція до зниження феритину. Інтенсивність змін даних показників найбільш виражена у хворих з тяжкою анемією, що підтверджують виявлені кореляційні взаємозв'язки між гемоглобіном, сироватковим залізом і трансферрином.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, анемія, негемове залізо, діагностика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування», № державної реєстрації 0115U000995.

Вступ. У хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) патогенез анемії є складним і багатофакторним. Анемія розвивається вже на ранніх стадіях ХХН і наростає пропорційно до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1, 2, 6]. Тому, анемія відноситься до факторів ризику термінальної стадії ХХН [3, 4, 5, 7].

Гемопоез при ХХН характеризується утворенням нормохромних нормоцитарних еритроцитів, низьким вмістом ретикулоцитів у периферичній крові і гіпоплазією еритроїдних клітин у кістковому мозку [7]. Це виникає внаслідок наступних причин: дефіциту ендogenous еритропоєтину, вкорочення тривалості життя еритроцитів, тромбоцитарної дисфункції, дії уремичних токсинів на еритроцит, зниження рівня заліза через порушення всмоктування у кишечнику, гемодіалітичних крововтрат та втрати фолієвої кислоти [6].

Більшість заліза у складі тканин в нормі знаходиться у формі гемових білків. Негемове залізо включає залізо феритину (гемосидерину), трансферину і невеликий пул заліза у формі низькомолекулярних комплексів із такими лігандами як цитрат, цистеїн [7]. Проте, залишається недостатньо вивчений стан негемового заліза у хворих на ХХН різних стадій, що й обумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження. Підвищення якості діагностики анемії на основі вивчення стану негемового заліза у хворих на ХХН різних стадій.

Матеріал і методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 79 хворих на ХХН II–V стадії (28 – чоловіки; 51 – жінки), віком від 33 до 72 років. У обстежених хворих ХХН розвинулась на тлі гломерулонефриту у 21; пієлонефриту – у 27; діабетичної нефропатії – у 18; гіпертензивної нефропатії – у 9; аномалії розвитку нирок – у 4 випадках. Залежно від наявності чи відсутності анемії хворих розподілено на дві групи. В I групу увійшло 24 хворих без анемії, в II групу – 55 хворих із анемією. Хворих II групи було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня тяжкості анемії: 1 підгрупа – 31 хворий на ХХН II–III із анемією легкого ступеня (гемоглобін 110–90 г/л), 2 підгрупа – 18 хворих на ХХН IV–V з анемією середнього ступеня (гемоглобін 91–70 г/л), 3 підгрупа – 6 хворих на ХХН V із анемією тяжкого ступеня (гемоглобін < 71 г/л). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку.

Для верифікації діагнозу ХХН, окрім загального аналізу крові та сечі, усім хворим проведено УЗД

нирок, визначення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові за загально-прийнятими методами та розраховували ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (мл/хв /1,73 м²) [2].

Рівень заліза, загальну та латентну залізо зв'язуючу здатність сироватки крові оцінювали за показником феритину та трансферину в сироватці крові за загальноприйнятими уніфікованими методами з використанням наборів реактивів ЧНПП «Філіт діагностика» (Україна).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики та t-критерію Стюдента. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

У обстежених хворих діагностовано ХХН II стадії – 11 (13,9%) III стадії – у 35 (44,3%), IV стадії – у 16 (20,3%), V стадії – у 17 (21,5%) випадках. За результатами УЗД нирок в усіх хворих виявлені

структурні зміни в паренхімі або в чашечко-мисковому комплексі.

При оцінці показників функціонального стану нирок (**табл.**) рівень креатиніну в I групі перевищував показник у здорових у 2,6 рази (p < 0,05), у II групі – у 4,0 рази (p < 0,05). Рівень сечовини у хворих I групи виявився достовірно збільшеним у 2,0 рази (p < 0,05), у II групі – у 3,0 рази порівняно зі здоровими (p < 0,05).

У хворих 2 підгрупи рівень креатиніну та сечовини був вищим на 24,35% та 25,23%, у 3 підгрупі – на 44,12% і 43,38% відповідно порівняно з хворими 1 підгрупи (p < 0,05). Показник ШКФ у хворих 1 групи виявився зменшеним майже у 2,0 рази; у 1 підгрупі – у 2,7 рази; у 2 підгрупі – у 5,5 рази, у 3 підгрупі – у 8,0 разів порівняно із здоровими (p < 0,05).

За показниками загального аналізу крові, біохімічного дослідження статусу негемового заліза у 55 (69,6%) обстежених хворих (II група) виявлено анемію різного ступеня тяжкості.

Рівень гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів у I групі істотно не відрізнялись від показників у контролі.

У II групі рівень гемоглобіну і гематокриту виявився зменшеним на 26,19% і 33,33% порівняно з рівнем у контролі (p < 0,05). Кількість еритроцитів теж виявилась зниженою відповідно на 28,98% порівняно з контролем (p < 0,05).

Аналіз статусу заліза у обстежених хворих свідчить про його неоднозначні зміни у хворих обох

Таблиця – Показники загального та біохімічного аналізу крові у хворих на ХХН, М ± m

Показники, одиниці виміру	Контроль (n = 20)	1 група (n = 24)	2 група (n=55) Ступінь тяжкості анемії		
			Легкий (n = 31)	Середній (n = 18)	Тяжкий (n = 6)
Гемоглобін, г/л	127,32 ± 8,51	123,71 ± 7,42 p > 0,05	104,59 ± 11,67 p < 0,05	83,13 ± 5,54 p < 0,05	63,00 ± 8,87 p < 0,05
Гематокрит, л/л	0,42 ± 0,12	0,37 ± 0,03 p > 0,05	0,32 ± 0,03 p > 0,05	0,27 ± 0,02 p < 0,05	0,22 ± 0,01 p < 0,05
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,52 ± 0,49	4,27 ± 0,69 p > 0,05	3,43 ± 0,21 p < 0,05	3,02 ± 0,42 p < 0,05	2,16 ± 0,46 p < 0,05
Сироваткове залізо, ммоль/л	22,36 ± 6,84	17,50 ± 0,71 p > 0,05	11,00 ± 1,41 p < 0,05	10,17 ± 4,34 p < 0,05	9,23 ± 3,54 p < 0,05
Феритин, мкг/л	147,35 ± 38,84	105,0 ± 31,77 p > 0,05	90,00 ± 8,49 p < 0,05	68,83 ± 30,60 p < 0,05	58,50 ± 28,49 p < 0,05
Трансферин, г/л	3,11 ± 0,14	2,55 ± 0,07 p < 0,05	2,28 ± 0,49 p < 0,05	2,23 ± 0,16 p < 0,05	1,50 ± 0,07 p < 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,26 ± 1,18	11,20 ± 5,67 p < 0,05	15,26 ± 5,83 p < 0,05	19,11 ± 7,61 p < 0,05	21,88 ± 6,11 p < 0,05
Креатинін, мкмоль/л	94,02 ± 10,21	242,95 ± 89,96 p < 0,05	392,37 ± 173,68 p < 0,05	487,92 ± 111,63 p < 0,05	565,50 ± 43,27 p < 0,05
ШКФ мл/хв/1,73м ²	115,32 ± 12,42	59,32 ± 15,32 p < 0,05	42,18 ± 9,87 p < 0,05	21,11 ± 4,72 p < 0,05	14,25 ± 2,99 p < 0,05

Примітки: n – кількість обстежених; p – достовірність різниці порівняно з контролем.

груп. Так, рівень сироваткового заліза у хворих I групи знаходився в межах показника здорових ($p < 0,05$). У II групі виявили зниження рівня сироваткового заліза на 47,18% і 32,51% порівняно з рівнем у контролі і рівнем у I групі ($p < 0,05$), відповідно.

Показники трансферину і феритину у I групі істотно не відрізнялися від показників у контролі ($p > 0,05$). У II групі рівень трансферину був зниженим на 31,83% і 16,86% порівняно з рівнем у контролі і рівнем у I групі ($p < 0,05$); показник феритину – зменшений на 35,00% порівняно з контролем та хворими I групи ($p < 0,05$).

Залежно від ступеня тяжкості анемії у хворих II групи рівні сироваткового заліза, трансферину і феритину виявились зниженими у різній мірі. Найнижчі показники були характерними для хворих із тяжким ступенем ХХН та анемії. Так, показник сироваткового заліза у 3 підгрупі мав тенденцію до зниження на 9,24% порівняно з 2 підгрупою ($p < 0,1$) і на 16,09% порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,1$). Рівень трансферину у 3 підгрупі виявився зменшеним відповідно на 32,74% і 34,21% порівняно з 2 та 1 підгрупою ($p < 0,05$).

Аналіз індивідуальних показників дозволив виявити тенденцію до зниження рівня феритину на 15,0% і 35,0% в 3 підгрупі порівняно із 2 та 1 підгрупою відповідно ($p > 0,05$).

З метою оцінки тяжкості перебігу анемії нами проведено вивчення кореляційних взаємозв'язків між показниками гемового і негемового заліза. У хворих II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями гемоглобіну і сироваткового заліза ($r = 0,4751$; $p = 0,0008$) та між рівнями гемоглобіну і трансферину ($r = 0,1819$; $p = 0,0005$). Між рівнями гемоглобіну і феритину виявлено кореляційний взаємозв'язок слабкої сили ($r = 0,1067$; $p = 0,0008$).

Отже, при анемії у хворих на ХХН за умов підвищення рівнів креатиніну, сечовини та зниження ШКФ, зменшуються рівні сироваткового заліза, трансферину та відмічається тенденція до зниження феритину. Такі зміни залежать від ступеня тяжкості анемії та найбільш виражені у хворих із тяжкою анемією, що й підтверджують виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між гемоглобіном та сироватковим залізом і трансфериним у хворих на ХХН.

Висновки. Для хворих на хронічну хворобу нирок характерна залізодефіцитна анемія. Зменшення рівнів сироваткового заліза, трансферину і феритину відмічається уже при хронічній хворобі нирок III стадії. Найнижчі показники негемового заліза характерні для хворих на хронічну хворобу нирок IV–V стадії із анемією тяжкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення динаміки негемового заліза у хворих на анемію та хронічну хворобу нирок під впливом лікування.

References

1. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nadannya medychnoyi dopomogy khvorym na khronichnu khvorobu nyrok V stadiyi, yaki likuyutsya gemodializom. Kyiv, 2016. Available from: http://www.dec.gov.ua/mtd/_per_dializ_dor.htm [Ukrainian].
2. Internet dostupni kalkulyatory dlya rozrakhunku ShKF. Available from: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm>; <http://www.kidney.org/Medical/Info/kidney/basics/calc/kidneyey/fn.html>. [Ukrainian].
3. Klynycheskye praktycheskye rekomendatsyy KDIGO po anemii pry khronicheskoy bolezni pochek 2012. *Nefrologiya y dyaliz*. 2013; 15 (1): 14-53. [Russian].
4. *Proekt nastanova: khronichna khvoroba nyrok, osnovni polozhennya, vyznachennya, diagnostyka, skryning, pidkhody do profilaktyky ta likuvannya*. Robocha grupa Ukrayinskoyi asotsiatsiyi nefrologiv. Kyiv, 2017: 46 s. [Ukrainian].
5. Megid Eln, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365: 331-40. PMID: 15664230. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17789-7.
6. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *Am J Nephrol*. 2002; 13: 1928-36. PMID: 12089390. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000018409.45834.FA>.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-23. PMID: 15758012. DOI: 10.1056/NEJMra041809.

УДК 616.61-002.27:616.155.194

ТЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Орынчак М. А., Човганюк О. С., Гаман І. О., Гохкаленко М. С., Федунцев Л. С.

Резюме. Цель исследования – повышение качества диагностики анемии почечного происхождения на основе анализа состояния циркулирующего негемового железа крови по показателям свободного железа, трансферрина и ферритина в плазме крови у больных хронической болезнью почек разных стадий. Обследовано 79 больных хронической болезнью почек. Больных распределили на две группы: в I группу включено 24 больных без анемии, во II группу – 55 больных с анемией. Контрольную группу составили

20 здоровых лиц. Проведено общий анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек, определение уровня мочевины и креатинина, циркулирующего сывороточного железа, ферритина и трансферрина в сыворотке крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по общепринятой формуле СКД-EPI. Среди обследованных больных у 58% случаев выявлено хроническую болезнь почек II–III стадии, у 42% – IV–V стадии. Установлено, что при анемии, наряду с повышением уровней креатинина, мочевины и снижения скорости клубочковой фильтрации, уменьшаются уровни гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, трансферрина и отмечается тенденция к снижению ферритина. Интенсивность изменений данных показателей наиболее выражена у больных с тяжелой анемией, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи между гемоглобином, сывороточным железом и трансферрином.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, негемовое железо, диагностика.

UDC 616.61-002.27:616.155.194

Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Orynychak M., Chovhaniuk O., Hama I., Hokyhkalenko M., Feduntsiv L.

Abstract. *The purpose of the study was to improve the quality of diagnosis of anemia of renal origin by studying the non-heme iron state in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD).*

Material and methods. The study included 79 patients with CKD (28 – male, 51 – female) aged 33–72. Depending on the presence/absence of anemia patients were divided into two groups. Group I included 24 patients without anemia, group II included 55 patients with anemia. Patients of group II were divided into 3 subgroups depending on the severity of anemia: 31 patients (subgroup 1) – with mild degree of anemia, 18 patients (subgroup 2) – moderate degree, 6 patients (subgroup 3) – severe degree. The control group consisted of 20 healthy people. A complete hematology panel, urine tests, kidney ultrasound, serum urea and creatinine levels, glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI were performed. The serum iron levels, total and latent serum iron ability by ferritin and transferrin levels were measured.

Results and discussion. Among patients with CKD there were 58% of II and III stages, and 42% of CKD of IV–V stages. Anemia of mild degree was revealed in 56% cases; moderate degree of anemia had 33% of patients and 11% had severe degree of anemia. In case of anemia of renal origin serum creatinine and urea levels were increasing, and GFR decreased, serum hemoglobin, hematocrit, iron, transferrin, and ferritin levels also decreased. Intensiveness of this parameters are the most pronounced in patients with severe anemia that was confirmed by exiting positive correlations between hemoglobin and serum iron and transferrin levels.

To assess the severity of anemia we studied the correlation relationships between indicators of heme and non-heme iron. Group II patients revealed a direct correlation between the levels of hemoglobin and serum iron ($r = 0.4751$; $p = 0.0008$) and between levels of hemoglobin and transferrin ($r = 0.1819$; $p = 0.0005$). We found a weak correlation strength ($r = 0.1067$; $p = 0.0008$) between levels of hemoglobin and ferritin.

The anemia in patients with CKD and increased levels of creatinine, urea and GFR decline, reduced levels of serum iron, transferrin marked downward trend ferritin. These changes depend on the severity of anemia and most pronounced in patients with severe anemia, which found direct correlation confirm the relationship between hemoglobin and serum iron and transferrin in patients with CKD.

Conclusions. Iron-deficiency anemia is characteristic for CKD patients. Decreasing serum iron, transferrin and ferritin levels determines severity of anemia degree and CKD current. The lowest non-heme iron levels are typical for patients with CKD of IV-V stages and severe anemia degree.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, non-heme iron, diagnostics.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.103

УДК [616.127-008:616.24-007.272]-078:577.125.083.3

Оспанова Т. С., Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А.,
Пионова Е. Н., Трифонова Н. С., Авдеева Е. В.

ЛИПИДЫ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

energyna1@ukr.net

В статье излагаются результаты исследования показателей липидного спектра, структурно-функционального состояния миокарда, С-реактивного белка у 35 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и коморбидностью с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Обнаружено большое количество достоверных корреляционных связей между липидами и показателями эхокардиограммы, в частности, между диаметром корня аорты и общим холестерином ($R = 0,42$), липопротеидами низкой и очень низкой плотности ($R = 0,364$, $R = 0,415$) соответственно и коэффициентом атерогенности ($R = 0,352$), между толщиной межжелудочковой перегородки и липопротеидами низкой плотности ($R = 0,407$). Имеется определённая стадийность увеличения количества корреляций в зависимости от тяжести хронического обструктивного заболевания лёгких: у пациентов группы В имеются 3 корреляции липидов с диаметром корня аорты: с общим холестерином ($R = 0,625$); с липопротеидами низкой плотности ($R = 0,794$) и с липопротеидами очень низкой плотности ($R = 0,678$). В группе С появляются корреляции с систолическим давлением в легочной артерии: с липопротеидами низкой плотности ($R = 0,668$), высокой плотности ($R = 0,550$) и триглицеридов с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($R = -0,668$). В группе D отмечено наибольшее количество корреляций, причём, появляются связи между липопротеидами очень низкой плотности с конечно-систолическим размером правого желудочка ($R = 0,816$), липопротеидов высокой плотности с конечно-систолическим размером правого предсердия ($R = 0,880$), триглицеридов с конечно-диастолическим размером правого желудочка ($R = -0,696$), липопротеидов низкой плотности с толщиной задней стенки левого желудочка ($R = 0,708$), липопротеидов очень низкой плотности и фракцией выброса левого желудочка ($R = +0,88$), липопротеидов высокой плотности и конечно-диастолического объема левого желудочка ($R = 0,878$). Именно в

этой группе большинство корреляций являются сильными. В группе В корреляции липидов отмечены только с диаметром корня аорты и показателями левого желудочка, в группе С появляется связь липидов с систолическим давлением в легочной артерии, в группе Д – в процесс включаются правые отделы сердца. Коморбидность с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью увеличивает количество корреляций, в том числе и с показателями эхокардиограммы.

Обнаружены корреляции между С-реактивным белком и систолическим давлением в легочной артерии ($R = 0,738$), что отражает системность воспаления при хроническом обструктивном заболевании лёгких, также имеются корреляции между С-реактивным белком и общим холестерином ($R = 0,552$), что может оцениваться как признак участия липидов в хроническом системном воспалении низкой градации. Обнаруженные закономерности (большое количество достоверных корреляций между показателями липидного спектра, С-реактивного белка, структурно-функционального состояния миокарда при хронической обструктивной болезни лёгких, стадийное нарастание количества корреляций по мере прогрессирования болезни и при коморбидности с ишемической болезнью сердца, может отражать синтропию хронической обструктивной болезни лёгких, атеросклероза, сетевые взаимоотношения между хронической бронхиальной обструкцией, атеросклерозом и гипертонической болезнью, где в качестве «узлов» выступают гипоксия, липиды и С-реактивный белок. Исходя из принципов сетевой медицины, обоснованным представляется включение в комплексную терапию хронической обструктивной болезни лёгких, направленную на борьбу с бронхообструкцией, системным воспалением, гипоксией статинов, обладающих многочисленными плейотропными положительными эффектами.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, коморбидность, липиды, эхокардиография, системное воспаление, статины.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії: особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика», № гос. реєстрації 01164004984.

Введение. В настоящее время отмечается быстрое увеличение количества пациентов с устойчивыми сочетаниями различных болезней, которые получили название «коморбидных» [3, 10]. Коморбидность стала основным источником информации для изучения общих механизмов патогенеза различных болезней [19].

Хроническое обструктивное заболевание лёгких (ХОЗЛ), представляет собой классический пример коморбидной болезни, для которой характерно сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ). Причиной коморбидности при ХОЗЛ является хроническое системное воспаление (СВ) низкой градации [12], поражающее различные органы – мишени. Высказывается мнение, что дальнейшие исследования генетики ХОЗЛ будут использовать сетевые подходы к интеграции нескольких генотипов для углублённого изучения патогенеза болезни [10, 16] и разрешения проблемы синтропии и коморбидности.

ХОЗЛ является одной из актуальных проблем современной медицины в связи с распространённостью болезни, удвоением показателей заболеваемости, инвалидности и смертности каждые 10 лет, большими затратами на лечение, снижением качества жизни пациентов. ВОЗ относит ХОЗЛ к болезням с высоким уровнем социального бремени. Несмотря на лавинообразно возрастающее количество исследований ХОЗЛ, в том числе многоцентровых рандомизированных, ВОЗ прогнозирует, что к 2020 году ХОЗЛ займёт третье место среди причин смертности населения. Всё вышесказанное подчёркивает актуальность изучения проблем патогенеза, коморбидности, синтропии, диагностики, лечения ХОЗЛ.

Цель исследования: изучить особенности взаимосвязей липидного спектра и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) при ХОЗЛ в условиях коморбидности с ИБС, ГБ.

Объект и методы исследования. Обследовано 35 больных ХОЗЛ с коморбидной патологией, 57,14% мужчин и 42,86% женщин, возраст обследованных колебался от 42 до 82 лет, средний возраст составил 57,0 [54,0–67,0], продолжительность заболевания 10,02 [5,0–15,0] лет. У 23 пациентов отмечена коморбидность с ИБС и ГБ, у 11 больных констатирован сахарный диабет (СД) типа 2, у 8 – ИБС (кардиосклероз, стабильная стенокардия), у

4-х – ГБ II ст. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями, изложенными в докладе рабочей группы GOLD 2014. При этом учитывались жалобы, анамнез, наличие внешних факторов риска (профессиональные вредности, курение), результаты общеклинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. Пациенты обследованы в стадии обострения болезни. Функция внешнего дыхания изучалась с помощью компьютерного спирографа. Исследование структурно-функционального состояния сердца осуществлялось с помощью ЭхоКГ по стандартной методике с использованием аппарата для трансторакального ультразвукового исследования сердца W Philips HDI-II.

Согласно классификации GOLD 2014, пациенты разделены на 3 группы: группа В (12 пациентов), группа С – (14 пациентов), группа D – (9 пациентов). Относительный вес коморбидной патологии в каждой группе составил: в группе В у 8,33% сопутствующая патология не обнаружена, у 16,6% констатирована ГБ, у 16,6% ИБС, у 58,33% ГБ и ИБС (у 3 – постинфарктный кардиосклероз). В группе С сопутствующая патология не обнаружена у 21,3% пациентов, у 28,7% диагностирована ИБС, и у 50% – ГБ и ИБС; в группе D у всех пациентов имелась коморбидная патология: у 22,22% ИБС и у 77,78% ГБ и ИБС.

Пациенты обследованы согласно общепринятым протоколам. При создании дизайна исследования мы руководствовались принципом интегративности: исследованы 32 показателя гомеостаза, 9 из которых изучены в процессе лечения (SpO_2 , $OFB1$, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, обратимость бронхальной обструкции в пробе с бронходилататором, результаты анкетирования САТ и мМДР). В данной статье приводятся результаты анализа показателей липидного спектра (общий холестерин сыворотки крови (ОХС); триглицериды (ТГ); липопротеины высокой плотности (ЛПВП); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП); коэффициент атерогенности (КА)) и их корреляции с показателями ЭхоКГ, уровнем С-реактивного белка (СРБ) в крови как показателем СВ.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Статистическая обработка результатов обследования осуществлена с помощью пакета Statistica 10с использованием непараметрических методов, данные выражены медианой Me с межквартильным диапазоном (Me [25%–75%] (LQ–UQ), если не указано другое. Зависимость между переменными оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследований и их обсуждение.

В целом по группе обследованных пациентов, страдающих ХОЗЛ, показатели липидного спектра составили: ОХС 6,2 [4,8–6,45] ммоль/л; ЛПВП 1,26 [1,12–1,37]; ТГ 2,76 [1,47–3,22] ммоль/л; ЛПНП 3,7 [3,0–4,22] ммоль/л; ЛПОНП 1,1 [0,48–1,13] ммоль/л, КА 3,47 [2,86–4,50]

Структурно-функциональные характеристики миокарда у больных ХОЗЛ оказались следующими: конечный диастолический объём левого желудочка (КДО ЛЖ) составил 16,9 [13,8–19,5] мл, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 5,845 [4,8–6,2] см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 1,3 [1,2–1,4] см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,3 [1,0–1,4] см; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 86 [76–96], фракция выброса (ФВ) – 64,0 [58–65]%, учитывался размер диаметра корня аорты (ДКА). Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) составило 32 [26,00–38,00] мм.рт.ст., конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ) – 2,90 [2,4–2,96] см; конечный систолический диаметр правого предсердия (КСД ПП) – 3,9 [3,4–4,3] см. Согласно Рекомендациям рабочей группы Европейской ассоциации по визуализации сердечно-сосудистой системы, Американского общества ЭхоКГ [9], повышение СДЛА более пороговой величины (25 мм рт. ст.) свидетельствует о лёгочной гипертензии.

Анализ достоверных корреляций с показателями липидного спектра в целом по группе обследованных больных с ХОЗЛ выявил умеренную положительную связь между ОХС и СРБ ($R = 0,552$), что свидетельствует об участии липидов в развитии СВ. Достоверные корреляции обнаружены между показателями липидного спектра с показателями ЭхоКГ: между ТГ и КДО ЛЖ ($R = -0,347$), между ОХС и ДКА умеренная ($R = 0,482$), между ЛПНП и ТМЖП ($R = -0,407$), ЛПНП, ЛПОНП, КА и ДКА: соответственно коэффициенты корреляции составляют ($R = 0,364$), ($R = 0,415$), ($R = 0,356$). В целом по всей группе пациентов обнаружено 7 позитивных корреляций с показателями структурно-функционального состояния сердца, из них 4 – с ДКА (с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, КА), 1 – ТГ с КДО ЛЖ, 2 с ТЗСЛЖ и ТМЖП с ЛПНП и ЛПОНП, а также СРБ с СДЛА ($R = 0,738$). В группе В выявле-

ны 3 позитивных достоверных корреляции ДКА с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП. В группе С появляются 2 корреляции с СДЛА – позитивная с ЛПНП и негативная с ЛПВП, а также негативная связь ТГ и КДО ЛЖ. В группе D количество корреляций возрастает до 6: появляются корреляции ЛПНП с КСД ПП и с КДР ПЖ; с параметрами ЛЖ (КДР ЛЖ с ТГ; ТЗСЛЖ с ЛПНП; КДО ЛЖ с ЛПВП (негативная).

Анализ корреляций липидов и показателей структурно-функционального состояния миокарда в зависимости от коморбидности показал следующее: анализ ЭхоКГ свидетельствует о ремоделировании как правого желудочка (ПЖ), так и левого (ЛЖ), более выраженные при наличии коморбидности. Изменение лёгочного кровотока приводит к повышению СДЛА, нагрузки на правые отделы сердца, нарастанию структурно-функциональных изменений показателей правых отделов сердца (более выраженные при коморбидности).

В группе В обнаружены позитивные корреляции ОХС, ЛПНП, ЛПОНП с ДКА (R составляет соответственно 0,625; 0,794; 0,678), позитивные корреляции ЛПВП с индексом массы тела (ИМТ) и с объёмом талии пациентов (R соответственно 0,687 и 0,583) и отрицательные корреляции ЛПВП и КА с обратимостью бронхиальной обструкции при пробе с сальбутамолом (R соответственно $-0,620$ и $-0,623$). В группе С появляется высокая положительная корреляция ОХС и ЛПНП с СРБ ($R = 0,802$ и 0,946 соответственно), что свидетельствует о нарастании участия липидов в СВ процессе при ХОЗЛ. Имеются положительные корреляции между ОХС, ТГ и SpO_2 ($R = 0,569$ и 0,642 соответственно). Отмечена позитивная корреляция ТГ и индексом Тиффно ($R = 0,562$), ОХС и СКФ ($R = 0,6182$), негативные корреляции между ТГ и ДКА ($R = -0,535$), положительные корреляции между ОХС, ЛПОНП и ДКА ($R =$ соответственно 0,570 и 0,547). Появляются в этой группе корреляции липидов и СДЛА: между ЛПВП и СДЛА ($R = -0,550$), между ЛПНП и СДЛА ($R = 0,668$).

В группе D отмечены положительные корреляции ЛПВП и SpO_2 ($=0,680$), ТГ и IgE ($=0,716$), отрицательные ОХС и ФЖЕЛ ($=-0,704$), положительные ЛПНП и ТЗСЛЖ ($=0,708$), ЛПОНП и ПЖ ($=0,8166$). Выявлены корреляции ТГ и КДР ЛЖ ($R = -0,696$), ЛПВП и КДО ЛЖ ($=-0,878$).

Анализ корреляционных связей в группе больных без коморбидности с ИБС (4 корреляции) выявил положительные корреляции ЛПВП с SpO_2 и с обратимостью бронхиальной обструкции в пробе с сальбутамолом ($R = 0,939$ и 0,924 соответственно), положительные корреляции ЛПНП с ДКА ($R = 0,85$) и отрицательные с КДР ЛЖ ($R = -0,828$).

Количество корреляционных достоверных связей увеличивается при коморбидности с ИБС

(6 корреляцій): появляются корреляции ОХС с СРБ, что свидетельствует об участии липидов в СВ, ОХС и ЛПОНП с ДКА ($R = 0,427$ и $0,452$ соответственно), ЛПНП с ТМЖП ($R = 0,384$), положительные корреляции ОХС с индексом Тиффно ($R = 0,393$) и ЛПОНП с ФВ ($R = 0,370$).

В группе больных ХОЗЛ без ГБ выявлено 6 достоверных корреляций различных показателей с липидами: положительные корреляции ОХС с СРБ, IgE ($R = 0,750$; $0,698$ соответственно). Имеется отрицательная корреляция ЛПОНП и SpO_2 ($R = -0,654$), отрицательная связь ЛПВП и КДО ЛЖ ($R = -0,679$), положительная корреляция ТГ и ФВ ($R = 0,658$), а также ТГ и КДР ЛЖ ($R = 0,697$).

При коморбидности ХОЗЛ и ГБ общее количество корреляций увеличивается (8). Исчезает связь ОХС с СРБ, IgE, появляется зависимость между ЛПВП и объёмом талии ($R = 0,417$), ЛПОНП и HbA_{1C} ($R = 0,499$); ЛПВП и СКФ ($R = 0,569$), ОХС и индексом Тиффно ($R = 0,422$). 4 корреляции выявлено между показателями липидного спектра и ЭхоКГ: ОХС и ДКА ($R = 0,506$), ЛПНП и ТМЖП, ДКА и КСД ПП ($R = 0,445$; $0,438$; $0,535$ соответственно).

Таким образом, липиды при ХОЗЛ образуют большое количество корреляционных связей с различными показателями гомеостаза: СРБ, индексом Тиффно, обратимостью бронхиальной обструкции, SpO_2 , IgE, с 9 показателями структурно-функционального состояния миокарда. Всего выявлено 75 коррелятивных связей липидов: в целом по группе обследованных пациентов с ХОЗЛ 14 связей, в группе В – 13, в группе С – 13, в группе Д – 15 у пациентов коморбидных по ИБС – 8, без ИБС – 4, в группе с ГБ – 9 связей и без ГБ также 9. В группе ХОЗЛ в целом нет корреляций с ЛПВП, все связи отмечены с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, КА, всего 1 связь для ТГ. 13 связей отмечены с показателями ЭхоКГ. Нарастание тяжести ХОЗЛ и коморбидность с ГБ, ИБС увеличивают количество корреляций. Важно отметить тесные корреляционные связи показателей липидного спектра с показателями структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ. В целом корреляции были вполне ожидаемые и свидетельствуют о влиянии липидов на процессы ремоделирования ПЖ, ПП, аорты и ЛЖ, а также на развитие лёгочной гипертензии. Парадоксальные связи отмечены в группе ХОЗЛ в целом между ЛПОНП и ТЗСЛЖ ($R = -0,400$), в группе С между ТГ и КДО ($R = -0,535$), в группе Д между ЛПВП и ПП ($R = 0,88$), между ЛПОНП и ФВ ($R = 0,88$). Эта парадоксальная корреляция, значительно менее выраженная, отмечается в группе с ИБС ($R = 0,370$). Парадоксальные корреляции липидов и показателей ЭхоКГ

отмечены у пациентов без ГБ: ТГ и КДР ($R = 0,694$), ТГ и ФВ ($R = 0,658$).

Стадийность увеличения количества корреляций по мере нарастания тяжести ХОЗЛ и коморбидности с ИБС может свидетельствовать о развитии процессов адаптации и дезадаптации к гипоксии как основной причине развития хронического СВ.

В последние годы отмечается нарастание интереса к исследованиям структурно – функциональных нарушений миокарда с помощью ЭхоКГ при ХОЗЛ и коморбидности с ГБ, ИБС, а также ранней диагностики сердечной недостаточности, диастолической дисфункции обоих желудочков с помощью ЭхоКГ [2, 6, 7, 13, 14].

Полученные нами данные свидетельствуют об определённой стадийности выраженности взаимосвязей липидов и ЭхоКГ-показателей структурно-функционального состояния миокарда при ХОЗЛ: в целом по группе обнаружены только корреляции со структурно-функциональными показателями ЛЖ, в группе С – корреляции с СДЛА, в группе Д имеются корреляции с КСД ПП, КДР ПЖ и показателями ЛЖ. Выявлена также зависимость взаимосвязей от коморбидности: у пациентов без ИБС отмечены 2 корреляции, при ИБС – 4; при ГБ выявлены 4 корреляции, без ГБ – 3. По-видимому, эти тенденции свидетельствуют о процессах адаптации организма к гипоксии, возникающей и прогрессирующей при ХОЗЛ.

Увеличение корреляций при т.н. коморбидности может быть следствием синтропии между ХОЗЛ, ГБ и атеросклеротическими процессами. ГБ при ХОЗЛ рассматривается как пульмогенная, она развивается через несколько лет существования ХОЗЛ, патогенетической основой ГБ является гипоксия. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы, аналогичное таковому при ГБ, наблюдается до клинической манифестации ГБ. Подчёркивается, что даже незначительное повышение АД при ХОЗЛ является высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поражения органов-мишеней [1]. Обнаружено снижение АД при разрешении бронхиальной обструкции, даже в условиях лечения глюкокортикоидами и бета-адренергическими агонистами. По-видимому, фокальный атеросклероз, приводящий к безболевым ишемиям миокарда при ХОЗЛ, также во многом является следствием гипоксемии, ХСВ низкой грации, которое ускоряет прогрессирование атеросклероза [4].

Поиски синтропных генов при этих коморбидных состояниях, уже обнаруженные гены – кандидаты позволяют предположить, что ГБ и атеросклероз при ИБС у пациентов с ХОЗЛ являются проявлением сетевых связей между липидным

обменом, хроническим СВ и сердечно-сосудистой системой. Эти процессы могут рассматриваться в рамках единой болезни, объединяющей феном и геном в «diseasome» [15].

Такой подход позволяет осуществлять поиск препаратов, воздействующих на метаболические «узлы» сети как мишени на клеточном и молекулярном уровнях, что поможет воспрепятствовать полипрагмазии, неизбежной при коморбидности. В качестве таких препаратов при ХОЗЛ обсуждаются статины, плейотропное действие которых доказано многочисленными исследованиями [5, 18].

Выводы

1. Между показателями липидного спектра и показателями структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, а также при коморбидности с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца имеется значительное количество разнообразных корреляционных связей.
2. Количество корреляций нарастает по мере прогрессирования тяжести течения хронического обструктивного заболевания легких: в целом по группе обследованных и в группе В имеются связи липидов с показателями ремоделирования только левого желудочка, в группе С появляются корреляции с систолическим давлением в легочной артерии, в группе D имеются корреляционные связи с показателями ремоделирования правого предсердия и правого желудочка, а также с показателями ремоделирования левого желудочка.
3. Присоединение гипертонической болезни и ишемической болезни сердца также сопровождается увеличением количества корреляций: при ишемической болезни сердца таких связей 6, без нее – 4, при гипертонической болезни корреляций 8, без нее – 6, что может служить доказательством общности патогенетических механизмов при хроническом обструктивном заболевании легких и коморбидных с ним болезней.
4. Количество корреляций с показателями эхокардиограммы при ишемической болезни сердца 4, без – 2, при гипертонической болезни – 4, без нее – 3. Выявленные корреляции отражают связь между липидами, С-реактивным белком и ремоделированием миокарда при хроническом обструктивном заболевании легких.
5. Корреляционный анализ полученных данных позволяет предположить, что полученные данные отражают взаимодействия различных узлов сети дизисома и могут оцениваться как признаки синтропии хронического обструктивного заболевания легких, гипертонической болезни и атеросклероза.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется продолжение исследований хронического обструктивного заболевания легких для решения проблем синтропии и коморбидности (проведение генетических исследований), с позиций сетевой терапии изучить результаты влияния статинов на его течение, исходы, оценить влияние метаболического синдрома на хроническое обструктивное заболевание легких с позиций коморбидности (синтропии).

References

1. Akramova EG. *Kompleksnoe ultrazvukovoe y funktsionalnoe issledovaniye serdechno-sosudystoy systemy pry khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni lyogkykh*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2014. 38 s. [Russian].
2. Belevskaya A.A., Dadacheva ZKh., Saydova MA, y dr. *Vozmozhnosty EkhoKG v dyagnostyke lyogochnoy gypertenzyi y otsenke remodelirovaniya serdtsa. Lechebnoe delo*. 2015; 1: 111-21. [Russian].
3. Vertkyn AP, Rumyantsev MA, Skotnykov AS. *Komorbydnost. Klyn med*. 2012; 10: 4-11. [Russian].
4. Gaynutdynova VV, Bakirov AB, Kalyullina DKH, Gymaeva ZF. *Sochetaniye KhOBL s serdechno-sosudystymy zabolevaniyamy: osobennosti klynicheskogo techeniya. FVD y strukturno-funktsionalnoe sostoyaniye serdtsa. Medytyna truda y ekologyya cheloveka*. 2016; 1: 51-61. [Russian].
5. Gerasymova EB, Bazdyrev ED, Smakotyna SA, y dr. *Effektivnost gypolypidemycheskoy terapiyy u patsyentov s KhOBL. Medytyna y obrazovaniye v Sybyry*. 2014; 2. Available from: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1304 [Russian].
6. Kapustnyk VA, Arkhyapkyna OA. *Strukturno-funktsionalnoe sostoyaniye myokarda u patsyentov s gypertonycheskoy boleznyu y KhOZL. Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2016; 1: 21-6. [Russian].
7. Kozlov EV. *Strukturno-funktsionalnye yzmeneniya serdechno-sosudystoy systemy u patsyentov, stradayushchykh arterialnoy gypertenzyey v sochetaniy s KhOBL. Sybyrskoe medytynskoe obozreniye*. 2016; 3: 56-62. [Russian].
8. Mamaeva MG, Demko YV, Kraposhyna AYU, Solovyova YA. *Osobennosti remodelirovaniya levykh y pravyykh otdelov serdtsa u bolnykh KhOBL, komorbydnykh s YBS. Sovremennyye problemy nauky y obrazovaniya*. 2016; 6. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25512> [Russian].
9. Rekomendatsyy rabochey gruppy Evropeyskoy assotsyatsyy po vyzvalyatsyy serdechno-sosudystoy systemy, Amerykanskogo obshchestva EkhoKS y proyzvoditeley oborudovaniya po standartyzatsyy yzobrazhenyy deformatsyy s yspolzovaniyem metodyki dvumernoy spekl-trekynga EkhoKS. *Sertse i sudyny*. 2015; 3: 37-48. [Russian].
10. Feshchenko Yul, Chaykovskyy YuB, Ostrovskyy MM, Deltsova OI, Gerashchenko SBb ta in. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: novi vidtinky problemy: monografiya*. Ivano-Frankivsk: SIMYK; 2016. 397 s. [Ukrainian].

11. Shyrynskyi VS, Shyrynskyi YV. Komorbydnye zabolevaniya - aktualnaya problema klinicheskoy medytyny. Sybyrsky medytynsky zhurnal. 2014; 29 (1): 7-12. [Russian].
12. Barnes PG, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 454-75.
13. D'Andrea A, Naeije R, Grünig E, Caso P, D'Alto M, Di Palma E, Nunziata L, et al. Echocardiography of the pulmonary circulation and right ventricular function. *Chest.* 2014; 5 (145): 1071-8. PMID: 24306729. DOI: 10.1378/chest.12-3079.
14. Freixa X, Portillo K, Pare C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Roca J, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Resp J.* 2013; 41 (4): 784-91. PMID: 23018914. DOI: 10.1183/09031936.00222511
15. Goh RI, Choi IG. Exploring the human disease network. *Briefings in functional genomics.* 2012; 11 (Issue 6): 533-42. <https://doi.org/10.1093/bfpg/els032>.
16. Hobbs BD, Hersh CP. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 452 (2): 276-86. PMID: 25078622. PMCID: PMC4172635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.086
17. Lamontagne M, Timens W, Hao K, Bossé Y, Laviolette M, Steiling K, Campbell JD, et al. Genetic regulation of gene expression in the lung identifies CST3 and CD22 as potential genes for airflow obstruction. *Thorax.* 2014; 69 (11): 997-1004. PMID: 25182044. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205630.
18. Lachoussé L, Loth D, Joos G, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, Stricker BH. Statins, systemic inflammation, and risk of death of COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 212-7. PMID: 23142156. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.10.008.
19. Marx P, Antal P, Bolgar B, Bagdy G, Deakin B, Juhasz G. Comorbidities in the diseaseome are more apparent than real: what Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. *PLoS Comput Biol.* 2017; 13 (6): e1005487. PMID: 28644851. PMCID: PMC5507322. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005487.

УДК [616.127-008:616.24-007.272]-078:577.125.083.3

ЛІПІДИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Оспанова Т. С., Семидоцька Ж. Д., Чернякова І. О., Піонова О. М.,
Трифоновна Н. С., Авдєєва О. В.

Резюме. У статті викладаються результати дослідження показників ліпідного спектра, структурно-функціонального стану міокарда за даними ехокардіографії, рівня С-реактивного протеїну у 35 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, коморбідним з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою. Виявлено велику кількість достовірних кореляційних зв'язків між ліпідами, С-реактивним протеїном і показниками ехокардіограми, зокрема між діаметром корня аорти і загальним холестерином ($R = 0,42$), ліпопротеїдами низької щільності ($R = 0,364$), ліпопротеїдами дуже низької щільності ($R = 0,415$) і коефіцієнтом атерогенності ($R = 0,352$), між товщиною міжшлуночкової перетинки і ліпопротеїдами низької щільності ($R = 0,407$).

Відмічено певну стадійність між зростанням кількості кореляцій і тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень: у пацієнтів групи В знайдено 3 кореляції ліпідів із діаметром корня аорти: зі загальним холестерином ($R = 0,625$), зі ліпопротеїдами низької та дуже низької щільності ($R = 0,794$, $R = 0,678$). У групі С з'являються дві кореляції із систолічним тиском в легеневій артерії: із ліпопротеїдами низької щільності ($R = 0,668$), високої щільності ($R = 0,550$), тригліцеридів із кінцевим діастолічним об'ємом лівого шлуночка ($R = -0,668$). У групі D відмічено найбільшу кількість кореляцій з усіх груп і всі сильні. У цій групі з'являються кореляції між ліпопротеїдами дуже низької щільності з правим шлуночком ($R = 0,816$), ліпопротеїдами високої щільності з правим передсердям ($R = 0,880$), є кореляції між ліпопротеїдами низької щільності та товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($R = 0,708$), ліпопротеїдами високої щільності та кінцевим діастолічним об'ємом лівого шлуночка ($R = 0,878$), тригліцеридами та кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка ($R = -0,696$), ліпопротеїдами дуже низької щільності та фракцією викиду лівого шлуночка ($R = 0,88$). Коморбідність із ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою збільшує кількість кореляцій, у тому числі з показниками ехокардіограми.

Виявлено також кореляції між С-реактивним протеїном і систолічним тиском в легеневій артерії ($R = 0,552$), що віддзеркалює системне запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень, можливо, ураження ендотелію легеневої артерії, є кореляція між С-реактивним протеїном і загальним холестерином, яка може свідчити про участь ліпідів у системному запаленні низької градації. Знайдені закономірності (велика кількість достовірних кореляцій між показниками ліпідного спектра, С-реактивного протеїну, ехокардіографії при хронічному обструктивному захворюванні легень із коморбідністю, стадійне зростання кількості і сили кореляцій при прогресуванні хвороби), можуть свідчити про синтропію хронічного обструктивного захворювання легень, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, а також про наявність

мережових взаємовідносин між хронічною бронхіальною обструкцією, атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, де в якості «вузлів, hub» виступають прогресуюча гіпоксія, ліпіди, С-реактивний протеїн. Виходячи з принципів мережевої медицини, уявляється обґрунтованим включати до комплексної терапії хронічного обструктивного захворювання легень, скерованої на боротьбу з бронхообструкцією, системним запаленням, гіпоксією статинів, які володіють багатьма позитивними плейотропними ефектами.

Ключові слова: хронічне обструктивне запалення легень, коморбідність, ліпіди, системне запалення, ехокардіографія, статини.

UDC [616.127-008:616.24-007.272]-078:577.125.083.3

Lipids and myocardium structural-functional state in chronic obstructive pulmonary disease

Ospanova T. S., Semidotskaya Z. D., Chernyakova I. O., Pionova O. M., Tryfonova N. S., Avdeyeva O. V.

Abstract. The achievements of modern network science in the field of molecular biology, genome, and molecular genetics made it possible to study the causes of comorbidity on the organism, molecular, genetic levels, and to show the importance of cellular networks between these components. Using these advances has led to the isolation of a particular group synthropic diseases. Chronic obstructive pulmonary disease is a classic example of a comorbid disease characterized by a combination with coronary artery disease, arterial hypertension. This causes the actuality of studying the problems of pathogenesis, comorbidity, synthropy of chronic obstructive pulmonary disease.

The purpose of the study was to investigate the features of the lipid spectrum and echocardiography parameters interrelationships in chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease, arterial hypertension.

Material and methods. 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid pathology (57.14% male, 42.86% female) were examined. The average age was 57.0, the middle duration of the disease was 10.02 [5,0–15,0] years. Patients were divided into 3 groups: group B (12 patients), group C (14 patients), group D (9 patients).

Results and discussion. We found 7 positive correlations with the parameters of the heart structural-functional state. Analysis of echocardiography indices revealed changes in the parameters of both the right and the left ventricle, more pronounced in the presence of comorbidity. The change in pulmonary blood flow leads to the pressure increase in the pulmonary artery, a load on the right heart, an increase in structural and functional changes in the right heart (more pronounced for comorbidity). The peculiarity of group D was a large number of correlations. With the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension, the total number of correlations remains. 5 correlations were revealed between the lipid spectrum and echocardiogram: total cholesterol and aortic diameter ($R = 0.506$), low-density lipoproteins and interventricular septum thickness, aortic root diameter, right atrium ($R = 0.445, 0.438, \text{ and } 0.535$, respectively).

Conclusions: There is a significant number of various correlation links between the parameters of the lipid spectrum and the parameters of the myocardium structural-functional state. The number of correlations increases with the progression of the severity of chronic obstructive pulmonary disease. The connection of arterial hypertension and coronary artery disease is also accompanied by an increase in the number of correlations and their nature: in coronary artery disease, there are 6 such links, without it – 4; with arterial hypertension there are 8 correlations, without it there are only 6.

The revealed correlations reflect the relationship between lipids and myocardial remodeling in chronic obstructive pulmonary disease.

Correlation analysis suggests that the obtained data reflect the interactions of various nodes of the disease network and can be evaluated as signs of the synthropy of chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and atherosclerosis.

Keywords: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, echocardiography, synthropy.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.110

УДК 616.127-05.4-056.257-078:577.115.088.6:57.083.3

Пасієшвілі Л. М., Іванова К. В.

МЕТАБОЛІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВАРІАЦІЙ РІВНЮ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 21 ПРИ ПОЄДНАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

dr.kvivanova@gmail.com

Метою дослідження було визначити динаміку фактору росту фібробластів 21 (ФРФ21) у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від індексу маси тіла, а також оцінити наявність і характер зв'язку ФРФ21 з показниками ліпідного обміну. Обстежено 98 осіб на ішемічну хворобу серця, яких було поділено на чотири групи в залежності від індексу маси тіла. До групи контролю увійшло 20 практично здорових осіб. Усі групи обстежених були репрезентативні за віком та статтю. Для ліпідного спектру крові пацієнтів на ішемічну хворобу серця було характерним підвищення атерогенних класів ліпопротеїдів на тлі коливання вмісту ФРФ21. Так, у осіб на ішемічну хворобу серця та при її поєднанні з надлишковою вагою та ожирінням 1 ст. відбувалося вірогідне збільшення вмісту фактору росту фібробластів 21, що було розцінено як наслідок активного синтезу даного гормону клітинами печінки та жирової тканини. При наявності ожиріння 2 ст. на тлі гіперліпідемії реєстрували нормальні показники ФРФ21, що, на нашу думку, було результатом розвитку жирової дистрофії печінки і, як наслідок, зменшення «печінкового» синтезу означеного гормону.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, фактор росту фібробластів 21.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0116U004987.

Вступ. За даними офіційної статистики ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед патологій серцево-судинної системи та реєструється приблизно у 24% населення у віці 30–69 років [1]. Розповсюдженість ІХС в Україні серед людей працездатного віку дорівнює 13,2% та не набагато відрізняється від результатів Євро-

пейської статистики [2]. І хоча за останні десятиріччя сучасне наукове суспільство досягло значного прогресу в діагностиці та лікуванні ішемічної хвороби серця, великий відсоток серцево-судинних захворювань діагностується зазвичай лише після серцево-судинної події, наслідком якої є незворотні органічні зміни життєво важливих органів [3].

Зростаючою проблемою у всьому світі продовжує залишатися ожиріння. Існують основні наслідки для здоров'я, пов'язані з ожирінням, включаючи його зв'язок з гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та дисліпідемією. За даними ВООЗ підвищений індекс маси тіла (ІМТ) є основним фактором розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарду та інсульт [4].

Для діагностики ішемічної хвороби серця актуальним є проведення не тільки стандартних діагностичних тестів, але пошук єдиного метаболічного регулятора, здатного впливати в тій, чи іншій мірі на патогенез атеросклерозу. У зазначеному ключі зацікавленість дослідників привертає фактор росту фібробластів 21 (ФРФ21), роль якого в метаболізмі всебічно вивчається в останні десятиріччя [5]. ФРФ 21 – це гормоноподібний член сімейства ФРФ, який контролює метаболічні мультиорганні перехресні процеси, що посилюють витрату енергії за рахунок обміну глюкози та ліпідів [6]. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що ФРФ21 знижує глікемію та ліпідемію у гризунів з ожирінням та діабетом 2 типу. Окрім ефектів покращення чутливості до інсуліну, ФРФ 21 спричиняє втрату ваги за рахунок збільшення витрат енергії. [7].

Початкові дослідження властивостей ФРФ21 були зосереджені на його метаболічну спрямованість, особливо його роль в формуванні діабету 2 типу [8]. Однак, низка дослідників пропонує використовувати ФРФ21 як біомаркер субклінічного атеросклерозу та розглянути питання щодо його потенційної ролі у лікуванні встановлених атеросклеротичних серцево-судинних захворювань [9, 10, 11]. За даними останніх досліджень до

антиатеросклеротичних ефектів ФРФ21 відносять ліпідознижувальний, протизапальний і антиоксидантний FGF21 [12, 13, 14]. ФРФ21 інгібує ключові процеси в патогенезі атеросклерозу, чим нівелює вплив серцево-судинних факторів ризику шляхом дії на ендотеліальні клітини. Також покращується ліпідний профіль, знижується вплив запального компонента в атерогенезі. Однак більшість досліджень було проведено на мишах, тому однозначно говорити про антиатеросклеротичну роль ФРФ 21 у людей на даному етапі некоректно.

На теперішній час проведені дослідження чітко відображають роль ФРФ 21 у перебізі таких нозологій як цукровий діабет 2 типу та ожиріння, які в свою чергу є факторами розвитку серцево-судинних уражень.

Таким чином, розуміння біології ФРФ21 дозволяє висунути гіпотезу щодо розглядання ФРФ21, як метаболічного маркера атеросклерозу.

Мета дослідження. Оптимізувати діагностику ішемічної хвороби серця у пацієнтів із супутнім ожирінням на підставі визначення вмісту ФРФ21, а також оцінити наявність і характер зв'язку ФРФ21 з показниками ліпідного обміну.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 98 осіб на ІХС, яких було поділено на чотири групи: 1-у групу склали пацієнти на ІХС з нормальною вагою ($n = 19$), 2-у – на ІХС з надлишковою вагою ($n = 24$), 3-ю – ІХС та ожирінням I ступеню ($n = 31$), 4-у – ІХС на тлі ожиріння 2 ступеню ($n = 31$). Середній вік хворих дорівнював $51,8 \pm 1,94$ роки; $52,4 \pm 1,44$ роки; $52,2 \pm 1,54$ роки; $53,1 \pm 1,23$ роки відповідно. Середня тривалість анамнезу ІХС по групах складала $4,9 \pm 1,2$ років. Гендерні співвідношення відповідали наступному: в усіх групах переважали жінки – 54,8%; 52,9%; 51,2%; 53,6% відповідно. Індекс маси тіла розраховувався за формулою Кетле: $\text{маса(кг)}/\text{зріст(м}^2\text{)}$. Середній ІМТ по групах складав $23,84 \pm 1,16$ кг/м², $28,08 \pm 0,95$ кг/м², $32,14 \pm 1,16$ кг/м², $37,22 \pm 1,17$ кг/м². До групи контролю увійшло 20 практично здорових осіб відповідних за статтю та віком.

Верифікація діагнозів ожиріння та СІХС здійснювалась на основі уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги «Ожиріння» та «Стабільна ішемічна хвороба серця» (ВООЗ, 1997; наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 відповідно).

Визначення ФРФ21 проводилося імуноферментним методом з використанням реактивів ELISA Kit AVISCERA BIOSCIENCE SK00145-01 (USA). Показники ліпідного обміну визначали за вмістом загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїдів дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліце-

ридів (ТГ) – спектрофотометричним методом з використанням стандартних тест-систем. Індекс атерогенності (ІА) оцінювали за формулою: $ІА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$

Критеріями виключення з дослідження були наявність гострого коронарного синдрому, хронічної серцевої недостатності IV функціонального класу (за NYHA), цукрового діабету, захворювань щитоподібної залози, гострих та хронічних запальних процесів, дифузних захворювання сполучної тканини, онкологічних захворювань.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету «Statistica 10.0». Для кількісних ознак результати представлені у вигляді медіани (Me) з міжквартильним інтервалом [Q25%; Q75%] з урахуванням відсутності нормального розподілу. Кількісні і порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок розраховувався за допомогою рангових кореляцій Спірмена. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймався рівним або менше 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення.

Проведене дослідження ліпідного спектру крові дозволило визначити, що перебіг ІХС відбувався на тлі підвищення атерогенних класів ліпідного обміну. Причому коливання означених показників мали достовірні відмінності від контрольних величин, однак не були вірогідними між групами пацієнтів (табл.). Тобто, як при ізольованому перебігу ІХС, так і її поєднанні з ожирінням відбувалося вірогідне підвищення вмісту загального холестеролу сироватки крові, холестеролу ЛПНЩ та тригліцеридів на тлі зменшення рівнів ХС ЛПВЩ. Відсутність значних коливань між даними групами пов'язано, на нашу думку, з незначним впливом гормонів жирової тканини при помірному підвищенні ваги пацієнтів.

При визначенні вмісту ФРФ21 були встановлені деякі особливості. Так, синтез означеного гормону поступово збільшувався в осіб 1-3 груп по відношенню до контролю, але практично не мав відмінностей у пацієнтів з ІХС та ожирінням 2 ступеню (рис.).

У пацієнтів на ІХС (1 група) відбувається двократне підвищення вмісту ФРФ 21 та майже трьохк-

Таблиця – Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів на СІХС з урахуванням індексу маси тіла

Показники	контроль, n = 20	1 група, n = 19	2 група, n = 24	3 група, n = 31	4 група, n = 24
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25; 4,79)	5,64* (4,97; 6,0)	6,62* (5,15; 6,11)	6,0* (5,8; 6,24)	5,8* (5,7; 6,15)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73 (2,4; 42,95)	4,24* (3,69; 4,61)	4,18* (3,79; 4,74)	4,4* (4,2; 4,7)	4,25* (4,1; 4,46)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 (0,36; 0,41)	0,6 (0,55; 0,64)	0,6 (0,56; 0,67)	0,74* (0,66; 0,86)	0,78* (0,69; 0,95)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,23; 1,55)	0,81* (0,77; 0,92)	0,81* (0,72; 0,92)	0,8* (0,76; 0,88)	0,79* (0,78; 0,86)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78; 0,9)	1,32* (1,22; 1,41)	1,32* (1,25; 1,48)	1,64* (1,47; 1,9)	1,72* (1,5; 2,09)
КА	2,29 (1,91; 2,65)	5,63* (5,13; 6,6)	6,3* (5,24; 6,69)	6,45* (5,97; 7,0)	6,3* (5,9; 6,6)

Примітки: p < 0,05; * – по відношенню до групи контролю.

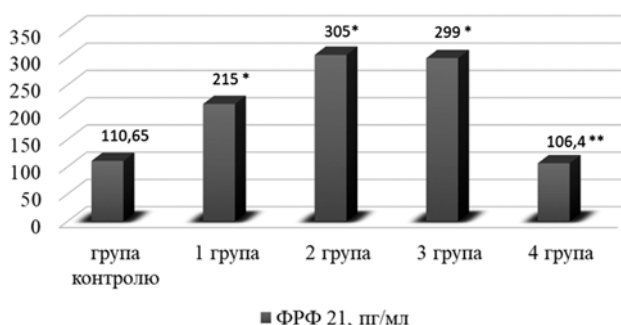


Рис. Динаміка показників ФРФ 21 у пацієнтів на ІХС залежно від індексу маси тіла (p < 0,05; * – по відношенню до групи контролю, ** – по відношенню до 2 групи)

ратне – при надлишковій вазі (2 група) та ожирінні 1 ступеню (3 група). На нашу думку, означені зміни в показниках ФРФ21 є результатом сумарної синтезу даного гормону в печінці (основне джерело продукції) та в клітинах жирової тканини (додаткове джерело), кількість яких збільшується при надлишковій вазі та ожирінні [15, 16, 17].

Поряд з цим, при ожирінні 2 стадії закономірно формується жирова хвороба печінки, внаслідок чого зменшується синтез ФРФ21 гепатоцитами. В такому разі надходження даного гормону відбувається в основному за рахунок жирової тканини, яка не в змозі повністю замінити печінковий пул даного гормону [18, 19]. В такому разі слід визначити, що приєднання ожиріння у хворих на ІХС вже в разі розвитку 2 стадії захворювання є несприятливим чинником (предиктором) формування інсулінорезистентності або цукрового діабету 2 типу. Дане при-

пущення є результатом досліджень, де визначається захисна роль даного гормону в розвитку змін вуглеводного обміну [20].

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ФРФ21 та ЗХС (r = 0,4), ЛПНЩ (r = 0,44) та ТГ (r = 0,31), (p < 0,05). Також прямий кореляційний зв'язок було виявлено при проведенні внутрішньогрупового пошуку між ФРФ21 та ЛПДНЩ (r = 0,46), ЛПВЩ (r = 0,57) та ТГ (r = 0,46). Тобто, зростання показників ліпідного обміну та ступеню ожиріння приводило до збільшення показників ФРФ 21 у хворих на ІХС.

Висновки. У пацієнтів на ІХС та при її поєднанні з надлишковою вагою та ожирінням 1 ст. відбувається вірогідне збільшення вмісту фактору росту фібробластів 21 внаслідок активного синтезу даного гормону клітинами печінки та жирової тканини.

При наявності ожиріння 2 ст. у пацієнтів на ІХС на тлі підвищених рівнів атерогенних класів ліпідів реєструється нормалізація показника ФРФ21, що є результатом розвитку жирової дистрофії печінки і, як наслідок, зменшення «печінкового» синтезу означеного гормону.

Перспективи подальших досліджень. ФРФ21 є мультифункціональним гормоном, який приймає участь в усіх видах метаболізму, в тому числі в регуляції мінерального гомеостазу. Є доцільним визначити його вміст у пацієнтів на ІХС, що була поєднана з надлишковою вагою та ожирінням, в якості маркера мінеральної щільності кісткової тканини.

References

1. Nakaz MOZ №152 vid 02.03.16. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizacii medichnoy dopomogi pri stabil'nij ishemicnij hvorobi sercya. [Ukrainian].
2. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJL. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *Engl J Med*. 2015; 372: 1333-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1406656.
3. VOZ centr SMI. Ozhirenie i izbytochnyj ves Informacionnyj byulleten' №311 2015 Jan. [digital resource]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Russian].
4. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin Endocrinol*. (Oxf), 2013 Apr; 78 (4): 489-96. PMID: 23134073. doi: 10.1111/cen.12095.

5. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Regulation of longevity by FGF21: Interaction between energy metabolism and stress responses. *Ageing Res Rev.* 2017; 37: 79-93. PMID: 28552719. DOI: 10.1016/j.arr.2017.05.004
6. Giralt M, Gavalda-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15; 418 Pt 1: 66-73. PMID: 26415590. DOI: 10.1016/j.mce.2015.09.018.
7. Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast growth factor 21 protects against atherosclerosis via fine-tuning the multiorgan crosstalk. *Diabetes Metab J.* 2016; 40 (1): 22-31. PMID: 26912152. PMCID: PMC4768047. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.1.22.
8. Wang XM, Song SS, Xiao H, Gao P, Li XJ, Si LY. Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2014; 34 (3): 658-71. PMID: 25170746. doi: 10.1159/000363031.
9. Videla LA, Fernandez V, Vargas R, Cornejo P, Tapia G, Varela N, Valenzuela R, et al. Upregulation of rat liver PPARalpha/FGF21 signaling by a docosahexaenoic acid and thyroid hormone combined protocol. *Biofactors.* 2016 Nov 12; 42 (6): 638-46. PMID: 27248050. DOI: 10.1002/biof.1300.
10. Lin Z, Pan X, Wu F, Ye D, Zhang Y, Wang Y, Jin L, Lian Q, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice. *Circulation.* 2015; 131 (21): 1861-71. PMID: 25794851. PMCID: PMC4444420. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015308.
11. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein SR, Xu A, Li X. Lam Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab.* 2013 May 7; 17 (5): 779-89. PMID: 23663741. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
12. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Bookout Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell.* 2012 Feb 3; 148 (3): 556-67. PMID: 22304921. PMCID: PMC3273727. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.062.
13. Singhal G, Fisher FM, Chee MJ, Tan TG, El Ouaamari A, Adams AC, Najarian R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) protects against high fat diet induced inflammation and islet hyperplasia in pancreas. *PLoS One.* 2016 Feb 12; 11 (2): e0148252. PMID: 26872145. PMCID: PMC4752212. doi: 10.1371/journal.pone.0148252.
14. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitonov A, Bumol T, Schilke HK, Moller DE. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2013 Sep 3; 18 (3): 333-40. PMID: 24011069. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005.
15. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes.* 2010 Nov; 59 (11): 2781-9. PMID: 20682689. PMCID: PMC2963536. doi: 10.2337/db10-0193.
16. Muise ES, Azzolina B, Kuo DW, El-Sherbeini M, Tan Y, Yuan X, Mu J, Thompson JR, Berger JP, Wong KK. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol.* 2008 Aug; 74 (2): 403-12. PMID: 18467542. doi: 10.1124/mol.108.044826.
17. Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez EV, Gutierrez A, Krishnamurthy R, Muthupillai R, Chan L, Bajaj M. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011 Dec; 54 (12): 3093-100. PMID: 21956711. PMCID: PMC3658171. doi: 10.1007/s00125-011-2317-z.
18. Li X, Fan X, Ren F, Zhang Y, Shen C, Ren G, Sun J, Zhang N, Wang W, Ning G, Yang J. Serum FGF21 levels are increased in newly diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease and associated with hsCRP levels independently. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jul; 93 (1): 10-6. PMID: 21596453. doi: 10.1016/j.diabres.2011.02.034.
19. Yan H, Xia M, Chang X, Xu Q, Bian H, Zeng M, Rao S, Yao X, Tu Y, Jia W, Gao X. Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e24895. PMID: 21949781. PMCID: PMC3174975. doi: 10.1371/journal.pone.0024895.
20. Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celikel CA, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest.* 2010 Oct; 40 (10): 887-92. PMID: 20624171. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02338.x.

УДК 616.127-05.4-056.257-078:577.115.088.6:57.083.3

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАЦИЙ УРОВНЯ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 ПРИ СОЧЕТАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ОЖИРЕНИЕМ

Пасиешвили Л. М., Иванова Е. В.

Резюме. Целью исследования было определить динамику фактора роста фибробластов 21 (ФРФ21) у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от индекса массы тела, а также оценить наличие и характер связи ФРФ21 с показателями липидного обмена. Обследовано 98 человек с ишемической болезнью сердца, которые были разделены на четыре группы в зависимости от индекса массы тела. В группу контроля вошло 20 практически здоровых лиц. Все группы обследованных были репрезентативны по возрасту и полу. Для липидного спектра крови пациентов с ишемической болезнью сердца было характерно повышение атерогенных классов липопротеидов на фоне колебания содержания ФРФ21.

Так, у лиц с ишемической болезнью сердца и при ее сочетании с избыточным весом и ожирением 1 ст. происходило достоверное увеличение содержания фактора роста фибробластов 21, что было расценено как следствие активного синтеза данного гормона клетками печени и жировой ткани. При наличии ожирения 2 ст. на фоне гиперлипидемии регистрировали нормальные показатели ФРФ21, что, по нашему мнению, было результатом развития жировой дистрофии печени и, как следствие, уменьшение «печеночного» синтеза исследуемого гормона.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, фактор роста фибробластов.

UDC 616.127-05.4-056.257-078:577.115.088.6:57.083.3

**Metabolic Values of Fibroblasts Growth Factor 21
in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity**

Pasiyeshvili L. M, Ivanova K. V.

Abstract. Recent studies have revealed that fibroblast growth factor 21 (FGF21) plays important role in energy metabolism regulation. FGF21 contributes to many age-related metabolic disorders, e.g. atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes, and some cardiovascular diseases. The article presents study of fibroblast growth factor (FGF 21) in patients with coronary artery disease (CAD) depending on bone mass index (BMI). FGF 21 member of a group of hormones of the FGF family, which controls metabolic multi-branch cross-processes, that increases energy expenditure by glucose and lipid metabolism. A number of researchers suggest using FGF21 as a biomarker for subclinical atherosclerosis. The effects of FRF21 include hypolipidemic, anti inflammatory and antioxidant. FRF21 inhibits the key processes in the pathogenesis of atherosclerosis, which neutralizes the effect of cardiovascular risk factors by affecting endothelial cells.

The purpose of study was to determine the dynamics of FGF 21 in patients with CAD, depending on the degree of obesity level, and also to assess the presence and of FGF21 with lipid metabolism parameters.

Material and methods. We examined 98 people with CAD who were divided into four groups depending on the degree of obesity. In first group were patients with CAD and normal weight ($n = 19$), the second – with CAD and overweight ($n = 24$), third – CAD and obesity I degree ($n = 31$), fourth – CAD with 2 degree obesity ($n = 31$). The average age of patients was 51.8 ± 1.94 years; 52.4 ± 1.44 years; 52.2 ± 1.54 years; 53.1 ± 1.23 years, respectively. Gender ratios corresponded to the following: in all groups, women predominated – 54.8%; 52.9%; 51.2%; 53.6% respectively. The determination of FGF 21 was performed using the ELISA Kit AVISCERA BIOSCIENCE SK00145-01, USA, using the ELISA method. The control group included 20 healthy people of the same sex and age. All participants underwent complex laboratory and instrumental cardiovascular assessment. The statistical analysis was conducted using Mann-Whitney Spearman's rank correlation.

Results. Conducting a study of the lipid spectrum of blood allowed determining that the course of CAD occurs against the background of increased lipid metabolism. The level of FGF21 was 2-fold higher in patients with CAD and concomitant obesity I compared to the control group. The FGF21 level in the group with CAD without obesity was lower than that with obesity I, but higher than in the control group. Total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and triglycerides in patients with CAD and concomitant obesity there were increased compared to the control group. FGF21 correlated with total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, triglycerides. High stage of obesity in patients with CAD can play important role for development of insulin resistance or type 2 diabetes mellitus. This assumption is the result of studies with show the protective role of this hormone in the development of changes in carbohydrate metabolism.

Conclusions. Our findings suggest that FGF21 is associated with the level of dyslipidemia. It may be speculated that FGF21 related to the risk factor of coronary artery disease and may be considered as an independent marker of lipid metabolism impairment. Level of FGF21 in patients with CAD and obesity was like in control, which, in our opinion, was the result of the development of fatty liver dystrophy and, as a consequence, a decrease in the "hepatic" synthesis of the studied hormone.

Keywords: FGF 21, coronary artery disease, obesity.

Стаття надійшла 26.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.115

УДК 616-006.61

Садчикова М. В.

РОЛЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

marinasadchikova@rambler.ru

Целью данной работы было проанализировать эффективность химиолучевого лечения 46 больных плоскоклеточным местно-распространенным раком головы и шеи. Метод лечения: лучевая терапия с модификацией цисплатином (1 группа) и паклитакселом (2 группа). Результаты: в 1 группе полный ответ отмечен у 25,0% пациентов; частичный ответ был выявлен в 45,8%, стабилизация процесса – в 29,2% случаев. Во 2-й группе в 36,4% – отмечался полный эффект; у 45,5% больных – частичный эффект; у 18,1% – стабилизация процесса. В 1 группе после химиолучевого лечения операция выполнена у 37,5%, а во 2-й – у 54,5% пациентов. После завершения химиолучевого лечения 25 больных получали химиотерапию. Всего после проведения химиолучевого лечения и химиотерапии в первой группе прооперировано 58,3% и во второй – 90,9% больных. Через 12 месяцев наблюдения в 1 группе наблюдалась склонность к более частому прогрессированию опухолевого процесса, в том числе и его генерализации. Вывод: после лечения больных в сочетании с паклитакселом доля пациентов, у которых возможно провести операцию достоверно выше, чем в сочетании с цисплатином, также отмечается более выраженная тенденция к благоприятному течению опухолевого процесса, чем в случаях в сочетании с цисплатином. Полученные выводы дают нам основания продолжать изучение данного вопроса.

Ключевые слова: местнораспространенный рак головы и шеи, химиолучевая терапия, паклитаксел.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Обґрунтування вибору послідовності етапів комплексного і супровідного лікування онкологічних хворих на основі сучасних діагностичних технологій», № гос. регистрации 0116U004794

Введение. В структуре онкологической заболеваемости рак головы и шеи составляет 7,9% [1]. Наиболее часто наблюдается плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, рото- и носоглотки, гортани и гортаноглотки. По данным На-

ционального канцер реестра Украины, 48% больных раком полости рта поступают в специализированные лечебные учреждения с местно-распространенным процессом (МРРГШ) – Т3-4N0-3 M0, и 43% их умирает уже на первом году с момента постановки диагноза. Еще хуже результаты по раку ротоглотки: в запущенных стадиях выявляется 75% больных, и не переживают один год с момента постановки диагноза 47% заболевших [1]. В 2015 г. не прожили и года из числа впервые заболевших 29% пациентов раком гортани, с III и IV стадиями составили 58,4% [1].

Стандартом лечения больных раком головы и шеи является комбинированный и комплексный методы, включающий лучевую терапию, оперативное вмешательство и химиотерапию. Возможности хирургического и/или комбинированного лечения этих пациентов оказываются ограниченными, и они направляются на лучевую терапию. Однако на основании многочисленных рандомизированных исследований с использованием различных режимов фракционирования дозы показано, что 3-х – 5 летняя выживаемость при проведении только лучевой терапии не превышает 30 и 20% соответственно [2, 3, 13].

В последние десятилетия достигнуты определенные успехи в совершенствовании традиционных и разработке новых методов лечения местнораспространенного рака головы и шеи. До недавнего времени ведущим методом лечения неоперабельного МРРГШ была лучевая терапия (ЛТ) в монорежиме с предшествующей или последующей химиотерапией (ХТ). С конца двадцатого века стандартом лечения таких больных стала сочетанная химиолучевая терапия с использованием одной или двухкомпонентной ХТ (препараты платины с или без 5-фторурацила) [4, 5, 7, 16].

Обоснованием такого лечения послужило следующее: возможность элиминации диссеминированных по организму опухолевых клеток и, соответственно, снижение вероятности отдаленного метастазирования; непосредственное повреждение и гибель наиболее чувствительных пролиферирующих клеток опухоли, уменьшение ее размеров с

последующим хирургическим лечением; развитие под влиянием вышеуказанной ХТ синхронизации клеточного деления, подавления репаративных процессов в сублетально и потенциально летально поврежденных клетках опухоли обуславливает повышение их чувствительности к лучевому воздействию и, в конечном итоге, к усилению эффекта противоопухолевого лечения.

Внедрение в клиническую практику активной цитостатической терапии позволило увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Согласно данным рандомизированных исследований [2,7], показатели трехлетней выживаемости в изучаемых группах колебались от 30–50% до 51–78%, при медиане выживаемости – 53%. Трехлетняя выживаемость при самостоятельной лучевой терапии находится в пределах 20–34% и в среднем составляет 25%, что в два раза ниже по сравнению с показателями химиолучевой терапии. Пятилетняя выживаемость при химиолучевой терапии составила 20–24%, только при лучевой терапии – 10%.

В начале 90-х годов прошлого столетия появился новый класс противоопухолевых препаратов растительного происхождения – таксаны, а в середине 90-х годов 20 века и начале 21 века в странах Европы и Северной Америки проведен ряд исследований по изучению эффективности одного из этих препаратов – паклитаксела в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [6, 8, 9, 10, 11]. Клинические исследования свидетельствуют о целесообразности использования таксанов одновременно с облучением при немелкоклеточном раке легкого, злокачественных новообразованиях головы и шеи, раке молочной железы и опухолях головного мозга. Паклитаксел обладает радиосенсибилизирующими свойствами и может вводиться еженедельно на протяжении всего курса лучевой терапии; максимальные переносимые дозы составляют 30–40 мг/м².

Целью данного исследования была оценка эффективности лучевой терапии в сочетании с паклитакселом. В группу сравнения были включены больные МРРГШ, которым проводилась лучевая терапия в комбинации с цисплатином.

Материалы и методы исследования. Было пролечено 46 больных с диагнозом МРРГШ стадия TNM согласно 6 редакции – T3-4N1-3M0 (18 больных раком ротоглотки, 8 больных раком гортани, 20 больных раком полости рта). III стадия была у 12% больных, IV стадия у 88%. 70,5% больных имели регионарные метастазы на момент начала лечения в стадии N2-3. Средний возраст пациентов составил 57 лет, возрастные границы от 48 до 67 лет. Во всех случаях был верифицирован плос-

коклеточный рак разной степени дифференцировки. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG ВОЗ, на момент начала лечения у всех больных составило 0-1.

Больные были разделены на 2 группы: 1 группа 24 пациента – получили химиолучевое лечение в качестве модификатора использовали цисплатин 40 мг/м² 1 раз в неделю с обязательной водной нагрузкой. Лучевую терапию проводили в режиме: при облучении опухоли и лимфоузлов шеи разовая очаговая доза (РОД) за фракцию составляла 2 Гр. Лечение проводилось 1 раз в день, 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр. Первоначальный объем мишени, включавший первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы с захватом окружающих тканей в пределах 3 см, облучали до СОД 50 Гр. Затем размеры полей сокращали до захвата 2 см окружающих тканей до СОД 70 Гр. 2 группа – 22 больных. Одновременная химиолучевая терапия в этой группе проведена по следующей схеме: паклитаксел 30 мг/м², внутривенно в течение 120 мин с обязательной премедикацией 1 раз в неделю и облучение в режиме 70 Гр/35 фракций / 7 нед. Схема облучения аналогична 1 группе.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

Эффективность лечения оценивалась после окончания лечения по шкале RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Медиана времени наблюдения составила 12 мес.

Результаты исследования. Обсуждение результатов. В целом переносимость лечения была хорошей как в первой, так и во второй группах: 100% больных получили запланированное химиолучевое лечение полностью. Летальных исходов вследствие осложнений лечения не зарегистрировано. Степень острых лучевых реакций оценивали в соответствии с критериями RTOG/EORT. У всех пациентов в процессе лечения отмечались побочные эффекты I–III степени. Лучевых реакций 4 степени не отмечалось. В табл. представлены побочные реакции одновременной химиолучевой терапии.

Частота острых лучевых реакций выше была во 2 группе пациентов, получивших лучевую терапию в сочетании с паклитакселом. Наиболее частым осложнением лечения был мукозит, который

Таблиця – Побочные реакции при химиолучевой терапии

Побочный эффект	Группы	Количество наблюдений и частота побочных реакций (%)		
		I степень	II степень	III степень
Гематологические реакции	1	7 (29,2 ± 9,3) p < 0,01	1 (4,2 ± 4,09) p > 0,05	0
	2	20 (90,9 ± 6,1)	2 (9,1 ± 6,1)	0
Кожные изменения	1	9 (37,5 ± 9,9) p < 0,01	0 p < 0,05	0
	2	18 (81,8 ± 8,2)	4 (18,2 ± 8,2)	0
Лучевой мукозит	1	24 (100) p < 0,01	0 p < 0,01	0
	2	15 (68,2 ± 9,9)	7 (31,8 ± 9,9)	0
Тошнота/рвота	1	7 (29,2 ± 9,3) p > 0,05	0	0
	2	11 (50 ± 10,7)	0	0
Боль	1	2 (8,3 ± 5,7) p < 0,05	0	0
	2	9 (40,9 ± 10,5)	0	0
Дисфагия	1	0 p > 0,05	0	0
	2	1 (4,5 ± 4,4)	0	0

выявлен у всех больных. В первой группе его выраженность ограничивалась I степенью, тогда как во второй – у 31,8 ± 9,9% пациентов достигала II и III степени, что достоверно отличается от показателя в первой группе (p < 0,01).

Второе место по частоте занимали поражения кожи: в первой группе они выявлены у 37,5 ± 9,9%, а во второй – у 100% больных (p < 0,01), причем эти поражения у первых были представлены изменениями только I степени, а у вторых наряду с этим в 18,2 ± 8,2% наблюдений и II-й степени (p < 0,05).

На третьем месте были гематологические реакции. Проявлялись они в основном лейкопенией, наблюдавшейся по группам в 33,4 ± 9,6% и 100% случаев (p < 0,01), в большинстве которых она ограничивалась I-й степенью.

Интенсивность диспептических явлений (тошнота/рвота) и боли достигали только I-й степени. Достоверных различий частоты диспепсий в разных группах не отмечено, а боль существенно чаще встречалась во второй группе.

Всем больным проводилась сопроводительная терапия. Вынужденный перерыв химиолучевой терапии из-за выраженной его токсичности имел место у двух больных второй группы с лейкопенией II степени.

Первоначальная оценка эффективности химиолучевой терапии показала, что в первой группе полный эффект отмечен у 6 больных (25,0 ± 8,8%): 4 больных раком гортани, 2 – раком ротоглотки. Частичный эффект был выявлен у 11 пациентов

(45,8 ± 10,2%): 1 – рак гортани, 6 рак ротоглотки, 4 – рак полости рта. Стабилизация процесса установлена у 7 больных (29,2 ± 9,3%) раком полости рта. Во второй группе в 8 случаях (4 рак ротоглотки, 2 рак полости рта, 2 рак гортани) – 36,4 ± 10,3% – отмечался полный эффект; у 45,5 ± 10,6% больных (10 наблюдений: 1 рак гортани, 6 рак ротоглотки, 3 рак полости рта) – частичный эффект; у 18,1 ± 8,2% (4 рак полости рта) – стабилизация процесса. Во второй группе отмечалась тенденция к более высокой частоте полного эффекта от лечения, чем в первой.

У 11 больных 2 группы с местно-распространенными опухолями головы и шеи после химиолучевой терапии выполнены органосохраняющие хирургические вмешательства (резекции): 5 больным раком полости рта, 2 больным раком гортани, 4 пациентам раком ротоглотки. Одному больному раком гортани выполнена радикальная операция-ларингэктомия. В 8 случаях наших наблюдений в 1 группе также выполнены резекции: у 4 больных раком гортани, 2 – раком ротоглотки, 2 полости рта и в одном случае выполнена ларингэктомия. Всего в первой группе операция выполнена у 9 (37,5 ± 9,9%), а во второй – у 12 (54,5 ± 10,6%) пациентов. После хирургического лечения больные получали адъювантную химиотерапию.

После завершения химиолучевой терапии 25 больных продолжили лечение химиотерапией по схеме таксаны/цисплатин/5-фторурацил. После 4 курсов химиотерапии 13 пациентам (5 из первой группы и 8 из второй) выполнены различные хирургические вмешательства. Всего после проведения химиолучевой терапии и химиотерапии в первой группе прооперировано 14 и во второй – 20 больных; это составило соответственно 58,3 ± 10,1% и 90,9 ± 6,1% – различия между показателями статистически достоверны (p < 0,01).

Через 12 месяцев наблюдения прогрессирование зарегистрировано у 12 (50%) больных первой группы: у 2 пациентов раком гортани, 5 – раком ротоглотки и 4 раком полости рта. У одного больного 1 группы раком ротоглотки на 10 месяце наблюдения обнаружены отдаленные метастазы в легкие. Во второй группе прогрессирование выявлено у 9 (40,9%) пациентов раком ротоглотки и полости рта. Прогрессирование наблюдали в локорегиональной зоне. В первой группе наблюдалась склонность к более частому прогрессированию опухолевого процесса, в том числе и его генерализации. Хотя это согласуется с данными литературы [6, 12, 14], но в нашем исследовании различия указанного показателя по группам оказались статистически не существенными, что свидетельствует о необходимости дополнительного изучения данного вопроса.

Таким образом, у пациентов второй группы достоверно чаще наблюдались побочные реакции, в том числе II-й и III-й степени, на проведенную химиолучевую терапию, что совпадает с данными литературы [15]. При применении паклитаксела с последующей полихимиотерапией достоверно увеличивалась доля пациентов, у которых стало возможным выполнение операций. Также у больных в группе паклитаксела отмечается тенденция более частых полных ответов согласно RECIST 1.1.

Выводы

1. При химиолучевом лечении МРРГШ с использованием паклитаксела отмечается более частое развитие побочных реакций на терапию, чем при применении цисплатина, поэтому в первом случае необходимо всегда прибегать к сопроводительной терапии.
2. После химиолучевого лечения больных МРРГШ в сочетании с паклитакселом и последующей химиотерапией доля пациентов, у которых возможно

провести операцию достоверно выше, чем в сочетании с цисплатином.

3. У больных МРРГШ, подвергнутым лучевому лечению в сочетании с паклитакселом отмечается более выраженная тенденция к благоприятному течению опухолевого процесса, чем в случаях в сочетании с цисплатином.
4. Исследуемая схема лечения не имеет сложностей в проведении.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные данные помогут улучшить результаты лечения больных местнораспространенным раком головы и шеи. Учитывая наличие некоторых расхождений результатов нашего исследования с данными литературы необходимо продолжать исследование в данном направлении для дальнейшего изучения вопроса химиолучевой терапии МРРГШ и повышения эффективности лечения данной группы пациентов.

References

1. Byulleten Natsyonalnogo kantser-reestra № 18 "Rak v Ukrainy, 2015-2016", Kyev, 2017. [Russian].
2. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An Inter-group Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Rad Oncol Bio Phys.* 2011; 81 (3): 719-25. PMID: 20888709. PMCID: PMC3612971. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.038.
3. Falli C, Bolner A, Gava A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerate hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial. *Radiotherapy and oncology.* 2004; 73 (1): 676.
4. Garden AS, Pajak TF, Vokes E, et al. Preliminary results of RTOG 9703 – a phase II randomized trial of concurrent radiation (RT) and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck. *Proc of ASCO.* 2001; 20: 223.
5. George L, Cozalet M, Digue L, et al. A dose volume histogram analysis of the PTV in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *EJC.* 2005; 3 (2): 1027.
6. Himadri KD, Devi YS, Devi Y, Singh J, Singh J. A study of weekly paclitaxel vs weekly cisplatin with concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Int J of Research in Medical Sciences.* 2017; 5 (11): 4895-902. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20174941>.
7. Merlano M, Benasso M, Corvo R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nat Cancer Inst.* 2006; 88 (2): 583-9. PMID:8609658. DOI: 10.1093/jnci/88.9.583.
8. Nakahara S, Hanamoto A, Seo Y, Miyaguchi S, Yamamoto Y, Tomiyama Y, Yoshii T, et al. Chemoradiotherapy with weekly low-dose docetaxel and cisplatin concurrent with radiation for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, followed by adjuvant chemotherapy for selected patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46 (10): 903-10. PMID: 27474126. DOI: 10.1093/jco/hyw100.
9. Inohara H, Takenaka Y, Yoshii T, Nakahara S, Yamamoto Y, Tomiyama Y, Seo Y, et al. Phase 2 study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation for technically resectable stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91 (5): 934-41. PMID: 25832686. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.032.
10. Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiie S, Yamamoto Y, Seo Y, Isohashi F, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21 (6): 1030-7. PMID: 27306220. DOI: 10.1007/s10147-016-0997-6.
11. Puthiyottill SS, Bhattacharyya T, Purushothaman K, Muttath G. Phase 2 Study of Docetaxel, Cisplatin, and Concurrent Radiation for Technically Resectable Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93 (2): 469-70. PMID: 26383688. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.031.
12. Rades D, Seidl D, Wollenberg B, Schild SE, hakim SG. Radiochemotherapy with Paclitaxel for Recurrent Previously Irradiated Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Anticancer Res.* 2016; 36 (10): 5463-8. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11126>.
13. Gebhardt BJ, Mendenhall CM, Morris CG, Kirwan J, McAfee WJ, Mendenhall WM. Radiotherapy alone or combined with chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Clin Oncol.* 2014; 37 (6): 535-8. PMID: 23428951. DOI: 10.1097/COC.0b013e31827e5505.

14. Roskies M, Kay-Rivest E, Mascarella MA, Sultanem K, Mlynarek A, Hier M. Survival outcomes in patients with oropharyngeal cancer treated with carboplatin / paclitaxel and concurrent radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45 (10): 50. PMID: 27724969. PMCID: PMC5057223. DOI: 10.1186/s40463-016-0163-1.
15. Sohit PK, Kanotra S, Gupta A, et al. Chemoradiation in Advanced Head and Neck Cancers: A Comparison of two Radiosensitizers, Paclitaxel and Cisplatin. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 63 (3): 229-36.
16. Carlsson L, Bratman SV, Siu LL, Spreafico A. The Cisplatin Total Dose and Concomitant Radiation in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Any Recent Evidence for Dose Efficacy? *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18 (7): 39. PMID: 28555374. DOI: 10.1007/s11864-017-0482-0.

УДК 616-006.61

РОЛЬ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Садчикова М. В.

Резюме. Метою роботи було проаналізувати ефективність хіміопроменевого лікування 46 хворих плоскоклітинним місцево-поширеним раком голови і шиї. Метод лікування: променева терапія з модифікацією цисплатином (1 група) і паклітакселом (2 група). Результати: в 1 групі повна відповідь відзначена у 25,0% пацієнтів; часткова відповідь була виявлена в 45,8%, стабілізація процесу – в 29,2% випадків. У 2-й групі в 36,4% – відзначався повний ефект; у 45,5% хворих – частковий ефект; у 18,1% – стабілізація процесу. В 1 групі після хіміопроменевого лікування операція виконана у 37,5%, а в 2-й – у 54,5% пацієнтів. Після завершення хіміопроменевого лікування 25 хворих отримали хіміотерапію. Всього після проведення хіміопроменевого лікування та хіміотерапії в першій групі прооперовано 58,3% і в другій – 90,9% хворих. Через 12 місяців спостереження в 1 групі спостерігалася схильність до більш частого прогресування пухлинного процесу, в тому числі і його генералізації. Висновок: після лікування хворих в поєднанні з паклітакселом частка пацієнтів, у яких можливо провести операцію достовірно вище, ніж в групі з цисплатином, також відзначається більш виражена тенденція до сприятливого перебігу пухлинного процесу, ніж у випадках в поєднанні з цисплатином. Отримані висновки дають нам підстави продовжувати вивчення даного питання.

Ключові слова: місцево поширений рак голови і шиї, хіміопроменева терапія, паклітаксел.

UDC 616-006.61

The Role of Chemoradiotherapy in Treatment of Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer

Sadchikova M. V.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of chemoradiotherapy in combination with paclitaxel.

Materials and methods. 46 patients with locally advanced head and neck cancer with morphologically verified squamous-cell cancer were examined. Two treatment methods were used: radiotherapy with modification by cisplatin and radiotherapy combined with paclitaxel. The patients were diagnosed with T3-4N1-3M0 (18 patients with oropharyngeal cancer, 8 patients with laryngeal cancer, and 20 patients with oral cancer). Stage III was in 12% of patients, stage IV – at 88%. 70.5% of patients had regional metastases at the start of treatment in stage N2-3. The average age of patients was 57 years old. In all cases, squamous cell carcinoma of different degrees of differentiation was verified. The general condition was evaluated according to the WHO ECOG scale, at the time of beginning of treatment in all patients was 0-1.

Results and discussion. The complete effect occurrence was 36.4% in the group with modification by paclitaxel as compared to 25% in the group with cisplatin. Paclitaxel treatment scheme does not present difficulties in realization and has no distinct acute side effects. After completion of chemoradiotherapy, 25 patients (54%) continued polychemotherapy with a taxane / cisplatin / 5-fluorouracil regimen. After 4 courses of chemotherapy, 13 patients (5 from the first group and 7 from the second) underwent various surgical interventions. 12 months of follow-up, progression was recorded in 12 (50%) patients of the first group: 2 patients with laryngeal cancer, 5 – with oropharyngeal cancer and 4 with oral cancer. Only one patient of group 1 had distant metastases to the lungs after 10 months of follow-up. In the second group, progression was detected in 9 (40.9%) patients with oropharyngeal and oral cavity cancer. Progression was observed in the locoregional zone.

Conclusions. The obtained results give us grounds to continue research in this direction. The investigated scheme of treatment has no difficulties in carrying out and expressed acute side effects. As to more pronounced radiation reactions in the second group, it is necessary to resort more often to accompanying therapy. Although the frequency of acute radiation reactions is higher in the group receiving radiotherapy in combination with paclitaxel, the effectiveness of treatment in this group was also higher than in comparison group. The incidence of complete effects in the paclitaxel modification group was 36.4% versus 25% in the cisplatin group. After 12 months the incidence of progression is higher in group 1. It is 50% of patients versus 40.9% in the second group.

Keywords: locally advanced head and neck cancer, chemoradiotherapy, paclitaxel.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.120

УДК 616.74-003.826-721.6: 577.115

Скіданов А. Г., Радченко В. О., Леонтьєва Ф. С.

ВМІСТ ЛІПІДІВ У ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИХ М'ЯЗАХ ПАЦІЄНТІВ З ДЕГЕНЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ХРЕБТА

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»,
Харків, Україна

d.moroz.vet@gmail.com

У статті було розглянуто питання вмісту ліпідів у паравертебральних м'язах пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта. Фрагменти паравертебральних м'язів (багатороздільний м'яз, *m. multifidus*) відбирали у 21 пацієнта, з них: із нестабільністю хребтово-рухових сегментів – 4 особи, грижами міжхребцевих дисків – 4 особи, спондилолістезом – 5 осіб та стенозом хребтового каналу – 8 осіб. Фрагменти м'язової тканини (*m. multifidus*) видаляли під час декомпресивно-стабілізуючих операцій в процесі скелетування хребців під час доступу до поперекового відділу хребта у групах хворих, яким проводили оперативні втручання. Для визначення вмісту загального холестеролу, загальних ліпідів і фосфоліпідів у м'язовій тканині проводили їх екстракцію, в якості рідини для дослідження використовували екстракт. Вміст загальних ліпідів у тканині паравертебральних м'язів у пацієнтів стенозом хребтового каналу і спондилолістезом поперекового відділу хребта був підвищеним. При килах та нестабільності поперекового відділу хребта вміст загальних ліпідів не відрізнявся від нормативних показників. У тканині багатороздільного м'яза було встановлено найвищий вміст загальних ліпідів при стенозі хребтового каналу поперекового відділу хребта, що свідчить про збільшення кількості жирової тканини в м'язах у даної категорії пацієнтів. Очевидно, що таке зростання вмісту загальних ліпідів зумовлено збільшенням вмісту у м'язовій тканині нейтрального жиру, тобто, її жировою дистрофією, оскільки спостерігається збільшення жирової тканини у м'язах, підтверджене статистичним аналізом результатів комп'ютерної томографії всіх паравертебральних м'язів поперекового відділу хребта. Це можна пов'язати з тим, що стеноз є найважчими ускладненнями перебігу остеохондрозу хребта, які часто розвиваються після тривалого часу захворювання і супроводжуються зниженням локомоторної активності та зниженням кровообігу у м'язах. Зменшення рухливості поперекового відділу хребта внаслідок тривалого больового синдрому сприяє відкладанню в паравертебральних м'язах підвищеної

кількості жиру, що є одним із провідних механізмів розвитку дистрофічних порушень при дегенеративних захворюваннях хребта. Таким чином, вміст фосфоліпідів та холестеролу у тканинах багатороздільних м'язів у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта не відрізнявся від нормативних показників. Найвищий вміст загальних ліпідів у багатороздільних м'язах спостерігався у хворих на стеноз хребтового каналу та спондилолістез поперекового відділу хребта, що можна пояснити розвитком м'язової жирової дистрофії.

Ключові слова: дегенеративні захворювання хребта, *m. multifidus* загальні ліпіди, фосфоліпіди, холестерол, жирова дистрофія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» за 2016–2018 рр. «Дослідити структурно-метаболическі порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № державної реєстрації 0116U002241.

Вступ. Ліпіди є важливими енергетичними субстратами для метаболізму скелетних м'язів, їх внесок в загальний енергетичний метаболізм залежить від різних чинників, що включають інтенсивність і тривалість м'язової діяльності, особливості харчування і рівень тренуваності людини [1]. До ліпідних енергетичних джерел відносяться тригліцериди, вільні жирні кислоти і тригліцериди, що містяться у м'язах [2]. При фізичних навантаженнях, як і при голодуванні, активність ліпопротеїнази підвищується в серцевому і скелетних м'язах, але знижується в жировій тканині. Однак внесок тригліцеридів плазми в загальний метаболізм ліпідів при м'язовій діяльності незначний, захват вільних жирних кислот, що утворюються при гідролізі ліпопротеїдів, незначний, і вони постачають тільки близько 5,0% енергії при тривалій м'язовій діяльності [3]. При нормальному стані в скелетному м'язі

невелика кількість ліпідів. Але при гострій травмі скелетних м'язів, м'язовій дистрофії та атрофії, ожирінні, цукровому діабеті та інших патологічних станах вміст жиру в скелетних м'язах збільшується, що свідчить про його важливу роль в патогенезі цих захворювань. Однак механізми розвитку і регуляції відкладання жиру в скелетних м'язах не до кінця з'ясовані. Роз'яснення ключових сигнальних шляхів і регуляторних факторів, які впливають на відкладення жиру в скелетних м'язах не тільки допоможе поглибити наше розуміння патогенезу захворювань, але і надати нові ідеї для лікування пацієнтів [4]. Тому можна вважати актуальним напрям досліджень щодо визначення вмісту ліпідів у скелетних м'язах пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта.

Мета дослідження – визначити вміст ліпідів у паравертебральних м'язах пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилися у клініці відділу інструментальної та малоінвазивної хірургії хребта, відділі лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у 2017 році. Фрагменти паравертебральних м'язів (багатороздільний м'яз, *m. multifidus*) відбирали у 21 пацієнта, з них: із нестабільністю хребтово-рухових сегментів – 4 особи, грижами міжхребцевих дисків – 4 особи, спондилолітезом – 5 осіб та стенозом хребтового каналу – 8 осіб. Фрагменти м'язової тканини (*m. multifidus*) видаляли під час декомпресивно-стабілізуючих операцій в процесі скелетування хребців під час доступу до поперекового відділу хребта у групах хворих, яким проводили оперативні втручання. Для визначення вмісту загального холестеролу, загальних ліпідів і фосфоліпідів у м'язовій тканині проводили їх екстракцію, в якості рідини для дослідження використовували екстракт [5, 6].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою можливостей табличного процесору Microsoft Excel та програмного пакету Statsoft Statistica 10.0. Порівняння груп пацієнтів проводили за непараметричним критерієм Вілкоксона із розрахунком медіани (Me) та процентилів (25%–75%) [7].

Результати досліджень та їх обговорення. За даними наших досліджень, вміст загальних ліпідів у тканині паравертебральних м'язів у пацієнтів стенозом хребтового каналу і спондилолітезом поперекового відділу хребта був підвищеним. При килах та нестабільності поперекового відділу хребта вміст загальних ліпідів не відрізнявся від нормативних показників. При цьому вміст фосфоліпідів та холестеролу при різних захворюваннях вірогідно не відрізнявся і не виходив за межі нормативних показників при всіх захворюваннях (табл.).

дів у тканині паравертебральних м'язів у пацієнтів стенозом хребтового каналу і спондилолітезом поперекового відділу хребта був підвищеним. При килах та нестабільності поперекового відділу хребта вміст загальних ліпідів не відрізнявся від нормативних показників. При цьому вміст фосфоліпідів та холестеролу при різних захворюваннях вірогідно не відрізнявся і не виходив за межі нормативних показників при всіх захворюваннях (табл.).

Таблиця – Вміст ліпідів у тканинах паравертебральних м'язів пацієнтів із захворюваннями поперекового відділу хребта (Me, 25% – 75%)

Захворювання	Загальні ліпіди, мг/1000 мг	Фосфоліпіди, мг/1000 мг	Холестерол, мг/1000 мг
Стеноз, n = 8	48,50 38,00 – 65,5	0,98 0,675 – 1,77	0,88 0,535 – 1,085
Спондилолітез, n = 5	35,70 31,00 – 39,00	0,74 0,43 – 1,38	0,77 0,49 – 0,89
Кили, n = 4	15,50 * 13,00 – 17,50	1,63 0,67 – 3,33	0,63 0,48 – 0,97
Нестабільність, n = 4	13,50 * 11,50 – 19,50	1,19 0,65 – 1,965	0,81 0,53 – 1,025
Нормативні показники [8]	20,00 10,0 – 30,0	5,10 0,20 – 10,0	1,25 0,20 – 2,30

Примітки: * – значуща різниця порівняно з хворими на стеноз; $\diamond$ – статистично значуща різниця порівняно з хворими на спондилолітез.

У м'язах містяться як нейтральні жири, так і фосфоліпіди. Нейтральні жири входять у простір між структурами м'язових волокон і відіграють роль резервного жиру. Особливістю їх є те, що кількість нейтральних жирів є дуже непостійною величиною. Проте холестерол і фосфоліпіди є обов'язковими компонентами, які входять до складу клітинних мембран. Вміст фосфоліпідів і холестеролу може збільшуватися в м'язовій тканині під час тренування [9].

За допомогою розробленої комп'ютерної програми нами було встановлено, що з віком у паравертебральних м'язах відбувається зменшення м'язової тканини на фоні збільшення сполучної та жирової. До закінчення росту людини вміст м'язової тканини з віком значно не змінюється, але підвищується відсоток сполучної тканини у всіх м'язах, але по закінченні росту вікові зміни перебігають по-іншому. У дорослих виявлено зменшення вмісту м'язової тканини з віком та на цьому фоні помітне збільшення відсотка жирової. Вік менше впливає на вміст сполучної тканини. Так само, як і до закінчення росту, в дорослих зміни більш виражені у випрямлячі хребта та багатороздільному м'язі [10].

За результатами біохімічних досліджень, у тканині багатороздільного м'яза було встановлено

найвищий вміст загальних ліпідів при стенозі хребтового каналу поперекового відділу хребта, що свідчить про збільшення кількості жирової тканини в м'язах у даної категорії пацієнтів. Очевидно, що таке зростання вмісту загальних ліпідів зумовлено збільшенням вмісту у м'язовій тканині нейтрального жиру, тобто, її жировою дистрофією, оскільки спостерігається збільшення жирової тканини у м'язах, підтверджене статистичним аналізом результатів комп'ютерної томографії всіх паравертебральних м'язів поперекового відділу хребта. Це можна пов'язати з тим, що стеноз є найважчими ускладненнями перебігу остеохондрозу хребта, які часто розвиваються після тривалого часу захворювання і супроводжуються зниженням локомоторної активності та зниженням кровообігу у м'язах. Зменшення рухливості поперекового відділу хребта внаслідок тривалого больового синдрому сприяє відкладанню в паравертебральних м'язах підвищеної

кількості жиру, що є одним із провідних механізмів розвитку дистрофічних порушень при дегенеративних захворюваннях хребта.

Висновки

1. Вміст фосfolіпідів та холестеролу у тканинах багатороздільних м'язів у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта не відрізнявся від нормативних показників.
2. Найвищий вміст загальних ліпідів у багатороздільних м'язах спостерігався у хворих на стеноз хребтового каналу та спонділолістез поперекового відділу хребта, що можна пояснити розвитком м'язової жирової дистрофії.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується створення алгоритмів діагностичної оцінки стану паравертебральних м'язів у хворих на дегенеративні захворювання хребта за допомогою клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

References

1. Hawley JA, Jeukendrup AE, Brouns F. Fat metabolism during exercise. *Nutrition in Sport. The Encyclopedia of Sports Medicine*. 1998; 231-44.
2. Gorski J. Muscle triglyceride metabolism during exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992; 70: 123-31. PMID: 1581846. <https://doi.org/10.1139/y92-019>.
3. Turcotte LP, Richer EA, Kiens B. *Lipid metabolism during exercise. H Exercise metabolism*. Ed M Hargreaves. Champaign, IL; Human Kinetics, 1995. p 99-130.
4. Zheng LF, Chen PJ, Zhou YZ, Xiao WH. Fat deposition in skeletal muscle and its regulation. *Sheng Li Xue Bao*. 2017 Jun 25; 69 (3): 344-50.
5. *Laboratorni metody doslidzhen u biologiyi, tvarynnystvi ta veterinaryarniy medytsyni: dovidnyk*. Za red VV Vlizla. Lviv: SPOLOM; 2012. 764 s. [Ukrainian].
6. Goryachkovskyy AM. *Klynycheskaya byokhymyya v laboratornoy dyagnostyke*. Odessa: Ekologyya; 2005. 616 s. [Russian].
7. Glants S. *Medyko-byologicheskaya statystyka: Per s angl*. M: Praktyka; 1998. 459 s. [Russian].
8. Khmelevskyy YuV, Usatenko OK. *Osnovnye byokhymicheskiye konstanty cheloveka v norme y pry patologyy*. K: Zdorove; 1987. 160 s. [Russian].
9. Gonskyy Yal, Maksymchuk TP, Kaminskyi MI. *Biokhimiya lyudyny*. Ternopil: Ukrmedknyga; 2002. 744 s. [Ukrainian].
10. Radchenko VO, Skidanov AG, Zmiyenko YuA, Mishchenko LP, Nessonova MM, Morozenko DV. Vidnosnyy vmist riznykh tkanyn u paravertebralnykh m'yazakh poperekovogo viddilu khrebta za umov degeneratyvnykh zakhvoryuvan ta u zdorovykh zalezno vid viku. *Ortopedyia, travmatologyya y protezyrovanye*. 2017; 1: 80-6. [Ukrainian].

УДК 616.74-003.826-721.6: 577.115

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫХ В МЫШЦАХ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Скиданов А. Г., Радченко В. А., Леонтьева Ф. С.

Резюме. В статье были рассмотрены вопросы содержания липидов в паравертебральных мышцах пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Фрагменты паравертебральных мышц (многогрупповая мышца, m. multifidus) отбирали у 21 пациента, из них: с нестабильностью позвоночно-двигательных сегментов – 4 человека, грыжами межпозвоночных дисков – 4 человека, спондилолистезом – 5 человек и стенозом позвоночного канала – 8 человек. Фрагменты мышечной ткани (m. multifidus) удаляли при декомпрессиивно-стабилизирующих операциях в процессе скелетирования позвонков при доступе к поясничному отделу позвоночника в группах больных, которым проводили оперативные вмешательства. Для определения содержания общего холестерина, общих липидов и фосфолипидов в мышечной ткани проводили их экстракцию, в качестве жидкости для исследования использовали экстракт. Содержание общих липидов в ткани паравертебральных мышц у пациентов со стенозом позвоночного канала и спондилолистезом поясничного отдела позвоночника было повышенным. При грыжах и

нестабильности поясничного отдела позвоночника содержание общих липидов не отличалось от нормативных показателей. В ткани многораздельной мышцы было установлено высокое содержание общих липидов при стенозе позвоночного канала поясничного отдела позвоночника, что свидетельствует об увеличении количества жировой ткани в мышцах у данной категории пациентов. Очевидно, что такой рост содержания общих липидов обусловлен увеличением содержания в мышечной ткани нейтрального жира, то есть, ее жировой дистрофией, поскольку наблюдается увеличение жировой ткани в мышцах, подтвержденное статистическим анализом результатов компьютерной томографии всех паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника. Это можно связать с тем, что стеноз является самым тяжелым осложнением течения остеохондроза позвоночника, которое часто развивается после длительного заболевания и сопровождаются снижением локомоторной активности и снижением кровообращения в мышцах. Уменьшение подвижности поясничного отдела позвоночника в результате длительного болевого синдрома способствует отложению в паравертебральных мышцах повышенного количества жира, что является одним из ведущих механизмов развития дистрофических нарушений при дегенеративных заболеваниях позвоночника. Таким образом, содержание фосфолипидов и холестерина в тканях многораздельной мышцы у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника не отличалось от нормативных показателей. Высокое содержание общих липидов в многораздельной мышце наблюдалось у больных стенозом позвоночного канала и спондилолистезом поясничного отдела позвоночника, что можно объяснить развитием жировой дистрофии мышц.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания позвоночника, m. multifidus, общие липиды, фосфолипиды, холестерол, жировая дистрофия.

UDC 616.74-003.826-721.6: 577.115

Lipid Content in Paravertebral Muscles in Patients with Degenerative Diseases of the Spine

Skidanov A. G., Radchenko V. O., Leontieva F. S.

Abstract. The article considers the issue of the content of lipids in the paravertebral muscle of patients with degenerative diseases of the spine.

Material and methods. The fragments of paravertebral muscles (m. Multifidus) were selected from 21 patients, 4 of whom had instability of vertebral and motor segments, 4 had hernias of intervertebral discs, 5 were with spondylolisthesis, and 8 persons had stenosis of the spinal canal. The fragments of muscle tissue (m. Multifidus) were removed during decompression and stabilization operations in the course of skeletal development of the vertebrae during access to the lumbar spine in the groups of patients undergoing surgical intervention.

To determine the content of total cholesterol, total lipids and phospholipids in the muscle tissue, they were extracted, and the extract was used as a liquid for the study. The content of total lipids in the tissue of paravertebral muscles in patients with vertebral stenosis and spondylolisthesis of the lumbar spine was elevated. In cases of hernia and instability of the lumbar spine, the content of total lipids did not differ from the normative indicators. In the tissue of multi-segment muscle, the highest content of total lipids was found in the spinal stenosis of the lumbar spine, indicating an increase in the amount of fatty tissue in the muscles in this category of patients. It is obvious that such an increase in the content of total lipids is due to an increase in the content of muscle tissue of neutral fat, that is, its fatty degeneration, as there is an increase in fat tissue in the muscles, confirmed by a statistical analysis of the results of computer tomography of all paravertebral muscles of the lumbar spine. This can be attributed to the fact that stenosis is the most difficult complication of the spinal osteochondrosis, which often develops after a long period of the disease and is accompanied by a decrease in locomotor activity and a decrease in blood circulation in the muscles.

Reduced mobility of the lumbar spine due to prolonged pain syndrome contributes to the delay in paravertebral muscles of high levels of fat, which is one of the leading mechanisms for the development of dystrophic disorders in degenerative diseases of the spine. Thus, the content of phospholipids and cholesterol in tissues of multidisciplinary muscles in patients with degenerative diseases of the spine did not differ from the normative indicators. The highest content of total lipids in multi-segment muscle was observed in patients with spinal canal stenosis and spondylolisthesis of the lumbar spine, which can be attributed to the development of muscle fatty degeneration.

Keywords: degenerative diseases of the spine, m. Multifidus, common lipids, phospholipids, cholesterol, fatty dystrophy.

Стаття надійшла 10.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.124

UDC 617.559:616.18-007.271-037

Fedotov V. V.

GAIT – PATHOLOGY OR PHYSIOLOGY

Kharkiv National Medical University, Ukraine

ibolokadze@ukr.net

The study presents the research of some mechanisms of human gait formation, and their clinical significance. The studies were performed in 4 patients with Parkinson's disease, 5 patients suffering from ischemic stroke, 4 patients with peroneal nerve neuropathy, and 2 patients with myopathy. The comparison group involved 7 healthy volunteers. 15 patients and 7 healthy volunteers, who were the control group, investigated the electromyographic and biomechanical features of the gait. In addition, interesting features of the footwear soles of these patients are also given. The article states that in all patients, with the exception of volunteers, the data of electromyography have shown the pathological process at different parts of the gait formation in a person. The nature of the changes was different and has shown the defect of some anatomical structure involved in the act of walking or biochemical defect. The inclination of the pelvis also depends on the patient's pathological condition. The study of footwear soles showed that the peculiarity also depends on a person's gait and testifies to his physical and mental health. A high-frequency, high-amplitude curves were recorded during muscle contraction in healthy volunteers. There were recorded "firing" of spindle-shaped escalation of the potentials amplitude and subsequent decrease in patients with Parkinson's disease. In patients with myopathy, the amplitude and duration of potentials were reduced. The singular potentials irregular in amplitude and frequency were recorded in patients with peroneal nerve neuropathy. Generally, all electromyograms were characterized by low amplitude activity. Only one patient had "full bioelectric activities absence", talked about the death of most nerve fibers and the depression of bioelectric activity of the muscles. In accordance with biomechanical examination in the vertical position, the vertebral-pelvic balance is regulated by the neuromuscular system, which minimizes the work of the muscles to maintain a vertical posture. The violations in the system of neuromuscular transmission also change the parameters of the vertebral-pelvic balance – the PI score may also be important in the diagnosis in patients with gait abnormalities. The conclusions present that the person's gait is being individual and absolutely unique. It testi-

fies both to health, and about a possible pathology. The type of pathological gait depends on which links of the locomotor chain has suffered: corticospinal tract, extrapyramidal system, musculoskeletal system. In setting the correct diagnosis in the presence of a pathological gait, the main place belongs to the clinical examination, as well as electromyography and biomechanical examinations.

Keywords: gait, electromyography, corticospinal tract, biomechanical examination.

Research relation to the plans, programs and department themes. The study was carried in accordance with the research plan of the State institution "Sytenko Institute of spine and joints pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("Study of the mechanisms of degenerative lumbar spine stenosis development"; state registration number 0110U002088).

Introduction. A man's gait is the most natural locomotion, an automated motor act. Like handwriting or fingerprints, the gait can tell about a person's mood, about his/her state of health. In addition, the gait may be a sign of some kind of diseases. Individual features of the gait consist of the size of the steps, speed, position of the body and head, the commonwealth of the movements of the hands. To take a step, a lot of effort is needed: in the hip, knee, ankle joints, the joints of the foot and even the hands. There is a need to work the muscles of the legs and arms, the muscles of the chest and the lumbar. This complex motor process is strictly coordinated by the central nervous system. The act of the gait also involves the organs of vision and hearing [2, 3].

The tasks of the gait, as an important locomotive function of a person are the following: safe linear forward movement of the body; hold the vertical balance, preventing falling during movement; security of energy, use of the minimum amount of energy due to its redistribution during the cycle of the step. All of the above points suggest that gaits studies are important for evaluating the patient's functional capabilities. Despite clinical significance and widespread prevalence, gait disturbances have not been the subject of special study until recently [1–4]. All these factors determined the timelines of this study.

The purpose of the study was to research some mechanisms of human gait formation, to study some electromyographic (EMG) and biomechanical features of gait in pathological conditions and healthy volunteers.

Material and methods. All examinations were conducted in SE Sytenko Institute of spine and joints pathology NAMS of Ukraine. The studies were performed in 4 patients with Parkinson's disease, 5 patients suffering from ischemic stroke, 4 patients with peroneal nerve neuropathy, and 2 patients with myopathy. The comparison group involved 7 healthy volunteers.

Results and discussion. The gait of a person is a peculiar kind of two-legged movement, in which the support for one leg cyclically changes the bi-axial period, and then the support to the other leg. Gait is figuratively described as "controlled fall". At each new step, the person bends over and begins to fall, which is hampered by the advanced leg. After it touches the earth, the weight of the body is transferred to it, the knee bends, and erects, returning the body to its original position. That is why many authors represent gait as a model of the "inverted pendulum".

Here's how in the simplified version the first step is formed: the central nervous system sends a pre-formed sequence of commands to the muscles. At the spinal level, only the simplest coordinating reactions proceed, however, the spinal cord can perform quite large functions, up to the "spin pitch" in animals (so-called spinal automatism). Such qualities of motion as smoothness, accuracy are realized with the participation of the cerebellum and extrapyramidal system by regulating the temporal, velocity and spatial characteristics of motion.

It becomes clear that gait disturbances may accompany with motor disorders that arise in diseases of any system, takes part in the formation of an act of walking – muscles, peripheral nerves, spinal roots, pyramidal tracts, cerebellum, extrapyramidal formations, as well as an axial skeleton and auditory and visual analyzers.

The gait disorder is a very valuable diagnostic indicator. Shambling walk together with lowered shoulders and head, trembling hands are the symptoms of Parkinson's disease. Parkinson's disease affects the area of the extrapyramidal system, which is called a black substance, where a neurotransmitter, dopamine, is produced, whose function is to smoothly transfer impulses to ensure normal movements. The production of dopamine, and disturbs of the normal transmission of nerve impulses is reduced in patients with Parkinson's disease and thus appear the main symptoms of parkinsonism.

If a person has suffered from stroke, localized in the internal capsule, then during walking he/she falls

on one side and makes a characteristic movement: the arm is pressed against the body, the foot is set aside.

A swinging "goose gait" is observed at congenital bilateral dislocations of the hip joints and myopathy, diseases in which pathological changes occur directly in the muscles or joints [4].

"Peroneal gait" occurs when paresis of the extensor muscles of the foot appears, or there is the injury of the fibular muscles and / or the injury to the fibular nerve, which innervates this muscles group. The patient raises his leg high, throws it forward and drops sharply.

High-frequency, high-amplitude curves were recorded during muscle contraction in healthy volunteers. "Firing" of spindle-shaped escalation of the potentials amplitude and subsequent decrease were recorded in patients with Parkinson's disease. In patients with myopathy, we recorded that the amplitude and duration of potentials were reduced. In our view, this was due to decrease of the number of normal muscle fibers that can be active.

There were recorded the singular potentials irregular in amplitude and frequency singular potentials in patients with peroneal nerve neuropathy. Generally, all electromyograms were characterized by low amplitude activity. In one patient, we recorded "full bioelectric activities absence", talked about the death of most nerve fibers and the depression of bioelectric activity of the muscles.

Based on the obtained data, in all of the patients whom we were observing, we recorded EMG data which evidence pathological process. So, electromyography examination allowed objectifying the level of changes in the process of neuromuscular transmission in various diseases.

The design of the movement plan, like as its implementation, is carried out by the center controlling the posture (the motor part of the cerebral cortex), using the previous planning experience and sense of the body position. There is the possibility of "pre-programming" of motion due to direct connections between the cerebral cortex and the vestibular system. It is considered as the basis for maintaining balance and posture.

The least energy-consuming is the "convenient type" of standing and walking, in which the projection of the common center of mass locates behind the shoulder and knee joints and in front of the hip joint. The vertical posture, biomechanically and ergonomically ideal, provides physiological curves of the spine, normal values of spine-pelvic balance parameters (the relationship between the waist, lumbar vertebrae and the head of the femur), and the neutral position of the main joints of the lower extremities.

The vertebral-pelvic balance is the state of the sum of all the bends of the spine, in which, in the standing position (according to X-ray data), the line drawn through the center of the vertebral body C7 and the center of the disk L5-S1, parallel to the slope line, and which is necessary for the optimal function of the spine (Fig. 1) [5].

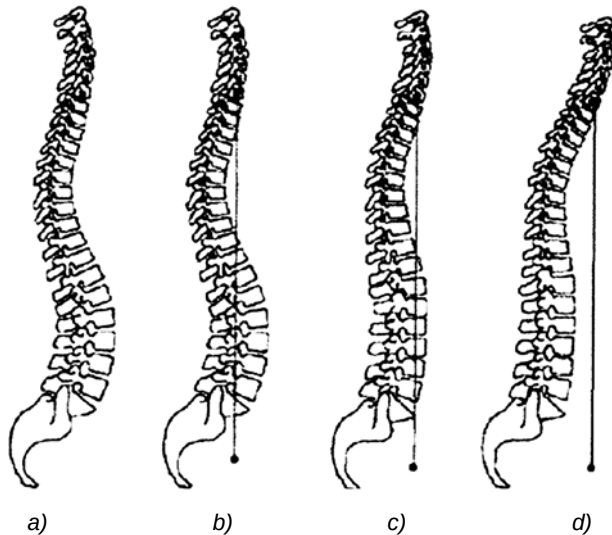


Fig. 1. Vertebral-pelvic balance:
a), b) – normal; c), d) – dysbalance

The PI (pelvis incidence) value is the constant for the subject, determines other pelvic parameters and is the major parameter in the regulation of the spinal centering in the formation of the human gait. That's why we decided to determine this parameter in the patients. PI is the angle between the line connecting the middle of the upper surface of the sacrum (O) with the center of the head of the femur (F) and the perpendicular to the upper surface of the sacrum, restored at the point O (Fig. 2).

The parameter PI is anatomical and in patients it varies depending on the observation group, and depends on the pathological condition:

- PI (50.1°) – patients with peroneal nerve neuropathy and volunteers;
- PI (less than 35°) – patients with stroke;

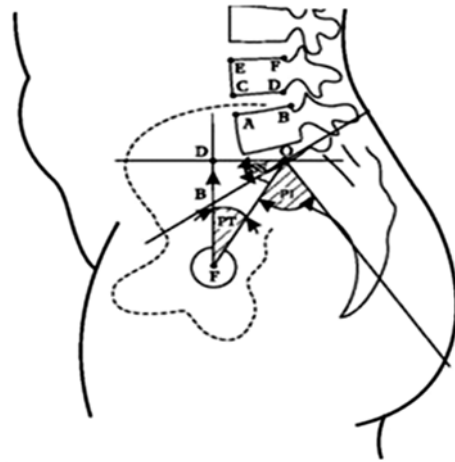


Fig. 2. Measuring the parameters of the vertebral-pelvic balance (PI value)

- PI (between 35° and 50.1°) patients with myopathy and Parkinson's disease.

What can explain such variations of PI in our patients? In the vertical position, the vertebral-pelvic balance is regulated by the neuromuscular system, which minimizes the work of the muscles to maintain a vertical posture. Therefore, it is logical to assume that the violations in the system of neuromuscular transmission also change the parameters of the vertebral-pelvic balance. So, the PI score may also be important in the diagnosis in patients with gait abnormalities.

Conclusions

1. The person's gait, being individual and absolutely unique, testifies both to health, and a possible pathology.
2. The type of pathological gait depends on which of the links of the locomotor chain has suffered: corticospinal tract, extrapyramidal system, musculoskeletal system, etc.
3. In setting the correct diagnosis in the presence of a pathological gait, the main place belongs to the clinical examination, as well as electromyography and biomechanical examinations.

Further studies will be focused on the investigations of the formation of the first step.

References

1. Haas B. *Motor control*. In: T Everett (eds): Human Movement: Human Kinetics Publishers. 2010. p. 49-58.
2. Bennett MR, Harris JWK, Richmond BG, Braun DR, Mbua E, Kiura P, Olago D, et al. Early Hominin Foot Morphology Based on 1.5-Million-Year-Old Footprints from Ileret, Kenya. *Science*. 2009; 323: 1197–2001.
3. Mayer TG, Smith SS, Keeley J, Mooney V. Quantification of lumbar function. Part 2: Sagittal trunk strength in chronic low-back pain patients. *Spine*. 1985; 10 (8): 765-72. PMID: 2934831.
4. Rose J, Gamble JG. *Human Walking*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 234 p.
5. Marty C, Boisaubert B, Descamps H, Montigny JP, Hecquet J, Legaye J, Duval-Beaupère G. The sagittal anatomy of the sacrum among young adults, infants, and spondylolisthesis patients. *Eur Spine J*. 2002; 11 (2): 119-25. PMID: 11956917. PMCID: PMC3610511. DOI: 10.1007/s00586-001-0349-7.

УДК 617.559:616.18 – 007.271-037

ХОДА – ПАТОЛОГІЯ АБО ФІЗІОЛОГІЯ**Федотов В. В.**

Резюме. У статті наведені дослідження деяких механізмів формування ходи людини, їх клінічна значимість. У 15 хворих і 7 здорових волонтерах, які були контрольною групою, вивчалися електроміографічні і біомеханічні особливості ходи, а також приведені цікаві особливості підметків їх взуття.

У статті відмічається, що у всіх хворих, за винятком волонтерів, дані електроміографії свідчили на користь того чи іншого патологічного процесу на різних ланках формування ходи у людини. Характер змін був різним і свідчив на користь ураження тієї чи іншої анатомічної структури, яка бере участь в акті ходи, або свідчить о біохімічному дефекті. Параметр нахилу тазу також змінювався в залежності від патологічного стану хворого. Дослідження підметків показали, що ця особливість також додає відомості про фізичний і психічний стан людини.

Ключові слова: хода, електроміографія, пірамідний шлях, біомеханічні дослідження.

УДК 617.559:616.18 – 007.271-037

ПОХОДКА – ПАТОЛОГИЯ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЯ**Федотов В. В.**

Резюме. В статье приведены исследования некоторых механизмов формирования походки человека, их клиническая значимость. У 15 больных и 7 здоровых добровольцев, которые были контрольной группой, изучались электромиографические и биомеханические особенности походки; кроме того также приведены интересные особенности подошв обуви этих пациентов.

В статье отмечается, что у всех больных, за исключением волонтеров, данные электромиографии свидетельствовали в пользу того или иного патологического процесса на разных звеньях формирования походки у человека. Характер изменений был разным и свидетельствовал в пользу поражения той или иной анатомической структуры, участвующей в акте ходьбы или биохимическом дефекте. Параметр наклона таза также менялся в зависимости от патологического состояния больного. Исследование подошв обуви показали, что особенность так же зависит от походки человека и свидетельствует о его физическом и психическом здоровье.

Ключевые слова: походка, электромиография, пирамидный путь, биомеханические исследования.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.128

УДК 536.421.48-083.98

Царев А. В.

ГИПОТЕРМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ КРОВОПОТЕРЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Днепр, Украина

resuscitation9@gmail.com

Целью данного исследования явилось изучение риска развития травматической коагулопатии в зависимости от уровня послеоперационной температуры тела у пациентов с политравмой при использовании активного или пассивного интраоперационного согревания. Обследовано 20 пациентов с политравмой, которым проводились urgentные оперативные вмешательства, разделенным на 2 группы: I – основная группа ($n = 10$) которым в интраоперационно проводилось активное согревание системой конвекционного обогрева «WarmAir 135» (CSZ) с использованием одеял для согревания в условиях операционной; II – контрольная группа ($n = 10$) без использования конвекционного согревания. Исходно риск развития травматической коагулопатии по шкале TICCS достоверно не отличался между группами. Было выявлено достоверно более низкое значение международного нормализованного отношения в группе пациентов с проведением конвекционного согревания ($1,28 \pm 0,19$) по сравнению с группой пассивного согревания ($1,56 \pm 0,08$) ($p < 0,05$). Интраоперационное использование конвекционной системы согревания, позволяет снизить на 40% риск развития травматической коагулопатии у пациентов с политравмой.

Ключевые слова: периоперационная гипотермия, кровопотеря, травматическая коагулопатия, конвекционная система обогрева, анестезиология.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Определение оптимальных методов анестезии и обеспечения периоперационного периода в различных областях хирургии, разработка новых подходов к интенсивной терапии пациентов в критических состояниях, на основании изучения патофизиологических изменений гомеостаза», № гос. регистрации 0117U004203.

Введение. Гипотермия выступает одним из важнейших факторов, влияющих на интраопера-

ционную кровопотерю, обуславливая развитие гипокоагуляции. В связи с чем, даже незначительная гипотермия может существенно увеличивать кровопотерю. В ряде работ было показано, что наличие гипотермии (температура ядра тела – $T_{so} < 35^\circ\text{C}$) у пациентов при поступлении в больницу, независимо ассоциировалось с увеличением летальности [7].

Интенсивная терапия при политравме должна быть нацелена на «триаду смерти»: гипотермию, ацидоз и коагулопатию – основные звенья патогенеза (порочный круг) политравмы. Так, у пациентов с гипотермией, ацидозом и кровопотерей, происходит нарушение свертывания крови, причем температура является важнейшим фактором, определяющим коагуляционный каскад [3]. Температурно-чувствительные плазматические эстеразные реакции, как и функциональная активность тромбоцитов, ингибируются гипотермией, поэтому неудивительно, что финальной частью летальной триады выступает травматическая коагулопатия [1].

В целом, травматическую коагулопатию (Trauma-Induced Coagulopathy – TIC) при политравме отличают от ДВС-синдрома, поскольку отсутствует генерализованный микрососудистый тромбоз. При TIC имеет место потеря факторов свертывания и тромбоцитов вследствие кровотечения, а также развитие дилуционной коагулопатии (коагулопатии разведения), обусловленной многообъемной инфузионной терапией, что оказывает существенное влияние на исход заболевания [1, 2]. Гипотермия нарушает клеточный каскад свертывания крови, ингибируя агрегационную способность тромбоцитов. Так, при температуре $< 35^\circ\text{C}$ развивается дисфункция адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, а при $< 33^\circ\text{C}$ происходит уменьшение числа тромбоцитов за счет их секвестрации в печени и селезенке. При снижении $T_{so} \leq 33^\circ\text{C}$ максимально выражено влияние гипотермии на свертывающую систему крови, являясь клинически значимым. Индуцированная травмой

коагулопатія асоційована з чотирьохкратним збільшенням летальності [2, 4].

С целью диагностики травматической коагулопатии, рекомендуется использование показателя международного нормализованного отношения (МНО) [2]:

Популяція	Значення
Норма	0.8–1.2
Использование антикоагулянтов	2.0–3.0
Политравма	>1.5 = травматическая коагулопатия

Таким образом, значение МНО > 1.5 у пациентов с тяжелой кровопотерей, будет свидетельствовать в пользу наличия травматической коагулопатии. Необходимо подчеркнуть, что травматическая коагулопатия развивается в условиях кровопотери, т.е. исходной потери факторов свертывания и дополнительного развития дилуционной коагулопатии обусловленной проведением инфузионной терапии с целью коррекции гиповолемии, вызывающей разведение и так исходно низкого уровня пула факторов коагуляции [1, 5, 8].

Цель исследования: изучение риска развития травматической коагулопатии в зависимости от уровня послеоперационной температуры тела у пациентов с политравмой при использовании активного или пассивного интраоперационного согревания.

Объект и методы исследования. Нами были обследованы 20 пациентов в возрасте от 20 до 62 лет с диагнозом политравма, которым проводились urgentные оперативные вмешательства в условиях приемно-диагностического отделения с последующим проведением интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии политравмы КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова» (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов в группах исследования и их распределение в зависимости от вида лечения

Показатели	1 группа (n = 10)	2 группа (n = 10)
Вид лечения	Конвекционное согревание	Пассивное согревание
Возраст, лет	40,8 ± 6,2	42,1 ± 5,6
Масса тела, кг	76,3 ± 4,29	80,5 ± 6,37
Соотношение мужчины / женщины, n	8/2	9/1
Исходная температура тела, °C	36,14 ± 0,20	36,22 ± 0,17

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы: I – основная группа (n = 10) которым интраоперационно проводилось активное согревание системой конвекционного обогрева «WarmAir 135» (CSZ) с использованием одеял для согревания в условиях операционной – модель «FilteredFlo – 248»; II – контрольная группа (n = 10) без использования конвекционного согревания.

Указанные группы были репрезентативными по основным клиническим и половозрастным характеристикам (табл. 1).

Пациентам обеих групп исследования проводились абдоминальные, торакальные и нейрохирургические оперативные вмешательства, урологические вмешательства по поводу травматического повреждения органов малого таза, травматологические вмешательства по поводу повреждений опорно-двигательного аппарата. Длительность интраоперационного периода составила от 92 до 225 минут.

Всем пациентам мониторовали температуру ядра тела (T_{co}) при помощи термометра для измерения ректальной T_{co} «SureTemp Plus» (Welch-Allyn). Производилось измерение температуры ядра тела на следующих этапах интраоперационного периода: исходно и в конце операции. Объем кровопотери определялся интраоперационно гравиметрическим методом. У пациентов обеих групп определяли в послеоперационном периоде на момент поступления в ОРИТ уровень pH венозной крови и МНО.

Исходно все пациенты оценивались по клинической шкале травматической коагулопатии (TICCS – Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score) (табл. 2). Было показано, что >10 баллов набираемое у пациентов по шкале TICCS хорошо коррелирует с лабораторными маркерами развития травматической коагулопатии. Таким образом, использование шкалы TICCS при первом контакте с пациентом, позволяет определить риск развития травматической коагулопатии и соответственно выбрать наиболее оптимальную тактику интенсивной терапии [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием табличного

Таблиця 2 – Клиническая шкала травматической коагулопатии (TICCS) [6]

Критерии	Баллы
Общая тяжесть состояния пациента	
Показано лечение в ОИТ	2
Не показано лечение в ОИТ	0
Систолическое АД	
АД сист. ниже 90 мм рт.ст., по меньшей мере при одном измерении	5
АД сист. всегда выше 90 мм рт.ст.	0
Сумма тяжести повреждений	
Голова и шея	1
Левая верхняя конечность	1
Правая верхняя конечность	1
Левая нижняя конечность	1
Правая нижняя конечность	1
Торс	2
Брюшная полость	2
Таз	2
Максимально возможное количество баллов	0 до 18

процессора LibreOffice.org (версия 5.3.5.1.) и статистических онлайн калькуляторов (<http://www.socscistatistics.com>).

Результаты исследований и их обсуждение.

В результате проведенного исследования не было выявлено достоверных различий по шкале TICCS между пациентами в обеих группах исследования (табл. 3). У 50% пациентов количество баллов по шкале TICCS составило более 10 в обеих группах исследования. Таким образом, исходно у пациентов как в группе с использованием активного интраоперационного согревания, так и в группе пассивного согревания риск развития травматической коагулопатии был одинаковый.

Таблиця 3 – Характеристика показателей в зависимости от вида лечения

Показатели	1 группа (n = 10)	2 группа (n = 10)	P
Шкала TICCS, баллы	12,7 ± 2,28	12,8 ± 2,03	0,461
Температура тела в конце операции, °C	34,78 ± 0,75	32,01 ± 1,12	0,398
pH	7,326 ± 0,03	7,309 ± 0,08	0,166
МНО	1,28 ± 0,19*	1,56 ± 0,08	0,0005

Примечание: *достоверность различий показателей между группами ($p < 0,05$).

При анализе объема кровопотери, который определялся как во время интраоперационного периода, так и в первые 24 часа послеоперационного периода, было выявлено достоверное уменьшение данного показателя в группе с проведением конвекционного согревания ($1173 \pm 516,39$ мл), по сравнению с группой контроля ($2645 \pm 373,12$ мл) ($p < 0,05$).

Изучение динамики температуры ядра тела в послеоперационном периоде, по сравнению с исходным уровнем, позволило выявить в I группе развитие гипотермии ($T_{co} < 35^\circ C$) у 60%, а во II группе у 100% пациентов. Интегративно взаимосвязь между объемом кровопотери и T_{co} представлена на рис. 1. Из него видно, что прослеживается взаимосвязь между степенью тяжести интраоперационной гипотермии и увеличением объема кровопотери.

Изучение показателя pH на момент поступления из операционной в ОРИТ выявило тенденцию к снижению данного показателя в группе пациентов с пассивным согреванием по сравнению с пациентами, которым проводилось интраоперационное согревание.

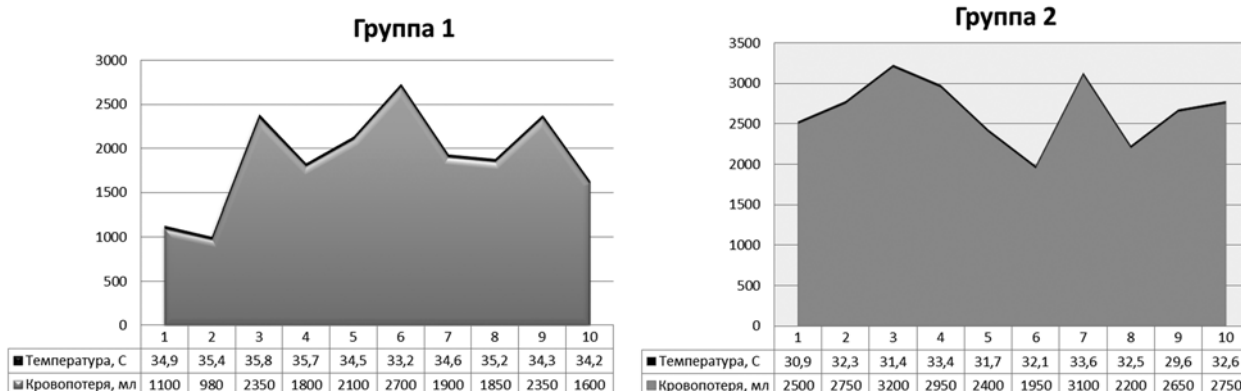


Рис. 1. Взаимосвязь объема кровопотери в первые 24 часа и послеоперационной температурой ядра тела в группах исследования

Полученные данные свидетельствовали о развитии у большинства пациентов второй группы метаболического ацидоза в послеоперационном периоде, что также являлось существенным фактором, влияющим на развитие травматической коагулопатии.

Проведенное исследование показателя МНО в послеоперационном периоде, выявило достоверно более низкое значение данного показателя в группе пациентов с проведением конвекционного согревания ($p < 0,05$). В целом развитие признаков травматической коагулопатии было отмечено у 20% пациентов в группе конвекционного согревания, по сравнению с 60% у пациентов в группе пассивного согревания. Полученные результаты находили свое подтверждение клиническими и лабораторными признаками.

При проведении корреляционного анализа в обеих группах обследованных пациентов была выявлена отрицательная связь, свидетельствующая об обратной пропорциональной зависимости снижения температуры тела и объемом кровопотери (рис. 2). Аналогичным образом у пациентов в обеих группах исследования была выявлена отрицательная связь между снижением температуры тела и показателем МНО.

При корреляционном анализе температуры тела и уровня pH выявлена положительная связь между ними.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о снижении риска развития травматической коагулопатии на 40% у пациентов с политравмой, которым проводилось интраоперационное согревание конвекционным методом.

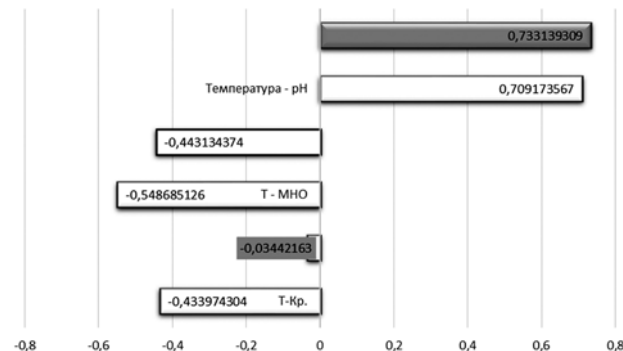


Рис. 2. Корреляционные связи между показателями температуры и кровопотери, МНО, pH:

□ – Группа 1; ■ – Группа 2

Выводы

1. Исходный риск развития травматической коагулопатии по шкале TICCS достоверно не отличался между группами, более 10 баллов было зарегистрировано у 50% пациентов в обеих группах исследования ($p > 0,05$).
2. Проведенное исследование показателя МНО в послеоперационном периоде, выявило достоверно более низкое значение данного показателя в группе пациентов с проведением конвекционного согревания ($1,28 \pm 0,19$) по сравнению с группой пассивного согревания ($1,56 \pm 0,08$) ($p < 0,05$).
3. Интраоперационное использование конвекционной системы согревания, позволяет снизить на 40% риск развития травматической коагулопатии у пациентов с политравмой.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования будут сосредоточены на изучение корреляционных связей между уровнем температуры тела, pH венозной крови и показателями гемостаза на риск развития травматической коагулопатии у пациентов с политравмой.

References

1. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54: 1127–30. PMID: 12813333. DOI: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
2. Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanesthetic shivering. *Br J Anaesth*. 2000; 84: 615–28. PMID: 10844839. doi.org/10.1093/bja/84.5.615.
3. Maegle M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38: 298–304. PMID: 17214989. doi: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
4. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008; 108: 71–7. PMID: 18156884. DOI: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52.
5. The Turkish Anaesthesiology and Reanimation Society Guidelines for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Turk J Anaesth Reanim*. 2013; 41: 188–90. PMID: 27366369. PMID: PMC4894098. doi: 10.5152/TJAR.2013.64
6. Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Critical Care*. 2014; 18: 648. PMID: 25425230. PMID: PMC4279963. DOI: 10.1186/s13054-014-0648-0.
7. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AV, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Critical Care Medicine*. 2005; 33: 1296–301. PMID: 15942347. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000165965.31895.80.
8. Zhao J, Luo A-L, Xu L, Huang Y-G. Forced-air warming and fluid warming minimize core hypothermia during abdominal surgery. *Chin Med Sci J*. 2005; 20: 261–4. PMID: 16422256.

УДК 536.421.48-083.98

ГІПОТЕРМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРАВМАТИЧНОЇ КОАГУЛОПАТІЇ ПРИ КРОВОВТРАТІ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

Царьов О. В.

Резюме. Метою даного дослідження було вивчення ризику розвитку травматичної коагулопатії в залежності від рівня післяопераційної температури тіла у пацієнтів з політравмою при використанні активного або пасивного інтраопераційного зігрівання. Обстежено 20 пацієнтів з політравмою, яким проводились ургентні оперативні втручання, які були розділені на 2 групи: I – основна група (n = 10) яким інтраопераційно проводилося активне зігрівання системою конвекційного обігріву «WarmAir 135» (CSZ) з використанням ковдр для зігрівання в умовах операційної; II – контрольна група (n = 10) без використання конвекційного зігрівання. Початковий ризик розвитку травматичної коагулопатії за шкалою TICCS достовірно не відрізнявся між групами. Було виявлено достовірно більш низьке значення міжнародного нормалізованого відношення в групі пацієнтів з проведенням конвекційного зігрівання ($1,28 \pm 0,19$) в порівнянні з групою пасивного зігрівання ($1,56 \pm 0,08$) ($p < 0,05$). Інтраопераційне використання конвекційної системи зігрівання дозволяє знизити на 40% ризик розвитку травматичної коагулопатії у пацієнтів з політравмою.

Ключові слова: періопераційна гіпотермія, крововтрата, травматична коагулопатія, конвекційна система обігріву, анестезіологія.

UDC 536.421.48-083.98

Hypothermia as a Risk Factor of Trauma-Induced Coagulopathy Development in Blood Loss in Patients with Polytrauma

Tsarev A. V.

Abstract. Hypothermia is one of the most important factors affecting intraoperative hemorrhage, causing the development of hypocoagulation. Intraoperative hypothermia develops spontaneously as a result of trauma, surgical intervention and anesthesia as a result of a violation of the conformity of heat production to heat loss and suppression of the compensatory thermoregulatory response. Intensive care for polytrauma should be aimed at the "triad of death": hypothermia, acidosis and coagulopathy are the main links in the pathogenesis of polytrauma. Temperature is one of the most important factors determining the coagulation cascade, and since temperature-sensitive plasma esterase reactions, like the functional activity of platelets, are inhibited by hypothermia, it is not surprising that coagulopathy is the final part of the lethal triad. It should be emphasized that this occurs in conditions of blood loss, i.e. the initial loss of coagulation factors and the additional development of dilutional coagulopathy associated with the implementation of infusion therapy to correct hypovolemia causing a pooling of coagulation factors initially at a low level.

The purpose of this study was to check the risk of developing trauma-induced coagulopathy depending on the level of postoperative body temperature in patients with polytrauma when using active or passive intraoperative warming.

Material and methods. Twenty patients with polytrauma who underwent urgent surgical interventions were examined. Patients were divided into 2 groups: Group I (n = 10) patients were actively heated by the "WarmAir 135" (CSZ) convection heating system with the use of blankets for warming in the operating room – the "FilteredFlo-248" model; Group II – control group (n = 10) patients did not use convection warming. Patients of study groups underwent abdominal, thoracic and neurosurgical surgeries, urological interventions for traumatic injury of pelvic organs, interventions for musculoskeletal injuries. The duration of the intraoperative period was 92 to 225 minutes. All patients were monitored with a core temperature (Tco) using a thermometer for measuring rectal Tco "SureTemp Plus" (WelchAllyn). The body core temperature was measured at the following stages of the intraoperative period: initially and at the end of the operation. The volume of blood loss was determined intraoperatively. In patients of both groups, the pH and INR were determined in the postoperative period at the time of admission to the ICU. Initially at the time of admission to the hospital, all patients were evaluated according to the clinical scale of trauma-induced coagulopathy (TICCS – Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score). More than 10 scores collected in patients on the TICCS scale correlate well with laboratory markers for the development of traumatic coagulopathy.

Results and discussion. Initially, the risk of developing trauma-induced coagulopathy according to the TICCS scale did not differ significantly between the groups, more than 10 points were recorded in 50% of patients in both study groups ($p > 0.05$). A study of the pH value at the time of admission from the operating room to the ICU revealed a trend towards a decrease in this parameter in the of patients in Group II ($7,309 \pm 0,08$) compared to patients of Group I ($7,326 \pm 0,03$) ($p > 0.05$). A significantly lower INR value was found in the group of patients with convection warming ($1,28 \pm 0,19$) compared with the passive warming group ($1,56 \pm 0,08$) ($p < 0.05$).

Conclusion. Intraoperative use of the convection system for warming patients, allows reducing by 40% the risk of trauma-induced coagulopathy in patients with polytrauma.

Keywords: perioperative hypothermia, blood loss, trauma-induced coagulopathy, convection heating system, anesthesiology.

Стаття надійшла 24.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.133

УДК 616.12-008.46-036.11+616.155.194

Філіпюк А. Л., Зенін В. В.

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Львівський національний медичний університет, Україна

filipyuk_a@ukr.net

Анемічний синдром у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю асоціюється з гіршим виживання хворих впродовж 6 місяців, одного, двох та трьох років спостереження. Розвиток анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність може бути пов'язаний з дилатацією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, з порушенням функції нирок (пригнічення клубочкової фільтрації) та з гіперкоагуляцією (підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, фібриногену та фібрин-мономерів), що слід враховувати при виборі тактики ведення хворого.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, гіперкоагуляція, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держреєстрації 0107 У 001050.

Вступ. Анемія є одним із серйозних ускладнень хронічної серцевої недостатності (ХСН), що призводить до втрати працездатності, інвалідизації, погіршує прогноз і асоціюється з підвищеним ризиком смертності [2, 3, 5, 6]. Розвиток анемії у пацієнтів із ХСН зумовлений нирковою дисфункцією, мальабсорбцією, підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, гемодилуцією, прийманням аспірину, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту [2, 5]. Анемія у хворих на ХСН потенціює ішемію міокарда, зумовлює вазоконстрикцію, збільшення об'єму циркулюючої крові, гіпоксію тканин [2, 5]. Корекція анемії у пацієнтів із ХСН знижує ризик розвитку серцево-судинної смертності та покращує прогноз [5]. Тому вивчення факторів, які б могли спрогнозувати перебіг ХСН має велике значення для обрання тактики ведення хворого.

Мета дослідження. Оцінити прогностичне значення анемічного синдрому, його зв'язки з показниками гемостазу та структурно-функціонального стану серця у хворих на ХСН.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 121 чоловіка віком від 36 до 78 років (медіана 59 років)

із хронічною СН внаслідок ІХС (стабільна стенокардія 49 (40,5%), післяінфарктний кардіосклероз 52 (43%), стан після аортокоронарного шунтування/стентування 20 (16,5%). Діагноз встановлювався на основі клініко-лабораторного обстеження, даних ЕКГ, велоергометрії, коронарографії та ехокардіографії з визначенням фракції викиду (ФВ), діаметру лівого передсердя, кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка. Тромбоцитарну ланку гемостазу оцінювали за кількістю тромбоцитів та їх агрегаційною активністю (ААТ) з АДФ, коагуляційну за рівнем фібриногену, розчинних фібрин-мономерів (ФМ), D-димера, етаполовим тестом, протромбіновим індексом [1]. Оцінку системи еритроцитів проводили за показниками гемоглобіну, еритроцитів, кольорового показника, а у 50 хворих було визначено гематокрит, середній об'єм еритроцита, середній вміст і концентрацію гемоглобіну в еритроциті. Проводився аналіз функції нирок (рівень сечовини, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ розраховували за формулою Snyder S. et al., 2005, як непрямий показник розладів синтезу еритропоєтину.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакету програм "Statistica for Windows 5.0" (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Вітні та подавали як медіану [нижній-верхній кuartилі]. Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, корелятивні зв'язки – за критерієм т-Кендалла. Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих подій оцінювали методом Каплана-Мейєра з визначенням істотної різниці між групами тестом F-критерію Кокса та Гехана-Вілкоксона.

Результати досліджень та їх обговорення. За визначенням ВООЗ анемія (у чоловіків) характеризується зниженням вмісту гемоглобіну в крові менше 130 г/л [4]. З метою виявлення прогностичних, клініко-лабораторних та ехокардіографічних особливостей перебігу ХСН на фоні анемії пацієнтів було поділено на дві групи: 1 групу склали хворі з рівнем гемоглобіну < 130 г/л (32%, n = 39), 2 групу – з рівнем ≥ 130 г/л (68%, n = 82).

Для оцінки перебігу ХСН пацієнти були під наглядом впродовж трьох років після клінічного обстеження. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих ускладнень: гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз. Ускладнений перебіг ХСН спостерігався в 17% хворих, а в 83% осіб гострих ускладнень виявлено не було.

Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейєра) показала, що кумулятивна частка безпідійного життя впродовж 36 місяців у хворих з рівнем гемоглобіну < 130 г/л складала 58,9%, а з рівнем ≥ 130 г/л – 82,3% (F-критерій Кокса, $p = 0,01$; тест Гехана-Вілкоксона, $p=0,053$) (рис.).

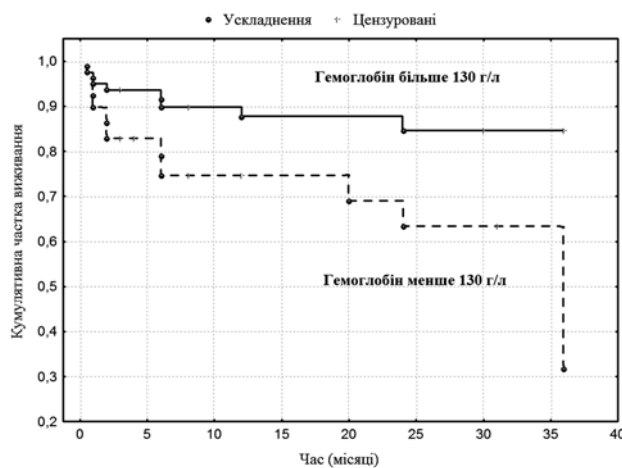


Рис. Виживання хворих на ХСН залежно від рівня гемоглобіну

Водночас, рівень гемоглобіну менше 130 г/л виявився інформативним показником щодо гіршого виживання хворих на ХСН впродовж 6 місяців, одного і двох років спостереження (табл. 1).

Групи хворих були співставні ($p > 0,05$) за індексом маси тіла (ІМТ), клінічними характеристиками (стабільна стенокардія, Q-інфаркт міокарда в анамнезі, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, порушення ритму), параметрами ехокардіографії (систолична дисфункція ЛШ, дилатація ЛШ) (табл. 2). Порушення функції нирок (ШКФ ≤ 60 мл/хв) частіше виявляли у хворих на ХСН з анемією, ніж без ознак анемії (38% і 22%, однак розбіжність не досягала рівня істотності, $p = 0,09$) (табл. 2).

Таблиця 1 – Виживання хворих на ХСН в різні терміни спостереження

Рівень гемоглобіну	Частка виживання	Рівень гемоглобіну	Частка виживання	F-критерій Кокса	Тест Гехана-Вілкоксона
Термін спостереження 6 місяців					
< 130 г/л	27,6%	≥ 130 г/л	52,2%	$p = 0,08$	$p = 0,18$
Термін спостереження 12 місяців					
< 130 г/л	47,2%	≥ 130 г/л	80,7%	$p = 0,049$	$p = 0,079$
Термін спостереження 24 місяці					
< 130 г/л	62,3%	≥ 130 г/л	82,1%	$p = 0,036$	$p = 0,11$
Термін спостереження 36 місяців					
< 130 г/л	58,9%	≥ 130 г/л	82,3%	$p = 0,01$	$p = 0,053$

Таблиця 2 – Клінічні, лабораторно-інструментальні параметри у хворих на ХСН

Характеристика	1 група (n = 39)	2 група (n = 82)	p
Вік, роки	66 [55–72]	57 [52–63]	0,0007
ІМТ, кг/м ²	25 [23–31]	27 [25–30]	0,09
Стабільна стенокардія	38,5%	41,5%	> 0,05
Q-ІМ в анамнезі	61,5%	58,5%	> 0,05
Цукровий діабет 2 типу	8%	15%	> 0,05
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²)	28%	23%	> 0,05
Порушення ритму	23%	20%	> 0,05
ХСН III ФК	20%	21%	> 0,05
Систолична дисфункція ЛШ (ФВ < 45%)	10%	22%	> 0,05
КДР ЛШ ≥ 6 см	23%	21%	> 0,05
ШКФ ≤ 60 мл/хв	38%	22%	0,09

Зворотній істотний корелятивний зв'язок існує між віком та рівнем гемоглобіну ($\tau = -0,175$, $p = 0,003$), гематокриту ($\tau = -0,385$, $p = 0,0006$). У пацієнтів похилого віку (більше 60 років) виявлено істотно нижчі рівні гемоглобіну – медіана 130 г/л [124–138] і гематокриту 38,1% [36,0–45,5], ніж у хворих віком менше 60 років – 133 г/л [130–142] і 46% [41,2–52] відповідно ($p < 0,05$). Встановлена зворотня істотна кореляційна залежність між гематокритом і ФМ ($\tau = -0,329$, $p = 0,007$), фібриногеном ($\tau = -0,28$, $p = 0,007$). При зменшенні гематокриту (< 40%) виявляли істотно вищі показники ФМ – медіана 6,5 мг/дл [4,04–14,0], а при нормальному – 3,5 мг/дл [3,38–5,0], $p = 0,004$. Водночас, виявлено

зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією ФМ та середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (МСН) ($\tau = -0,563$, $p < 0,001$). При нормальних ФМ – медіана МСН 33,2 пг [32,0–33,2], а при високих ФМ – 30,4 пг [29,5–31,3] ($p < 0,05$).

Ступінь ниркової дисфункції мав чітку залежність від тяжкості ХСН, виявлено істотний зворотній кореляційний зв'язок між ШКФ та ФК ХСН ($\tau = -0,284$, $p = 0,03$), КДР ЛШ ($\tau = -0,212$, $p = 0,007$), а прямий зв'язок між ШКФ та ФВ ЛШ ($\tau = +0,182$, $p = 0,02$). Прямий істотний кореляційний зв'язок було виявлено між ШКФ та агрегаційною активністю тромбоцитів (без прийому аспірину) ($\tau = -0,257$, $p = 0,05$), кількістю еритроцитів ($\tau = +0,161$, $p = 0,04$), гемоглобіном ($\tau = +0,145$, $p = 0,03$), гематокритом ($\tau = +0,259$, $p = 0,04$).

Висновок. Анемічний синдром у пацієнтів із ХСН ішемічної етіології асоціюється з гіршим виживання хворих впродовж перших 6 місяців спостереження, впродовж одного, двох та трьох років спостереження. Розвиток анемії у хворих на ХСН може бути пов'язаний з дилатацією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, з порушенням функції нирок (пригнічення клубочкової фільтрації) та з гіперкоагуляцією (підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, фібриногену та фібрин-мономерів), що слід враховувати при виборі тактики ведення хворого.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення анемічного синдрому у пацієнтів із ХСН та порушеною функцією нирок з метою покращення якості життя у даній категорії пацієнтів.

References

1. Barkahan ZS, Momot AP. *Dyahnostyka y kontrolyruemaia terapiya narusheni hemostaza*. M: Niudyamed. 2001: 296 p. [Russian].
2. Belovol AN, Kravchun PG, Ryndina NG, i dr. Kharakter defitsita zheleza u patsientov s anemiei razlichnoy stepeni tyazhesti, razvivsheysya na fone khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 2: 5-7. [Russian].
3. Zenin VV. Kharakterystyka anemii i skorotlyvosti miokarda u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu i riznym rivnem erytropoetynu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii MOZ Ukrainy*. 2010; 10 (3): 158-61. [Ukrainian].
4. Kniazkova II. Suchasni pidkhody do diahnozy anemii. *Liky Ukrainy*. 2010; 7 (143): 52-6. [Ukrainian].
5. Yermak OS, Kravchun PH, Ryndina NH, ta in. Terapevtychna korektsiia anemii u khvorykh iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu ishemichnoho henezu preparatamy zaliza v kombinatsii z kvartsetynom. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017; 19 (5): 570–6. [Ukrainian].
6. Sheyko SO. Osoblyvosti systolichnoi funktsiyi livoho shlunochka u khvorykh pokhyloho viku z khronichnoyu sertsevoiu nedostatnistyu ta proyavamy anemichnoho syndromu. *Medychni perspektyvy*. 2011; 16 (1): 34-9. [Ukrainian].

УДК 616.12-008.46-036.11+616.155.194

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Филипчук А. Л., Зенин В. В.

Резюме. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциируется с худшим выживанием больных в течение 6 месяцев, одного, двух и трех лет наблюдения. Развитие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью может быть ассоциировано с дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка, с нарушением функции почек (угнетение клубочковой фильтрации), с гиперкоагуляцией (повышение агрегационной активности тромбоцитов, фибриногена и фибрин-мономера), что следует учитывать при выборе тактики ведения больного.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, гиперкоагуляция, прогноз.

UDC 616.12-008.46-036.11+616.155.194

Anemic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Filipyuk A., Zenin V.

Abstract. Anemic syndrome is a common comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF) and is associated with an increased risk of mortality and high hospitalization rates. The purpose of our investigations was to study survival of patients with CHF depending of the concentration of hemoglobin and the relationship between anemic syndrome and hemostasis, structural-functional state of the heart.

Materials and methods. This study involved 121 male patients aged 36–78 (median 59 years) diagnosed with chronic heart failure (CHF) on the background of coronary heart disease (stable angina, prior myocardial

infarction and after coronary bypass surgery and stenting). The diagnosis was set on the basis of clinical and laboratory assessments, ECG data, echocardiography, bicycle ergometry, coronarography. We examined parameters of hemostasis: platelet count in peripheral blood and their aggregation with ADP, fibrinogen, soluble fibrin-monomer (FM), D-dimer, ethanol gelation test and prothrombin index. Glomerular filtration (GF) was calculated by using formula Snyder S. et al., 2005. The diagnosis of anemia was confirmed at the concentration of hemoglobin less than 130 g/l. We divided patients into two groups: group 1 comprised 39 (32%) patients with CHF and anemic syndrome and group 2 consisted of 82 (68%) patients with CHF without anemic syndrome.

Statistical analysis was done using Statistica for Windows 5.0 program. Data are presented as the median [lower-upper quartiles]; comparisons between groups were made using the Mann-Whitney U-test. Categorical data were assessed using the Fisher exact test, the correlation between variables – by Kendall's correlation test, survival curves during 36 months – by the Kaplan-Meier method with significant difference between the groups – by Cox's F-test and Hehan-Wilcoxon test.

Results and discussion. To assess the course of chronic heart failure patients we took those who had been under observation for 3 years after clinical examination. The final point of observation was the registration of acute cardiovascular complications: acute coronary syndrome, stroke, peripheral thrombosis. Retrospective analysis of prognostic value showed that anemic syndrome was the main predictor of future acute cardiovascular events in patients with chronic heart failure. The cumulative proportion of survival (by the Kaplan-Meier method) in patients with CHF and anemic syndrome was 58,9%, whereas in patients without anemic syndrome it was 82,3% (Cox's F-test, $p = 0.01$; Hehan-Wilcoxon test, $p = 0.053$).

According to results of correlation analysis a significant inverse correlation was found between hematocrit and soluble FM ($r = -0,329$, $p = 0,007$), fibrinogen ($r = -0,280$, $p = 0,007$); between soluble FM and average hemoglobin content of the erythrocytes (MCH) ($r = -0,563$, $p < 0,001$). The degree of renal dysfunction had a clear dependence on the severity of CHF and the presence of anemia, there was a significant inverse correlation between the parameters GF and functional class heart failure ($r = -0,284$, $p = 0,03$), end-diastolic dimension left ventricle (LV) ($r = -0,212$, $p = 0,007$) and a direct connection between GF and LV ejection fraction ($r = +0,182$, $p = 0,02$), platelet aggregation ($r = -0,257$, $p = 0,05$), red blood cells count ($r = +0,161$, $p = 0,04$), hemoglobin ($r = +0,145$, $p = 0,03$), hematocrit ($r = +0,259$, $p = 0,04$).

Conclusions. Anemic syndrome in patients with heart failure is associated with worse survival during 6 months, one, two and three years of observation. The development of anemia in patients with CHF may be associated with systolic dysfunction and left ventricular dilatation, renal dysfunction and hypercoagulation, which is important to consider in treatment.

Keywords: chronic heart failure; anemic syndrome, hypercoagulation, prognosis.

Стаття надійшла 26.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.137

UDC 543.272.82:502.175:613.95

Antonova O. V.

MONITORING OF CHANGES IN THE PREMORBID INDICATORS OF CHILDREN'S HEALTH UNDER THE INFLUENCE OF LOW LEAD CONCENTRATIONS

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

antonovlad@gmail.com

For the industrially developed territories, the problem of anthropogenic pollution of the environment is not just relevant, but also exacerbates on a qualitatively new level in connection with a significant deterioration of almost all indicators of population health, especially of the children's health. Among the large variety of factors that affect people, the leading place belongs to the chemicals. Lead (Pb) is the most global and potentially dangerous toxicant among them. The lead stress of the environment proved the significant deterioration of children's health. Preschool children who live in the environmentally unfavorable conditions constitute a risk group for the breakdown of the adaptation of homeostatic mechanisms. Namely the lead, even in small doses, has its unfavorable effect on the health of children, causing disorders of mental, physical and psycho-physiological development.

We have carried out a complex hygienic study of lead content in the environmental objects and biosubstrates of the 115 preschool children living in the conditions of increased influence of this toxicant and studied their psychophysiological features. The complex lead stressing of the children from an industrial city was 22.2% higher than that of preschool children living in the suburban area. The elevated levels of Pb in the biosubstrates, an increased δ -ALK activity, and disorders of psychophysiological indices of the industrial city children were determined.

The comparative analysis of the biomonitoring data confirmed the assumption of a more significant human impact on the child's body in the industrial districts of the city. 70–100% of the surveyed children of industrial areas had lead concentration in blood at the level causing intellectual disruption. These children are in risk group of developing a chronic lead intoxication. 20% of children in the first observation area had

7–10 mcg / l of lead concentration in blood. This means they are approaching the potential risk group.

Having assessed the results of the biomonitoring we can conclude that despite the relatively low external concentration of heavy metals in the environmental objects, such abiotic metal as lead was determined at elevated concentrations in organisms of children of industrial areas, which may be explained by its prolonged and continuous flow into the child's body with air, water, and food. Children living in industrial areas of the city have an excess of normative values of lead concentration in blood by 60–100%, in urine – by 33–66%, in hair – by 73.1–78.6%, and in the teeth – by 100% of the examined. The largest amount of lead in preschool children's bio-substrate was registered in the second surveyed industrial region, which is 2–4.5 times higher than the data of children in the first district. Statistically significant ($p < 0.001$) excess of lead in bio-substrates of industrial area children was established in comparison with control group children. The fact, that lead was defined both in organisms of children living in technogenic areas and in those living in almost pure areas, is another proof of the global distribution of lead in life-supporting environments and emphasizes its potential danger for the child's body even in small concentrations in the environment.

Thus, there is a systematic introduction of such a priority regional pollutant, as lead with air, drinking water, food into the body of a child in the industrial districts of the city. It is alarming that there is a decrease of getting copper and zinc with food as particularly important microelements for the growth and development of children. It should be emphasized that this circumstance, together with the biological antagonism of these substances with lead, as well as the

tropism of lead to the nervous system and psycho-emotional sphere, increase the potentially adverse effects on the health of children.

The obtained data confirm the necessity of revision of the relevant standards concerning the content of lead in various environmental objects, taking into account the total daily norm.

Keywords: lead, prenosological changes, pre-school children's health.

Research relation to the plans, programs and department research themes. The study was carried in accordance with the research plan of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine": "Hygienic diagnostics of formation of ecologically dependent microelementoses in the population of the industrial region and their prevention", state registration number 0114U005582.

Introduction. The deterioration of the environment situation, especially in the industrial regions, leads to the increased inflow of the xenobiotics in the human body, which contributes to the growth of the environmentally determined pathologies, complicates the course of the various diseases, and causes the changes of the nonspecific resistance. Prolonged action of these substances even in small doses of causes the development of nonspecific syndrome of functional maladaptation of population.

For the population that lives in the territories of the intensive technogenic stressing, which includes a powerful industrial center – Dnipro, the group of the environmental factors acquires an increased value [5]. Irremovable strengthening of the technogenic stress on the human body contributes to the deterioration of the population health and above all – of the children as the most sensitive contingent. In the spectrum of the chemical pollutants, Pb has a special place. As a global and potentially dangerous toxicant it is widespread in the all lifeproviding environmental objects. It is listed as a priority pollutant by a number of the international organizations, including WHO and UNEP. Pb is especially dangerous for the child's organism; specialists associate the disorders of the physical and intellectual development of the child with its influence [7]. Up to the present moment, when analyzing the environmental impact, scientists used such a way as evaluating the existing level of the surveyed population health and determined the factors that had predetermine it. Searching the ways to manage the population health justifies the necessity for studying the processes of its formation [1].

The purpose of the work was to study the nature, degree and the main laws of environmental Pb influence on the prenosological health indicators and psychophysiological status of the children population of the industrial city.

Material and methods. The research was carried out during 4 years, in Leninsky and Samarsky industrial districts of Dnipro. Leninsky district is character-

ized by saturation of the industrial metallurgical enterprises. Samarsky district has the facilities for manufacturing and processing of the batteries. Thus, both of them have difficult environmental situation. The districts differ in the location, nature and intensity of the air pollution, water supply system, terrain, etc. A conventionally "clean" rural district, located in the recreation area of the city of Novomoskovsk of the Dnipropetrovsk region was taken as the control one. We analyzed the average monthly samples of the air, drinking water and the local food products with the help of atomic absorption spectrophotometry; daily diets were analyzed on the Pb, zinc, and copper content. Zinc and copper were assessed as very important microelements for the growth and the development of children.

In order to determine the Pb influence on children's organism, it was provided a comprehensive clinical and hygienic examination of the 115 practically healthy preschool children aged 5-6, who permanently lived and attended kindergartens in the observation areas. The selection of children was conducted in accordance with the requirements of analytical epidemiology on the principle of the homogeneity, without chronic diseases, as well as taking into account the absence of professional contact, bad habits and the average material income in their families [3].

Surveyed pre-school children had a biomonitoring of the lead, zinc and copper in the indicator biological substrates (blood, urine, hair, milk teeth) using the atomic absorption spectrophotometry. We also evaluated the level of the delta-aminolevulinic acid (δ -ALK) in the urine as a specific biochemical marker of action in the diagnosis of the microsurgery. The δ -ALK value was calculated on the 1 g of creatinine. The evaluation of the obtained data was carried out taking into the account the literature data, as well as the existing physiological norms. Psychophysiological testing was carried out in the morning and the afternoon individually in the specially designated premises. Tests were made up to help evaluate the level of the development of the intellectual abilities (attention, thinking, auditory and visual memory), arbitrary regulation of the activity (ability to act according to the task), strength and endurance of the nervous system. The results were processed using the traditional methods of the variation statistics [4].

Results and discussion. During Pb monitoring in the air of residential areas of the observed districts, in the drinking water of Dnipro and Novomoskovsk, and regional food products, this metal was determined in such concentrations that the average annual values practically do not exceed the corresponding normative values although they were above the background. These circumstances created the conditions for the comprehensive influence of Pb on the health of population and, on the first place, on children as its most sensitive category.

It was determined that the total Pb intake (IT) by Dnipro city children with the air, drinking water, and

food was at the average values is 0.08–0.09 mg / day, which is 22.2% higher than in the control city [6]. Copper IT in the children's body practically corresponded to the physiological necessity according to the average values. But zinc IT was 5 times lower than required for a healthy child. It should be added that the actual nutrition of the children in Dnipro city is imperfect and unbalanced as for the all major macro- and micronutrients, particularly due to the insufficient supply of the physiological antagonists of Pb on the background of the protein deficiency, which in turn increases the toxic effect of the lead [2].

A comparative analysis of the data obtained from our biomonitoring of the lead, copper and zinc confirmed the assumption of a more significant technogenic stress of the child's body in a big industrial city. Thus, the average Pb content in blood of the surveyed children, living in Leninsky district is 1.5 times higher than the normative one. The results of children from Samarsky district were almost 5 times higher than the normative, which may be due to the peculiarity of the pollutant enterprise located in the district. In blood of the control district children, the Pb was defined in the average amount that corresponds to the limit of the physiological fluctuations and background values of the children in the unpolluted territories. The average Cu content in blood of the children of all areas of observation was at the physiological level, and the amount of Zn was lower than the normal level by 7–49%, which may contribute to the development of zinc deficiency in these children.

Analysis of Pb results in the urine indicates that it was determined in the examined children in both industrial and control districts. Average concentrations in comparison with norms were 6.4–11.2–12.8 times more and can be considered as a metal carrier or initial stages of the intoxication of an organism. This indicator of preschoolers in industrial districts was raised by 33–66% and by 12% of the control group. The fact that Pb content in urine of the children of a conditionally clean area also exceeds the normative may be a proof of the long-term income of small concentrations of this xenobiotic from the objects of the environment, mainly from food, and confirms the view of the increasing importance of vehicles as the etiology of Pb intoxication, even in the rural areas. As for Cu and Zn, their average concentrations in children of different regions were at the level exceeding the physiological oscillations limits, confirming the assumption of the antagonistic interaction with Pb.

The hair of the surveyed Dnipro preschoolers [7] contained Pb in concentrations that were 2–3.5 times higher than in children of the control district and were at the children's limiting level of 8–9 µg / g recommended by I. M. Trachtenberg and B. A. Revich. It should be emphasized that 73–78% of the surveyed children of the industrial areas had higher Pb content in hair than the given norm. The average content of

Zn in the hair of Samarsky district children was 80% of the physiological value, in the hair of Leninsky district children it was only 40%. The content of Cu in the first district corresponded to the norm, while in the second it was 48% of the norm.

The average Pb content in teeth of the children from industrial regions was 4.6 times higher than the physiological norm recommended by the WHO, and the control children had it on the border. Such a high Pb content is determined in milk teeth of all examined children from the industrial area. Thus, the content of Pb in all biosubstrates of surveyed children living in the industrial areas of the city exceeds the normative values and values obtained in the control area. These data confirms the systematic Pb income from various environmental objects, which forms its complex effect on the body in various ways.

The Pb increasing in biosubstrates is accompanied by increasing of δ -ALK activity in children's urine as a type-specific biochemical marker for this toxicant. Its level is above the recommended norm for children by 1.2 and 1.9 times. It should be emphasized that the assessment of individual results established that 51% of the examined children in the first district and 89% of the second one have an increased δ -ALC concentration. It indicates the stress of the porphyrin metabolism in their body due to Pb influence. For the children of the comparative city, this value was significantly ($p < 0.01$) lower. It should be emphasized that the level of the δ -ALK in urine of the children of a conditionally clean area did not exceed the norm in all surveyed.

The psychophysiological study that has been carried out by us, allowed revealing the changes of the functional state of the central nervous system of preschoolers in the industrial districts. These children, compared with the children in the control area, have the slowed down reaction rate, the poorly developed biliary coordination, the slowed down fine motor skills, the violated logically determined order of the tasks. These changes are the evidence of the severe neurodynamic disorders and violations of the higher forms of regulation and cortical functions.

Thus, it was established that preschool children living near the industrial zone have a significant decrease of the psychophysiological indicators because of Pb accumulation in the biosubstrates and changes in the porphyrin metabolism compared with the children of the control group.

Conclusions. The obtained data allowed establishing the increased Pb stressing of preschool children living in the industrial city compared with the control group. It is not only accompanied by a significantly higher frequency of the psychophysiological disorders but is also correlated with the content of this toxicant in the air, food and the total daily intake. All these facts confirm the conclusion about the negative influence of Pb on children's health in conditions of technogenically polluted areas.

References

1. Berdnik OV, Serykh LV, Antamonov MYu. Pokazateli populyatsionnogo i individualnogo riska pri otsenke vliyaniya faktorov okruzhayushchey sredy na zdorove detskogo naseleniya. *Gigiena i sanitariya*. 2001; 5: 94-6. [Russian].
2. Biletska EM, Antonova OV, Glavatska VI, ta in. Osoblivosti nadkhodzhennya svintsyu u dityachiy organizm promislovikh rayoniv m.Dnipropetrovska. *Sb tez naukovy praktichnoyi konferentsiyi «Suchasni problemi epidemiologiyi, mikrobiologiyi ta gigiyeni»*. Lviv, 2004. [Ukrainian].
3. Revich BA. *Zagryaznenie okruzhayushchey sredy i zdorove naseleniya. Vvedenie v ekologicheskuyu epidemiologiyu*: Uchebnoe posobie. M: MNEPU, 2001. 264 s. [Russian].
4. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. 2-e izd, pererab i dop. K: MORION, 2001. 408 s. [Russian].
5. Belitska EM, Onul NM, Antonova OV. Contamination of industrial city atmospheric air as an actual and hygienic problem. *Nauka i studia*. 2014; 8 (118): 35-42.
6. Beletskaia EM, Antonova OV, Zemlyakova TD, Golovkova TA. The alimentary intake of lead and hygienic evaluation of its impact on children's health. *Проблеми харчування*. 2016; 2 (45): 55-7.
7. Glavatskaya VI, Antonova OV, Zemlyakova TD. The long-term effect of lead on the health of preschool children of the industrial city. *Web of scholar Multidisciplinary Scientific Journal*. 2018; 1 (19): 10-3.

УДК 543.272.82: 502.175: 613.95

МОНІТОРИНГ ЗМІН ПРЕМОРБІДНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ЗА ВПЛИВУ НИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ СВИНЦЮ

Антонова О. В.

Резюме. Для промислово розвинених територій проблема антропогенного забруднення навколишнього середовища не тільки актуальна, але й загострюється на якісно новому рівні у зв'язку із значним погіршенням майже всіх показників здоров'я населення, особливо здоров'я дітей. Серед великого розмаїття факторів, які впливають на людей, провідне місце належить хімічним речовинам, і серед них найбільш глобальним та потенційно небезпечним токсикантом є свинець (Pb). Діти дошкільного віку, які проживають у екологічно несприятливих умовах, є група ризику. Свинець, навіть у дозах, які не перевищують гігієнічні регламенти, має несприятливий вплив на здоров'я дітей, викликаючи порушення психічного та фізичного розвитку.

Проведено комплексне гігієнічне вивчення вмісту свинцю в об'єктах навколишнього середовища та біосубстратах 115 дітей дошкільного віку, які живуть в умовах підвищеного впливу цього токсиканта та оцінені їх психофізіологічні особливості. Комплексне навантаження свинцем дітей промислового міста на 22,2% вище, ніж у дітей дошкільного віку, які мешкають у «чистій» зоні. Визначено підвищений вміст Pb у біосубстратах, підвищена активність δ-АЛК, розлади психофізіологічних показників у дітей промислових районів.

Ключові слова: свинець, донозологічні зміни, здоров'я дошкільнят.

УДК 543.272.82: 502.175: 613.95

МОНІТОРИНГ ИЗМЕНЕНИЙ ПРЕМОРБИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СВИНЦА

Антонова А. В.

Резюме. Для промышленно развитых территорий проблема антропогенного загрязнения окружающей среды не только актуальна, но и обостряется на качественно новом уровне в связи со значительным ухудшением многих показателей здоровья населения, особенно детей. Среди большого разнообразия факторов, которые влияют на людей, ведущее место принадлежит химическим веществам, и среди них наиболее глобальным и потенциально опасным токсикантом является свинец (Pb). Дети дошкольного возраста, проживающие в экологически неблагоприятных условиях, являются группой риска. Свинец, даже в дозах, не превышающих гигиенические регламенты, имеет неблагоприятное воздействие на здоровье детей, вызывая нарушения психического и физического развития.

Проведено комплексное гигиеническое изучение содержания свинца в объектах окружающей среды и биосубстратах 115 детей дошкольного возраста, живущих в условиях повышенного воздействия этого токсиканта, оценены психофизиологические показатели детей. Комплексная нагрузка свинцом детей промышленного города на 22,2% выше, чем у детей дошкольного возраста, проживающих в «чистой» зоне. Определено повышенное содержание Pb в биосубстратах, повышенная активность δ-АЛК, расстройства психофизиологических показателей у детей промышленных районов.

Ключевые слова: свинец, донозологические изменения, здоровье дошкольников.

Стаття надійшла 01.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS03.04.141

УДК 502/504:613.7

Головкова Т. А.

ВПЛИВ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА ОРГАНІЗМ МЕШКАНЦІВ СУЧАСНОГО ПРОМИСЛОВОГО МІСТА

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

tgoldkova@i.ua

Фактори навколишнього середовища можуть мати різноманітні, прямі або непрямі зв'язки з порушеннями стану здоров'я людини. Метою роботи стало визначення взаємозв'язку зовнішніх і внутрішніх експозицій пріоритетних токсикантів довкілля – свинцю та кадмію для мешканок м. Дніпро. Досліджували атмосферне повітря, питну воду, кров і сечу 63 жінок з фізіологічним перебігом вагітності на вміст важких металів за допомогою методу атомно-абсорбційної спектrophотометрії. Середньомісячні концентрації металів у повітрі та воді районів спостереження не перевищували відповідних нормативних значень. Дані біомоніторингу свідчать про підвищення концентрацій відносно нормативів: свинцю в крові у 6,7–24% обстежених жінок, свинцю в сечі – у 40–44,8%, кадмію в сечі – у 36–50%. В ході статистичної обробки отриманих даних для повітря та води визначені «порогові концентрації», при яких вміст свинцю і кадмію у крові вагітних жінок може виходити за межі норми, ці величини у 1,6–43 рази менш, відповідних допустимих концентрацій. Комплексне надходження допустимих концентрацій ксенобіотиків до організму жінок формує істотне внутрішнє забруднення свинцем і кадмієм.

Ключові слова: вагітні жінки, важкі метали, біомоніторинг, порогові концентрації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Гігієнічна діагностика формування екологозалежних мікроелементозів у населення промислового регіону та їх профілактика», № держ. реєстрації 0114U005582.

Вступ. Фактори навколишнього середовища можуть мати різноманітні, прямі або непрямі зв'язки з порушеннями стану здоров'я людини. Промислові регіони характеризуються інтенсивним різноманітним забрудненням об'єктів довкілля, серед якого значимими є сполуки важких металів, їх вплив на населення формує шкідливу дію у зв'язку з біологічними особливостями металів: здібність до кумуляції, тривалість біологічного напівжиття, наявність віддалених у часі ефектів – мутагенність, кан-

церогенність, тератогенність та ін. Зазначена проблема особливо актуальна для Придніпровського регіону, оскільки тут на 5,3% від площі України розміщено до 40% потужностей чорної металургії, 20,5% хімічної та машинобудівної промисловості, 11% електроенергетики. [1, с. 146; 4, с. 7–22]. Розповсюдження важких металів у середовищі існування людини, як наслідок техногенного забруднення, веде до нерівномірного їх розсіювання з переважною локалізацією в об'єктах довкілля промислових населених міст, що обумовлює підвищене сумарне надходження цих пріоритетних забруднювачів в організм людини [7, с. 11–12]. Особливість впливу важких металів на організм людини полягає в тому, що їх дія не відрізняється високою селективністю. З цієї причини визначення ролі цих речовин у виникненні екологічно обумовлених порушень стану здоров'я та їх донозологічних показників є пріоритетний напрям досліджень в галузі профілактичної медицини.

Метою даної роботи стало визначення взаємозв'язку зовнішніх і внутрішніх експозицій свинцю та кадмію для мешканок промислового м. Дніпро.

Об'єкт і методи дослідження. Свинець та кадмій з усіх металів-токсикантів обрані для досліджень не випадково. Вони мають найбільше значення як інтегральні показники техногенного походження та як метали з особливо несприятливою тропністю до генеративної функції жінок. Одним із клінічних проявів токсичної дії свинцю є анемія, розвиток якої пов'язаний з порушенням біосинтезу гемоглобіну і прискоренням руйнування еритроцитів. Кадмій блокує роботу ряду важливих для життєдіяльності ферментів, крім того він здатний до ураження печінки, нирок, легень, а у останні місяці вагітності значний вміст кадмію у організмі може бути причиною гестозів вагітності [5, с. 58; 9 с. 106–108]. За даними епідеміологічних спостережень доведено, що мешканки територій забруднених важкими металами мають підвищений ризик розвитку репродуктивних ускладнень, а вміст в організмі вагітних свинцю і кадмію кореляційно пов'язано з частотою виникнення патології вагітності та пологів [4, с. 70–95; 10 с. 1–2].

Дійсні дослідження проведені у двох промислових районах м. Дніпро (Індустріальний та Новокодацький), які відрізняються характером та інтенсивністю забруднення атмосферного повітря і системою водопостачання. Відбір та аналіз проб повітря і питної води, проведено сумісно з лабораторією по контролю атмосферних забруднень Держкомгідромету та санітарно-епідеміологічної служби м. Дніпро. Визначення свинцю і кадмію при проведенні моніторингу та біомоніторингу здійснювалося за допомогою методу атомно-абсорбційної спектrophотометрії. Біосубстратами слугували кров і сеча 63 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які постійно мешкали в районах спостереження та не мали професійного контакту зі сполуками важких металів.

Отримані результати опрацьовано за допомогою традиційних методів варіаційної статистики з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 10.

Результати досліджень та їх обговорення.

Результати досліджень свідчать, що в атмосферному повітрі Новокодацького району свинець реєструється у 91,7% проб, кадмій – у 59%, в повітрі Індустріального району свинець постійно присутній, кадмій – у 75% проб, тоді як наявність цих металів у питній воді обох районів становить 100%. Середньомісячні концентрації свинцю і кадмію у повітрі та воді районів спостереження не перевищували відповідних гранично допустимих концентрацій, однак у питній воді, якою постачається Індустріальний район, середньомісячна концентрація свинцю сягала верхньої межі нормативу – 0,01 мг/дм³.

При аналізі даних біомоніторингу відзначалось підвищення концентрацій металів-токсикантів відносно нормативів [6]: свинцю в крові у 6,7–24%, у сечі – у 40–44,8%, кадмію в сечі – у 36–50% обстежених жінок. При цьому, середні значення свинцю у крові мешканок Індустріального і Новокодацького району достовірно відрізнялися ($p < 0,05$) та відповідно становили $0,35 \pm 0,027$ та $0,27 \pm 0,017$ мкг/мл, що збігається з аналогічними даними для техногенно забруднених територій [4, с. 59; 5, с. 60]. Величина кадмію у крові жінок Індустріального району в середньому становить $0,062 \pm 0,004$ мкг/мл, що достовірно ($p < 0,01$) нижче, ніж у вагітних іншого промислового району – $0,092 \pm 0,006$ мкг/мл.

Викликає занепокоєння той факт, що від 60% до 97% мешканок районів спостереження мають вміст металів-токсикантів у крові у концентраціях на рівні металонасиченості (0,2–0,4 мг/л для свинцю і 0,022–0,3 мг/л для кадмію) [6]. Тільки у 16% обстежених Індустріального району і у 16,7% – Новокодацького концентрації свинцю у крові відповідають

фізіологічним значенням. Для кадмію металонасиченість не встановлено у 3% вагітних Новокодацького району і у 82% – Індустріального. Таким чином, найбільший вміст свинцю як у крові, так і у сечі за середніми значеннями зареєстровано у обстежених Індустріального району, що у 1,3 та 1,13 рази перевищує дані для жінок Новокодацького району. Найбільші кількості кадмію навпаки містяться в організмі мешканок Новокодацького району – у крові перевищує дані по Індустріальному району у 1,5 рази, а у сечі – у 1,13 рази.

Для пошуку кількісного зв'язку зовнішніх і внутрішніх експозицій металів застосовано математично-статистичне опрацювання отриманих даних. Встановлено статистично достовірний кореляційний зв'язок концентрацій свинцю в повітрі і воді з вмістом цього металу у крові та сечі жінок, також визначена кореляційна залежність між концентраціями кадмію у повітрі та біосубстратів вагітних. При проведенні регресивного аналізу, визначили «порогові концентрації» металів-токсикантів у повітрі та воді, при яких вміст свинцю і кадмію у крові вагітних жінок можуть виходити за межі норми. Так, порогові концентрації для повітря визначені на рівні: 0,012 мкг/м³ свинцю, 0,007 мкг/м³ кадмію, а для питної води порогові величини для свинцю становлять 0,006 мг/дм³. Привертає увагу той факт, що встановлені значення у 1,6–43 рази менш, ніж відповідні гранично допустимі концентрації металів. Ці обставини викликають питання надійності існуючих гігієнічних нормативів щодо об'єктів довкілля та необхідності їх удосконалення [2, с. 112]. Хоча отримані результати є теоретичними припущеннями, однак вони співпадають з результатами досліджень інших авторів про значне перевищення регламентів промислових хімічних речовин у вітчизняній практиці у порівнянні з закордонними аналогами [8, с. 165] і потребують уваги спеціалістів.

Висновки. Отже, при допустимих концентраціях свинцю і кадмію в об'єктах довкілля, їх систематичне надходження формує досить суттєве внутрішнє забруднення організму людини, тим самим, обумовлює ризик виникнення репродуктивних ускладнень у жінок техногенно забруднених територій.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень дозволили визначити потенційну небезпеку важких металів довкілля для чутливих верств населення, які мешкають в умовах промислових міст, що необхідно враховувати для отримання достовірної інформації про ступень впливу ксенобіотиків на стан здоров'я населення та його прогнозування з метою розробки та своєчасного впровадження профілактичних заходів.

References

1. Mykhaylova EA, Proskurina TYu, Lokoshko DV. Rol faktoriv navkolyshnogo seredovyscha v formuvanni porushen psykhnichnogo zdorov'ya u ditey. *Vestnyk natsionalnogo tekhnicheskogo unyversyteta "KhPY". Tematycheskyy vypusk "Novye resheniya v sovremennykh tekhnologiyakh"*. 2010; 46: 146-50. [Ukrainian].
2. Serdyuk AM, Gulich MP, Kaplunenko VG, ta in. Nanotekhnologiyi mikronutriyentiv: problemy, perspektyvy ta shlyakhy likvidatsiyi defitsytu makro- i mikroelementiv. *Zhurn AMNU*. 2010; 16 (1): 107–14. [Ukrainian].
3. Serdyuk SN. Diagnostyka zabrudnennya vazhkymy metalamy gruntovogo pokryvu industrialno-urbanizovanykh terytoriy. *Ekologiya ta noosferologiya*. 2007; 18 (3-4): 133-8. [Ukrainian].
4. Serdyuk AM, Belytskaya EN, Paranko NM, y dr. *Tyazhelye metally vneshney sredy y ykh vlyyanye na reproduktivnyuyu funktsiyu zhenshchyn*. Dnepropetrovsk: ART-PRESS, 2004. 148 s. [Russian].
5. Onul NM, Plachkova TO. Mikroelementnyy status naselennya Dnipropetrovskoyi oblasti. *Zberezhennya zdorov'ya naselennya urbanizovanykh terytoriy: naukovy i praktychni aspekty vplyvu chynnykh dovkillia: mater mizhnar nauk-prakt konf*. Donetsk, 2007. p. 58-61. [Ukrainian].
6. Trakhtenberg YM, Tychyn VA, Sova RE, y dr. *Osnovnye pokazately fizyologicheskoy normy u cheloveka: Rukovodstvo dlya toksykologov*. Pod red YM Trakhtenberga. K: «Avytsenna», 2001. 372s. [Russian].
7. Trakhtenberg IM, Chekman IS, Lynnyk VO, ta in. Vzayemodiya mikroelementiv: biologichnyy, medychnyy i sotsialnyy aspekty. *Visnyk natsionalnoyi akademiyi nauk Ukrayiny*. 2013; 6: 11-21. [Ukrainian].
8. Selendy Janine MH. *Water and Sanitation-Related Diseases and the Environment*. Wiley-Blackwell, 2011. 552 p. <https://doi.org/10.1002/9781118148594>.
9. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern Med Rev*. 2003; 8 (2): 106-28. PMID: 12777158.
10. Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2010; 73 (1): 1-6. PMID: 19819550. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2009.09.010.

УДК 502/504:613.7

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ ЖИТЕЛЕЙ
СОВРЕМЕННОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Головкова Т. А.

Резюме. Факторы окружающей среды могут иметь различную, прямую или опосредованную связь с нарушениями состояния здоровья человека. Целью работы стало определение взаимосвязи внешних и внутренних экспозиций приоритетных токсикантов окружающей среды – свинца и кадмия у жительниц г. Днепр. Исследовали атмосферный воздух, питьевую воду, кровь и мочу 63 женщин с физиологическим течением беременности на содержание тяжелых металлов с помощью метода атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Среднемесячные концентрации металлов в воздухе и воде районов наблюдения не превышали соответствующих нормативных значений. Данные биомониторинга свидетельствуют о превышении концентраций относительно нормативов: свинца в крови у 6,7–24% обследованных женщин, свинца в моче – у 40–44,8%, кадмия в моче – у 36–50%. При статистической обработке полученных данных для воздуха и воды определены «пороговые концентрации», при которых содержание свинца и кадмия в крови беременных женщин может выходить за пределы нормы, а их величины в 1,6–43 раза меньше, соответствующих допустимых концентраций. Комплексное поступление допустимых концентраций ксенобиотиков в организм женщин формирует существенное внутреннее загрязнение свинцом и кадмием.

Ключевые слова: беременные женщины, тяжелые металлы, биомониторинг, пороговые концентрации.

UDC 502/504:613.7

Influence of Environmental Factors on Population of the Modern Industrial City

Holovkova T. A.

Abstract. Chemical factor is of top priority in the spectrum of the harmful risk factors for existence of a human being from the perspective of the hygienic significance for a human health. The compounds of heavy metals are of special importance because their influence on the population forms a harmful effect. That's why the defining of the interrelationship of the external and inner exposures to the lead and cadmium of the pregnant women – residents of Dnipro city has become the purpose of the work.

Material and methods. The program of the researches provided for the evaluation of the cadmium content in the atmospheric air and drinking water of the investigated districts and providing the biomonitoring of the blood and urine of 63 women with physiologic course of pregnancy by means of the atomic-absorption spectrometry.

The surveyed women were divided into three groups depending on the place of the permanent residence: 1st and 2nd group were the women from the Industrial and Novokodatsky districts of Dnipro.

The results of researches showed that the lead was registered in 91.7% of the samples, the cadmium was registered in 59% in the atmospheric air of the Novokodatsky district. In the Industrial region air the lead was constantly present, the cadmium was registered in 75% of the samples, while the presence of these metals in the drinking water of both districts was 100%. The average monthly concentrations of metals in the air and water of the regions under the observation did not exceed the corresponding standard values.

Results and discussion. Biomonitoring data showed the increased concentrations of the metal-toxicants relatively to the standards: the lead in the blood – by 6.7–24%, the lead in the urine – by 40–44.8%, the cadmium in the urine – by 36–50% in women under the investigation. Worryingly is the fact that from 60% to 97% of the inhabitants of the monitoring areas has the content of the metal-toxicants in the blood at concentrations at the level of metal carriers (0.2–0.4 mg / l for the lead and 0.022–0.3 mg / l for the cadmium) [6]. Only 16% of the surveyed from the Industrial district and 16.7% from the Novokodatsky had the concentrations of the lead in the blood that corresponds to the physiological significance. For the cadmium, the metal carrying was determined in 3% of pregnant women from the Novokodatsky district and in 82% from the Industrial district. Thus, the highest levels of the lead by the average indexes in the both blood and urine were registered in the surveyed from the Industrial district, which is 1.3 and 1.13 times higher than that for women in the Novokodatsky region. The largest quantities of the cadmium, on the contrary, were found in the body of the inhabitants of the Novokodatsky district which exceeded the data in the blood in the Industrial district by 1.5 times, and in the urine – by 1.13 times.

Conclusions. To find the quantitative relationship between the external and internal metal expositions, mathematical and statistical processing of the obtained data was used. A statistically significant correlation between the concentrations of the lead in the air and water with the content of this metal in the blood and urine of the women was established. We also determined a correlation between the cadmium concentrations in the air and pregnancy biosubstrate. There were defined “threshold concentrations” of metals in the water and air, whereby the content of lead and cadmium in the blood of the pregnant women may fall outside the norm. The fact that established values of “threshold concentrations” were by 1.6–43 times less than corresponding maximal allowable concentrations of the metals claims attention of the specialists.

Consequently, with the allowable concentrations of the lead and cadmium in the environmental objects, their systematic flowing forms a significant internal contamination of the human body, thereby causing the risk of the reproductive complications of the women from the technogenically contaminated territories.

Keywords: pregnant women, heavy metals, biomonitoring, threshold concentration.

Стаття надійшла 01.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs03.04.145

УДК 614.2:001.2:616-058-082

Корнацький В. М.¹, Михальчук В. М.², Дяченко Л. О.²

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я НА ПЕРВИННОМУ РІВНІ

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска»
НАМН України», Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

06740806951@gmail.com

Стаття присвячена аналізу законодавства у сфері охорони психічного здоров'я на рівні первинної медичної допомоги. Нами з'ясовані особливості охорони психічного здоров'я на первинному рівні надання медичної допомоги в законодавчому полі та вироблені пропозиції з оптимізації алгоритмів реалізації медичної допомоги.

У 2016 році 182415 пацієнтів були госпіталізовані в установи психіатричної допомоги, які в середньому перебували в лікарні в середньому на 53,4 дня. До кінця 2016 року в Україні 261240 пацієнтів з психічними розладами мали групу інвалідності, з яких 8,5% становили діти віком від 0 до 17 років. У 2010 році 1 983 пацієнта були спочатку визнані інвалідами через психічні розлади. Рівень смертності населення України від навмисного самоушкодження в 2015 році склав 17,7 на 100 тисяч населення.

Сьогодні, свідчить що питання з приводу охорони психічного здоров'я є актуальними, а тому заслуговують на серйозну увагу та як найшвидше потребують вирішення на рівні держави.

Ключові слова: психічне здоров'я, впровадження, профілактика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри охорони здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Медико-соціальне обґрунтування моделі оптимізації первинної медичної допомоги в умовах впливу підвищеного стресу», № державної реєстрації 0116U004449.

Вступ. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), психічне здоров'я – це стан благополуччя, при якому кожна людина може реалізувати свій власний потенціал, впоратися із життєвими стресами, продуктивно та плідно працювати, а також робити внесок у життя своєї спільноти [1]. Здоров'я – це стан повного фізичного, духовного і соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороби або фізичних дефектів [3].

Сотні мільйонів людей у всьому світі страждають на психічні розлади, але психічне здоров'я все ще залишається у тіні. У 2013 ВООЗ затвердила Комплексний план дій в області психічного здоров'я на період 2013–2020 рр., який засвідчує рішучість усіх держав-членів ВООЗ запровадити конкретні заходи, спрямовані на зміцнення психічного здоров'я, і сприяти досягненню глобальних цілей [2].

Мета дослідження – з'ясування особливостей охорони психічного здоров'я на первинному рівні надання медичної допомоги в законодавчому полі та вироблення пропозицій з оптимізації алгоритмів реалізації медичної допомоги.

Методи: системний, аналітичний.

Результати досліджень та їх обговорення. Так, станом на 1 січня 2017 р. 1673328 жителів України перебували на обліку у зв'язку з розладами психіки та поведінки, в тому числі 694928 – внаслідок розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю та наркотиків (або 3,9 відсотка населення). За 2016 рік до закладів з надання психіатричної допомоги було госпіталізовано 182415 хворих, які пробували в середньому 53,4 дня у стаціонарі. На кінець

2016 року в Україні 261240 хворих на психічні розлади мали групу інвалідності, з них 8,5 відсотка – діти у віці 0–17 років. 9893 хворих у 2016 році первинно були визнані особами з інвалідністю у зв'язку з психічними розладами. Смертність населення України від навмисного самоушкодження у 2015 році становила 17,7 на 100 тис. населення [1].

Первинним, початковим документом у системі вироблення стратегії і створення стратегічних планів є концепція [4]. Саме, 27.12.2017 р. розпорядженням Кабінету Міністрів України № 1018-р схвалено Концепцію розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року (далі – Концепція), яка визначила: пріоритети та основні напрями діяльності, модель досягнення цілей [6].

Концепція, виокремлює, що основними компонентами проблеми у сфері охорони психічного здоров'я в Україні є:

- слабка обізнаність щодо психічного здоров'я у суспільстві, що призводить до стигматизації та несвоєчасного звернення по професійну допомогу;
- недосконалість національного законодавства у сфері психічного здоров'я та порушення прав людей з проблемами психічного здоров'я;
- відсутність системи профілактики психічних розладів, що базується на фактичних даних, та ефективної популяризації психічного здоров'я;
- недосконалість регулювання діяльності у сфері охорони психічного здоров'я;
- низький рівень кадрового забезпечення психологами, психотерапевтами, соціальними працівниками та іншим персоналом, який залучається до надання допомоги у сфері психічного здоров'я, недостатність системи формування та підтримки професійних компетентностей серед фахівців у сфері психічного здоров'я та інших суміжних професій;
- відсутність системного впровадження галузевих та міжгалузевих стандартів у сфері охорони психічного здоров'я та контролю якості допомоги у зазначеній сфері;
- надмірна зосередженість допомоги у сфері психічного здоров'я у спеціалізованих закладах охорони здоров'я та інтернатних закладах системи соціального захисту; низька доступність психологічної та психотерапевтичної допомоги; дефіцит служб, які базувалися на рівні територіальних громад, реабілітаційних і соціальних послуг; відсутність систем підтриманого працевлаштування та зайнятості, підтриманого проживання; відсутність ефективної системи підтримки сімей осіб, що доглядають за особами з психічними захворюваннями, а також недостатній розвиток кризової психологічної допомоги та програм раннього втручання на рівні територіальних громад;

- обмежене використання сучасних технологій, методів та процедур оцінки у сфері психічного здоров'я та надання допомоги особам з проблемами психічного здоров'я під час надання первинної медичної допомоги;
- недостатня диференційованість надання допомоги у сфері охорони психічного здоров'я з урахуванням чутливості до потреб різних груп суспільства та обмежена участь і залучення осіб з психічними та інтелектуальними порушеннями та членів їх сімей до планування допомоги, її реалізації та оцінки;
- відсутність ефективного адміністрування та моніторингу у сфері охорони психічного здоров'я, недостатня координація між різними державними органами у наданні допомоги особам з проблемами психічного здоров'я [1].

Стратегічні напрями Концепції націлені на створення цілісної та ефективної системи охорони психічного здоров'я, на встановлення її зв'язку з оточенням за допомогою окреслених цілей і спробах досягти бажаного стану взаємодії, що в свою чергу дозволить ефективно та результативно їй функціонувати [7]. Зокрема, в результаті виконання Концепції передбачається досягти підвищення рівня психічного здоров'я населення та покращення якості життя, а саме, планується досягти:

- зменшення прямих та непрямих втрат національної економіки через повну або часткову непрацездатність осіб, що мають проблеми з психічним здоров'ям;
- приведення стандартів освіти у сфері охорони психічного здоров'я у відповідність з міжнародними стандартами;
- запровадження систем моніторингу та оцінки якості послуг у сфері охорони психічного здоров'я;
- забезпечення доступності допомоги щодо психічного здоров'я на рівні територіальних громад;
- розроблення та впровадження програм профілактики проблем психічного здоров'я;
- зменшення інституціоналізації і, як наслідок, - сегрегації осіб, що мають проблеми з психічним здоров'ям;
- створення структурованої, інституціонально організованої служби судової психіатрії;
- поетапне впровадження державних гарантій щодо підтриманого проживання, асистованого працевлаштування осіб з психічними та інтелектуальними порушеннями;
- забезпечення доступу до освіти дітей, які не підлягають направленню до закладів освіти через психічні та інтелектуальні порушення;
- усунення бар'єрів доступу до реабілітаційних і соціальних послуг для осіб з психічними та інтелектуальними порушеннями;
- зменшення рівня смертності внаслідок самогубств та нещасних випадків;

- забезпечення здійснення ефективного контролю за дотриманням прав людини у сфері охорони психічного здоров'я;
- підсилення ролі громадського сектору у сфері охорони психічного здоров'я [1].

Саме ці стратегічні цілі, шляхом національної консультації, Міністерство охорони здоров'я України спільно з громадськістю обговорює. Результатом співпраці суб'єктів політики на виконання п. 2 розпорядження Кабінету Міністрів України № 1018-р «Про схвалення Концепції розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року» є розробка Плану заходів із розвитку психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року (далі – План заходів). Проект Плану заходів має наступну структуру (основні напрямки):

- стратегія, державне управління, міжсекторальна співпраця, права людини у сфері психічного здоров'я;
- розвиток персоналу у сфері охорони психічного здоров'я;
- надання медичних та реабілітаційних послуг у сфері психічного здоров'я;
- популяризація психічного здоров'я та профілактика його розладів, в тому числі запобігання суїцидам;
- стратегічна інформація (моніторинг, дослідження) у сфері психічного здоров'я [5].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Нам здається, що закріплення на зако-

нодавчому рівні таких стратегічних документів у сфері психічного здоров'я, як Концепція та План заходів є визнанням того, що держава усвідомила існування цієї проблеми.

Особливої уваги заслуговують послуги в сфері психічного здоров'я на первинній ланці. Ці послуги є першим рівнем медичної допомоги в системі охорони здоров'я. Послуги на амбулаторному рівні включають в себе раннє виявлення та лікування психічних розладів, ведення стабільних психіатричних пацієнтів, консультування щодо поширених психічних розладів, направлення на інші рівні, якщо це потрібно, а також просвітництво та профілактику в сфері психічного здоров'я. Послуги на амбулаторному рівні, є найбільш доступними, недорогими та прийнятними для громад, а тому потребують інтегруванню в систему первинної медичної допомоги шляхом прийняття медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в сфері психічного здоров'я, які б впроваджували чіткі механізми взаємодії і координації закладів охорони здоров'я та між наявними службами, розвитку мультидисциплінарних команд та їх міжгалузевої співпраці.

Сьогодні, свідчить що дані питання є актуальними, заслуговують на серйозну увагу та потребують вирішенню на рівні держави.

References

1. Pro shvalennja Konceptii' rozvytku ohorony psyhichnogo zdorov'ja v Ukraїni na period do 2030 roku: rozporjadzhennja Kabinetu Ministriv Ukraїny vid 27.12.2017 № 1018-r. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1018-2017-r>. [Ukrainian].
2. *Problemy zdorov'ja i medychnoi' dopomogy ta model' pokrashhannja v suchasnyh umovah*: Posibnyk dlja kardiologiv, revmatologiv, terapevtiv, organizatoriv ohorony zdorov'ja ta likariv zagal'noi' praktyky. In-t kardiologii' im MD Strazheska AMN Ukraїny; pidgot: Moroz DM ta in; pid red: Kovalenka VM, Kornac'kogo VM. Kyїv: Drukarnja "Gordon", 2016. 261 p. [Ukrainian].
3. Realizing our vision: report of the Regional Director on the work of WHO in the European Region in 2012-2013. *World Health Organization. Europe*. Copenhagen: WHO, 2014. 67 p.
4. Tertychka VV. *Strategichne upravlinnja: pidruchnyk*. Kyїv: "K.I.S.", 2017. 932 p. [Ukrainian].
5. Ustinov OV. Ohorona psyhichnogo zdorov'ja: pochalosja obgovorenja nacional'nogo planu. *Ukraїns'kyj medychnyj chasopys*. 2018 March 22. [digital resource]. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/122876/ohorona-psihichnogo-zdorov-ya-pochalosya-obgovorennya-natsionalnogo-planu>. [Ukrainian].
6. Sharov JuP. *Strategichne planuvannja ta realizacija polityky na central'nomu, regional'nomu ta miscevomu rivnjah*. Kyїv: Centr navch I-ry, 2004. 56 p. [Ukrainian].
7. Schendel DE, Hatten KJ. *Business Policy or Strategic Management: a Broader View for an Emerging*. Academy of Management Proceedings. 1972 Aug: 56–7.

УДК 614.2:001.2:616-058-082

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НА ПЕРВИЧНОМ УРОВНЕ

Корнацкий В. М., Михальчук В. Н., Дяченко Л. А.

Резюме. Статья посвящена анализу законодательства в сфере охраны психического здоровья на уровне первичной медицинской помощи. Нами выяснены особенности охраны психического здоровья на первичном уровне оказания медицинской помощи в законодательном поле и выработаны предложения по оптимизации алгоритмов реализации медицинской помощи.

В 2016 году 182415 пациентов были госпитализированы в учреждения психиатрической помощи, которые в среднем находились в больнице в среднем на 53,4 дня. К концу 2016 года в Украине 261240 пациентов с психическими расстройствами имели группу инвалидности, из которых 8,5% составляли дети в возрасте от 0 до 17 лет. В 2010 году 1 983 пациента были первоначально признаны инвалидами из-за психических расстройств. Уровень смертности населения Украины от преднамеренного самоповреждения в 2015 году составил 17,7 на 100 тысяч населения.

Настоящее, свидетельствует, что вопрос по поводу охраны психического здоровья актуален, а потому заслуживают серьезного внимания и как можно быстрее требуют решения на уровне государства.

Ключевые слова: психическое здоровье, внедрения, профилактика.

UDC 614.2:001.2:616-058-082

Prospects for the Implementation of the Mental Health Protection System at the Primary Level

Kornatsky V., Mikhal'chuk V., Diachenko L.

Abstract. The article deals with the analysis of legislation in the field of mental health at the level of primary health care. We have identified the peculiarities of mental health at the primary level of provision of medical care in the legislative field and worked out proposals for optimization of the implementation of medical care.

Today, it is evidenced that issues concerning mental health are relevant, and therefore deserve serious attention and the most urgent needs to be solved at the state level.

The purpose of the study was elucidation of the features of mental health at the primary level of provision of medical aid in the legislative field and elaboration of proposals for optimization of medical aid implementation algorithms.

Methods: systematic, analytical.

Results and discussion. Thus, as of January 1, 2017, 1673328 Ukrainian residents were registered due to mental and behavioral disorders, including 694928 as a result of alcohol and drug use disorders (or 3.9% of the population). In 2016, 182415 patients were admitted to psychiatric care institutions. They stayed on average 53.4 days in a hospital. By the end of 2016 in Ukraine, 261240 patients with mental disorders had a disability group, of which 8.5 per cent were children aged 0–17 years. In 2010, 1,983 patients were initially recognized as persons with disabilities due to mental disorders. The mortality rate of Ukraine's population from intentional self-harm in 2015 was 17.7 per 100 thousand of population.

The primary, original document in the system of strategy development and the establishment of strategic plans is the concept. On December 27, 2017, the Cabinet of Ministers of Ukraine Decree № 1018-p approved the Concept for the Development of Mental Health in Ukraine for the period up to 2030 (hereinafter – the Concept), which defined: priorities and main directions of activity, model of achievement of goals.

The concept outlined the main components of the problem in the field of mental health in Ukraine.

Strategic directions of the Concept are aimed at creating a coherent and effective system of mental health, to establish its connection with the environment through the above-mentioned goals and attempts to achieve the desired state of interaction, which in turn will allow it to function effectively and effectively.

It is these strategic goals, through the national consultation, the Ministry of Health of Ukraine discusses with the public. The result of the cooperation of policy makers in pursuance of paragraph 2 of the Cabinet of Ministers of Ukraine Decree No. 1018-p "On Approval of the Concept for the Development of Mental Health in Ukraine until 2030" is the development of a Plan of Measures for the Development of Mental Health in Ukraine on the period until 2030 (hereinafter – the Plan of Measures).

Conclusions and perspectives of further research. The consolidation at the legislative level of strategic documents in the field of mental health, such as the Concept and the Action Plan, is recognition that the state has realized the existence of this problem.

Mental health services at the primary level deserve particular attention. These services are the first level of health care in the healthcare system. Presently, it is evident that these questions are relevant, deserve serious attention and need to be resolved at the state level.

Keywords: mental health, introduction, prevention.

Стаття надійшла 19.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

k-tm@ukr.net

Стаття присвячена фізикальному обстеженню пацієнтів із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглобу. Останнім часом частота звертань пацієнтів з приводу скарг на біль та дискомфорт в ділянці скронево-нижньощелепного суглобу та прилягаючих тканин зубощелепного апарату збільшилась майже вдвічі. Діагностика таких пацієнтів, особливо первинна клінічна, має велике значення, оскільки саме від неї залежить напрямок руху пацієнта між лікарями суміжних спеціальностей. Безумовно, патологія дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу має різноманітні клінічні прояви, але особливим, на жаль, в багатьох випадках, є невідповідність клінічних даних та скарг пацієнта. В зв'язку з близьким розташуванням нервових стовбурів, біль від скронево-нижньощелепного суглобу може ірадіювати в ділянку обличчя, волосяну частину голови, шию, плече, а скарги пацієнтів на дискомфорт, спазм, та навіть набряк в цих ділянках, викликані патологічними порушеннями елементів скронево-нижньощелепного суглобу, досить тяжко інтерпретувати. Це значно ускладнює диференційну діагностику та постановку діагнозу та призводить до неякісного надання медичної допомоги. В таких випадках ефективність діагностики залежить від детального збору анамнезу, знання особливостей анатомії та фізіології скронево-нижньощелепного суглобу та детального первинного фізикального обстеження пацієнта.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, біль в суглобі, дисфункція, тригерні точки, лікування, реабілітація, головний біль.

Вступ. Скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС) є єдиним діартрозом на черепі і сполучає нижню щелепу з зовнішньою поверхнею основи

черепа [5, 7]. Це комплексний, комбінований, інконґруентний суглоб, що відноситься до виросткових сполучень [9, 14]. Він утворений голівкою нижньої щелепи та нижньощелепною ямкою із суглобовим горбиком скроневої кістки. Між голівкою нижньої щелепи та нижньощелепною ямкою скроневої кістки розташований внутрішньосуглобовий диск, що являє собою овальну двояко ввігнуту пластинку, яка складається із фіброзного хряща, зросшеного з капсулою суглоба. Диск поділяє суглоб на передньо-верхній та нижньозадній відділи [2, 6, 11]. Обстеження пацієнта із захворюваннями СНЩС проводиться з метою виявлення причини захворювання, протікання хвороби, характеру морфологічних та функціональних порушень, обумовлених даним захворюванням, а також з метою постановки діагнозу, вибору методу лікування та розробки профілактичних заходів [13]. Недостатнє обстеження пацієнта та невірний аналіз отриманих даних замість одужування визивають прогресування патології СНЩС, незважаючи на задовільні чи добрі найближчі результати лікування [1, 3, 5, 9, 10]. Застосована нами фізикальна діагностика є комплексом медичних діагностичних заходів, виконаних лікарем з метою постановки діагнозу [11]. Всі заходи, що належать до фізикального обстеження, виконуються лікарем безпосередньо під за допомогою його органів відчуття (огляд, пальпація, аускультація, перкусія тощо) та належать до методів клінічного обстеження пацієнта.

Метою даного дослідження є вдосконалення фізикального обстеження пацієнтів, що страждають захворюваннями СНЩС.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри ортопедичної стоматології Національного медичного

університету імені О. О. Богомольця. Під час обстеження 133 пацієнтів (84 жінки та 39 чоловіків) вікового діапазону від 19 до 47 років, що страждали на дисфункцію СНЩС, був проведений аналіз та, зважаючи на диспансерне ведення зазначених пацієнтів, вдосконалений алгоритм фізикального обстеження пацієнтів з патологією СНЩС, виділені основні моменти, на які слід звернути увагу під час фізикального дослідження даної категорії пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз результатів обстеження пацієнтів, що страждають на розлади СНЩС довів, що при обстеженні хворого слід звернути увагу на звичну позу, що займає пацієнт, положення голови, шийного та грудного відділу хребта і верхніх кінцівок, а також уточнити, як змінюється інтенсивність болювого синдрому відповідно до зміни положення тіла. Необхідно оцінити симетрію функціонування мимічної та жувальної мускулатури, положення нижньої щелепи, зміщення підборіддя відносно носа у спокої та при повному відкриванні рота (відхилення від середньої вісі).

Важливо з'ясувати, чи підтримує пацієнт щелепу в спокої, чи відчуває дискомфорт при розмові, частковому або повному відкриванні рота, під час жування, позіханні та чищенні зубів, змикає зуби або між ними є проміжок. Також слід звернути увагу на можливе недорозвинення нижньої щелепи, особливості прикусу чи наявність зубощелепних деформацій, гіпертрофію жувальних м'язів, розташування, розмір та рухи язика. Важливо оцінити, чи прикушує пацієнт язик, його стан у спокої та при ковтанні. Додатково варто провести санацію зубних рядів та оцінити стан ясен і слизової оболонки порожнини рота. При опитуванні пацієнта необхідно з'ясувати характер, інтенсивність, локалізацію і тривалість болювого синдрому, а також можливу іррадіацію в голову, обличчя, шию або верхню кінцівку. Виникнення болювого синдрому може бути як вдень, так і в нічний час, тому важливо уточнити, чи впливають болюві відчуття в області СНЩС на сон, а також з'ясувати, в якому стані пацієнт спить, підкладає чи подушку (звичайне або ортопедичне) або руку під голову. Необхідно виключити етіологічний травматичний фактор СНЩС, зокрема падіння, отримання удару в щелепу, надкушував пацієнт щось тверде або тривалий час тримав рот відкритим. При відвідуванні мануального терапевта чи використовувалась тракційна техніка (тест Гліссона) з супутнім притисканням нижньої щелепи [4, 7]. Необхідно уточнити скарги пацієнтів на клацання, скутість, крепітацію під час рухів нижньої щелепи, а також тривалий спазм жувальної мускулатури, що виникає у зв'язку зі зміщенням суглобового диска, що вказують на дегенеративні зміни

елементів СНЩС. Важливо з'ясувати, чи жує пацієнт однаково з чередуванням обох сторін, стискає або скрегоче зубами (парафункція), чи використовує апаратні системи, капи або спліни для виправлення прикусу або зубні протези (тип, конструкція) і як довго. Захворювання СНЩС можуть бути пов'язані з характером роботи або діяльністю пацієнта: статичним або динамічним становищем тіла і голови, активністю або її зміною у вільний від роботи час або невластивими для пацієнта видами діяльності, пов'язаними з психоемоційним станом і механізмами психологічної адаптації [1, 5, 11, 13]. Тому ці аспекти також повинні враховуватися при обстеженні та складанні плану реабілітаційних заходів. Пальпація починається в положенні пацієнта сидячи. Слід застосовувати спрямований, але не надмірний тиск, не проникаючи через кілька шарів тканин. Якщо під час пальпації болючий синдром посилюється, то це може обмежити діагностику та звести нанівець обстеження.

Пацієнт при обстеженні повинен бути максимально розслаблений. Пальпація СНЩС і жувальних м'язів починається з обох сторін одночасно, слід розташувати пальці вздовж усього краю нижньої щелепи і починати рух медіально та нижче вушних раковин, зміщуючи пальці вниз до кута нижньої щелепи, а потім догори та в медіальному напрямку (рис. 1). Далі важливо оглянути зуби



Рис. 1. Початок пальпаторного обстеження при патології СНЩС

пацієнта, оцінивши стан зубних рядів, вид прикусу і можливі його порушення. Пальпацію м'яких тканинних структур слід починати зі скроневого м'яза (рис. 2). Пацієнт стискає зуби, щоб можна було оцінити скорочення м'яза. Відомо, що спазм даного м'яза нерідко викликає головний біль або мігрень. Пальпуємо і передню, і задню порцію зазначеного м'яза. Для того щоб здійснити пальпацію латеральної і медіальної крилоподібних м'язів, необхідно помістити вказівний палець і мізинець між щокою і



Рис. 2. Пальпація скроневого м'яза

альвеолярним відростком верхньої щелепи (рис. 3), просуваючи пальці за третій моляр в напрямку до шийки нижньої щелепи, де можна відчувати ущільнення м'яза, коли пацієнт розтискає зубні ряди. Спазм м'яза може бути причиною болю, дзвону у вухах або дискомфорту під час вживання їжі чи тривалої бесіди. Для пальпації жувальних м'язів потрібно помістити вказівний палець в рот пацієнта, просуваючи його по внутрішній поверхні щоки до половини відстані між виличною дугою і нижньою. Великий палець при цьому пальпує тканини щоки зовні. При закриванні рота можна відчувати скорочення жувальних м'язів. Пальпацію надпід'язикового м'язу починають зовні під підборіддям, за дугою нижньої щелепи, а під'язиковий м'яз пальпують біля латерального краю щитовидного хряща. Для того щоб відчувати скорочення даних м'язів, необхідно попросити пацієнта опустити підборіддя вниз, при цьому другою рукою створити легкий опір цього руху. Спазм цих м'язів піднімає під'язикову кістку і ускладнює ковтання, при цьому пацієнт буде відчувати в роті больові відчуття в місці прикріплення м'яза. Активація тригерних

точок в ділянці СНЩС може викликати головний біль і біль у суглобі. Міофасціальгія в даній області не є рідкістю. При цьому в основному страждають власне жувальні і зовнішні крилоподібні м'язи. Дослідження активних рухів нижньої щелепи слід оцінювати в сидячому положенні пацієнта, спереду, ззаду і збоку, при цьому звертати увагу на амплітуду, рівномірність і можливість до плавних рухів. Важливо оцінити стан рота при виконанні згинання та розгинання в шийному відділі хребта. Далі проводиться оцінка рухів в СНЩС: рух нижньої щелепи вгору і вниз, зміщення вправо і вліво. Під час рухів нижньої щелепи необхідно четвертим і п'ятим пальцями руки пальпувати виростки через передню стінку зовнішнього слухового проходу або зовні СНЩС, помістивши вказівні пальці спереду вушної раковини. Під час опускання нижньої щелепи виросток зміщується вперед, тому необхідно акцентувати увагу на звукові феномени (клацання, тріск, хрускіт, скрегіт зубів) при рухах нижньої щелепи. При максимальній амплітуді опускання нижньої щелепи виростки повинні обертатися і зміщуватися рівномірно. Для оцінки амплітуди відкривання рота слід розташувати мізинці в зовнішні слухові проходи пацієнта подушечками вперед, а пацієнт повинен максимально опустити нижню щелепу. Під час руху нижньої щелепи вниз слід відчувати, як виростки відходять від подушечок пальців. При патології одного з суглобів щелепа буде зміщуватися у відповідну сторону (рис. 4). Зменшення рухливості може бути викликано ревматоїдним артритом, м'язовим спазмом, анкілозом м'яких тканин і кісток, остеоартритом (табл.). Дискомфорт або біль при закриванні рота (підйомі нижньої щелепи) можуть вказувати на синовіт нижньозаднього відділу СНЩС. Для оцінки закривання рота необхідно помістити мізинці в зовнішні слухові проходи пацієнта подушечками вперед, а пацієнтові закрити рот після максимального опускання нижньої щелепи.



Рис. 3. Пальпація крилоподібного м'язу



Рис. 4. Пальпація жувальних м'язів

Таблиця – Амплітуда рухів нижньої щелепи

Характеристика СНЩС	Максимальна амплітуда відкривання рота
Гіпомобільність	24–33
Норма	34–55
Гіпермобільність	56 і вище

При цьому виростки повинні відчуватися пучками пальців. Для оцінки протрузії нижньої щелепи пацієнтові необхідно висунути нижню щелепу вперед так, щоб вона виходила за верхній зубний ряд. У нормі відстань між висунутими вперед нижніми зубами і лінією верхніх зубів коливається в межах 3–6 мм. Оцінюючи бічний зсув нижньої щелепи, необхідно, щоб пацієнт розтулив зуби і зрушив нижню щелепу вліво або вправо, а потім повернув її в нормальне для нього положення. Для вимірювання амплітуди латеральної девіації необхідно нанести точкові маркери на верхні та нижні зуби, а потім виміряти відстань між ними за допомогою міліметрової лінійки. У нормі латеральна девіація становить до 0,5–2 мм [4]. Збільшення латеральної девіації в одну зі сторін може бути через дисфункції жувального, скроневого або латерального крилоподібного м'язів, а також у зв'язку з дегенеративними змінами в диску або латеральної зв'язці протилежного боку. Щоб оцінити відстань між щелепами в стані повного спокою, необхідно ввести мізинці в зовнішні слухові проходи пацієнта подушечками вперед, при закриванні рота. Пацієнт при цьому максимально розслаблює жувальну мускулатуру, наблизивши язик до твердого піднебіння. Дистанція між щелепами в спокої визначається при відчутті руху суглобової головки нижньої щелепи і в нормі становить 2–5 мм [4]. Для визначення глибокого різцевого перекриття необхідно зазначити точку, в якій зуби верхньої щелепи виходять за лінію зубів нижньої щелепи. Пацієнту необхідно опустити нижню щелепу, а потім вимірюється відстань від верхівки нижніх зубів до точки, описаної вище. У нормі ця відстань не перевищує 2–3 мм [10]. Для визначення величини горизонтального перекриття пацієнту необхідно закрити рот, а потім виміряти дистанцію між задньою поверхнею різців верхньої щелепи і передньою поверхнею різців нижньої щелепи. У нормі ця відстань приблизно 2–3 мм [9]. Вимірювання нижньої щелепи починається від заднього краю СНЩС до підборіддя виступу. Асиметрія сторін може бути пов'язана з посттравматичної деформацією або аномалією розвитку [8]. Для того щоб оцінити ковтання і положення язика, необхідно, щоб пацієнт проковтнув слину, при цьому язик повинен перебувати в розслабленому стані. Розмикаючи губи пацієнта, можна побачити стан язика в нормі (рис. 5), що

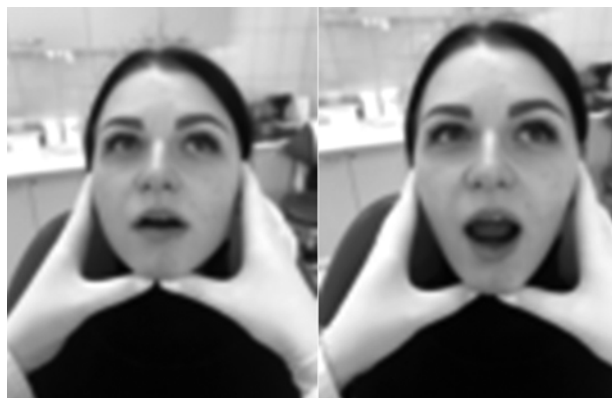


Рис. 5. Оцінка девіації (дефлекції) нижньої щелепи при відкриванні рота

прилягав до твердого піднебіння. Переходячи до оцінки пасивних рухів, можна розділити обстеження на вивчення фізіологічних рухів і додаткової рухливості СНЩС. Таке дослідження показує скоротливу здатність зв'язок, капсули СНЩС, фасцій і нервів при досягненні суглобом максимальної амплітуди руху. Необхідно оцінити кінцевий момент руху нижньої щелепи, визначити його фізіологічний бар'єр або виявити патологічну перешкоду. Відчуття при тестуванні, що виникає в кінцевий момент відкривання рота, буде жорстким і зв'язковим, а при закінченні закриття рота виникає відчуття твердої оклюзійної перешкоди [10]. Дослідження додаткової рухливості дозволяє визначити рівень гіпер- і гіпомобільності СНЩС, при цьому для отримання найбільш точного результату пацієнт повинен бути максимально розслаблений. Для визначення дистракції СНЩС необхідно покласти великий палець в рот пацієнта вздовж верхньої поверхні великих корінних зубів, натискаючи донизу, а вказівний палець – на зовнішню поверхню нижньої щелепи, відтягуючи її донизу і наперед. Інша рука стабілізує голову пацієнта в положенні сидячи. СНЩС має тісний функціональний зв'язок з жувальними м'язами і зубними рядами, створюючи напрямні площини для руху нижньої щелепи. Стабільне вертикальне та трансверзальне положення нижньої щелепи забезпечують оклюзійні контакти жувальних зубів, які перешкоджають зсуву нижньої щелепи, здійснюючи «оклюзійну протекцію» СНЩС. Скроневі та жувальні м'язи грають головну роль у закриванні рота, а нижнє черевце латерального крилоподібного м'яза працює при опусканні та русі нижньої щелепи вперед. Верхнє черевце крилоподібного м'яза стабілізує виростковий відросток нижньої щелепи і суглобовий диск під час закривання рота. Тест на опір і розмикання щелеп проводиться в положенні пацієнта сидячи. Необхідно покласти долоню під підборіддя та попросити пацієнта із силою відкрити рота.

У нормі пацієнт може подолати максимальний опір. Тест на змикання щелеп проводиться в положенні пацієнта сидячи, при цьому пацієнт щільно змикає щелепи, а лікар намагається розімкнути щелепи, відтягуючи нижню щелепу донизу. Перевірка щелепного рефлексу необхідна для оцінки участі трійчастого нерва в скороченні жувальних і скроневих м'язів. Посилення рефлексу вказує на поразку верхнього рухового нейрона, а зниження - на поразку трійчастого нерва. Пацієнту необхідно злегка опустити і розслабити нижню щелепу, а лікар кладе вказівний і середній пальці під нижню губу на підборіддя пацієнта та завдає удар неврологічним молоточком. Нормальною реакцією вважається закриття рота [10].

Отже, наразі немає жодної єдиної уяви про механізми та методи лікування пацієнтів із захворюваннями СНЩС та жувальних м'язів. Проблеми диференційованого підходу до постановки діагнозу та вибору адекватної тактики індивідуального лікування при захворюваннях СНЩС та жувальних м'язів, при відновленні нормального функціонування зубощелепної системи, є маловивченими та являють собою великий науковий інтерес. Для виявлення пацієнтів із захворюваннями СНЩС та жувальних м'язів, визначення домінуючих симптомів, етіологічних факторів, патогенетичних взаємозв'язків у розвитку захворювань, оцінки ступеню тяжкос-

ті патології, планування комплексу діагностичних заходів та тактики лікування, на ранніх етапах діагностики необхідно проводити фізикальне обстеження за запропонованим алгоритмом.

Висновки. Сучасній відновній медицині необхідні ефективні лікувально-діагностичні комплекси для надання допомоги пацієнтам із захворюваннями СНЩС та жувальних м'язів. Застосування алгоритма запропонованого нами фізикального обстеження пацієнта з дисфункцією СНЩС як раз і є одним із таких кроків. Застосування запропонованого нами алгоритму дозволяє в повній мірі клінічно оцінити вихідний стан пацієнта та спланувати необхідні додаткові методи дослідження. А збільшення кількості досліджуваних проб при проведенні обстеження дозволяє більш детально охарактеризувати ступінь та прояв больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується регулярно практикувати методики фізикального обстеження захворювань СНЩС для виявлення порушень об'єму та плавності рухів нижньої щелепи, обумовлених оклюзійними, м'язовими чи суглобовими порушеннями. Вдосконалення алгоритму клінічного обстеження дозволить виявляти патологію на ранніх етапах, що, безумовно, підвищить якість надання стоматологічної допомоги пацієнтам.

References

1. Babych VV, Yordanyshvily AK, i dr. Reabylytatsyonnyi potentsyal orhanyzma u bolnykh pozhyloho y starcheskoho vozrasta s proiavleniyamy bolevoi dysfunktsyy vysochnonyzhnecheliustnogo sustava. *Klynycheskaia herontologiya*. 2014; 7-8: 35-7. [Russian].
2. Bobunov DN, Komyssarov DA, i dr. Reabylytatsiya patsyentov s deheneryativnodystroficheskymy zabolevaniyamy sheinoho otдела pozvonochnyka v sochetanyy s khronicheskoi myhreniu. *Ekologiya y razvytye obshchestva*. 2017; 2: 41-5. [Russian].
3. Bobunov DN, Samorukova EM, i dr. Fyzykalnoe obsledovanye patsyentov s dysfunktsyei vysochno-nyzhnecheliustnogo sustava. *Ynstytut stomatolohyy*. 2017; 3: 66-8. [Russian].
4. Yordanyshvily AK, Ovchynnikov KA, i dr. Optymyzatsiya dyahnostyky y otsenky effektivnosti lecheniya zabolevaniy vysochnonyzhnecheliustnogo sustava y zhevatelykh myshts v stomatolohicheskoi praktyke. *Vestnyk Severozapadnogo gosudarstvennogo medytynskogo unyversyteta*. 2015; 7 (4): 31-7. [Russian].
5. Yordanyshvily AK, Serykov AA, i dr. Otsenka effektivnosti vnutrysustavnoho vvedeniya preparata hyaluronovoi kysloty pry zabolevaniyakh vysochno-nyzhnecheliustnogo sustava y dysplazyy soedynitelnoi tkany. *Instytut Stomatolohyy*. 2016; 2 (71): 57-9. [Russian].
6. Yordanyshvily AK, Serykov AA, i dr. Funktsionalnaia patolohiya zhevatelyno-rechevogo apparata u molodykh. *Kubanskyi nauch med vestn*. 2016; 6 (161): 72-6. [Russian].
7. Manakova YaL, Derhylev AP, Belkov LN. Mahnytno-rezonansnaia tomohrafiya vysochno-nyzhnecheliustnykh sustavov v ambulatornoi praktyke. *Syb med zhurn*. 2010; 2: 37-45. [Russian].
8. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Application: Recommendations of International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J of Oral & Facial Pain And Headache*. 2014; 1: 6-27. PMID: 24482784. PMCID: PMC4478082.
9. Peck CC, Goulet J, Lobbezoo F, Schiffman E, Alster-Gren P, Anderson G, De Leeuw A, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J of Oral Rehabilitation*. 2014; 1: 2-23. <http://dx.doi.org/10.1111/joor.12132>.
10. Gross J, Fetto J, Rosen E. *Musculoskeletal Examination*, 4rd Edition. Wiley-Blackwell, 2015. p. 81-94.

11. Kostiuk T, Shinchukovskiy I, Shpak D. Physical examination of patient with temporo-mandibular dysfunction. *Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference "Topical Problems of Modern Science"*. 2017; 5: 16-7.
12. Kostiuk T, Chrol N, Shpak D. Substantiation of relaxings plintused on patients with the parafunction of chewing muscles. *Likar'ska sprava*. 2017; 5-6: 130-4.
13. Deshpande RG, Swapnali M. TMJ Disorders and Occlusal Splint Therapy - A Review international journal of dental clinics. *International journal of dental clinics*. 2010; 2: 22-9.
14. Sidebottom AJ. Current thinking in temporomandibular joint management. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 47 (2): 91-4. PMID: 19155105. DOI: 10.1016/j.bjoms.2008.08.012.
15. Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJ, Sloan P, Glenney AM. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; 1: CD002778. PMID: 14973990. DOI: 10.1002/14651858.CD002778.pub2.

УДК 616.724-008.6-073

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Костюк Т. М.

Резюме. Статья посвящена особенностям проведения физикального обследования пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. Диагностика таких пациентов, особенно первичная клиническая, имеет большое значение, поскольку именно от нее зависит вектор движения пациента между врачами смежных специальностей. Безусловно, патология дисфункции височно-нижнечелюстного сустава имеет разнообразные клинические проявления, но особенным, к сожалению, во многих случаях, является несоответствие клинических данных и жалоб пациента. В связи с близким расположением нервных стволов, боль от височно-нижнечелюстного сустава может иррадиировать в область лица, волосистую часть головы, шею, плечо, а жалобы пациентов на дискомфорт, спазм, и даже отек в этих участках, вызванные патологическими нарушениями элементов височно-нижнечелюстного сустава, достаточно тяжело интерпретировать. Это значительно усложняет дифференциальную диагностику и постановку диагноза и сказывается на качестве оказания медицинской помощи. В таких случаях эффективность диагностики зависит от детального сбора анамнеза, знание особенностей анатомии и физиологии височно-нижнечелюстного сустава и детального первичного физикального обследования пациента.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, боль в суставе, дисфункция, триггерные точки, лечение, пальпация, реабилитация, головная боль.

UDC 616.724-008.6-073

Physical Examination of Patients with Diseases of the Temporomandibular Joint

Kostiuk T.

Abstract. The article deals with the physical examination of patients with temporomandibular joint disease. Temporomandibular joint is a single articulation of the skull, a complex, combined, incongruous joint of the condyle articulation type. The patient with temporomandibular joint dysfunction is examined in order to detect the disease cause, defines the disease development, a character of the morphological and functional impairment, caused by this disease as well as to establish the diagnosis, chooses the treatment method and manages the preventive treatment. Poor examination of the patient and incorrect data analysis instead of recovery will cause progress of the temporomandibular joint pathology, despite satisfactory or good treatment outcome. Physical diagnostics is a complex of medical measures, performed by physician for diagnosing the patient. All the procedures, which refer to this examination, are conducted by the physician (inspection, palpation, auscultation, percussion, etc.).

The purpose of the study is actualization of the physical examination of the patients with temporal-mandibular pathologies.

Material and methods. 133 patients (84 women and 39 men) aged 19–47 years with temporomandibular pathologies were examined by the Prosthetic dentistry department of O. Bogomolets National Medical University. The authors have analyzed and improved the sequence of physical examination of the patients with temporomandibular pathology, paying attention to some aspects of physical examination of these patients.

Results and discussion. The result of the study of patients with temporomandibular pathologies proved that it is necessary to pay attention to the position the patient assumes, the position of his head, cervical and thoracic vertebral department and position of upper extremities. The physician must define how pain intensity differs according to the body position change. It is necessary to estimate the symmetry of functioning of the mimic

and chewing muscles, position of lower jaw and shift of the chin related to the nose at rest and when the patient is opening the mouth.

The dentist must check whether the patient supports his jaw at rest, feels discomfort during speaking, with partial or complete mouth opening, when signing or brushing his teeth; whether he closes his teeth or if there is a gap between the teeth. It is also necessary to pay attention to probable hypoplasia of the mandible, crossbite or overbite, hypertrophic masticatory muscles, position and movement of the tongue. The dentist must estimate whether the patient bites his tongue, its position at rest and during swallowing. The dentist should additionally perform debridement of the teeth and evaluate the gums and oral mucosa condition. When questioning the patient, the dentist pays attention to the character, intensity, localization and duration of pain, its possible radiation into the head, face or upper extremities. The pain may appear both at night and in the daytime, so the dentist must clarify whether pain sensations around the temporomandibular joint affect his sleep as well as the sleep position (if the patient puts his hand or a pillow, the ordinary or orthopedic one, under the head). It is necessary to drop out etiological traumatic factor of temporomandibular disorders, particularly falling or being hit onto the jaw, biting at something hard or keeping the mouth open for a long time. When the patient visits a manual therapist, traction technique (Glisson test) could be used, with mandible being pressed onto. It is necessary to define the patient's complaints: clicking, crepitation during mandibular movements, which may appear due to dislocation of the intra-articular disc, etc. It is necessary to find out if the patient uses apparatus systems or mouth tray for correcting his occlusion, and dental prostheses (type and construction), and how long the patient has been using them. The dentist must define the patient's lifestyle: static or dynamic head and body position, his activity style, some uncharacteristic activities, related to his psycho-emotional condition and psychological adaptation mechanisms. These aspects must be kept in mind during examination and planning the rehabilitation of the patient. The authors have established and applied practically their own sequence of physical examination of patients with temporomandibular joint disorders, which is an actualized clinical examination, possible to be conducted even with painful manifestations of the dysfunction. This sequence was successfully implemented in the stomatological center.

So, nowadays there is no single apprehension of mechanisms and methods of treatment of patients with temporomandibular dysfunction and masticatory muscles dysfunction. The modern restorative medicine requires for effective treatment-diagnostic complexes for management of the patients with temporomandibular joint dysfunction and masticatory muscles dysfunction. The problems of differentiated approach to establishing the diagnosis and the adequate individual treatment strategy choice with temporomandibular and masticatory dysfunction as well as with restoration of healthy function of the dental system are insufficiently studied, being of huge scientific interest.

Conclusions. To detect changes of the volume or smooth movement of the mandible, caused by the occlusal, muscular or articular dysfunction, to predict and plan the complex treatment strategy a dentist must regularly practice physical examination of the temporomandibular joint. To find the patients with temporomandibular dysfunctions and masticatory muscles dysfunctions, detect the predominating symptoms, etiological factors, pathogenetic interrelation in the disease development, estimate the pathology severity, plan the complex of diagnostic measures and treatment strategy, during the early diagnostic stage it is necessary to conduct physical examination according to the offered sequence.

Keywords: temporomandibular joint, joint pain, dysfunction, trigger points, treatment, rehabilitation, headache.

Стаття надійшла 28.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.156

УДК 616.31-002-053.6:615.2

Хміль Е. В., Хміль Д. А.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ПОДРОСТКОВ

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

khmilelena@gmail.com

У пациентов с рецидивирующим герпетическим стоматитом имеются существенные изменения местного иммунитета ротовой полости. Результаты исследований показали, что развитие основного симптомокомплекса заболевания на слизистой оболочке полости рта, количество обострений и длительность ремиссии связаны с изменением состояния местного иммунитета полости рта подростков. Циклоферон стимулировал защитные механизмы ротовой полости, воздействуя на её иммунный статус. Ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствовало их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах.

В статье описаны возможности использования иммунокорректирующих препаратов, обладающих противовирусным действием, для лечения инфекционных процессов в ротовой полости. Изучены особенности применения циклоферона в детской стоматологии, приведена его терапевтическая эффективность в лечении рецидивирующего герпетического стоматита у подростков.

Ключевые слова: подростки, рецидивирующий герпетический стоматит, циклоферон.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом комплексной НИР ВГУЗУ «УМСА» МОЗ Украины «Розробка методів корекції кісткового метаболізму при проведенні лікувально-профілактичних заходів у дітей з карієсом зубів, флюорозом, зубощелепними аномаліями», № государственной регистрации 0107U000907. НИРАМН.067.07.

Введение. Герпетическая инфекция в последнее десятилетие является одной из наиболее часто встречающихся инфекций у детей и подростков. Это объясняется не только широкой распространенностью вируса герпеса, но и особенностями становления, развития и функционирования иммунной системы ребёнка [1, 12].

При всех хронических заболеваниях с персистенцией, в том числе и при герпесе, развивается целый ряд иммунодефицитных состояний, обусловленных угнетением определённых звеньев иммунной системы и её неспособностью элиминировать вирус из организма. В тех случаях, когда система иммунной защиты не в состоянии выполнять свои основные функции и адекватно реагировать на стимуляцию, возникает генерализация инфекционного процесса [1, 12]. Вируснейтрализующие антитела, сохраняющиеся в течение всей жизни человека, препятствуют распространению вируса, но, к сожалению, не защищают от рецидива [4].

Имеются убедительные доказательства того, что при хронических вирусных инфекциях в организме формируется пожизненная иммуносупрессия, в результате чего ребёнок становится вирусоносителем. У 30–50% детей, перенёсших острый герпетический стоматит, наблюдается рецидив инфекции на протяжении первых 2–3 лет, так называемый рецидивирующий герпетический стоматит (РГС).

Вирус герпеса, как и многие другие вирусы, способен блокировать первичный неспецифический иммунный ответ фагоцитов и подавлять синтез интерферона (ИФН), что приводит к усугублению иммунодефицита: угнетению функции макрофагов и нейтрофилов, блокаде рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), возникновению лимфопении, нарушению механизмов клеточной дифференцировки в системе Т- и В-лимфоцитов.

Активная выработка ИФН – залог устойчивости организма к возникновению заболевания и быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения, в то время как сниженный иммунный статус и развивающиеся на фоне хронических персистирующих инфекций иммунодефицитные состояния существенно снижают выработку местных факторов защиты в ротовой полости [2, 8]. ИФН не действует непосредственно на вирус, но

под его влиянием клетка становится более резистентной к инфекции [2, 12].

В последнее десятилетие в клинике довольно широко используется синтетический низкомолекулярный препарат циклоферон (ЦК), стимулирующий синтез эндогенных ИФН. Это растворимый гетероароматический низкомолекулярный синтетический индуктор ИФН, аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*, относящийся к классу акриданов [6, 8, 11]. Под его влиянием иммунокомпетентные клетки инициируют выработку раннего ИФН I и II типов (пик продукции приходится на 8 часов от момента введения препарата). Кроме того, акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование ключевого внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, что приводит к снижению образования в клетке цАМФ, и, соответственно, повышает чувствительность клеток к антигенному и митогенному воздействию [8].

Считают, что в острый период вирусной инфекции необходимо применять прямые ингибиторы репликации вируса, уменьшая тем самым вирусемию. Хотя после купирования острых явлений рекомендуют использовать индукторы ИФН для стимуляции процессов активации иммунной защиты и сероконверсии [5].

Цель исследования - изучение терапевтической эффективности ЦК в лечении РГС подростков со средней степенью тяжести РГС.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 30 подростков в возрасте от 12 до 16 лет на протяжении 36 месяцев: 10 из них (контрольная группа) здоровы; у 20 был установлен диагноз рецидивирующий герпетический стоматит. Для оценки состояния местного иммунитета полости рта у всех групп пациентов определяли содержание секреторного IgA (sIgA), IgA, IgG в реакции радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини, а так же уровень лизоцима и концентрацию β -лизинов в ротовой жидкости, как до начала лечения, так и после его окончания [3, 7, 10]. Сбор ротовой жидкости осуществляли утром, натощак. Состояние кожи лица, красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта (СОПР) оценивали с помощью общепринятого стоматологического обследования, которое включало клинические и функциональные методы по стандартной методике. Оценку терапевтической эффективности циклоферона проводили так же по результатам динамического наблюдения за течением заболевания и по данным иммунологического исследования [3, 10].

Подростков в период обострения РГС лечили циклофероном по общепринятой схеме лечения

герпетической инфекции [2, 4, 12] в таблетированной форме (по 2–4 таблетки 0,15 г 1 раз в день за полчаса до еды по стандартной схеме: 1-й, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни – всего на курс терапии 20–40 таблеток (3–6 г) в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания). На поражённые участки дополнительно наносили 5% линимент циклоферона 3–5 раз в сутки на протяжении 5–7 дней [4, 6].

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у родителей каждого участника исследования.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [9].

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ результатов исследования показал, что возникновение и развитие основных проявлений РГС на СОПР, число периодов обострений и их продолжительность, а так же длительность ремиссии связаны с изменением состояния местного иммунитета полости рта подростков.

У пациентов с РГС наблюдались существенные изменения в системе местного иммунитета полости рта (табл.). Так, в их ротовой жидкости до приёма циклоферона определялось повышенное содержание всех исследуемых показателей по сравнению со здоровыми подростками.

Таблица – Влияние циклоферона на показатели местного иммунитета полости рта у подростков, больных рецидивирующим герпетическим стоматитом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели ротовой жидкости	Здоровые подростки (n=10)	Подростки с РГС (n=20)	
		до лечения циклофероном (n = 10)	после лечения циклофероном (n = 10)
Лизоцим (мкг/мл)	494,2 $\pm$ 6,4	516,7 $\pm$ 2,9	582,0 $\pm$ 6,8**
sIgA (г/л)	0,308 $\pm$ 0,014	0,311 $\pm$ 0,011	0,350 $\pm$ 0,007*
IgA (г/л)	0,224 $\pm$ 0,004	0,240 $\pm$ 0,003	0,234 $\pm$ 0,004*
IgG (г/л)	0,498 $\pm$ 0,005	0,468 $\pm$ 0,005	0,496 $\pm$ 0,006
β -лизин (отн.ед.)	21,3 $\pm$ 0,7	22,6 $\pm$ 0,8	23,1 $\pm$ 0,3*

Примечания: * – достоверность отличий по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,05$; ** – достоверность отличий по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,001$.

Можно предположить, что более высокий уровень лизоцима в ротовой жидкости пациентов с РГС связан с защитно-компенсаторным повышением его секреции эпителиоцитами слюнных протоков, клетками макрофагальной системы и нейтрофилами, эмигрировавшими в полость рта из элементов поражения СОПР в ответ на развитие воспалительных явлений в полости рта, вызванных персистенцией вируса герпеса в организме подростков. Лизоцим является одним из факторов неспецифической защиты, который продуцируется фагоцитами и препятствует проникновению чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма. Он непосредственно стимулирует фагоцитоз, способствует распознаванию антигенов, увеличивает кооперативные функции Т-субпопуляции лимфоцитов, усиливает бактериологические и антиадгезивные свойства sIgA [3, 7].

Уровень sIgA в значительной мере отражает активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек, так называемого мукозального иммунитета sIgA, является биологическим маркером, который выявляет изменения системы регуляции организма в ответ на агрессивные факторы внешней среды. Вероятно, в начале активируется синтез sIgA, потом, по мере нарушения регенерации эпителия СОПР, активируется синтез IgG-продуцирующих клеток и, как следствие этого, непосредственное повышение уровня IgG в ротовой жидкости у пациентов с РГС [7].

У подростков, больных РГС, после окончания приёма ЦК определялся достоверный прирост титра β -лизинов ($p < 0,001$), лизоцима ($p < 0,001$), sIgA ($p < 0,05$), IgA ($p < 0,05$), не достоверно повышался уровень IgG в ротовой жидкости по сравнению с теми же показателями до начала лечения. Он активировал выработку и стимулировал действие как специфических (sIgA), так и неспецифических (лизоцим) факторов гуморального иммунитета, обеспечивая противовирусную и антимикробную защиту ротовой полости [6, 8, 12]. Определение статуса мукозального иммунитета имеет существенное значение для диагностики и контроля, в том числе и заболеваний полости рта [7, 10].

Местное применение линимента циклоферона препятствовало вторичному инфицированию эрозий и образованию афт на СОПР, эффективно активировало местные факторы защиты, предотвращало её пересыхание и дальнейшее травмирование. Благодаря использованию геля уменьшался диаметр перифокального воспаления

вокруг афт, исчезала отёчность, ускорялась эпителизация. Практически на следующие сутки с момента начала приёма препарата у всех подростков полностью прекратились болевые ощущения на красной кайме губ и на прилегающих к ней участках кожи. Так же было установлено сокращение сроков лечения РГС в среднем на 2–3 суток по сравнению с традиционной симптоматической терапией. Следовательно, наиболее эффективно применять комбинацию общего и местного использования препарата для достижения оптимального результата лечения иммунокорректором.

Но самым важным результатом лечения стало отсутствие рецидива на протяжении 16–36 месяцев в зависимости от степени тяжести РГС, при этом продолжительность ремиссии увеличилась в 1,5–2,4 раза.

Следовательно, проведенный курс лечения приводил к нормализации иммунологических показателей ротовой жидкости, стимулировал защитные механизмы ротовой полости, способные противостоять вирусной и микробной агрессии. Таким образом, применение препарата является обоснованным и перспективным в качестве как основного (базисного), так и дополнительного лекарственного средства при проведении курса иммуноориентированной терапии РГС и других инфекционно-воспалительных заболеваний СОПР у детей и подростков.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных иммунокорригирующих свойствах циклоферона, который стимулирует защитные механизмы ротовой полости, рационально и эффективно воздействуя на её иммунный статус, что позволяет противостоять вирусной и микробной агрессии. Показана высокая результативность применения ЦФ в качестве средства экстренной терапии РГС по указанной схеме, как в таблетированной форме, так и в виде линимента. Анализ клинических и иммунологических показателей так же продемонстрировал эффективность предложенной схемы лечения РГС.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение состояния местного иммунитета полости рта указывает на необходимость дальнейшего поиска новых подходов к лечению и профилактике вирусных заболеваний СОПР у детей и подростков, больных РГС. Арсенал иммунокоррегирующих препаратов, а также спектр их использования в детской стоматологии в будущем будет значительно расширен.

References

1. Borovikova EV. Gerpeticheskaya infektsiya. 2000. Available from: www.infectology.ru/RUK/herpes/index.asp [Russian].

2. Ershov FI, Romantsov MG. *Lekarstvennyye sredstva. primenyayemyye pri virusnykh zabolevaniyakh*: Rukovodstvo dlya vrachey. M: Media, 2007. 363 s. [Russian].
3. Dolgov VN, Morozova VG, Martsishevskaya RK, i dr. *Kliniko-diagnosticskoye znachenie laboratornykh pokazateley*. Moskva, 1995. 215 s. [Russian].
4. Kaskova LF, Khmil EV, Khmil DA, i dr. Obosnovaniye primeneniya tsikloferona v lechenii retsidiviruyushchego gerpeticheskogo stomatita u detey i podrostkov. *Aktualnyye problemy stomatologii detskogo vozrasta: sbornik nauchnykh statey V regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem po detskoj stomatologii*. Khabarovsk, 2015. s 110-5. [Russian].
5. Kramarev SO, Savichuk NO, Platna LA. Suchasni pidkhodi do protiretsidivnoi terapii herpesu shkiri ta slizovoi obolonki porozhnini rota. *Pediatrica. Akusherstvo. Ginekologiya*. 2000; 3: 23-6. [Ukrainian].
6. *Liniment tsikloferona – opyt primeneniya v klinike: Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey*. Pod red MG Romantsova, YuV Aspelya. SPb: NTFF Polisan, 2001. 108 s. [Russian].
7. Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov. Pod. red RDzh Lamonta, MS Lantts, RA Berne, i dr. M, 2010. 504 s. [Russian].
8. Romantsov MG, Melnikova IYu, Smagina AH, i dr. Effektivnost tsikloferona i otsenka ego bezopasnosti pri respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detey. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2012; 2: 208–14. [Russian].
9. Sergiyenko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M: GEOTAR Media, 2006. 304 s. [Russian].
10. Totolyan AA, Marficheva NA, Totolyan NA. *Immunoglobulin v klinicheskoy i laboratornoy diagnostike*. SPb: NTFF Piter, 1996. 28 s. [Russian].
11. Khmil OV. Efektivnist zastosuvannya tsikloferonu pri likuvanni zapalnikh zakhvoryuvan parodonta u pidlitkiv. *Aktualni problemi suchasnoi meditsini: Visnik Ukraïnskoi medichnoi stomatologichnoi akademii*. 2012; 2 (4/97): 278-81. [Ukrainian].
12. Rakhmanova AG, Kirpichnikova GI, Neverov VA, i dr. *Etiopatogenez. laboratornaya diagnostika i terapiya herpesvirusnykh infektsiy*. SPb: NTFF Polisan, 2003. 47 s. [Russian].

УДК 616.31-002-053.6:615.2

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ У ПІДЛІТКІВ

Хміль О. В., Хміль Д. О.

Резюме. У пацієнтів з рецидивуючим герпетичним стоматитом існують суттєві зміни місцевого імунітету ротової порожнини. Результати досліджень вказують, що розвиток основного симптомокомплексу хвороби слизової оболонки ротової порожнини, кількість загострень та тривалість ремісії чітко пов'язані зі змінами стану місцевого імунітету порожнини рота підлітків. Циклоферон стимулював захисні механізми порожнини рота, впливаючи на її імунний статус. Інгібування циклофероном персистентного потенціалу внутрішньоклітинних патогенів сприяло їх елімінації при гострих та хронічних інфекційних процесах.

Описані можливості застосування імунокоригуючих засобів, що мають протівірусну дію, для лікування інфекційних процесів в ротовій порожнині. Вивчені особливості застосування циклоферона в дитячій стоматології, наведена його терапевтична ефективність в лікуванні РГС у підлітків.

Ключові слова: підлітки, рецидивуючий герпетичний стоматит, циклоферон.

UDC 616.31-002-053.6:615.2

Therapeutic Efficiency of Cyclopheron in Treating Recurrent Herpesistic Stomatitis in Adolescents

Khmil O., Khmil D.

Abstract. In the last decade the clinic widely uses cyclophorone, stimulating the synthesis of endogenous interferons (IFN). Under the influence of cycloferon, immunocompetent cells initiate the development of early IFN. It is believed that after cupping of acute events it is advisable to use IFN inducers to stimulate the processes of immune protection and seroconversion activation.

The purpose of the study was to study the therapeutic efficacy of cycloferon in the treatment of recurrent herpetic stomatitis, the development of treating regimen for adolescents with varying severity of recurrent herpetic stomatitis.

Material and methods. We examined 20 adolescents aged 12 to 16 years for 36 months: 10 of them (control group) are healthy; in 10 – a recurrent herpetic stomatitis was diagnosed. To assess the state of local immunity in the oral cavity, the content of secretory IgA (sSigA), IgA, IgG, as well as the level of lysozyme and the concentration of β -lysines in the oral fluid was determined in all groups of patients both before and after treatment.

Results and discussion. Patients with recurrent herpetic stomatitis were treated with cycloferon in a tablet form according to the scheme, depending on the age and severity of the disease. In addition 5% liniment of cycloferon was applied 3–5 times a day for 5–7 days to the affected areas during the exacerbation.

Analysis of the results showed that the occurrence and development of the main manifestations of recurrent herpetic stomatitis on the oral mucosa, the number of periods of exacerbations and their duration, as well as the duration of remission are associated with a change in the state of local immunity in the mouth of adolescents.

Conclusions. The obtained results testify to the expressed immunocorrecting properties of cycloferon, which stimulates the defense mechanisms of the oral cavity, rationally and effectively affecting its immune status, which allows resisting viral and microbial aggression. The high efficacy of cycloferon in both tableted dosage form and 5% liniment as an emergency therapy for relapsing herpetic stomatitis was experimentally proved, with an increase in the level of sIgA and IgG, lysozyme and β -lysine. Analysis of clinical and immunological parameters demonstrated the effectiveness of the proposed treatment regimen in case of recurrent herpetic stomatitis.

Keywords: teenagers, recurrent herpetic stomatitis, cycloferon.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs03.04.161

УДК 617.3:57.084.1-615.83

Маколінець В. І.¹, Малишкіна С. В.²,Леонтєва Ф. С.², Набойченко О. А.²,Маколінець К. В.², Гращенкова Т. М.², Суббота І. А.²

ЗНАЧЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ

¹Харківський національний медичний університет, Україна²Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України, Харків, Україна

gs1971@ukr.net

У роботі розглянуто питання проведення експериментальних досліджень на тваринах із використанням правильно виконаних експериментальних моделей необхідної патології (остеоартроз, остеоартрит), що дає можливість відповісти на цілу низку невіршених питань щодо консервативного відновного лікування у пацієнтів ортопедичного профілю. Отримані експериментальні дані стають підґрунтям для розробки ефективних методик терапії та реабілітації – ультразвуку, низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання, пелюїдотерапії, комбінації глюкозаміну та диклофенаку натрію із фізіотерапією. Експеримент є таким методом вивчення об'єкта, який пов'язаний з активним і цілеспрямованим втручанням дослідника в природні умови існування предметів і явищ або створенням штучних умов, необхідних для виявлення його відповідної властивості. Експериментальне вивчення об'єктів порівняно зі клінічним спостереженням має такі переваги: в експериментальних умовах можна досліджувати лише ті об'єкти, які цікавлять нас. У процесі експерименту можна вивчати явища без впливу на них побічних факторів, які можуть змінювати результати лікування; експеримент можна проводити стільки разів, скільки це необхідно для отримання однозначних висновків. Експериментальні методи дозволяють глибоко вивчити процеси і сконцентрувати увагу саме на тих параметрах, які представляють для нас най-

більший інтерес. Одним із можливих шляхів вирішення вказаних проблем є проведення експериментальних досліджень з поглибленого вивчення питань, які дозволяють нам прийняти оптимальне рішення по вибору ефективного терапевтичного фактору та методики лікування і завдяки цьому значно покращити результати відновної терапії ортопедичних пацієнтів.

Ключові слова: експеримент, дослідження, щури, фізичні чинники, медичні препарати, ефективність відновної терапії.

Вступ. Достатньо часто в медичній практиці виникають ситуації, коли важко прийняти правильне рішення при виборі найбільш ефективного терапевтичного засобу для комплексного консервативного лікування хворих із різною ортопедичною патологією. В сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі, яка розглядає питання можливості та ефективності використання медичних препаратів та фізичних чинників, ми зустрічаємо достатньо суперечливі дані. Наприклад, в окремих літературних джерелах вказано, що використання імпульсного низькочастотного ультразвуку при наявності в кістці металевих імплантатів протипоказано [1, 2]. В той же час в інших джерелах описується висока ефективність застосування даного фізіотерапевтичного чинника для покращення регенерації кісткової тканини [3]. Також у медичній літературі ми

не бачимо однозначного бачення можливості використання пелодотерапії у людей похилого віку, які хворіють на гонартроз, особливо, які також страдають і на ішемічну хворобу серця [4, 5]. Основні завдання лікування хворих на остеоартроз – зменшення вираженості у них клінічних симптомів та покращення функції суглобів. Серед важливих завдань можна назвати також зменшення чи затримку прогресування структурних змін та відстрочення загострення дегенеративного процесу в суглобі. Для консервативного лікування захворювань суглобів у клінічній практиці використовуються глікозаміноглікани у вигляді глюкозаміну сульфату та глюкозаміну гідрохлориду. Глюкозамін виражено стимулює біосинтез глікозаміногліканів, що лежить в основі його хондропротекторної дії. Він і його похідні мають виражену протиаартрозну, протизапальну, протиексудативну, анальгетичну, антигіпоксичну, кардіопротекторну, гепатозахисну, антипротеолітичну, анаболічну, дезінтоксикаційну дію. Глюкозаміну гідрохлорид має широкий спектр фармакологічної активності. Його антиексудативні властивості не поступаються таким, що притаманні не стероїдним протизапальним препаратам – ацетилсаліциловій кислоті, бутадіону і іншим найбільш широко використовуваним препаратам [6].

Низькоінтенсивне інфрачервоне лазерне випромінювання (НІЛВ) посіло провідне місце в клінічній практиці відновного лікування у пацієнтів хворих на остеоартроз. Багато відомих фахівців віддають перевагу саме цьому виду впливу серед інших консервативних засобів терапії. Вивчення особливостей фармакодинаміки при різних підходах використання відомих препаратів в комплексі з фізіотерапевтичними чинниками, а саме НІЛВ у хворих на остеоартроз є актуальною задачею сучасної медицини та фармації. Не було вивчено і не знайдено оптимальної схеми (методики) терапії хворих на початковій стадії гонартрозу із використанням медичних препаратів та інфрачервоної лазеротерапії. Одним із можливих шляхів вирішення вказаних проблем є проведення експериментальних досліджень з поглибленого вивчення питань, які дозволять нам прийняти оптимальне рішення по вибору ефективного терапевтичного фактору та методики лікування і завдяки цьому значно покращити результати терапії наших пацієнтів. В якості прикладів, наведемо результати науково-дослідних робіт, в яких завдяки експериментальним дослідженням ми отримали відповіді на питання, що нас цікавили.

Метою роботи було обґрунтувати доцільність проведення правильно спланованих та підібраних експериментальних досліджень для покращення результатів лікування хворих із різною патологією опорно-рухової системи. Експеримент – це такий

метод вивчення об'єкта, який пов'язаний з активним і цілеспрямованим втручанням дослідника в природні умови існування предметів і явищ або створенням штучних умов, необхідних для виявлення його відповідної властивості. Експериментальне вивчення об'єктів порівняно зі клінічним спостереженням має такі переваги: в експериментальних умовах можна досліджувати лише ті об'єкти, які цікавлять нас; у процесі експерименту можна вивчати явища без впливу на них побічних факторів, які можуть змінювати результати лікування; експеримент можна проводити стільки разів, скільки це необхідно для отримання однозначних висновків. Експериментальні методи дозволяють глибоко вивчити процеси і сконцентрувати увагу саме на тих параметрах, які представляють для нас найбільший інтерес.

При виконанні науково-дослідної роботи (НДР) на тему «*Вивчити перебудову кістки в ділянці введення титанових імплантатів під впливом ультразвуку*» в експерименті на щурах ми вивчали вплив імпульсного ультразвуку (УЗ) з інтенсивністю коливань 0,4 та 0,7 Вт/см² на перебіг репаративного процесу кістки у ділянці імплантації титанових зразків та їх остеоінтеграції.

УЗ являє собою механічні хвилеподібні коливальні рухи часток середовища на частотах від 16×10^3 Гц до 10×10^9 Гц. УЗ може поглинатися тканинами тварин та людини. З підвищенням частоти та зменшенням довжини хвилі знижується проникаюча здатність УЗ. У фізіотерапії використовується в основному апарати, що працюють на частотах від 0,75 МГц до 3,0 МГц. При частоті до 1 МГц УЗ проникає в тканини на 5–6 см, а при частоті 3 МГц – лише на 1,2–2 см [7, 8]. УЗ поглинається тканинами нерівномірно. Для кісткової тканини коефіцієнт поглинання УЗ в 12–15 разів вищий, ніж для м'язової, проте глибина проникнення в кістку УЗ – мінімальна – 0,3 см [9].

УЗ характеризується інтенсивністю коливань, це – кількість УЗ-енергії (у ватах), що проходить через 1 см² площі випромінювача за 1 с. Інтенсивність коливань УЗ прийнято ділити на такі дози: низькі (0,05–0,5 Вт/см²), середні (0,6–0,8 Вт/см²) і високі (1–2 Вт/см²). У сучасній англомовній науковій літературі розподіл УЗ за інтенсивністю коливань дещо інший: 0,01–0,06 Вт/см² – це низькі дози; 0,07–0,5 Вт/см² – середні; високі – вище 0,5 Вт/см² (деякі дослідники відносять до високих доз інтенсивність коливань 0,12 Вт/см² [10, 11].

Потужність УЗ залежить від інтенсивності та площі випромінювача і обчислюється як добуток цих величин, що потрібно враховувати у разі використання приладів із різними головками випромінювача. У медицині застосовується безперервний

та імпульсний УЗ. Останній вважається щадним режимом. Він використовується найчастіше, тому що в більшій мірі відповідає фізіологічному ритму клітин. Щурам (самці, вік – 6 місяців, маса тіла – від 300 до 350 г) у ділянці дистального метафіза стегнової кістки хірургічно моделювали стандартний дірчастий дефект, у який імплантували титанові (марка ВТ 16 ГОСТ 19807-82) зразки циліндричної форми (діаметр основи – 2 мм, висота – 3 мм). Для моделювання кісткового дефекту щурам під загальним внутрішньом'язовим знеболенням (аміназин 10 мг/кг та кетамін 50 мг/кг) в умовах асептики розрізали шкіру та параосальні тканини у зоні латерального відділу дистального метафіза стегнової кістки. За допомогою зубного бору (діаметр 2 мм) виконували транскортикальну кісткову порожнину, в яку імплантували, щільно заповнюючи, титановий зразок. Накладали повношарові шви. Додаткової іммобілізації не проводили. Після операції тварини знаходилися під постійним наглядом. У подальшому щури були розподілені на серії та групи залежно від застосованої ІУЗК, терміну початку впливу УЗ після імплантації та терміну виведення тварин з експерименту. Процедуру «озвучення» проводили за допомогою апарата «УЗТ-1.01» з головкою «ІУТ 0,88-1,03 Ф» (ефективна площа випромінювання 1 см^2) протягом 5 хвилин (один раз на добу, впродовж 10 діб). На задній поверхні стегна в зоні оперативного втручання контактно до шкіри (попередньо звільненої від шерсті та змащеної вазеліновим маслом) виконували «озвучення». Фізичні характеристики УЗ: частота коливань – 0,88 МГц, режим – імпульсний (тривалість імпульсу – 4 мсек, пауза – 16 мсек), ІУЗК – 0,4 та 0,7 Вт/см². У щурів 1-ї серії (контрольні групи) УЗ не застосовували. Тваринам 2-ї та 3-ї серій експерименту дію УЗ на ділянку імплантації титанових зразків починали з 3-ї доби після операції (у щурів цей термін відповідає завершенню стадії травматичного запалення, реорганізації гематоми, міграції клітин у ділянку дефекту, їх проліферації та диференціювання). У другій серії застосовували УЗ інтенсивністю 0,4 Вт/см², а у третій серії – 0,7 Вт/см². Тваринам 4-ї та 5-ї серій дію УЗ починали з 7-ї доби (стадія формування тканинних структур регенерату та диференціювання різних видів сполучних тканин), відповідно застосовуючи інтенсивність УЗ – 0,4 та 0,7 Вт/см².

Працюючи над НДР за темою «Вивчити особливості перебігу остеоартрозу у хворих похилого віку при застосуванні пелоїдотерапії» ми вивчали вплив аплікацій сірководневих сульфідно-ілових грязей при температурі 33-36°C на перебіг патологічного процесу в ураженому суглобі, ми поставили мету за даними експериментального дослідження

розробити методику пелоїдотерапії для покращення результатів лікування хворих похилого віку (60–75 років) з остеоартрозом. Морфологічні дослідження виконані на 80 білих лабораторних щурах популяції експериментально-біологічної клініки Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» 3 місячного віку, живою вагою тіла (250 ± 15) г. Було проведено 6 серій експериментів: 1 серія – ін'єкція фізіологічного розчину в колінний суглоб щурів (10 щурів); 2 серія – моделювання остеоартриту (15 щурів); 3 серія – моделювання остеоартриту, лікування тварин пелоїдом (15 щурів); 4 серія – моделювання остеоартрозу (15 щурів); 5 серія – моделювання остеоартрозу, лікування тварин пелоїдом (15 щурів); 6 серія – інтактні тварини (10 щурів). Моделювання неспецифічного остеоартриту у колінному суглобі проводили шляхом 2-х кратної (протягом 2-х днів) ін'єкції масляного розчину вітаміну А (з розрахунку 13,76 мг вітаміну А на кг ваги тіла тварини). Використовували розчин ретинолу ацетату з масовою часткою 3,44% вітаміну А в маслі [12, 13]. На другий день після ін'єкції вітаміну А у ділянці периакулярних тканин колінного суглоба щурів визначалась припухлість за рахунок набряку м'яких тканин. При цьому з 30 щурів з модельованим остеоартритом у 15 тварин застосовували грязелікування, а 15 були контрольними. Процедуру грязелікування проводили протягом 15 днів, починаючи з 3-го дня експерименту. Перед накладанням аплікації пелоїд підігрівали на водяній бані. Для пелоїдотерапії використовували аплікації грязі, з температурою з від 38 до 44 °С. Аплікацію лікувальної грязі на ділянку колінного суглоба накладали на 15 хвилин. Колінний суглоб щурів з аплікацією пелоїду прикривали поліетиленовою плівкою, потім фіксували марлевою пов'язкою. Моделювання остеоартрозу проводили за допомогою дексаметазону. Вибір дексаметазону як препарату, що порушує структуру і метаболізм суглобового хряща, базувався на даних літератури [14]. Моделювання в суглобі виконували по методу, описаному Дедух Н. В. та співав. [15], який полягає в щоденному (2 доби) введенні в колінний суглоб дексаметазону (10мг на 1 кг ваги) (0,1мл дексаметазону (ДМЗ) з розрахунку 1,6 мг дексаметазону на 1 кг маси тіла щура). Процедуру грязелікування проводили протягом 15 днів аналогічно групі тварин із змодельованим остеоартритом, при цьому температура грязьової аплікації теж була 33–36 °С. Біохімічні дослідження проведені на 70 тваринах, котрі були розподілені у наступні серії: 1-а група (n = 15) – контрольні тварини з артритом колінного суглоба, ініційованим дворазовим внутрішньосуглобовим введенням вітаміну А (ретинолу ацетату)

у дозі 13,76 мг вітаміну А на 1 кг ваги тіла тварини; 2-я група (n = 15) – дослідні тварини з артритом колінного суглоба, яким на наступну добу після першого введення вітаміну А починали проводити пелюїдотерапію (від 38 до 40 °С); 3-я група (n = 15) контрольні тварини з артрозом колінного суглобу, ініційованим дворазовим внутрішньосуглобовим введенням дексаметазону в дозі 1,6 мг на 1 кг ваги; 4 група (n = 15) – дослідні тварини із артрозом, яким на наступну добу після введення другої ін'єкції дексаметазону починали проводити пелюїдотерапію (від 33 до 36 °С). Щури всіх груп виводилися з експерименту по 5 тварин на 7, 15, 30 добу експериментального дослідження. 5 група (n = 10) – інтактні тварини. У сироватці крові щурів визначали: концентрацію загального білка, кальцію, вміст б-ліпопротеїдів, гаптоглобіну, церулоплазміну, активність лужної фосфатази за допомогою уніфікованих методів [16]. Концентрацію хондроїтинсульфатів визначали за Л. І. Слущким [17]. рівень глікопротеїнів за методом С. Я. Штейнберга і Я. Н. Доценка [18]. Вибір комплексу показників для обстеження був обумовлений необхідністю оцінки впливу пелюїдотерапії на характер перебігу запального процесу, розвиток дистрофічних змін у кістковій і хрящовій тканинах, а також на соматичний статус тварин.

У даній науково-дослідній роботі на тему: «Вивчити вплив комплексного застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання та медичних препаратів на перебіг остеоартрозу» ми досліджували фармакокінетику диклофенаку натрію в залежності від послідовності використання його з низькоінтенсивним інфрачервоним лазерним випромінюванням (НІЛВ). Для цього було проведено експериментальне дослідження на 205 білих щурах. Низькоінтенсивне інфрачервоне лазерне випромінювання застосовувалось у щурів контактно по задній поверхні правого колінного суглоба за допомогою апарату «Мустанг» із лазерною головкою ЛО2. Місце контакту ретельно звільняли від шерсті. Режим дії НІЛВ: довжина хвилі 0,89 мкм, імпульсна потужність 7–8 Вт, імпульсна частота 3000 Гц, тривалість сеансу 3 хвилини 42 секунди (222 секунди), доза опромінення 0,3 Дж (розрахована фахівцями ННЦ «Інститут метрології»). Диклофенак натрію розчиняли у дистильованій воді та вводили перорально в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини у дозах ЕД₅₀ та ½ЕД₅₀, що складає відповідно 8 мг/кг та 4 мг/кг маси тіла щура. Глюкозаміну гідрохлорид розчиняли у дистильованій воді та вводили перорально в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини у дозі ЕД₂₀, що складає 50 мг/кг маси тіла щура.

Дози препаратів для піддослідних тварин визначались з урахуванням коефіцієнту видової стій-

кості щура [19]. Щурам контрольної групи вводили дистильовану воду перорально в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини. Експериментальне дослідження було проведено у трьох серіях. У I серії (94 щурів) вивчали фармакокінетику диклофенаку натрію (субстанції) у дозах 4 мг/кг та 8 мг/кг. Тварин виводили з експерименту через 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 хвилин після введення препарату. Дослідження фармакокінетики диклофенаку натрію проводили в сироватці крові щурів методом рідинної хроматографії. У II серії (60 щурів) вивчали фармакокінетику диклофенаку натрію та ультраструктурну організацію суглобового хряща при різних послідовностях застосування НІЛВ – до введення та після введення диклофенаку натрію, а також до та після його введення сумісно з глюкозаміном гідрохлоридом. Диклофенак натрію (субстанція) вводили в дозі 8 мг/кг, глюкозамін гідрохлорид (субстанція) – 50 мг/кг маси тіла щура. Методом рідинної хроматографії досліджували сироватку крові щурів для оцінки фармакокінетики диклофенаку натрію. Суглобовий хрящ виростків стегнової кістки колінного суглоба досліджували методом трансмісійної електронної мікроскопії. У III серії (51 щур) на моделі гонартрозу вивчали дію терапевтичних засобів у залежності від послідовності застосування НІЛВ – до введення та після введення диклофенаку натрію, а також до та після його введення сумісно з глюкозаміном гідрохлоридом. В експерименті були використані дві моделі гонартрозу. Першу модель відтворювали шляхом внутрішньосуглобового (правий колінний суглоб) введення гідрокортизону (0,2 мл 1 раз/доба, 3 дні), другу – внутрішньом'язового введення дексаметазону (7 мг/кг, 1 раз/тиждень, 3 тижні). Вибір гідрокортизону та дексаметазону як препаратів, що порушують структуру і метаболізм суглобового хряща та здатні відтворити модель гонартрозу, базувався на даних літератури [20, 21]. На першій моделі лікувальні процедури починали виконувати через 14 діб після останньої ін'єкції гідрокортизону. Режим проведення сеансів лікування – щоденно впродовж 6 діб (загальна тривалість експерименту після останньої ін'єкції гідрокортизону – 20 днів). На другій моделі лікувальні процедури починали виконувати через 3 доби після останньої ін'єкції дексаметазону. Режим проведення сеансів лікування – щоденно впродовж 10 діб (загальна тривалість експерименту після останньої ін'єкції дексаметазону – 14 днів). Диклофенак натрію щури отримували в дозі 8 мг/кг маси тіла, глюкозаміну гідрохлорид (препарат Артрон® Флекс, таблетки) – в дозі 50 мг/кг маси тіла. Сироватку крові щурів досліджували біохімічними методами для визначення показників вмісту загального білка, кальцію,

глікопротеїнів, активності лужної фосфатази, рівня хондроїтинсульфатів та фракцій глікозаміногліканів, проби Вельтмана. Суглобовий хрящ виростків стегнової кістки правого колінного суглоба вивчали гістологічним та електронно-мікроскопічним методами.

При виконанні НДР на тему: «Вивчити перебування кістки в ділянці введення титанових імплантатів під впливом ультразвуку» проведено експеримент на 161 білому щурі популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН» на базі лабораторії експериментального моделювання.

Результати морфологічного дослідження перебудови кісткової тканини навколо титанових імплантатів після дії імпульсного ультразвуку з інтенсивністю коливань 0,4 та 0,7 Вт/см², застосованого на різних стадіях остеорепації свідчать про позитивну, оптимізуючу дію УЗ обох інтенсивностей коливань (0,4 та 0,7 Вт/см²) на остеорепаративний процес та перебудову uszkodженої кістки у ділянці імплантації, на що вказують статистично значуще вищі відносно контролю показники активної остеобластичної поверхні, площі новоутвореної кісткової тканини навколо імплантатів та індексу osteointegraції на всі терміни дослідження, і зокрема, у ранньому післяімплантаційному періоді, що важливо для створення умов стабілізації фіксуючих засобів. Переважним у досягненні позитивного впливу на стан кісткової тканини навколо імплантатів є УЗ з інтенсивністю коливань 0,4 Вт/см². Оптимізуюча дія УЗ з інтенсивністю коливань 0,7 Вт/см² в більшій мірі проявляється на ранніх стадіях остеорепаративного процесу. У подальшому (30 та 45 доба) вона нівелюється.

Встановлені особливості в перебудові кістки навколо імплантатів і в залежності від початку дії УЗ. Про це свідчить той факт, що при застосуванні УЗ обох режимів з 7-ї доби показники, що характеризують перебудову кістки (площа новоутвореної кісткової тканини, активна остеобластична поверхня та індекс osteointegraції) завжди були меншими за відповідні показники у тварин, у яких використовували УЗ з 3-ї доби. Найменші показники, що характеризують перебудову кістки навколо імплантатів, спостерігаються у тварин четвертого досліді, тобто у тварин, у яких застосовували УЗ інтенсивністю коливань 0,7 Вт/см² з 7-ї доби.

За результатами дослідження стану білкового та вуглеводно-білкового обміну у щурів з імплантованими у стегнову кістку титановими зразками в умовах дії низькоінтенсивного імпульсного ультразвуку можна зробити висновок, що дія УЗ на ділянку кістки, суміжну з імплантатом, у випробуваних

режимах не призводила до патологічного дисбалансу біохімічних показників, що відображають перебіг репаративного остеогенезу. Їх кінетика перебувала у межах фізіологічної захисної реакції на механічне uszkodження кісткової тканини і не мала суттєвої відмінності від значень цих показників у щурів, яким проводили тільки імплантацію (без застосування УЗ).

Отримані результати стали експериментально-теоретичним підґрунтям для розробки методики і рекомендацій щодо клінічного застосування низькоінтенсивного ультразвуку в імпульсному режимі після хірургічного лікування пацієнтів із наслідками травм з використанням металевих фіксуючих засобів та реконструктивно-відновлювальних оперативних втручаннях на кістках, що дозволить підвищити якість лікування таких хворих.

Працюючи над НДР з вивчення впливу аплікацій сірководневих сульфідно-ілових грязей при температурі 33–36 °C на перебіг патологічного процесу в ураженому суглобі, отримали наступні дані. На 7 добу у тварин (щурів) дослідної групи з моделлю остеоартриту, як свідчать дані гістологічних досліджень, при аплікації пелоїду з температурою від 33 до 36 °C на ділянку колінного суглоба з експозицією 15 хвилин на протязі 15 днів, не виявлені відмітні особливості перебігу запального процесу. І тільки на 30 добу у тварин дослідної групи переважали репаративні процеси. У тварин при використанні моделі остеоартрозу аплікаційна пелоїдотерапія в температурних режимах від 33 до 36 °C не призводила до зниження маніфестації біохімічних маркерів запалення, але аплікації із температурою від 33 до 36 °C гальмували розвиток дистрофічного процесу в колінному суглобі. При аплікаціях лікувальної грязі із вказаною температурою у щурів з моделлю остеоартрозу спостерігалась нормалізація показників обміну глікозаміногліканів.

При застосуванні пелоїдотерапії на ранніх термінах спостерігалось підвищення активності лужної фосфатази у порівнянні з такою, що виявляється у щурів контрольної групи. Це може свідчити про те, що пелоїдотерапія в досліджуваному температурному режимі активізує обмінні процеси в uszkodжених тканинах і сприяє більш ранньому початку відновлення у них фізіологічного обміну та трофіки. На 15-ту добу показники активності лужної фосфатази у тварин, що одержували терапію сульфідно-муловими грязями із температурою від 33 до 36 °C і у контрольних практично співпадали. У той же час, у період розвитку процесу дистрофії і деструкції у тканинах дослідних тварин спостерігалось суттєве зниження активності лужної фосфатази, яке складало 65% на відповідний термін експерименту від значення у контрольній групі. Пелоїдотерапія не

викликала вірогідної зміни вмісту β -ліпопротеїнів на всіх термінах при використанні моделі остеоартрозу, що свідчить про відсутність негативного впливу з її боку на ліпідний обмін. В даній роботі було виявлено, що у тварин із індукованим остеоартрозом апікаційна пелюїдотерапія в температурних режимах від 33 до 36 °C не призводила до зниження маніфестації біохімічних маркерів запалення, але апікації із температурою від 33 до 36 °C гальмували розвиток дистрофічного процесу в колінному суглобі. При апікаціях лікувальної гріз із вказаною температурою у щурів з моделлю остеоартрозу спостерігалась нормалізація показників обміну глікозаміногліканів. Це дало змогу провести подальші клінічні дослідження і виявити, що використання у хворих похилого віку на остеоартроз апікаційної пелюїдотерапії по загальноприйнятій методиці, яка використовується на курортах, викликає, практично у 50%, негативні побічні реакції з боку серцево-судинної системи. Для уникнення даних явищ нами розроблена методика пелюїдотерапії з температурою лікувальної гріз 33–36°C і технологія її застосування. Використання пелюїдотерапії по запропонованій методиці дає можливість отримати позитивний лікувальний ефект у значно більшій кількості пацієнтів, зменшити виникнення у них можливих негативних побічних реакцій і розширити показання для використання даного методу лікування навіть у хворих з ішемічною хворобою серця з стенокардією напруження III функціонального класу. При сумісному використанні диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду режим лікування тварин у послідовності: вплив інфрачервоного лазерного випромінювання та через 15 хвилин введення перорально суміші, як вказують дані експериментальних досліджень є найбільш ефективним. Терапевтична схема лікування, яка включає сумісне використання інфрачервоного лазерного випромінювання та наступний прийом диклофенаку натрію у суміші із глюкозаміну гідрохлоридом посилює дію диклофенаку натрію, що може дозволити знизити дози диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду, впливати на тривалість дії терапії, надходження препаратів в організмі та дозволить зменшити частоту прийому суміші.

Морфологічні особливості організації суглобового хряща після моделювання гонартрозу та лікування з використанням низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного опромінювання, диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду при різній послідовності їх використання виглядали наступним чином: під впливом лазерного опромінювання та внаслідок дії застосованих фармпрепаратів відзначається активізація регенераторних процесів у суг-

лобовому хрящі – відновлення його поверхневої зони, поява молодих крупних хондробластів у камбіальній зоні. При цьому мають місце й ті дистрофічно-деструктивні зміни хрящової тканини, що були викликані тривалим впливом дексаметазону. Певно, що на даний термін спостереження застосований нами комплексний підхід до лікування остеоартрозу не здатний усунути всі ті негативні зміни, що виникли у суглобовому хрящі модельних тварин. Але відзначена нами тенденція до відновлення суглобового хряща з боку його поверхні свідчить, у першу чергу, про ефективність застосування НІЛВ у комплексному лікуванні остеоартрозу. При дослідженні показників метаболізму вуглеводно-білкових сполук та кінетики вмісту загального білку сироватки крові щурів з моделлю гонартрозу у групах з різною послідовністю застосування лазеротерапії та фармакотерапії найбільш суттєвою, як і у дослідженої сироватки крові пацієнтів з гонартрозом, виявилась кінетика глікопротеїнів. Рівень їх вмісту у сироватці крові тварин з модельованим гонартрозом після комбінованої терапії (спочатку опромінювання низькоінтенсивним інфрачервоним лазерним випромінюванням, а потім фармакотерапія з використанням диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлоридом) вірогідно знизився до значень цього показника, як у інтактних щурів. У тварин другої групи, яким спочатку вводили препарати групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкозаміну, а потім проводили сеанс лазеротерапії, рівень глікопротеїнів, як і інших показників, вірогідних змін до та після терапії не знав. Подібна динаміка сироваткових глікопротеїнів у тварин, яким в експерименті застосовували варіант комбінованої терапії «лазерне опромінювання + НПВП і глюкозамін», свідчить про сприятливіший перебіг у них запальної реакції в суглобових структурах, порівняно зі щурами, яким було застосовано схему терапії «суміш препаратів + лазерне опромінювання». Це також вказує на більш сприятливий вплив на організм комбінації «лазерне опромінювання + НПЗП і глюкозамін». Вивчено в експерименті вплив різних схем комплексного застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання і медичних препаратів (НПЗП і хондромодуляторів) на перебіг гонартрозу та розроблена методика оптимального їх використання для лікування хворих на остеоартроз. Проведено пілотне дослідження по виявленню дії запропонованої методики у пацієнтів з гонартрозом, яке підтвердило її високу ефективність. На зазначений спосіб подана заявка на корисну модель «Спосіб комплексного консервативного лікування хворих на остеоартроз суглобів нижніх кінцівок».

References

1. Zhyrnov VA. Prymenenye fizyoterapii pry nalychy metallokonstruktsiy. *Travmatologiya y ortopediya Rossyy*. 2006; 2 (40): 121. [Russian].
2. Vorobey VV. Zastosuvannya metodiv fizioterapiyi u khvorykh ortopedo-travmatologichnogo profilu pry metalo syntezi. *Materialy naukovy-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Khirurgichne likuvannya, medychna reabilitatsiya, fizioterapiya pry perelomakh kistok ta zakhvoryuvannyakh suglobiv»*. Kyiv-Mankivka, 2008. s 12-4. [Ukrainian].
3. Davydkyn NF. Prymenenye fizyoterapii v kompleksnom lecheniy perelomov trubchatykh kostey. *Fizyoterapiya, balneologiya y reabyltatsiya*. 2013; 3: 27-34. [Russian].
4. Bogatyrova TV. *Kliniko-patogenetychne obgruntuvannya zastosuvannya fizychnykh chynnykiv v reabilitatsiyi khvorykh na artroz*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odesa; 2001. 33 s. [Ukrainian].
5. Bogatyrova TV, Rozhkov SM, Valyuk OY. Novye tekhnologiy gryazelecheniya v sisteme reabyltatsiy bolnykh s oporno-dvygatelnoy patologiyey. *Mater nauk.-prakt konf "Likuvalni gryazi: ekologichni aspekty, ratsionalna ekspluatatsiya ta novi tekhnologiyi yikh vykorystannya"*. Berdyansk, 2002. s 43-4. [Russian].
6. Zupanets YA, Drogozov SM, Bezdetno NV. Vlyyanye glyukozamyna na antyeksudativnyy effekt nesteroidnykh protivovospalytelnykh sredstv. *Farmakologiya y toksykologiya*. 1991; 54 (2): 61-3. [Russian].
7. Gann N. Ultrasound: current concepts. *Clin Manage*. 1991; 11: 64-9.
8. Ziskin M. Therapeutic ultrasound. In: Miclovitz S, ed. *Thermal agents in rehabilitation*. Ziskin M, McDiarmid T, Miclovitz S. Philadelphia: F.A. Davis, 1990. 400 p.
9. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. 52 p.
10. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Laser Surg Med*. 1985; 5: 31. PMID: 3982191. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900050105>.
11. Kozlov VY, Buylyn VA. *Lazeroterapiya s pryimeneniyem ALT*. M, 1995. 141 s. [Russian].
12. Boni M, Lenzi L, Berlanda P, Balduini C, Aureli G, Rizzotti M, Mascarello F. Experimental arthrosis intraarticular vitamin A injection in the rabbit. Morphological and biochemical study: consideration on the pathogenesis of human arthrosis in relation to the experimental model. *Ital Journal Orthop Traumatol*. 1977; 3: 5-26. PMID: 608838.
13. Lapadula G, Nico B, Cantatore FP, La Canna R, Roncali I, Pipitone V. Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A – induced osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22 (10): 1913-21. PMID: 8991991.
14. Mohr W. Arthrosis deformans. *Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren*. Berlin Heidelberg - New York - Tokyo: Springer-Verlag, 1984. p 257-350.
15. Dedukh NV, Zupanets YA, Chernykh VF, Drogozov SM. *Osteoartrozy. Puty farmakologicheskoy korrektsiy*. Kharkov: Osnova, 1992. 139 s. [Russian].
16. Kamyshnikov VS. *Klynyko-byokhymicheskaya laboratornaya dyagnostyka. Spravochnik v 2-kh t. Vol 1*. Mynsk: Ynterservys, 2003. 495 s. [Russian].
17. Slutskyy LY. *Byokhymiya normalnoy y patologicheskoy yzmenennoy soedynitelnoy tkany*. Ryga: Medytsyna, 1968. 427 s. [Russian].
18. Shteynberg SYa, Dotsenko YaN. Novyy metod opredeleniya glykoproteydov v syvorotke y plazme krovy. *Vrachebnoe delo*. 1962; 12: 43-5. [Russian].
19. Cook SD, Salkeld SL, Patron LP, Doughty ES, Jones DG. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on autologous osteochondral plugs in a canine model. *Am J Sports Med*. 2008; 36 (9): 1733-41. doi: 10.1177/0363546508316766. Epub 2008 May 15.
20. Shymon VM, Malysheva SV, Dyedukh NV. Pokryttya na tytanovi implantaty ta osteointegratsiya. *Ukr medychnyy almanakh*. 2010; 5: 239-44. [Ukrainian].
21. Liu Q, Liu X, Liu B, Hu K, Zhou X, Ding Y. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on the osseointegration of titanium dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 50 (3): 244-50. PMID: 21459497. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.03.001. Epub 2011 Apr 3.

УДК 617.3:57.084.1-615.83

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Маколюнец В. И., Малышкина С. В., Леонтьева Ф. С., Набойченко А. А.,
Маколюнец К. В., Гращенкова Т. М., Суббота И. А.

Резюме. В работе рассмотрены вопросы проведения экспериментальных исследований на животных с использованием правильно выполненных экспериментальных моделей необходимой патологии (остеоартроз, остеоартрит), что дает возможность ответить на целый ряд нерешенных вопросов консервативного восстановительного лечения у пациентов ортопедического профиля. Полученные экспериментальные

данные становятся основой для разработки эффективных методик терапии и реабилитации – ультразвука, низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения, пелоидотерапии, комбинации глюкозамина и диклофенака натрия с физиотерапией. Эксперимент является таким методом изучения объекта, который связан с активным и целенаправленным вмешательством исследователя в естественные условия существования предметов и явлений или созданием искусственных условий, необходимых для выявления его соответствующей свойства. Экспериментальное изучение объектов по сравнению с клиническим наблюдением имеет следующие преимущества: в экспериментальных условиях можно исследовать только те объекты, которые интересуют нас. В процессе эксперимента можно изучать явления без воздействия на них побочных факторов, которые могут изменять результаты лечения; эксперимент можно проводить столько раз, сколько это необходимо для получения однозначных выводов. Экспериментальные методы позволяют глубоко изучить процессы и сконцентрировать внимание именно на тех параметрах, которые представляют для нас наибольший интерес. Одним из возможных путей решения указанных проблем является проведение экспериментальных исследований по углубленному изучению вопросов, которые позволят нам принять оптимальное решение по выбору эффективного терапевтического фактора и методики лечения и благодаря этому значительно улучшить результаты восстановительной терапии ортопедических пациентов.

Ключевые слова: эксперимент, исследования, крысы, физические факторы, медицинские препараты, эффективность восстановительной терапии.

UDC 617.3:57.084.1-615.83

The Value of Experimental Research in Improving the Effectiveness of Conservative Therapy and Rehabilitation of Patients with Pathology of the Musculoskeletal System

Makolinet V. I., Malyshkina S. V., Leontieva F. S., Naboichenko O. A., Makolinet K. V., Graschenkova T. M., Subbota I. A.

Abstract. The problem of conducting experimental animal studies with the use of properly performed experimental models of the necessary pathology (osteoarthritis, osteoarthritis) is considered in the paper, which allows answering a number of unresolved questions regarding conservative restorative treatment in patients with orthopedic profile.

Material and methods. Morphological studies were performed on 80 white laboratory rats of 3 months of age, body weight (250 ± 15) g. Six series of experiments were conducted: 1 series – injection of physiological solution in the knee joint of rats (10 rats); 2nd series – osteoarthritis modeling (15 rats); 3 series – modeling of osteoarthritis, treatment of animals with peloids (15 rats); 4 series – osteoarthritis modeling (15 rats); 5 series – modeling of osteoarthritis, treatment of animals with peloids (15 rats); 6 series – intact animals (10 rats). Modeling of non-specific osteoarthritis in the knee joint was performed by 2-fold injection (for 2 days) of an oil solution of vitamin A (at the rate of 13.76 mg of vitamin A per kg body weight).

Results and discussion. The experimentally obtained data are the basis for the development of effective therapies and rehabilitation techniques – ultrasound, low intensity infrared laser radiation, peloid therapy, glucosamine combination and diclofenac sodium with physiotherapy. Morphological peculiarities of articular cartilage organization after modeling of gonarthrosis and treatment with low intensity infrared laser irradiation, diclofenac sodium and glucosamine hydrochloride with different sequence of their use were as follows: under the influence of laser irradiation and due to the effect of applied pharmaceuticals, activation of regenerative processes in articular cartilage – restoration of its surface area, appearance of young large chondroblasts in the cambial zone. In this case, there are also those degenerative-destructive changes of cartilage tissue that were caused by the long-term effects of dexamethasone. It is likely that for this observation period we applied the complex approach to the treatment of osteoarthritis. We could not eliminate all those negative changes that have arisen in the articular cartilage of model animals. But the trend noted by us for the restoration of articular cartilage from the surface of it indicates, first of all, the effectiveness of the use of NILV in the complex treatment of osteoarthritis.

Conclusions. One of the possible ways to solve these problems is to conduct pilot studies on in-depth study of issues that will allow us making the best decision on choosing an effective therapeutic factor and treatment method and thereby significantly improve the results of restorative therapy for orthopedic patients.

Keywords: experiment, research, rats, physical factors, medical preparations, efficiency of restoration therapy.

Стаття надійшла 18.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.169

UDC 57.084.1+599.323.45

Kyselova A. A. Kravtsova E. S.

Mishchenko D. O. Chernishova E. R.

THE MODERN VIEW ON ALZHEIMER'S DISEASE SWPS: UNIVERSITY OF SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIES, WARSAW, POLAND

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

alinakiselyova98@gmail.com

Many elderly people do not struggle with cognitive disorders or diseases. But unfortunately, more and more people over 60 have cognitive impairments. For example, in the United States during last 15 years the cases of dementia and other diseases which are related to it grew significantly (more than 50,000 Americans die each year from Alzheimer's disease), and now it is one of the sixth leading causes of human death. Scientists believe that it is due to changes in diet, medical care, environment, daily activity, etc.

The first evidences about the Alzheimer's disease were in the ancient Greece and Rome, when the philosophers and physicians mentioned that there was a tendency of developing of dementia with getting older [7]. In 1901 German psychiatrist Alois Alzheimer described the case of his patient with Alzheimer's disease. It was a fifty-year-old woman whose name was Auguste D. After her death in 1906 he first reported about her history publicly. During the next several years new similar cases were reported using the term Alzheimer's disease. However, the first description of it like a distinctive disease was made by Emil Kraepelin. In his work there were two types of features: clinical (delusion and hallucinations) and pathological (arteriosclerotic changes). During the 20th century, Alzheimer's disease was connected with the age between 45 and 65, and it was like a part of dementia (it was not a single diagnose), but everything changed after conference in 1977 when it was concluded that Alzheimer's disease is independent from dementia, and also they proposed that these diagnoses have different causes. And finally the term Alzheimer's disease was included in medical and psychological nomenclature as an independent diagnosis, because it has got some specific disease cause, common symptoms, neuropathology, and so on.

The aim of this article was to review modern articles, researches and studies connected with Alzheimer's disease. All these studies and other materials are dedicated to show all possible answers what is the main cause of this disease, how we can diagnose it easily and fast, and suggest alternative ways of treatment, which are well-known nowadays.

The material of research was in 10 native and foreign resources which are connected with the topic of article.

Results and discussion. The basic symptom of Alzheimer's disease is the loss of memory. For example, a patient can leave the task unfinished and forget about it, or even start to forget things or names and surnames. As we can see, with the progress of disease patients have more problems with cognitive functions, like language, thinking, planning and problem solving, disorientation, and so on. They become irritated, anxious, and aggressive. Their behavior and judgments are inadequate.

One of the common causes of Alzheimer's disease is beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Alzheimer's disease can be diagnosed using PET scan (for evidence of beta-amyloid plaques and tangles) and puncture from cerebrospinal fluid (evidence of tangles). Unfortunately, scientists can only suggest treatment which is focused on elimination of symptoms. And the biggest advice from them is to stay active (physically and intellectually), follow healthy lifestyle. We should never forget about the support of our relatives and friends, because social activity is important as well.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, memory, physical activity, proper nutrition, therapy, amyloid plaques.

Introduction. At the moment Alzheimer's disease is one of the most common causes of dementia [10, 11]. Under the word "dementia" scientists illustrate the set of symptoms which show the decrease of memory possibilities, difficulties with thinking, problem solving process and language possibilities.

Despite the fact that all these symptoms can be noticed as a single symptom, scientists believe that obviously these symptoms characterize damage of different brain areas and wide range of diseases and illnesses, including Alzheimer's disease. In this article we would like to present the common symptoms of this disease, how it can be diagnosed, and describe the modern ways of treatment which is currently available.

Material and methods. Based on the review of different books and Internet resources we would like to represent modern view and understanding of Alzheimer's disease, and provide new ways of treatment. To write this article we had to analyze more than 10 native and foreign resources, and made our conclusions which we would present in the end of this article.

Results and discussion. First of all, we would like to present the way this disease developed. Mostly Alzheimer's disease can be noticed after the age of 60. However, researchers reported that nowadays there are more and more cases when the Alzheimer's disease can develop under this age [1, 8]. There are many factors which in combination with influence on human brain. Below we present common factors which are linked to the development of Alzheimer's disease:

– age

The older person is the more risk of Alzheimer's disease development is. It means that this disease mainly affects people over 60, but at the same time over 80 one in six people can have this illness;

– gender

According to modern studies, women suffer from this disease more than men. Unfortunately, scientists have not found a right explanation yet. Probably, this is due to the fact that over 60 women have lack of the oestrogen after menopause, and this can be one of possible factor to cause Alzheimer's disease;

– genetic inheritance

People have fear which is connected with if Alzheimer's disease can be inherited or not. On the one hand, scientists conducted that on different families in which Alzheimer's disease occurs over 60, chances of inheritance of this illness are extremely rare. On the other hand, there were cases when inheritance means a lot for Alzheimer's patients, but it does not prove that namely inheritance influences the most and if a person follows healthy lifestyle, it can reduce chance to have Alzheimer's disease. But as to twin study which was conducted by Gatz in 2006 it was reported that the heritability of Alzheimer's disease is 79%. According to GWAS research, there was identified a set of 10 specific genes which could explain approximately 20% of occurrence of Alzheimer's disease. In addition the genetic polymorphism of chromosome 19 is noticed during Alzheimer's disease (it is called apolipoprotein-4 or ApoE-4 allele). For example, if a person has one allele, his chance of getting this disease is near 20%, but if he or she has got two alleles, their chance increases. Now scientists and researchers understand that ApoE-4 influence badly on clearing excess of beta-amyloid peptide from the brain. And those who have two alleles have overproduction of beta-amyloid plaques, so loss of neurons and connections between them in hippocampus and low level of glucose metabolism in different areas of the brain can developed. By the way, immune system and high level of cholesterol are also

linked to Alzheimer's disease, because they cause inflammation, so person has got greater chances to get the Alzheimer's disease. The same is with people who have got type II diabetes. As to other genetic factor, those people who suffer from Down's syndrome have more risk of developing Alzheimer's disease. This is based on difference in their genetic makeup;

– health and healthy lifestyle

There are health problems which are links to developing of Alzheimer's disease: diabetes, stroke, heart problems, high blood pressure, high cholesterol, obesity and so on. In addition, psychological factors such as stress and depression can be like a factor of developing dementia and so on. Active lifestyle, regular physical activity, having a balance healthy diet, not smoking and drinking only during special occasions can prevent you from Alzheimer's disease.

Unfortunately, scientists still have doubts about the real cause of Alzheimer's disease. Some of them believe that all factors which are described above can influence on occurrence of this disease. Others think that the first changes in the brain are occurred decades before the first symptoms of cognitive changes appear. Here toxic changes take place while patients cannot see symptoms (symptom-free preclinical stage). Abnormal deposits of proteins form beta-amyloid plaques (which may damage and destroy brain cells and influence badly on cell-to-cell communication), and tau tangles (which influence badly on internal support and transport system inside the cell) throughout the brain [6]. After that healthy neurons stop to function appropriately, connections are lost and died. Some people produce excessive amounts of amyloid, while others have got problem with mechanism of clearing beta-amyloids from the brain. According to Klunk and his study the biggest density of beta-amyloids is presented in frontal cortex, and interestingly, they can be visible for 10-20 years before the first symptoms occur. They can be diagnosed using PET scan. On the other hand, tangles are usually measured in cerebrospinal fluid and using PET scan as well. During the later stages tangles and plaques spread through the brain.

As to immune system, plaques case immune responses which lead to inflammation, and then changes in brain structures are visible. At the beginning the loss of synapses for acetylcholinergic and glutamatergic neurons is noticed. It leads to death of neurons, connections, entorhinal cortex, and then hippocampus and other regions. It is interesting that the cerebellum, spinal cord, and motor and sensory areas of cortex are not so affected, and based on this we can see that patients with Alzheimer's disease do not have wrong movements until later stages.

Depending on the cause of dementia, there are different types which are based on the specific brain region in which changes are occurred [12]. For example,

Lewy body dementia, frontotemporal disorder, and vascular dementia (caused by blood problems which supply to the brain). In addition, patients with one type of dementia can have at the same time another one, and from that moment it is called mixed dementia. For instance, Alzheimer's disease patients can have at the same time vascular dementia. In this situation all symptoms are mixed. Moreover, during early stage of Alzheimer's disease some patients do not have memory loss, and this condition is called atypical Alzheimer's disease by scientists. It is commonly diagnosed in patients who are under 60 years old.

Furthermore, scientists reported that according to different patients' history there are causes when Alzheimer's disease has atypical symptoms, and there are specific characteristics which are connected them:

- Posterior cortical atrophy which occurs when areas at the back and upper-rear of the brain are damaged. Here there are problems with perception of visual information.
- Logopenic aphasia which is connected with damages of left side of the brain which is responsible for language and speech possibility.
- Frontal variant of Alzheimer's disease which is connected with damages of frontal lobes. Symptoms are linked to problems with planning and decision making.

At the beginning all symptoms blurred, but they got worse and worse and started to interfere with everyday life.

The first symptom is losing memory [3, 13]. Patients said that for them it was very difficult to recall recent event and learn new information. A person started to lose things, had difficulties in finding in the right words for conversation or forgot names, recent conversation, or events, and so on. This is based on early damage of hippocampus, which has a specific role in memory. It is interesting that long term memory is unaffected in the early stage of the Alzheimer's disease. Scientists connect these memory problems with the condition which is called mild cognitive impairment (MCI). Patients with MCI have worse memory in comparison their peers, but at the same time this difficulty does not influence on their lives. In addition, problems with movements and smelling are related to MCI.

Then problems can develop with thinking, reasoning, perception, communication, planning, and concentration, etc. Sometimes scientists reported that patients had unstable mood, became anxious and depressed. Many people became withdrawn and lost interest in everyday life and their hobbies and interests.

During later stages all symptoms got worse and worse. Patients needed more and more support from those who look after them. Patients rarely said that they had delusions or hallucinations, and they had unusual behavior for them like agitation, calling out, repeating the same questions, and so on. Finally, patients had problems with eating or walking. Eventually,

patients needed help with each daily activity. On average, people lived with Alzheimer's disease for 8 to 10 years after the first symptoms occurred.

As to diagnostic part, there is no single test for Alzheimer's disease [4, 5]. At the beginning, therapists have to collect all symptoms which are noticeable, and especially the therapists have to pay more attention on how these symptoms developed and how they affect patients' lives. Then therapists have to know something about your previous conditions and illnesses (e.g. infections, vitamins or hormones deficiencies, depression and so on), and study carefully your medical history. At the same time the nurse must ask you to complete special mental tasks which can show your cognitive abilities. It is usually pen-and-paper tests which are based on the fact that Alzheimer's patients can often forget things and information very quickly, and they have difficulties in recall them. Moreover, as the part of diagnostic of memory, a procedure which is called lumbar puncture can be used. During this procedure a cerebrospinal fluid is collected and then analyzed [2].

The second stage of diagnosis is the brain scan which shows certain changes and damages in different regions. Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging are common used for this purpose. During early stage of Alzheimer's disease a brain scan can show that the hippocampus and surrounding brain tissue have shrunk.

And finally we would like to mention that there is no specific treatment, but on the other hand there are many ways which can relieve patients' lives [14, 15]. According to modern studies, there are special drugs which can temporarily alleviate some symptoms and decrease the progression of disease. During mild or moderate stage doctors usually prescribe drugs which consist of donepezil, rivastigmine, or galantamine. The main purpose of this medicine is to improve memory problems, concentration, motivation, and helps with everyday activities. During moderate or more severe stages or during mixed dementia patients are described drugs with memantine and so on. If a patient has depression or anxious, cognitive behavioral therapy or drugs like antidepressants can be used. In addition, support from your family members and friends, keeping with activities which you like are beneficial for patients, because patients, especially during later stages, can easily be depressed. People who live with Alzheimer's patients must remember, that since the time has gone, patients become more aggressive and their conditions get worse and worse, so they should listen to doctor's advice or find appropriate for them strategy of coping with these difficulties and struggles.

By the way, it is highly recommended to use transcranial magnetic stimulation in combination with

specific medication [9]. For the last experiment, 130 people with mild were involved to moderate Alzheimer's at 10 sites. Four of five participants were already given a specific treatment. At the beginning they had to complete a 30-minute test, and then they were randomly assigned to receive the rTMS therapy or a sham treatment during six weeks (five days per one week, one hour each day). One week after the treatment and five weeks later, participants completed this test again to see if there were some improvements or not. As a results, more than 90% of all participants completed at least 90% of their visit. On the other hand, no significant differences were seen between active and sham groups at the seven-week point. The active group showed the 1.8 test score advantage over the sham group. In comparison to this method, drug treatment showed 2.5-3 improvement in six month using. Patients also did not have any improvements with more serious cases.

Doctors also recommend their Alzheimer's patients do not forget about physical and intellectual activities, because according to recent research those who have a healthy lifestyle, enough physical activity and their brain always "working", they have less chance of getting these illness.

Nevertheless, patients must not forget that healthy food is like a little doctor who lives in our kitchen. Recently scientists have published in the American Journal of Geriatric Psychiatry that Mediterranean diet is one of the most important factor which prevent the brain from developing the toxic plaques and tangles. This diet includes:

- fresh fruits and vegetables (especially green vegetables);
- olive oil;
- nuts and seeds;
- beans and legumes;
- herbs and spices;

- whole grains;
- seafood and fish;
- eggs, cheese, goat milk, yogurt;
- red meat from time to time;
- a big amount of water;
- a glass of red wine.

It is interesting that there are jobs which many scientists associate with jobs protecting against Alzheimer's disease. According to researchers from Wisconsin Alzheimer's Disease Research Center, those who work with people in complex work situations are more tolerate to brain damages than those who work usually alone. They emphasize the importance of social engagement in the work setting for building resilience to Alzheimer's disease.

Conclusion. Alzheimer's disease is one of the biggest problems in the modern society, and we have to pay more attention how we can help patients who have already been struggling for this disease, and eliminate new occurred cases. But one of the most things which we must always remember is that for Alzheimer's patients support physical and emotional from their families and friends is one of the most important things for them. Becoming well-informed about the disease means preparing yourself and others for long-lasting process of treatment which we cannot imagine without any obstacles.

Prospects for further research. Despite that fact that there are many ways which help patient with Alzheimer's disease stay independent and cope with everyday tasks (e.g. drugs, therapy, support of others, and so on), scientist have to work more and more to find appropriate ways to treat and prevent Alzheimer's disease. Now scientists are working very hard to develop and test new possible interventions, like immunization and drug therapies, cognitive and physical training, and so on. Probably, one day we will remember about Alzheimer's disease like a nightmare.

References

1. Alzheimer's Society, United against Dementia. Alzheimer's Disease [Internet]. Fundraising Regulator: Alzheimer's Disease; 2018 [updated 2018 March 2; cited 2018 March 1]. Available from: https://www.alzheimers.org.uk/info/20007/types_of_dementia/2/alzheimers_disease.
2. Alzheimer's Disease Testing. How does cerebrospinal fluid connection work? [Internet]. Fujirebio: How does cerebrospinal fluid connection work; 2017 [update 2017; cited 2018 March 25]. Available from: <https://www.alzheimer-clarity.info/en/how-does-cerebrospinal-fluid-collection-work>.
3. National Institute of Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. U.S. Department of Health & Human Services: Alzheimer's Disease Fact Sheet; 2018 [update 2016 August 17; cited 2018 April 3]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>.
4. Mayo Clinic. Alzheimer's disease [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research: Alzheimer's Disease; 2018 [update 2017 December 30; cited 2018 April 2]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>.
5. Alz.org. Alzheimer's Association. What is Alzheimer's disease? [Internet]. Alz.org: What is Alzheimer's disease?; 2018 [update 2016 January 8; cited 2018 April 10]. Available from: https://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp.
6. Kring AM, Johnson SL, Davison GC, Neale JM. *Abnormal Psychology*. 13th ed. USA: Wiley Custom; 2017. pp. 439-43.
7. Wikipedia. Alzheimer's disease. [Internet]. Wikipedia: Alzheimer's disease, 2018 [update 2018 April 14; cited 2018 April 14]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease.

8. Medical News Today. What's to know about Alzheimer's disease? [Internet] Medical News Today: What's to know about Alzheimer's disease? 2018 [update 2018 February 13; cited 2018 April 12]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/159442.php>.
9. Scientific American. Could magnetic brain stimulation help with Alzheimer's [Internet]. Scientific American: Could magnetic brain stimulation help with Alzheimer's, 2018 [update 2017 May 18; cited 2018 February 26]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/could-magnetic-brain-stimulation-help-people-with-alzheimer-s/>.
10. Sternberg, RJ, Sternberg K. *Cognitive Psychology*. 7th ed. USA, CA: Wadsworth Cengage Learning; 2017. pp. 409-10.
11. Kearney ChA, Trull TJ. *Abnormal Psychology and Life. A Dimensional Approach*. USA, CA: Cengage Learning; 2016. pp. 440-1.
12. Barlow DH, Durand VM, *Abnormal Psychology. An integrative approach*. 7th ed. USA, CA: Cengage Learning; 2015. pp. 549-51.
13. NHS.UK. Alzheimer's disease [Internet]. NHS.UK: Alzheimer's disease, 2018 [update 2018 March 17; cited 2018 March 20]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/>.
14. Alzheimer's Society Canada. Alzheimer's disease [Internet]. Alzheimer's Society Canada: Alzheimer's disease, 2018 [update 2018 March 22; cited 2018 March 27]. Available from: <http://alzheimer.ca/en/Home/About-dementia/Alzheimers-disease>.
15. Dementia Australia. Alzheimer's disease [Internet]. Dementia Australia: Alzheimer's Disease, 2018 [update 2017 June 18; cited 2018 April 5]. Available from: <https://www.dementia.org.au/about-dementia/types-of-dementia/alzheimers-disease>.

УДК 57.084.1+599.323.45

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ХВОРОБУ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Міщенко Д. О., Чернишова К. Р.

Резюме. У роботі представлений аналітичний огляд вітчизняної і зарубіжної літератури, присвячений дослідженням, пов'язаним з хворобою Альцгеймера. Актуальність проблеми визначається загальним збільшенням випадків захворювання, яке на сучасному етапі відносять до шести ведучих причин смерті людини. Кількість людей старше 60 років з когнітивними порушеннями з кожним роком збільшується. З розвитком хвороби у хворих прогресують порушення когнітивних функцій, аж до тотального розпаду інтелекту і психічної діяльності. У роботах останніх років висвітлені спроби цілеспрямованої дії на різні ланки патогенезу нейродегенеративного процесу, що лежить в основі хвороби Альцгеймера, які привели до розробки ряду напрямів терапевтичної дії на прояви цього захворювання.

Дослідженнями ряду авторів встановлено, що превентивні заходи (здоровий спосіб життя, розумова робота, соціальна активність, повноцінне харчування) не стільки дозволяють запобігти первинному ураженню мозку, скільки відсунути в часі початок самої фази хвороби Альцгеймера. Пошук шляхів профілактики, ефективного лікування хвороби Альцгеймера має конкретний економічний інтерес для суспільства.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, деменція, пам'ять, фізична активність, правильне харчування, терапія, амілоїдні бляшки.

УДК 57.084.1+599.323.45

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Киселева А. А., Кравцова Е. С., Мищенко Д. О., Чернышова Е. Р.

Резюме. В работе представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный исследованиям, связанным с болезнью Альцгеймера. Актуальность проблемы определяется общим увеличением случаев заболевания, которое на современном этапе относят к шести ведущим причинам смерти человека. Количество людей старше 60 лет с когнитивными нарушениями с каждым годом увеличивается. С развитием болезни у больных прогрессируют нарушения когнитивных функций, вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности. В работах последних лет освещены попытки целенаправленного воздействия на различные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе болезни Альцгеймера, которые привели к разработке ряда направлений терапевтического воздействия на проявления данного заболевания. Исследования ряда авторов установили, что превентивные меры (здоровый образ жизни, умственная работа, социальная активность, полноценное питание) не столько позволяют предотвратить первичное поражение мозга, сколько отодвинуть во времени начало самой фазы болезни Альцгеймера. Поиск путей профилактики, эффективного лечения болезни Альцгеймера имеет конкретный экономический интерес для общества.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, память, физическая активность, правильное питание, терапия, амилоидные бляшки.

Стаття надійшла 31.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs03.04.174

УДК 372.8:356.33-054.6

Шевченко В.В.

ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКЛАДАННЯ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН СТУДЕНТАМ ІНОЗЕМЦЯМ З АНГЛОМОВНОЮ ФОРМОЮ НАВЧАННЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

shevchenko_viktoria_v@ukr.net

Удосконалення навчально-методичного забезпечення навчального процесу та впровадження нових інноваційних освітніх технологій є наразі проблемами викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англomовною формою навчання, що потребують обговорення та нагального вирішення. Програма підготовки студентів іноземців з англomовною формою навчання для фахівців магістерського рівня цього року зазнала значних змін. Предметом вивчення військово-медичних дисциплін студентами іноземцями з англomовною формою навчання є невідкладні дії та організаційні заходи, спрямовані на врятування та збереження життя людини у невідкладному стані та мінімізацію наслідків впливу такого стану на її здоров'я, що здійснюються на місці події особами, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками повинні володіти основними практичними навичками з рятування та збереження життя людини, яка перебуває у невідкладному стані, та відповідно до закону зобов'язані здійснювати такі дії та заходи. Основними завданнями навчання є визначення основних принципів оцінки стану постраждалих при надзвичайних ситуаціях техногенного, природного характеру і у бойових умовах та оволодіння навичками надання домедичної допомоги постраждалим і пораненим при основних невідкладних станах; опанування основ організації медичного забезпечення населення і військ та лікувально-евакуаційних заходів серед цивільного населення і військ в залежності від масштабу та характеру санітарних втрат. Викликає

здивування відсутність у новій програмі елементів профілізації знань для студентів стоматологічного факультету, оскільки в сучасних умовах своєчасне оволодіння студентами навичок щодо надання домедичної та першої медичної допомоги пораненим в обличчя вкрай актуально. Серед досягнень нової навчальної програми є введення до навчальних планів нової та вкрай актуальної теми, що стосується бойового стресу та його наслідків для військовослужбовців. Таким чином, проведене цього року удосконалення навчальних програм для студентів іноземців з англomовною формою навчання є в цілому актуальним та відкриває нові перспективи для впровадження інноваційних освітніх технологій з метою підвищення якості освіти з військово-медичних дисциплін, але потребує введення елементів профілізації для студентів стоматологічних факультетів.

Ключові слова: військово-медичної дисципліни, англomовна форма навчання, домедична допомога.

Вступ. Удосконалення навчально-методичного забезпечення навчального процесу та впровадження нових інноваційних освітніх технологій є наразі проблемами викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англomовною формою навчання, що потребують обговорення та нагального вирішення.

У дослідженнях останніх років провідні фахівці з організації медичного забезпечення військ у нашій державі наголошують що в умовах сьогодення

відновлення військової освіти студентів стає гостро актуальним [1, 2], оскільки «нині в Україні склалася певна суперечність між вимогами сучасного суспільства до фахівця і реальним рівнем його підготовки у вищих навчальних закладах» [3, с. 62].

Програма підготовки студентів іноземців з англомовною формою навчання для фахівців магістерського рівня цього року зазнала значних змін. Вона наразі містить у собі два модуля: «Домедична допомога в екстремальних ситуаціях» та «Основи організації медичного забезпечення населення і військ».

У своєму дослідженні Юрченко В. Д. та ін.(с.4), стверджують що надання медичної допомоги на полі бою є основною запорукою врятування життя пораненому та аналіз причин загибелі військовослужбовців під час проведення бойових дій вказує на те що значну їх частину можна було б врятувати при своєчасному та якісному наданні домедичної допомоги: від 9% (Чеченська кампанія) до понад 25% (Ірак та Афганістан).

Предметом вивчення військово-медичних дисциплін студентами іноземцями з англомовною формою навчання є невідкладні дії та організаційні заходи, спрямовані на врятування та збереження життя людини у невідкладному стані та мінімізацію наслідків впливу такого стану на її здоров'я, що здійснюються на місці події особами, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками повинні володіти основними практичними навичками з рятування та збереження життя людини, яка перебуває у невідкладному стані, та відповідно до закону зобов'язані здійснювати такі дії та заходи.

Навчання базується на вивченні студентами навчальних дисциплін блоків гуманітарної, соціально-економічної і природничо-наукової підготовок та предметів професійної підготовки навчання та інтегрується з цими дисциплінами.

Навчання закладає основи теоретичних знань та практичних навичок з організації і проведення лікувально-евакуаційних, санітарно-гігієнічних і протиепідемічних заходів, у тому числі з організації надання домедичної допомоги та первинної медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях природного і техногенного характеру та у бойових умовах.

Основними видами навчальних занять студентів іноземців з англомовною формою навчання з військово-медичних дисциплін є практичні заняття та самостійна робота студентів.

Кінцевими цілями навчання для модулю «Домедична допомога в екстремальних ситуаціях» є вміння надавати домедичну допомогу постраждалим за умов надзвичайних ситуацій мирного часу і у бойових умовах.

Кінцевими цілями навчання для модулю «Основи організації медичного забезпечення населення і військ» є проведення заходів організації медичного забезпечення населення і військ в умовах надзвичайного стану; планування заходів організації роботи та управління діяльністю військового лікаря.

Основними завданнями навчання для модулю «Домедична допомога в екстремальних ситуаціях» є визначення основних принципів оцінки стану постраждалих при надзвичайних ситуаціях техногенного, природного характеру і у бойових умовах та оволодіння навичками надання домедичної допомоги постраждалим і пораненим при основних невідкладних станах.

Основними завданнями навчання для модулю «Основи організації медичного забезпечення населення і військ» є опанування основ організації медичного забезпечення населення і військ як складової системи медичного забезпечення населення держави та засвоєння організації і порядку проведення лікувально-евакуаційних заходів серед цивільного населення і військ в залежності від масштабу та характеру санітарних втрат.

Згідно з вимогами освітнього стандарту військово-медичної дисципліни забезпечує набуття студентами компетентностей:

- інтегральної: здатність розв'язувати типові та складні спеціалізовані задачі та практичні проблеми у професійній діяльності у галузі охорони здоров'я, або у процесі навчання; здатність особистості до організації інтегрального гуманітарного освітнього простору, формування єдиного образу культури або цілісної картини світу;
- загальної: здатність застосовувати знання в практичних ситуаціях; здатність до здійснення саморегуляції, ведення здорового способу життя, здатність до адаптації та дії в новій ситуації; здатність до вибору стратегії спілкування; здатність працювати в команді; навички міжособистісної взаємодії; здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, здатність вчитися і бути сучасно навченим; визначеність і наполегливість щодо поставлених завдань і взятих обов'язків;
- спеціальної (фахової, предметної): здатність до проведення лікувально-евакуаційних заходів; здатність до визначення тактики надання екстреної медичної допомоги; навички надання екстреної медичної допомоги; навички виконання медичних маніпуляцій.

На нашу думку, проведенні зміни у навчальній програмі з військово-медичних дисциплін для студентів іноземців з англомовною формою навчання є дуже позитивними, однак, викликає здивування відсутність у ній елементів профілізації знань для студентів стоматологічного факультету, оскільки в

сучасних умовах своєчасне оволодіння студентами навичок щодо надання домедичної та першої медичної допомоги пораненим в обличчя вкрай актуально.

Отже, першочерговими перспективами викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англomовною формою навчання є профілізації знань для студентів стоматологічного факультету.

Серед досягнень нової навчальної програми викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англomовною формою навчання є введення до навчальних планів нової та вкрай актуальної теми, що стосується бойового стресу та його наслідків для військовослужбовців.

Бойовий стрес – це сукупність психічних станів, що переживають бійці в процесі адаптації до умов бойової обстановки. Головною умовою формування бойового стресу є наявність специфічних і неспецифічних для бойової ситуації факторів, що здійснюють несприятливий вплив на військово-службовців. Неспецифічними для бойової ситуації факторами можуть бути ясно усвідомлюване відчуття загрози для життя, так званий біологічний страх смерті, поранення, болю, втрати мобільності; стрес, що виникає у безпосереднього учасника бою, пов'язаний із загибеллю товаришів по зброї або необхідністю вбивати особисто; дія специфічних чинників бойової обстановки (дефіцит часу, прискорення темпів дій, раптовість, невизначеність, новизна); негаразди і обмеження – відсутність повноцінного сну, дефіцит води і харчів, незвичний для

учасника війни клімат, рельєф місцевості, гіпоксія (нестача кисню), жара, ізоляція, тощо.

До специфічних факторів відносяться: ситуації, які загрожують здоров'ю та життю: поранення, контузії, каліцтва, опромінення та отруєння; загибель близьких людей та товаришів по службі; жахливі картини смерті та людських страждань; події, у наслідок яких постраждали честь та гідність військовослужбовців.

Бойовий стрес – це процес мобілізації усіх наявних можливостей організму, імунної, захисної, нервової, психічної систем для подолання небезпечної ситуації для життя, що іноді можуть давати позитивні наслідки у вигляді зростання фізичної сили, активності, збільшення витривалості, відчуття власної компетентності, героїзму, патріотизму тощо.

Враховуючи що нові навчальні програми з військово-медичних дисциплін остаточно набули чинності з січня 2018 року, ми не знайшли у сучасній літературі дані з цього питання та запрошуємо колег до обговорення проблем, досягнень та перспектив викладання військово-медичних дисциплін студентам іноземцям з англomовною формою навчання.

Заключення. Проведене цього року удосконалення навчальних програм для студентів іноземців з англomовною формою навчання є в цілому актуальним та відкриває нові перспективи для впровадження інноваційних освітніх технологій з метою підвищення якості освіти з військово-медичних дисциплін, але потребує введення елементів профілізації для студентів стоматологічних факультетів.

References

1. Zhdan VM, Bobrov VM, Bilash SM, Skrypnikov AM. Kontseptualni polozhennya viyskovoї pidhotovky maybutnikh likariv u suchasnykh umovakh. Hol red Zhdan VM. *Materialy navchalno-naukovoї konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Osnovni napryamky udoskonalennya pidhotovky medychnykh kadriv u suchasnykh umovakh*; 2015 Berez 26; Poltava. Poltava: VDNZU «UMSA»; 2015. s. 3-5. [Ukrainian].
2. Zoriy YaB. *Viyskovo-patriotychna pidhotovka maybutnikh ofitseriv zapasu v umovakh navchalnoho protsesu vyshchoho navchalnoho zakladu*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Vinnytsya: Natsionalnyi Medychnyi Universytet im. Pyrohova M.I.; 2011. 24 s. [Ukrainian].
3. Kuzylyak VI, Artemenko VV, Berezhanskyi TH. Problemy pidhotovky maybutnikh fakhivtsiv do praktychnoi diyalnosti v sferi tsyvilnoho zakhystu. *Problemy intehratsiyi natsionalnykh zakladiv vyshchoї osvity do Yevropeyskoho osvithnoho seredovyschcha: Zbirnyk materialiv mizhnarodnoi naukovo-metodychnoi konferentsiyi*; 2012 Zhovt 29-31; Tom 3 «Problemy humanitarnoi ta movnoi pidhotovky studentiv». Kharkiv: Vyd-vo «Fort»; 2012, s. 62-4. [Ukrainian].
4. Yurchenko VD, Kyrylyuk VO, Hudyma AA, Zarutskyi YaL, Romanenko BS, Kuzmin VYu, ta in. *Domedychna dopomoha v umovakh boyovykh diy*. Kyiv: Serednyak T.K., 2014. 80 s. [Ukrainian].

УДК 372.8:356.33-054.6

ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ З АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ФОРМОЙ ОБУЧЕНИЯ

Шевченко В. В.

Резюме. Усовершенствование методического обеспечения учебного процесса и внедрения новых инновационных технологий образования является актуальными проблемами преподавания военно-медицинских дисциплин иностранным студентам з англomовною формою обучения, которые требуют обсуждения и немедленного решения.

Програма підготовки іноземним студентам з англоязычною формою навчання по військово-медичним дисциплінам для спеціалістів рівня підготовки «Магістр» в цьому році суттєво змінилася. Предметом вивчення для військово-медичних дисциплін іноземними студентами з англоязычною формою навчання є невідкладні заходи та організаційні заходи, спрямовані на порятунок і збереження життя людини в невідкладному стані і мінімізацію наслідків такого впливу на стан його здоров'я, яке здійснюється на місці події людьми, не маючими медичного освіти, але які по своїх службових обов'язках повинні володіти основами практичних навичок по порятунку і збереженню життя людини, який перебуває в невідкладному стані, і згідно з законом зобов'язаний проводити такі дії та заходи.

Першочерговими завданнями навчання є визначення основних принципів оцінки стану постраждалих при надзвичайних ситуаціях техногенного, природного характеру і в бойових умовах і оволодіння навичками надання першої допомоги постраждалим і пораненим при основних невідкладних станах; вивчення основ організації медичного забезпечення населення і військ і проведення лікувально-евакуаційних заходів серед громадянського населення і військ в залежності від масштабу санітарних втрат.

Викликає здивування відсутність в новій програмі елементів спеціальних знань для студентів стоматологічних факультетів, оскільки в сучасних умовах своєчасне оволодіння студентами навичок по наданні першої допомоги і першої медичної допомоги пораненим в бій є дуже актуальним. Одним з переваг нової навчальної програми є введення в навчальні плани нової і дуже актуальної теми, яка стосується бойового стресу і його наслідків для військовослужбовців.

Таким чином, проведене в цьому році удосконалення навчальних програм для іноземних студентів з англоязычною формою навчання є в цілому актуальним і відкриває нові перспективи для впровадження інноваційних освітніх технологій з метою підвищення якості знань по військово-медичним дисциплінам, але потребує введення елементів спеціальних знань для студентів стоматологічних факультетів.

Ключові слова: військово-медичні дисципліни, англоязычна форма навчання, перша допомога.

UDC 372.8:356.33-054.6

Problems, Achievements and Prospects of Teaching Military Medical Disciplines to Foreign Students in English
Shevchenko V. V.

Abstract. Improvement of educational and methodological support of the educational process and the introduction of new innovative educational technologies is currently the problem of teaching military medical disciplines to foreign students in English that requires discussion and urgent resolution.

The program of training foreign students in English for specialists of the Master's level this year has undergone significant changes. It currently includes two modules: Emergency First Aid in Extreme Situations and the Fundamentals of Providing Medical Assistance to Population and Army.

The subject of the study of military medical disciplines by foreign students with the English language of instruction is the urgent actions and organizational measures aimed at the salvage and preservation of a person's life in an emergency and minimizing the consequences of the impact of such a state on her health, carried out at the scene by persons who do not have medical education, but in their official duties must have basic practical skills in saving the life of a person in urgent condition, and in accordance with the law of the goiter are obligated to carry out such actions and measures.

The main tasks of the training for the Emergency First Aid in emergency situations are the definition of the basic principles for assessing the state of the victims of man-made, natural and man-made emergencies and the skills of providing Emergency First Aid to the victims and the wounded in major emergencies.

The main tasks of the training for the module "Fundamentals of organization of medical provision of population and troops" include mastering of the bases of organization of medical provision of population and troops as a component of the system of medical provision of the population of the state and assimilation of the organization and order of conducting medical and evacuation measures among the civilian population and troops, depending on the scale and the nature of sanitary losses.

In our opinion, the changes in the curriculum for military medical disciplines for foreign students in English are very positive. However, the absence of profiling knowledge for students of the dental faculty in it, is surprising. In modern conditions, the timely mastery of students' skills in providing Emergency First Aid and first-aid care wounded is extremely important.

Thus, the primary prospects for teaching military medical disciplines to foreign students with an English language form of study is the profiling of knowledge for students of the Faculty of Dentistry. Among the achievements of the new curriculum for teaching military medical disciplines to foreign students in English is the introduction of curricula for a new and highly relevant topic related to combat stress and its implications for military personnel.

Combat stress is a set of mental states that are experienced by fighters in the process of adaptation to the conditions of combat environment. The main condition for the formation of combat stress is the presence of specific and non-specific knowledge for the combat situation factors that have an adverse effect on the military personnel. Combating stress is the process of mobilizing all available possibilities of the body, the immune, protective, nervous, and psychic systems to overcome a dangerous situation for life, which can sometimes have positive effects in terms of growth of physical strength, activity, increase of endurance, feeling of own competence, heroism, patriotism etc.

This year, improving the curriculum for foreign students studying in English is generally relevant and opens new perspectives for introducing innovative educational technologies to improve the quality of education in military medical disciplines, but requires the introduction of profiling elements for students of dental faculties.

Keywords: Military Medical Discipline, English language training, Emergency First Aid.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.179

УДК 616.89-008.441-008.19:615.015.6

Бевзюк Д. О., Левічева Н. О.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВІДМІНИ ПРИ НЕХІМІЧНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

bevziukdaralex@gmail.com

У щурів з вродженою тривожно-фобічною поведінкою модельована нехімічна (поведінкова) залежність на основі реакції самостимуляції позитивних емоціогенних зон мозку. Досліджено емоціогенні механізми розвитку синдрому відміни та корегуючі ефекти Пропротен S-100 в залежності від рівня потреби щурів в отриманні позитивних емоцій.

Показано, що нейрофізіологічною основою формування синдрому відміни отримання позитивних емоцій у щурів I групи з високим рівнем частоти реакції самостимуляції є перенапруження ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку на фоні гіперзбудження нейронів гіпокампу, а у щурів II групи з помірним рівнем частоти реакції самостимуляції – перенапруження лімбіко-неокортикальної емоціогенної системи мозку.

Одноденне сублінгвальне введення Пропротену S-100 призвело до нормалізації емоційного стану у щурів I і II груп, перебудови електрогенезу мозку, з пригніченням коливань бета діапазону та елементів судомної активності. Триденне введення препарату призводило у щурів I групи до посилення бета-ритму у гіпоталамусі і ретикулярній формації та зростанню тривожності. У щурів II групи на фоні зниження тривожності відбувалося пригнічення електрографічних показників збудження мозку.

Ключові слова: нехімічна залежність, самостимуляція, Пропротен S-100.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Ця робота є фрагментом НДР ДУ «ІНПН НАМН України» «Дослідити емоціогенні механізми мозку у формуванні синдрому відміни психоактивних речовин, їхнє значення у розвитку адиктивної поведінки та розробити підходи щодо

його корекції трансплантацією ембріональних тканин», № державної реєстрації 0115U001047.

Вступ. Показано, що у щурів із вродженими тривожно-фобічними формами емоційного реагування формується нехімічна (поведінкова) залежність від повторювальних поведінкових актів самостимуляції мозку [1, 2, 3, 8]. Прикладами нехімічної (поведінкової) залежності є: гемблінг, комп'ютерна ігromанія [4, 12, 14, 17], гіперсексуальна і харчова поведінка [5, 11], шопінг, та ін. [6, 7, 10, 16]. Морфофункціональну основу такої залежності складає активація гіпоталамо-неокортикальної і гіпокамально-неокортикальної систем мозку, яка відбувається на фоні пригнічення вихідних активуючих впливів ретикулярної формації на неокортекс. У стані відміни від отримання інтенсивних позитивних емоцій електрична активність лімбіко-неокортикальної системи мозку, емоційні реакції відображають стан стресу [3, 19]. Відомо, що препарат Пропротен S-100 має стреслімітуючу дію, з відновленням емоційного стану [9].

Тому **метою** даної **роботи** стало дослідження ефектів надмалих доз Пропротену S-100 при купіруванні синдрому відміни від отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів з нехімічною залежністю.

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження проведені на 20 нелінійних щурах-самцях масою 250–320 г, віком від 5 до 6 місяців з вродженою тривожно-фобічною спрямованістю у поведінці, що підтверджено даними багатопараметричного тесту оцінки тривожно-фобічних станів за В. І. Родіною, тесту «відкрите поле», та методу зоосоціального конфлікту [15]. Як модель нехімічної залежності від повторюваних актів спрямованих на отримання

позитивних емоцій внаслідок електричного подразнення мозку була реакція самостимуляції позитивних емоційних зон заднього вентролатерального гіпоталамусу, яку реєстрували у щурів протягом години впродовж 7-ми діб [8]. ЕЕГ неокортекса, гіпокампа, гіпоталамуса і ретикулярної формації реєстрували біполярно за допомогою комплексу «Нейрон-спектр+». В стані відміни реакції самостимуляції позитивних зон мозку вводили сублінгвально 20 мкл на щура Пропротен S-100 2 рази на добу протягом 3 діб.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням непараметричного t-критерія Вілкоксона, програми Statistica 6.0, та спектрального аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Після першого сеансу отримання інтенсивних позитивних емоцій щури розподілились на дві групи: I група – 37% щурів з високим рівнем частоти реакції самостимуляції (ЧРСС) ($402,0 \pm 19,6$) нат / 5 хв., та II група – 63% щурів з помірним рівнем ЧРСС ($209,2 \pm 15,4$) нат / 5 хв. Фонові нейроетологічні тестування цих тварин виявили високі рівні тривоги у щурів I групи ($8,7 \pm 0,40$) балів та ($8,2 \pm 0,6$) бала у щурів II групи.

Процес формування залежної поведінки від отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів обох груп відбувався у напрямі підвищення ЧРСС з кожної експериментальною добою до ($555 \pm 3,7$) нат / 5хв у щурів I групи та до ($520 \pm 2,7$) нат / 5 хв у щурів II групи. Це свідчило про те, що у щурів з вродженою тривожно-фобічною спрямованістю існує потреба в отриманні позитивних емоцій. В той час у стані сформованої залежності у щурів обох груп відзначалося достовірне зниження рівня тривожності та зміни частотно-амплітудного спектру біопотенціалів гіпокампу в бік посилення швидкого альфаподібного ритму, що корелювало зі зростанням спектральної потужності альфа-ритму (рис.).

У стані відміни отримання позитивних емоцій впродовж 2-х діб щури I групи проявляли підвищену загальну і вертикальну рухову активність, яка супроводжувалась судомними обтрушуваннями, скрегітом зубів, негативним грумінгом. У електричній активності таких щурів на змішаному фоні реєструвались численні судомні компоненти: пік-

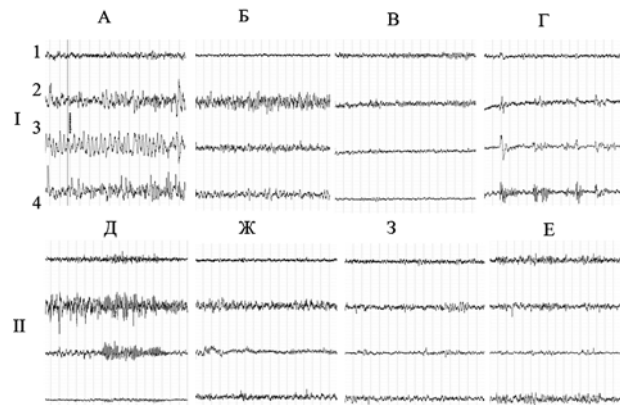


Рис. Динаміка електричної активності щурів I та II групи після прийому Пропротен S – 100:

1 – неокортекс; 2 – гіпокамп; 3 – гіпоталамус; 4 – ретикулярна формація; А, Д – нехімічна залежність; Б, Ж – відміна позитивних емоцій впродовж 2-х діб; В, З – однокорденний прийом Пропротен S-100; Г, Е – триденний прийом Пропротена S-100. I – високий рівень ЧРСС, II – помірний рівень ЧРСС

тета, пік-дельта, гострі хвилі та гострі розряди переважно у гіпокампі, зниження амплітудного спектру у гіпоталамусі та домінування високочастотних альфа-тета ритмів, які перемежовувалися з низькоамплітудним високочастотним бета- ритмом у ретикулярній формації. Поведінка щурів II групи характеризувалась тривожно-фобічними проявами: забиванням у кут клітки з подальшим завмиранням та зниженням рухової активності, що корелювало з домінуванням у електричній активності досліджуваних структур низькоамплітудного високочастотного бета- ритму переважно у ретикулярній формації. Такі зміни на ЕЕГ свідчили про зростання внутрішньої напруги, з підвищенням рівня тривожності. Однак були і такі щури які мали в поведінці та на ЕЕГ зміни ідентичні щурам I групи. Відміна позитивних емоцій впродовж 2-х діб у тварин обох груп привела до збереження високих значень ЧРСС порівняно зі сформованою залежністю.

Однокорденне примусове введення сублінгвально Пропротену S -100 призвело до зникнення судомних компонентів, до зниження частоти альфа- ритму, спектральної потужності бета-ритму, а також зростання представленості середньо амплітудного тета-ритму і кількості альфа- ритму в неокортексі і гіпокампі. Ці зміни були подібні у обох групах, що свідчило про зниження збудливості і набуття рівноважного емоційного стану. Це підтверджувалось проявами загальної поведінки. Щури були спокійними, спостерігався позитивний грумінг, або стан спокійного неспання.

Після триденного примусового введення Пропротену S-100 на фоні відміни отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів I групи рівень

тривожності був високий і складав ($7,6 \pm 0,9$) балів, а у щурів II групи – відбувалося зниження до ($4,6 \pm 0,6$) балів. Тобто ефекти Пропротену S-100 на негативну емоційну поведінку щурів залежали від вихідного рівня потреби в отриманні позитивних емоцій. Ступінь вираженості бета-ритму у щурів I групи за даними спектрального аналізу та якісно-візуального аналізу різко зростала у гіпоталамусі і ретикулярній формації, та знижувалась у неокортексі і гіпокампі. Також реєструвалось достовірне ($p \leq 0,05$) зниження дельта, тета, альфа – діапазонів у гіпокампі та зростання альфа- ритму в гіпоталамусі порівняно зі сформованою залежністю. Електрична активність роздіблювалась численними пароксизмами, що було показником переходу мозку на інший рівень функціональної активності [13, 18]. У щурів II групи під впливом Пропротену S-100 в електричній активності мозку відбувалось посилення пароксизмальних розрядів у гіпокампі. У гіпоталамусі та ретикулярній формації реєструвались поодинокі низькоамплітудні тета і альфа хвилі, спектральна потужність цих хвиль достовірно ($p \leq 0,05$) знижувалась в цих структурах, одночасно спектральна потужність дельта, альфа, бета- діапазонів зростала у гіпокампі.

Після триденного примусового введення препарату Пропротену S -100 на фоні відміни реакції самостимуляції отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів I групи ЧРСС залишалась високою ($484,3 \pm 49,6$) нат/5 хв порівняно зі щурами II групи, коли цей показник знижувався до ($272,0 \pm 44,9$) нат/5. Таким чином, Пропротен S-100 модулює мотиваційну поведінку щурів, яка обумовлена вихідним рівнем активності системи позитивного емоційного підкріплення.

Висновки

1. Нейрофізіологічною основою формування синдрому відміни отримання позитивних емоцій у щурів з початково високим рівнем потреби в їх отриманні (I група) є перенапруження ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку на тлі гіперзбудження нейронів гіпокампу, а у щурів з помірним рівнем потреби в отриманні інтенсивних позитивних емоцій (II група) – перенапруження лімбіко-неокортикальної емоціогенної системи мозку.
2. Одноденне примусове введення Пропротену S-100 сублінгвально у щурів I групи призводило до пригнічення проявів судомної активності нейронів гіпокампу та зняття перенапруги ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку внаслідок заміщення бета- ритму низько амплітудними альфа-тета хвилями, що корелювало зі станом емоційного спокою у останніх. У щурів II групи зростання електрографічних корелятивів емоційного спокою, а саме альфа-тета хвиль на фоні пригнічення бета- ритму віддзеркалювало зниження перенапруження лімбіко-неокортикальної систему мозку.
3. Триденне примусове введення Пропротену S-100 сублінгвально щурам I групи супроводжувалось підвищенням рівня тривожності, що корелювало з появою численних пароксизмів на ЕЕГ на фоні зростання бета-ритму у гіпоталамусі і ретикулярній формації та його зниженням у неокортексі і гіпокампі. А у щурів II групи відмічалось пригнічення електрографічних проявів збудження в структурах емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку, що корелювало зі зниженням рівня тривожності.

Перспективи подальшого дослідження. Результати дослідження є експериментально теоретичним обґрунтуванням можливості використання Пропротену S-100 для купірування синдрому відміни при нехімічній (поведінковій) залежності з урахуванням вродженого рівня тривожності.

References

1. Aleshina LI, Marinina MG, Fedoseeva SYu. Addiktivnoe povedenie i meryi ego profilaktiki [Addictive behavior and measures to prevent it]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy zhurnal VGSPU «Grani poznaniya» [Electronic scientific and educational journal VGSPU "Borders of knowledge"]*. 2016; 2 (45): 124-7. [Russian].
2. Berchenko OG, Bevzyuk DA, Levicheva NA. Formirovaniya nehimicheskoy zavisimosti u kryss s trevozhno-fobicheskoy formoj jemocional'nogo reagirovaniya [Formation of non-chemical dependence in rats with an anxious-phobic form of emotional response]. *Visnik problem biologii i medicine [Bulletin of Biology and Medicine]*. 2017; 4.3 (141): 101-4. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-101-106. [Russian].
3. Berchenko OG, Bevzyuk DO, Levicheva NO, Kolyadko SP. Nejrofiziologichni mehanizmi formuvannja nehimichnoї zalezhnosti samostimuljacieju pozitivno-emociogennih zon mozku u shhuriv [Neurophysiological mechanisms of formation of non-chemical dependence on self-stimulation of positive emotionogenic zones of the brain in rats]. *Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu (Biologija ta ekologija) [Bulletin of Dnipropetrovsk University (Biology and Ecology)]*. 2016; 24 (2): 270-5. doi: 10.15421/011634. [Ukrainian].
4. Cash H, Rae C, Steel A, Winkler A. Internet Addiction: a brief summary of research and practice. *Curr Psychiatry Rev*. 2012; 8 (4): 292–8. PMID: PMC3480687. PMID: 23125561. doi: 10.2174/157340012803520513
5. Dimitrijević I, Popović N, Sabljak V, Škodrić-Trifunović V, Dimitrijević N. Food addiction-diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub*. 2015; 27 (1): 101-6. PMID: 25751444.
6. Egorov AYU. K voprosu o novyih teoreticheskikh aspektah addiktologii [On the issue of new theoretical aspects of addictology]. *Narkologiya i addiktologiya: sb nauchn tr Kazan [Narcology and addiction: Sat scientific tr Kazan]*. 2004. p 80-8. [Russian].

7. Egorov AYu. Nehimicheskie (povedencheskie addiktsii). [Non-chemical (behavioral addictions)]. *Addiktologiya* [Addiction]. 2005; 1: 65-77. [Russian].
8. Garbuzova SN. Samostimulyatsiya emotsiogenno mozga – model endogennoy narkotizatsii [The self-stimulation of the emotionogenic brain - the model of endogenous narcotization]. *Arhiv psikiatrii* [Archive of psychiatry]. Kiiv [Kiev]. 1998; 1 (16): 104-12. [Russian].
9. Gofman AG, Grazhensky AV, Krylov EN. Proproten -100 pri kupirovanii alkogolnogo abstinentnogo sindroma [Proproten-100 for relief of alcohol withdrawal syndrome]. *Proproten- 100. Sb. Statej* [Proproten- 100. Sat. articles]. M: MGUL [Moscow: MGUL], 2002. p. 145-9. [Russian].
10. Goodman J, Packard M. Memory systems and the addicted brain. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 24. PMID: PMC4766276. PMID: 26941660. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00024.
11. Joyner MA, Gearhardt AN, White MA. Food craving as a mediator between addictive-like eating and problematic eating outcomes. *Eat Behav*. 2015; 19: 98-101. doi: 10.1016/j.eatbeh.2015.07.005.
12. Liu HC, Liu SI, Tjung JJ, et.al. Self-harm and its association with internet addiction and internet exposure to suicidal thought in adolescents. *J Formos Med Assoc*. 2016: 1-8.
13. Maruta NA, Kolyadko SP, Vorobyova TM. Znachenie emotsionalnogo i paroksizmalnogo mozga v perehodnykh protsessakh neyrodinamicheskikh sistem pri nevrotycheskikh rasstroystvakh [The Importance of the Emotional and Paroxysmal Brain in the Transient Processes of Neurodynamic Systems in Neurotic Disorders]. *Ukrainskiy visnik psichonevrologii* [Ukrainian Journal of Psychoneurology]. 2012; 1 (70): 69-80. [Russian].
14. Nathan D, Shukla L, Kandasamy A, Benegal V. Facebook role play addiction - A comorbidity with multiple compulsive-impulsive spectrum disorders. *J Behav Addict*. 2016; 5 (2): 373-7. PMID: 27156380. PMID: PMC5387790. doi: 10.1556/2006.5.2016.020.
15. Rodina VI, Kuprina NA, Kryzhanovskii GN, Oknina NB. Mnogoparametrovyy metod kompleksnoy otsenki trevozhno-fobicheskikh sostoyaniy u kryis [Multiparameter method of complex assessment of anxiety-phobic states in rats]. *Jurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti* [Journal of Higher Nervous Activity]. 1993; 43 (5): 1006-17. [Russian].
16. Sheynin J, Moustafa A, Beck K, Servatius RJ, Casbolt PA, Haber P, Elsayed M, Hogarth L, Myers CE. Exaggerated acquisition and resistance to extinction of avoidance behavior in treated heroin-dependent men. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77 (3): 386-94. PMID: 27046310. doi: 10.4088/JCP.14m09284.
17. Tavares H, Martins S, Lobo D, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (4): 433-8. PMID: 12716246. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0413>.
18. Vein AM, Vorobyova OV. Universalnyye tserebralnyye mekhanizmy v patogeneze paroksizmalnykh sostoyaniy [Universal cerebral mechanisms in the pathogenesis of paroxysmal conditions]. *Jurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov]. 1999; 99 (12): 8-12. [Russian].
19. Vorobyova TM. Naoticheskaya neyrodinamika mozgovoy sistemy pozitivnogo podkrepleniya i ee znachenie v mekhanizmakh vtorichno priobretennykh motivatsiy [Chaotic neurodynamics of the brain system of positive reinforcement and its significance in the mechanisms of newly acquired motivations]. *Narkologiya* [Narcology]. 2010; 7: 48-54. [Russian].

УДК 616.89-008.441-008.19:615.015.6

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ

ПРИ НЕХИМИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Бевзюк Д. А., Левичева Н. А.

Резюме. У крыс с врожденным тревожно-фобическим поведением смоделирована нехимическая (поведенческая) зависимость на основе реакции самостимуляции положительных эмоциогенных зон мозга. Исследованы эмоциогенные механизмы развития синдрома отмены и корректирующие эффекты Пропротена - S 100 в зависимости от уровня потребности крыс в получении положительных эмоций.

Показано, что нейрофизиологической основой формирования синдрома отмены от получения положительных эмоций у крыс I группы с высоким уровнем частоты реакции самостимуляции есть перенапряжение ретикуло-гипоталамических механизмов мозга на фоне гипервозбуждения нейронов гиппокампа, а у крыс II группы с умеренным уровнем частоты реакции самостимуляции – перенапряжение лимбико-неокортикальной эмоциогенной системы мозга.

Одноразовое сублингвальное введение Пропротена S-100 привело к нормализации эмоционального состояния у крыс I и II групп, перестройки электрогенеза мозга, с подавлением колебаний бета диапазона и элементов судорожной активности. Трехдневное введения препарата приводило у крыс I группы к усилению бета-ритма в гипоталамусе и ретикулярной формации и возрастанию тревожности. У крыс II группы на фоне снижения тревожности происходило подавление электрографических показателей возбуждения мозга.

Ключевые слова: нехимическая зависимость, самостимуляция, Пропротен S-100.

UDC 616.89-008.441-008.19:615.015.6

The Mechanisms of Developing the Withdrawal Syndrome by Non-Chemical Dependence and its Correction in the Experiment**Bevzuik D. A., Levicheva N. A.**

Abstract. A non-chemical (behavioral) dependence in rats-males aged 5-6 months, weighing from 250 to 320 grams, with a congenital anxiety-phobic form of behavior was modeled. Rats with anxiety-phobic behavior were selected by using a multi-parametric test for evaluating anxiety-phobic states according to V. I. Rodina, test "open field" and methods of zoo-social conflict.

The self-stimulation of the positive emotional zones of the behind ventrolateral hypothalamus (BVLH) was used as a model of non-chemical dependence. It was recorded for an hour within 7 days of rats. Previous studies had shown that rats with congenital anxiety-phobic behavior had different initial levels of need for positive emotions. The first group was made up of rats with a high frequency of self-stimulation (high level need for positive emotions). The second group was made up of rats with an average level frequency of self-stimulation (moderate level of need for positive emotions).

Material and methods. The electrical activity of the neocortex, the hippocampus, the hypothalamus, and the reticular formation has been recorded by using the Neuron-spectrum + complex bipolarity. Rats were injected with Proproten S-100 at a dose of 20 μ l in a state of cancellation of getting positive emotions sublingually. Proproten S-100 was injected 2 times a day for three days. Statistic data processing was used with help non-parametric Wilcoxon's criterion in program Statistica 6.0 and spectral analysis.

Results and discussion. The obtained results showed that the neurophysiological basis of the formation of the withdrawal syndrome of getting positive emotions in rats with an initially high level of frequency self-stimulation (first group) was the overstrain of the reticulo-hypothalamic mechanisms of the brain on a background of hyper-excitation of the hippocampal neurons, and in rats with an initially average level frequency of self-stimulation (moderate level of need for positive emotions (second group) overstrain of the limbic-neocortical emotional system of the brain.

One-day forced sublingual injection of the Proproten S-100 to rats with a high level of need for positive emotions (the first group) lead to suppression of manifestations of convulsive activity of the hippocampal neurons and the reduced overstrain of reticulo-hypothalamic mechanisms of the brain due to substitution of beta rhythm by low-amplitude alpha-theta waves, that correlated with the state of emotional rest in these rats. It was recorded that an increase in electrographic correlated with the emotional rest: the alpha-theta of waves in the background of oppression of beta rhythm, indicating a decrease in overstrain in the structures of the limbic-neocortical system of the brain in rats with a moderate level of need for positive emotions (second group).

Conclusions. Three-day forced sublingual injection of the Proproten S-100 to rats in first group was accompanied by an increase in anxiety level, which correlated with the appearance of numerous paroxysms in the EEG on the background of beta-rhythm growth in the hypothalamus and reticular formation, and its decrease in the neocortex and hippocampus. In rats from the second group there was an oppression of electrographic manifestations of excitation in the structures of the emotional limbic-neocortical system of the brain, accompanied by a decrease in anxiety levels.

Keywords: non-chemical dependence, self-stimulation, Proproten S-100.

Стаття надійшла 29.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТАН ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМОГО ІМУНІТЕТУ У ОСІБ З ТЕРИТОРІЙ ПОСИЛЕНОГО РАДІОЕКОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

darina.bilokur@gmail.com

Вивчали показники гуморального імунітету у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області.

Імунологічне обстеження проведено у 160 осіб віком 18–35 років, які були об'єднані у контрольну (80 осіб) і дослідну (80 осіб) групи. Було застосовано загальноприйняті методики дослідження показників імунітету. Здійснено статистичну обробку даних. Дослідження виконано у відповідності до біоетичних норм з дотриманням законодавства України.

Виявили, що у мешканців IV радіаційної зони Сумської області формується набутий імунодефіцитний стан за рівнем продукції імуноглобулінів класів G та M.

Водночас, спостерігається формування компенсаторних механізмів у відповідь на низькоінтенсивне пролонговане радіаційне опромінювання, про що свідчить зростання індексу імунної резистентності.

Ключові слова: імунна система, гуморальний імунітет, іонізуюче випромінювання, територія посиленого радіоекологічного контролю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота була виконана у межах НДР Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Адаптаційні реакції організму до ендогенних та екзогенних факторів середовища», № державної реєстрації 0116U008030.

Вступ. Забруднення значної площі території України радіоактивними ізотопами (Cs-137, Sr-90), а також опромінення населення держави тісно пов'язане із наслідками аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). До контамінованих територій Сумської області належать Шосткинський і Ямпільський райони [2, 5].

Пролонгованого впливу малих доз радіації знають ті особи, до організму яких потрапляють харчові продукти, забруднені радіонуклідами. Даний факт відіграє одну з ключових ролей у формуванні стану здоров'я населення, яке проживає у IV радіаційній зоні [1].

Стан здоров'я постчорнобильських поколінь населення України є одним із найгостріших питань сьогодення [4, 7]. Особливої уваги заслуговує імунний статус осіб, що проживають на радіаційно забруднених територіях та піддаються довгостроковим ефектам впливу малих доз опромінення ^{137}Cs , оскільки імунна система людини є однією з найчутливіших до впливу екзогенних та ендогенних факторів середовища [6]. Робота імунної системи є інтегративною, і будь-які дисфункції у роботі однієї ланки можуть відобразитися на роботі системи в цілому.

Як свідчать дані наукових досліджень, імунологічні ефекти, пов'язані зі змінами кількості чи функціональних можливостей імунокомпетентних клітин периферійної крові, рівня концентрації сироваткових імуноглобулінів у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю, виникли саме у результаті наслідків аварії на ЧАЕС [4, 6–7].

Переважає більшість наукових праць, що стосуються наслідків впливу Чорнобильської катастрофи, висвітлюють імунологічні показники периферійної крові, отримані у клінічних умовах, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС [2]. Стан гуморальної ланки імунітету у осіб, що народилися і проживають на контамінованих територіях, вивчений недостатньо.

Мета дослідження – встановити показники гуморального імунітету у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка. Імунологічне обстеження проведено у 160 осіб віком 18–35 років: 80 волонтерів із Шосткинського і Ямпільського районів Сумської області (IV радіаційна зона; щільність забруднення ґрунтів ізотопами ^{137}Cs 1-5 Кі/км^2); контрольну групу (80 респондентів) склали досліджувані з відносно екологічно чистих територій Сумщини. На період аналізу досліджувані не мали гострих чи хронічних захворювань, не піддавались радіо- чи хіміотерапії.

Рівень лейкоцитів підраховували у камері Горяєва, лімфоцитів – на основі кров'яного мазка

(фарбування барвником Романовського-Гімзи). Рівень імуноглобулінів у сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні з використанням моноспецифічних сироваток проти Ig G (H), Ig M (H), Ig A (H) [3].

Дані про стан радіаційного забруднення територій отримали в обласній санітарно-епідеміологічній станції (м. Суми).

Обстеження волонтерів та забори крові проводили кваліфіковані медичні працівники на базі лабораторно-діагностичного центру «Діагностика здоров'я» (м. Суми). Забір здійснювали вранці натще-серце.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакету Microsoft Excel методами варіаційної статистики. Достовірність різниці між вибірками визначали за t-критерієм Стюдента.

Дослідження виконано у відповідності до біоетичних норм з дотриманням законодавства України. Усі волонтери дали письмову згоду на участь у обстеженні [8].

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані дослідження показників гуморального імунітету у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області представлені у **таблиці**.

З наведених даних слідує, що усі аналізовані показники у групі контролю знаходяться у межах клінічної норми. У мешканців контамінованих територій спостерігається тенденція до зниження абсолютної кількості лейкоцитів. Відносне число лімфоцитів знаходиться у межах клінічної норми та наближене до значень контрольної групи. Показники загального числа лімфоцитів у дослідній групі

знаходяться у межах клінічної норми. Водночас, дані значення нижчі за відповідні у групі контролю.

Рівень лейкоцитів, відносне та абсолютне число лімфоцитів обстежених аналізували для коректної інтерпретації даних щодо В-клітинної ланки імунітету [6].

Абсолютне та відносне число В-лімфоцитів з фенотипом CD22 у осіб з контамінованих територій Сумщини було вищим від показників контролю на 21% та 9%.

На нашу думку, підвищення абсолютного числа В-лімфоцитів (CD22) є компенсаторною реакцією на зниження загального рівня лейкоцитів. За даними літературних джерел, підвищення відносного числа В-лімфоцитів компенсує деяку імуносупресію Т-клітинної ланки імунітету [6].

Встановили, що у мешканців територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області спостерігається зниження рівня концентрації Ig G, у той же час – підвищення рівня концентрації Ig A та Ig M відносно контрольних значень. При цьому, показники Ig G, Ig A не виходили за межі норми, вказаної у літературних даних (хоча рівень концентрації Ig G знаходився поблизу нижньої межі клінічної норми) [9].

Натомість концентрація Ig M була вищою у 3,75 разів відповідно показників контрольної групи та у 1,26 разів – відносно верхньої межі клінічної норми.

У волонтерів з IV радіаційної зони спостерігається достовірне зниження лейко-В-клітинного індексу на 22,5%, що підтверджується зниженням загальної імунопродукуючої активності CD22-

Таблиця – Показники гуморального імунітету у осіб з територій посиленого радіоекологічного контролю Сумської області

Показник	Клінічна норма	Контрольна група (M ± m)	Дослідна група (M ± m)	Ступінь імунних порушень
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	4–12	6,67 ± 0,06	6,24 ± 0,02	I
Лімфоцити, *10 ⁹ /л	1–5	2,00 ± 0,12	1,78 ± 0,17	I
Лімфоцити, %	20–40	29,68 ± 0,16	29,80 ± 0,41	I
В-лімфоцити (CD22), *10 ⁹ /л	0,12–1,48	0,29 ± 0,07	0,35 ± 0,08	I
В-лімфоцити (CD22), %	17–31	20,41 ± 0,28	22,20 ± 0,49*	I
Лейко-В-клітинний індекс, у.о.	20,6	23,00 ± 0,16	17,83 ± 0,17*	II
Ig M + Ig G + Ig A, г/л	10,6–28,7	18,09 ± 0,28	17,85 ± 0,30	I
Ig G, г/л	9–20	15,00 ± 0,80	10,40 ± 0,32*	II
Ig M, г/л	0,7–3,7	1,24 ± 0,15	4,65 ± 0,38*	II
Ig A, г/л	0,9–5,0	1,85 ± 0,20	2,80 ± 0,23*	I
Ig M/В-лімфоцити, у.о.	2,5–5,8	4,28 ± 0,06	13,29 ± 0,13	III
Ig G/В-лімфоцити, у.о.	13,5–75,0	51,72 ± 0,20	29,71 ± 0,15	I
Ig A/В-лімфоцити, у.о.	3,4–7,5	6,38 ± 0,10	8,00 ± 0,11	II
Індекс імунної резистентності, у.о.	50–100	61,10 ± 0,14	64,50 ± 0,15	I

Примітка: * p < 0,05 – достовірності різниці між показниками контрольної та дослідної груп.

лімфоцитів за рахунок зниження рівня концентрації Ig G на 30,7%.

На нашу думку, зростання індексу імунної резистентності у осіб з контамінованих територій пов'язане з певною компенсаторною можливістю функцій факторів і механізмів клітинної ланки системного імунітету, окремих показників неспецифічного антиінфекційного захисту.

Висновки. Таким чином, дослідивши стан гуморального імунітету у населення 4-ї радіаційної зони Сумської області (щільність забруднення ґрунтів ізотопами цезію-137 від 1 до 5 Кі /км²), одержали результати, що вказують на функціональне навантаження даної ланки системного імунітету.

У осіб, що проживають на територіях посиленого радіоекологічного контролю Сумщини, формується набутий імунодефіцитний стан (II ступінь імунних порушень) за рівнем Ig-продукуючої активності відносно імуноглобулінів класів G та M.

Водночас, спостерігається формування компенсаторних механізмів у відповідь на низькоінтенсивне пролонговане радіаційне опромінювання.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати вказують на необхідність проведення імунологічних обстежень населення територій посиленого радіоекологічного контролю нашої держави (та Сумщини зокрема) з метою проведення імунореабілітаційних заходів щодо даної категорії населення.

References

1. Bandazhevsky Yul. *Chornobyl 25 years old: incorporated radionuclides Cs-137 and human health*. Kyiv: Coordination Analytical Center "Ecology and Health"; 2011. [Ukrainian].
2. Bebeshko VG, Bazyka DA, Romanovsky AU, Loganovsky KM. Radiologichni ta medychni naslidky chornobylskoi katastrofy. *Zhurn NAMN Ukrainy*. 2011; 1 7(2): 132–8. [Ukrainian].
3. *Laboratory methods of research in the clinic*. Reference book. Ed VV Menshikova. M: Medicine; 1987. [Russian].
4. McMahon D, Vdovenko V, Karmaus W. Effects of long-term low-level radiation exposure after the Chernobyl catastrophe on immunoglobulins in children residing in contaminated areas: prospective and cross-sectional studies. *Environ. Health*. 2014; 13 (1): 36–50. PMID: 24886042. doi: 10.1186/1476-069X-13-36.
5. Michel R, Daraoui A, Gorny M, Jakob D, Sachse R, Romantschuk LD, Alfimov V, Synal HA. Retrospective dosimetry of Iodine-131 exposures using Iodine-129 and Caesium-137 inventories in soils – a critical evaluation of the consequences of the Chernobyl accident in parts of Northern Ukraine. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2015; 150: 20–35. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2015.07.023>.
6. Sokolenko VL, Sokolenko SV. Dynamics of indicators of humoral immunity in the population of radiation-contaminated territories. *Young Scientist*. 2015; 9 (24): 15-9. [Ukrainian].
7. Titov L, Kharitonov G, Gourmanchuk I, Ignatenko S. Effects of radiation on the production of immunoglobulins in children subsequent to the Chernobyl disaster. *Allergy Asthma Proc*. 1995; 16 (4): 185–93. <https://doi.org/10.2500/108854195778666838>.
8. Verkhovna Rada of Ukraine, *Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine in the field of biomedical research (ETS No. 195)*. 1997. Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_686/ [Ukrainian].
9. Yarilin AA. *Immunology*. M: GEOTAR-Media; 2010. [Russian].

УДК 612.017.1

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ С ТЕРРИТОРИЙ УСИЛЕННОГО РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

Белокур Д. А.

Резюме. Изучали показатели гуморального иммунитета у лиц с территорий усиленного радиоэкологического контроля Сумской области.

Иммунологическое исследование проведено у 160 лиц 18–35 лет, объединённых в контрольную (80 человек) и экспериментальную (80 человек) группы. Применены общепринятые методики исследования показателей иммунитета. Осуществлена статистическая обработка данных. Исследование выполнено в соответствии с биоэтическими нормами, согласно законодательству Украины.

Выяснили, что у населения IV радиационной зоны Сумской области формируется приобретенное иммунодефицитное состояние в соответствии с уровнем продукции иммуноглобулинов классов G и M.

В то же время, наблюдается формирование компенсаторных механизмов в ответ на низкоинтенсивное долгосрочное радиационное излучение, о чем свидетельствует увеличение индекса иммунной резистентности.

Ключевые слова: иммунная система, гуморальный иммунитет, ионизирующее излучение, территория усиленного радиоэкологического контроля.

UDC 612.017.1

**The State of Humoral Part Indicators of Immune System
in Individuals from the Territories of Intensified Radioecological Control
of the Sumy Region**

Bilokur D.

Abstract. The state of humoral immunity in individuals from the territories of the intensified radioecological control of Sumy region is under investigation. Contamination of large areas with radionuclides due to the Chernobyl accident is considered to be an immunosuppressive factor for the population of Ukraine.

The purpose of this research is to determine the indicators of humoral immunity of individuals in the territories of intensified radioecological control of the Sumy region.

Methods and materials. The examined people were divided into two groups: residents of radiation free areas (control group, 80 persons) and the inhabitants of the areas of enhanced radiation monitoring (experimental group, 80 persons). Indicators of cellular immunity were determined by immunophenotyping and dyeing on Romanowsky-Giemsa. The level of immunoglobulins in blood plasma was determined by radial immunodiffusion on Mancini.

Results and their discussion. We found out that the examined people from radiation free areas had quite stable humoral indices that did not go beyond homeostatic norm.

The absolute and relative number of B-lymphocytes with the CD22 phenotype in people from contaminated territories of Sumy region was 21% and 9% higher than the control indicators. In our opinion, an increase in the absolute number of B-lymphocytes (CD22) is a compensatory response to a decrease in the total level of leukocytes. According to literary sources, an increase in the relative number of B-lymphocytes compensates for some immunosuppression of the T-cell immunity.

In residents of territories contaminated with radionuclides, there was observed a redistribution of indices of specific immunity in favor of increase of serum immunoglobulin IgM and lowering the level of immunoglobulin's concentration on the background of the absence of strongly pronounced dynamics of antibody-forming cells.

Conclusions. The obtained results indicate the functional load of the humoral part of immune system among the population of radiation-polluted territories of the Sumy region. At the same time, the formation of compensatory mechanisms in response to low-intensity prolonged radiation irradiation is observed.

Prospects for further research. The results of the study showed the necessity of carrying out immunological surveys among the population of intensified radioecological control of our state (and in particular of Sumy region) in order to carry out immunorehabilitation measures for this category of population.

Keywords: immune system, humoral immunity, ionizing radiation, territory of the intensified radioecological control.

Стаття надійшла 30.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.188

УДК 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

Колосова І. І., Майор В. В.,

Шаторна В. Ф., Гарець В. І.

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ З МОРФОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПЛАЦЕНТИ ТА ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ З ЦИТРАТОМ СРІБЛА

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

irakolosova0405@gmail.com

Дослідження присвячено встановленню взаємозв'язків між показниками ембріотоксичності досліджуваних речовин та показниками морфологічних змін репродуктивних органів (яєчників та плаценти) в експериментальних умовах.

Виявлено ембріотоксичність ацетату свинцю у дозі 0,05 мг / кг, яка проявлялась у збільшенні показників ембріональної смертності щурів, зменшенні кількості жовтих тіл в яєчниках самок та затримки розвитку масо-метричних показників плодів на досліджуваних термінах гестації. При сумісному введенні ацетату свинцю й цитрату срібла відзначено зменшення токсичної дії ацетату свинцю, а саме: збільшення кількості плодів в посліді та кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самок, зниження ембріолетальності, що свідчить про позитивну дію цитрату срібла на ембріогенез щурів за умови впливу низьких доз ацетату свинцю. Виявлені кореляційні зв'язки морфометричних показників плаценти з показниками ембріотоксичності та морфометричних показників яєчників з рівнем смертності плодів, що підтверджує негативний вплив розчину ацетату свинцю на репродуктивну систему та фето-плацентарний комплекс.

Ключові слова: ембріональний розвиток, цитрат срібла, ацетат свинцю, плацента щурів, яєчники щурів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом міжкафедральної планової наукової теми «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті» (№ державної реєстрації 0115U004879), що виконувалась у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Вступ. З розвитком промисловості питання безпеки впливу свинцю та його сполук набуло

надзвичайної актуальності, що пов'язано з їх значною токсичністю і здатністю накопичуватися в організмі. Вплив цього екотоксиканту на населення промислових регіонів супроводжується розладами всіх систем органів, викликає анемію, гіпертензію, ниркову недостатність, імунний токсикоз і є фактором ризику розвитку безпліддя та інших порушень функціонування органів статевих систем [4, 7, 9]. Погіршення демографічної ситуації в Україні та зростання частоти вроджених вад плода зумовлює пошук причин цього, серед яких чимало роль відіграє погіршення екологічної ситуації, що й обумовлює актуальність вивчення впливу важких металів на репродуктивне здоров'я [1]. Зниження токсичності свинцю є важливим питанням та може бути досягнуто шляхом пошуку мікроелементів, які володіють антагоністичними властивостями щодо його сполук [5]. Серед таких сполук увагу науковців привертає наносрібло, яке завдяки своїм антибактеріальним властивостям [8] застосовується як у різних галузях медицини (стоматології, гнійній хірургії, травматології, дерматології, при лікуванні хворих на остеомієліт, в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів та гострих респіраторних захворювань) [6], так і у ветеринарії (лікування шлунково-кишкових інфекцій різноманітної етіології у тварин, профілактики дисбактеріозних станів у домашніх птахів, при ураженні вим'я корів і лікування грипоподібних станів у телят) [2].

На жаль, токсичний вплив чинників малої інтенсивності на репродуктивну систему з урахуванням їх біологічного антагонізму з мікроелементами як у природних, так і в експериментальних дослідженнях вивчений недостатньо, що зумовило напрямок нашої роботи.

Мета дослідження. Визначення ембріотоксичності ацетату свинцю при ізольованому введенні самкам щурів та за умов його поєднання з цитратом

срібла і виявлення взаємозв'язків між показниками ембріотоксичності досліджуваних речовин та показниками морфологічних змін репродуктивних органів (яєчників та плаценти) в експериментальних умовах.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 72 білих статевозрілих щурах-самках лінії Wistar. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Самок зі стійким ритмом естрального циклу на стадіях проєструсу й еструсу парували з інтактними самцями за схемою 2 : 1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках.

Усі щури були розділені на 3 групи по 24 тварини в кожній: дослідна група № 1 (Д № 1) – щури, яким ізольовано вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг; дослідна група № 2 (Д № 2) – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг в комбінації з розчином цитрату срібла в дозі 2 мкг/кг та контрольна група – щури, яким вводили дистильовану воду. В кожній групі вагітні самки були поділені на 3 підгрупи по 8 самок в кожній в залежності від терміну вагітності: 12-та, 16-та і 20-та доба. Розчини ацетату свинцю з цитратом срібла вводили в шлунок самкам через зонд один раз на добу, в один і той же час, з першого дня вагітності та впродовж усієї вагітності. В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю (виробник – ЗАТ «Науково-дослідний центр фармакотерапії»), а також розчин цитрату срібла, отриманого із застосуванням аквананотехнології. Розчин цитрату наносрібла отримували в Науково-дослідному інституті нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ) згідно до Договору про наукову співпрацю.

Результати впливу досліджуваних чинників на ембріогенез та репродуктивну систему самок оцінювали на 12-ту, 16-ту і 20-ту доби вагітності, тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу, вилучали плоди, плаценти та яєчники. Після відбору в досліджуваних органах визначали органометричні показники, підраховували кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках. Усього досліджено 623 плоди (контрольна група – 218, дослідна № 1 – 168, дослідна № 2 – 237); 144 яєчники (в кожній групі по 48); та 426 плаценти

(контрольна група – 147, дослідна № 1 – 116, дослідна № 2 – 163).

Плоди разом з плацентою оглядали, фотографували, зважували і фіксували відібраний матеріал у нейтральному 10% розчині формаліну. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для оцінки достовірності різниці середніх кількісних ознак з нормальним розподілом застосовували критерій Ст'юдента (t). Використовувалося 3 рівні статистичної значимості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r). Силу зв'язку оцінювали за 4-ма ступенями: сильний $r = 0,7 - 0,9$; значний $r = 0,5 - 0,7$; помірний $r = 0,3 - 0,5$; слабкий $r < 0,3$.

Показники ембріотоксичності (доімплантаційну, постімплантаційну та загальну ембріональну смертність) розраховували за стандартними формулами.

Результати досліджень та їх обговорення.

При оцінці ембріонального матеріалу контрольної та дослідних груп щурів зовнішніх аномалій розвитку плодів не спостерігали. Вони мали рожевий колір шкіри і виявляли нормальні ознаки життя. На підставі результатів оперативного розтину щурів були визначені показники кількості жовтих тіл, місць імплантації, живих і мертвих плодів, а також передімплантаційна і постімплантаційна смертність плодів (табл.).

Обчислення отриманих експериментальних даних показало, що індекс плодючості самиць у дослідних та контрольній групах становить 0,80 – 1,00, що відповідає середньостатистичним показникам для тварин даного виду [3].

Результати проведених досліджень показали, що в дослідній групі № 1 на всіх термінах вагітності кількість живих плодів знижувалася: на 27,0% ($p < 0,01$) на 12-й добі вагітності, на 25,5% ($p < 0,01$) – на 16-й добі та на 16,7% ($p < 0,05$) – на 20-й добі вагітності відносно групи контролю (табл.), що супроводжувалось зменшенням вагових показників плодів: на 12-й добі ембріогенезу (- 16,7% ($p < 0,001$)), 16-й добі (- 19,9% ($p < 0,001$)) та 20-й добі ембріогенезу (- 7,3% ($p > 0,05$)) (табл.). Зменшення маси тіла плодів щурів, на нашу думку, пов'язано зі зниженням рівня енергетичних запасів, які необхідні молодому організму для росту і розвитку, але витрачаються на виведення свинцю з організму. Крім того, відставання в рості може бути результатом порушення ряду обмінних, транспортних та інших функцій, надзвичайно важливих для забезпечення нормального розвитку.

Отримані нами дані не суперечать відомим дослідженням, які виявили зменшення маси тіла та кількості плодів щурів поряд зі збільшенням ембріональності [3, 9].

В дослідній групі № 2 комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігалась тенденція до збільшення кількості живих плодів на одну самку порівняно з групою, яка впродовж вагітності отримувала ацетат свинцю (**табл.**): на 12-ту добу на 43,1% ($p < 0,01$), на 16-ту – на 47,1% ($p < 0,01$) і на 20-й на 34,7% ($p < 0,01$). Водночас, збільшувалася не лише загальна кількість плодів, але і їх маса, яка на 12-ту добу перевищувала да-

ний показник групи ізольованого введення ацетату свинцю на 20,0% ($p < 0,01$); на 16-ту добу вагітності – на 31,8% ($p < 0,001$), а на 20-ту суттєвих відмінностей між групами не відзначалось. Відносно групи контролю показник маси тіла плодів дослідної групи комбінації ацетату свинцю з цитратом срібла на всіх стадіях гестації не мав статистичних відмінностей і був наближений до контрольних значень.

Кількість жовтих тіл в яєчниках самок групи сумісного впливу ацетату свинцю з цитратом срібла була вищою на всіх досліджуваних термінах гестації відносно групи ізольованого введення ацетату свинцю: на 12 добу на 12,9%, на 16 добу на

21,0% та на 20 добу на 13,3% (**табл.**). Завдяки аналізу з використанням критерію Пірсона встановлено прямий сильний зв'язок у дослідній групі № 2 між показниками кількості жовтих тіл та кількістю плодів у посліді ($r = 0,81$, $p < 0,001$), між кількістю жовтих тіл і кількістю примордіальних фолікулів ($r = 0,8$, $p = 0,01$) та з показником об'єму яєчника ($r = 0,75$, $p = 0,003$), між показниками товщини епітеліальної оболонки яєчників та показниками площі жовтих тіл ($r = 0,72$, $p = 0,04$) та з показниками товщини білкової оболонки ($r = 0,91$, $p = 0,001$). Водночас, у групі введення ацетату свинцю встановлено наступні зв'язки: помірний зворотній між показниками кількості жовтих тіл і кількістю примордіальних фолікулів ($r = -0,4$, $p = 0,04$), між показниками площі жовтих тіл і показником товщини епітелію ($r = -0,5$, $p = 0,01$) та з показником абсолютної маси яєчників ($r = -0,5$, $p = 0,02$), а також між показником об'єму яєчника та показниками кількості атретичних фолікулів ($r = -0,5$, $p = 0,03$).

В результаті аналізу морфометричних показників розвитку плаценти встановлено, що середня її маса на 16 добі вагітності у дослідній

Таблиця – Показники ембріонального розвитку щурів контрольної та дослідних груп, ($M \pm m$)

Показники	Доба вагітності	Групи		
		контрольна	дослідні	
			№ 1	№ 2
Індекс плодючості, од	12	1	0,80	0,90
	16	1	0,80	0,88
	20	0,80	0,90	0,80
Кількість живих плодів, од	12	71	52	74
	16	75	56	82
	20	72	60	81
Кількість живих плодів на 1 самку, од	12	$8,9 \pm 0,63$	$6,5 \pm 0,42^{**}$	$9,3 \pm 0,67^{##}$
	16	$9,4 \pm 0,53$	$7,0 \pm 0,46^{**}$	$10,3 \pm 0,55^{##}$
	20	$9,0 \pm 0,40$	$7,5 \pm 0,53^{*}$	$10,1 \pm 0,32^{*##}$
Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самку	12	$10,3 \pm 0,61$	$9,3 \pm 0,37$	$10,5 \pm 0,56$
	16	$10,8 \pm 0,45$	$9,5 \pm 0,33^{*}$	$11,5 \pm 0,56^{##}$
	20	$10,1 \pm 0,44$	$9,8 \pm 0,31$	$11,1 \pm 0,44^{#}$
Маса тіла 1 плода, г	12	$0,012 \pm 0,0004$	$0,010 \pm 0,0002^{***}$	$0,012 \pm 0,0002^{###}$
	16	$0,361 \pm 0,0053$	$0,289 \pm 0,0070^{***}$	$0,381 \pm 0,0041^{###}$
	20	$2,380 \pm 0,0770$	$2,206 \pm 0,1638$	$2,251 \pm 0,0901$
Маса плаценти, г	12	–	–	–
	16	$0,311 \pm 0,0084$	$0,282 \pm 0,0041^{**}$	$0,307 \pm 0,0069$
	20	$0,592 \pm 0,0201$	$0,572 \pm 0,0203$	$0,543 \pm 0,0102$
Плодово-плацентарний коефіцієнт, од	12	–	–	–
	16	$0,87 \pm 0,023$	$0,98 \pm 0,029^{***}$	$0,80 \pm 0,020^{###}$
	20	$0,24 \pm 0,021$	$0,25 \pm 0,022$	$0,25 \pm 0,021$
Загальна ембріональна смертність, %	12	$12,99 \pm 4,22$	$29,86 \pm 6,70^{*}$	$12,33 \pm 2,40^{#}$
	16	$12,57 \pm 3,82$	$26,17 \pm 4,63^{*}$	$10,69 \pm 2,84^{#}$
	20	$11,11 \pm 4,43$	$24,05 \pm 1,33^{*}$	$8,99 \pm 4,46^{##}$
Передімплантаційна смертність, од	12	$0,12 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,05^{*}$	$0,11 \pm 0,02^{#}$
	16	$0,11 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,02$
	20	$0,10 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,04$
Постімплантаційна смертність, од	12	–	$0,03 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,01$
	16	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$	–
	20	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$	–

Примітки 1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ щодо групи контролю.

Примітки 2: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ щодо групи експозиції ацетату свинцю.

групі № 2 збільшувалася щодо показників дослідної групи № 1 на 8,9% ($p < 0,05$). Водночас, показники плодово-плацентарного коефіцієнту на даному терміні дослідження знижувалися порівняно з дослідною групою № 1 на 18,4% ($p < 0,001$), що свідчить про зменшення ембріотоксичності ацетату свинцю при комбінованому введенні з цитратом срібла, отриманого за нанотехнологією та демонструє компенсаторну дію цитрату срібла на ембріотоксичність ацетату свинцю. На 20-й добі гестації показники маси плаценти та плодово-плацентарного коефіцієнту дослідних груп не мали достовірних відмінностей від контролю.

Рівень загальної ембріональної, перед- та постімплантаційної смертностей у групі ізольованого введення ацетату свинцю перевищував показники групи контролю (табл.), що свідчить про його ембріотоксичність та підтверджується результатами інших досліджень [3, 9] і пояснюється існуванням механізму регуляції чисельності плодів самою на фоні впливу дестабілізуючого фактору, який діє протягом всього періоду вагітності, а особливо в початковий період. В дослідній групі комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігали поліпшення показників загальної ембріональної, перед- та постімплантаційної смертностей відносно групи ізольованого введення ацетату свинцю (табл.). Зниження показника загальної ембріональної смертності на всіх стадіях гестації у дослідній групі № 2 свідчить про зменшення цитратом срібла негативного впливу ацетату свинцю за умов їх комбінованого введення. Порівняння отриманих результатів з даними наукової літератури неможливо, у зв'язку з їх відсутністю у цьому напрямку.

Кореляційний аналіз більш ґрунтовно окреслив вплив ацетату свинцю та його комбінації з цитратом срібла на показники розвитку плодів щурів та виявив кореляційні зв'язки з показниками морфометричних характеристик плаценти та яєчників щурів.

Завдяки аналізу з використанням критерію Пірсона виявлено наявність кореляційних зв'язків між показниками загальної смертності та деякими морфометричними параметрами плаценти: 1) з товщиною децидуальної оболонки плаценти – прямі значні у групі контролю 20-ї доби вагітності ($r =$

$0,57$, $p = 0,03$) та у групі ацетату свинцю, 20-та доба ($r = 0,56$, $p = 0,03$); 2) з товщиною спонгіотрофобласту – зворотній значний зв'язок у групі введення ацетату свинцю 20-ї доби вагітності ($r = 0,53$, $p = 0,03$), зворотній помірний у групі введення ацетату свинцю та цитрату срібла, 20-ї доби ($r = -0,44$, $p = 0,04$); 3) з загальною товщиною плаценти – зворотній значний зв'язок у групі введення ацетату свинцю, 20-та доба ($r = -0,5$, $p = 0,04$); 4) з вагою плацент – прямий значний зв'язок у групі ацетату свинцю та цитрату срібла 16-ї доби вагітності ($r = 0,72$, $p = 0,02$). Виходячи з отриманих результатів кореляційного аналізу, можна припустити, що рівень загальної смертності плодів залежить від товщини плаценти та окремих її шарів.

Висновки. Введення ацетату свинцю самкам щурів у дозі $0,05$ мг / кг впродовж всієї вагітності призводить до збільшення перед-, постімплантаційної та загальної ембріональної смертності, зменшення кількості жовтих тіл в яєчниках та плодів у посліді, затримки розвитку масо-метричних показників на всіх термінах гестації, що свідчить про ембріотоксичний вплив низьких доз ацетату свинцю.

При сумісному введенні ацетату свинцю й цитрату срібла відзначено зменшення токсичної дії ацетату свинцю, а саме: збільшення кількості плодів та кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самок, зниження ембріолетальності, що свідчить про позитивну дію цитрату срібла на ембріогенез щурів за умов впливу низьких доз ацетату свинцю.

Виявлені кореляційні зв'язки морфометричних показників плаценти з показниками ембріотоксичності та морфометричних показників яєчників з рівнем смертності плодів підтверджує негативний вплив розчину ацетату свинцю на репродуктивну систему та фето-плацентарний комплекс, проте ще потребує подальшого поглибленого вивчення, оскільки може бути викликано широким спектром факторів, які призводять до перинатальної смертності.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема імуногістохімічних характеристик яєчників і плаценти та визначити кореляційні зв'язки між морфометричними показниками структурних елементів досліджуваних органів.

References

1. Biletska EM, Onul NM, Kukina HO. Suchasnyi stan zahvoryuvanosti sechostatevoi systemy zhinochoho naselennya promyslovoho rehionu. *Medychni perspektyvy*. 2011; XVI (4): 130-6. [Ukrainian].
2. Borysevych VB, Kaplunenko VH, redaktory. *Nanomaterialy y nanotekhnolohiyi v veterinaryarnoy praktyke*. Kyiv: Avit-sena; 2012. 512 s. [Ukrainian].
3. Dynerman AA. *Rol zahryaznyteley okruzhayushchey sredy v narusheniyi embryonalnoho razvytyaya*. M: Medysyna; 1980. 191 s. [Russian].
4. Trakhtenberh IM, Dmytrukha NM, Luhovskyi SP, Chekman IS, Kupriy VO, Doroshenko AM. Svynets – nebezpechnyi polyutant. *Problema stara i nova. Suchasni problemy toksykolohiyi*. 2015; 3: 14-24. [Ukrainian].

5. Trakhtenberh IM, Chekman IS, Lynnyk VO, Kaplunenko VH, Hulich MP, Biletska EM, ta in. Vzayemodiya mikroelementiv: biolohichniy, medychnyi i sotsialnyi aspekty. *Visnyk natsionalnoi akademiyi nauk Ukrainy*. 2013 Berez 16; 6: 11-21. [Ukrainian].
6. Chekman IS. Farmakolohichni vlastyvoli nanometaliv (sribla, midi, zaliza). *Nauka ta innovatsiyi*. 2015; 1: 72-7. [Ukrainian].
7. Agrawal A. Toxicity and fate of heavy metals with particular reference to developing foetus. *Advances in Life Sciences*. 2012; 2: 29-38. <https://doi.org/10.5923/j.als.20120202.06>.
8. Rahisuddin, Al-Thabati SA, Khan Z, Manzoor N. Biosynthesis of silver nanoparticles and its antibacterial and antifungal activities towards Gram-positive, Gram-negative bacterial strains and different species of *Candida* fungus. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2015; 38 (9): 1773-81.
9. Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y, Shi R, Tian Y. The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environmental Pollution*. 2013; 175: 30-4. PMID: 23321271. DOI: 10.1016/j.envpol.2012.12.013.

УДК 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ С МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЛАЦЕНТЫ И ЯИЧНИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА С ЦИТРАТОМ СЕРЕБРА

Колосова И. И., Майор В. В., Шаторная В. Ф., Гарец В. И.

Резюме. Исследование посвящено установлению взаимосвязей между показателями эмбриотоксичности исследуемых веществ и показателями морфологических изменений репродуктивных органов (яичников и плаценты) в экспериментальных условиях.

Установлена эмбриотоксичность ацетата свинца в дозе 0,05 мг / кг, что проявлялось в увеличении показателей эмбриональной смертности крыс, уменьшении количества желтых тел в яичниках самок и задержке развития массо-метрических показателей плодов на исследуемых сроках гестации. При совместном введении ацетата свинца и цитрата серебра отмечено уменьшение токсического действия ацетата свинца, а именно: увеличение количества плодов в помете и количества желтых тел беременности в яичниках самок, снижение эмбриолетальности, что свидетельствует о положительном действии цитрата серебра на эмбриогенез крыс при воздействии низких доз ацетата свинца. Выявлены корреляционные связи морфометрических показателей плаценты с показателями эмбриотоксичности и морфометрических показателей яичников с уровнем смертности плодов, что подтверждает негативное влияние раствора ацетата свинца на репродуктивную систему и фето-плацентарный комплекс.

Ключевые слова: эмбриональное развитие, цитрат серебра, ацетат свинца, плацента крыс, яичники крыс.

UDC 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

Correlation Features of Embryotoxicity Indicators with Morphometric Indicators of Placenta and Ovaries of Rats in Combined Injection of the Lead Acetate with Silver Citrate

Kolosova I. I., Maior V. V., Shatorna V. F., Harets V. I.

Abstract. The influence of lead compounds on human organism during prenatal and postnatal development is an important topic for discussing by modern scientists. Effects of lead exposure are multifaceted and cause wide range of changes in organs of human body. Pregnant woman and fetus are particularly sensitive to lead exposure. So it is important to find ways to protect mother's and child's organism from the negative effects of lead.

The purpose of the study was to investigate the effect of lead acetate on embryotoxicity of rats in isolated injection and in combination with silver citrate, determine the relationship between the embryotoxicity of studied substances and morphological changes in the reproductive organs (ovaries and placenta) in experimental conditions.

Material and methods. The study was conducted on 72 white mature pregnant female rats Wistar. All rats were divided into 3 groups: Group I – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg; Group II – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and solution of silver citrate at a dose of 2 mcg/kg; III group – control, animals injected with distilled water.

Rats were mated by the standard scheme. First day of pregnancy was identified from the moment of determining of sperm in vaginal swab. Solutions of heavy metals and nanometals were injected to pregnant female through a tube once a day, at one and the same time. Operative slaughter was performed on 12th, 16th and 20th

day of pregnancy. Ovaries and uterus with embryo were separated. The animals were taken out of the experiment by an overdose of ether anesthesia. Number of corpora lutea was determined in ovaries. Number of live, dead and resorbed fetuses was determined in uterus. Fetuses were studied by macro- and microscopic methods of investigation, weighed.

Results and discussion. Embryotoxic effect of lead acetate and metal citrates was estimated by the next indicators: fertility index, total embryonic mortality, preimplant and postimplant mortality, number of fetuses per 1 female and fetal-placental ratio. The obtained results were processed by the method of variation statistics.

Embryotoxicity of lead acetate was found, which was manifested in a significant reduction in the number of live fetuses by 27.0% ($p < 0.01$) at the 12th day of pregnancy, by 25.5% ($p < 0.01$) at the 16th day and by 16.7% ($p < 0.05$) – on the 20th day of pregnancy relative to the control group and increase fetal mortality more than 2 times in comparison with control group. It was accompanied by a decrease in the weight of the fetuses: on the 12th day of embryogenesis (-16.7%, $p < 0.001$), the 16th day (-19.9%, $p < 0.001$) and the 20th day of embryogenesis (-7.3%, $p < 0.05$).

In experimental group of combined injection of lead acetate and silver citrate, there was a tendency to increase the number of live fetuses per female compared with the group receiving lead acetate during pregnancy: for the 12th day – by 43.1% ($p < 0.01$), on the 16th – by 47.1% ($p < 0.01$) and on the 20th day – by 34.7% ($p < 0.01$).

Conclusions. The study showed that the combined injection of silver citrate on the background of the lead effects prevents negative influence of lead acetate on the reproductive system and processes of embryonic development of fetus, which is manifested in the decrease of embryomortality and increasing the number of corpora lutea of pregnancy, number of live fetuses.

The revealed correlations of morphometric indices of the placenta with the indices of embryotoxicity and morphometric indices of the ovaries with the mortality rate of the fetuses confirms the negative influence of lead acetate solution on the reproductive system and the fetoplacental complex, but still requires further in-depth study, as it may be caused by a wide diapason of factors that lead to perinatal mortality.

Keywords: embryonic development, silver citrate, lead acetate, placenta, ovaries.

Стаття надійшла 12.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.194

УДК 611.313+616.313-056.52)-018:547.96

Нич Я. І., Ященко А. М., Луцик О. Д.

ЛЕКТИНОВА ГІСТОХІМІЯ СМАКОВИХ БРУНЬОК ЖОЛОБУВАТОГО СОСОЧКА ЯЗИКА ЩУРІВ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

nych.yaryna@gmail.com

З використанням панелі з 6 лектинів різної вуглеводної специфічності (LABA, RCA, WGA, CNFA, CCRA, GNA) досліджували вплив натрієвої солі глутамінової кислоти на гістотопографію вуглеводних детермінант структурних компонентів слизової оболонки язика. Встановлено, що глутамат-індукована перебудова глікокон'югатів супроводжувалась повною або частковою редукцією термінальних залишків α LFuc, β DGal, DGlcNAc, NeuNAc та GalNAc β 1-4GlcNAc, (LacdiNAc) у складі цитоплазми смакових рецепторних клітин та підтримувальних епітеліоцитів смакових бруньок, у поєднанні з накопиченням рецепторів лектинів RCA, WGA та CNFA у поверхневому шарі епітелію слизової оболонки язика. Зміна вуглеводного профілю під дією натрієвої солі глутамінової кислоти ймовірно спричиняє зміну проникності плазмолемі смакових рецепторних клітин, що призводить до зміни смакової чутливості. Виявлена редукція рецепторів лектинів LABA, RCA, WGA та CNFA у клітинному складі смакової ямки за умов глутамат-індукованого ожиріння може бути пов'язана зі зниженням секреції глікопротеїнів підтримувальними епітеліоцитами.

Ключові слова: ожиріння, язик, глікокон'югати, лектини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Лектино- та імуногістохімічний аналіз вуглеводних детермінант нормальних та патологічно змінених клітин і тканин», № державної реєстрації 0117U001076.

Вступ. За даними ВООЗ більше мільярда осіб на планеті мають надмірну масу тіла. На сьогодні проблема ожиріння набула статусу неінфекційної пандемії [2, 3]. За даними епідеміологічних досліджень, що були проведені в Україні, більш ніж половина дорослого населення має надмірну масу тіла, що безумовно пов'язано з низьким рівнем фізичної активності, особливостями харчової поведінки, зростанням в раціоні висококалорійних продуктів і

легкозасвоюваних вуглеводів, а також широким і безконтрольним використанням в харчовій промисловості та в мережі підприємств громадського харчування харчових добавок, перш за все, глутамату натрію [5, 7, 10]. Стимуючи закінчення смакових нервів, глутамінова кислота та її солі підсилюють смакові відчуття, в результаті чого з'являється відчуття задоволення. Відомо, що глутамат натрію у вигляді харчової добавки викликає порушення обміну речовин та може бути однією з причин розвитку ожиріння і захворювання травного тракту [6]. Незважаючи на значне число робіт, присвячених даній проблемі, єдиної думки щодо безпечної дози поширеної харчової добавки – глутамату натрію немає [8, 9, 16]. Відомо, що порушення функціонального стану клітин призводить до зміни складу глікому, а це, у свою чергу, слугує одним з ранніх та об'єктивних ознак початку патологічного процесу. Багато дослідників вивчали експресію глікокон'югатів у клітинах смакових бруньок різних тварин з використанням методів лектинової гістохімії, як корисного інструменту для визначення вуглеводних детермінант клітинної поверхні. Лектини використовуються для ідентифікації конкретних популяцій клітин на основі різної спорідненості з різними вуглеводними епітопами поверхні клітинної мембрани, а також дозволяють вивчати динаміку перерозподілу глікокон'югатів у складі клітин та екстрацелюлярних структур як у фізіологічних умовах, так і при патології [11–15].

Мета дослідження. З використанням методів лектинової гістохімії дослідити вплив натрієвої солі глутамінової кислоти на вуглеводні детермінанти структурних компонентів жолобуватого сосочка язика.

Об'єкт і методи дослідження. Дослід проводили на 20 самцях лінії Вістар масою 180–200 г (у контрольній та дослідній групах по 10 тварин).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про

захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дослідження здійснювалися згідно погодження Комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (Протокол № 2 від 15.02.2016 р.).

Експериментальна модель аліментарного ожиріння відтворювалась шляхом додавання до кормової суміші, яка включал стандартну їжу (47%), солодке концентроване молоко (44%), кукурудзяну олію (8%) та рослинний крохмаль (1%), індуктора харчового потягу – натрієвої солі глютамінової кислоти у співвідношенні 0,6:100,0 протягом 30 днів.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та STATISTICA. 6 (USA) [4] з визначенням "M" та середньої похибки "m". У роботі використовували рівень значущості * – $p < 0,001$, що відноситься до оцінки різниці значень маси.

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування інгаляційного наркозу хлороформом. Гістологічний матеріал (язик) фіксували у суміші Буена, зневоднювали, ущільнювали і заливали у парафін. Для загальноморфологічного дослідження зрізи товщиною 5–7 μm зафарбовували гематоксиліном та еозином. Вуглеводні детермінанти досліджували з використанням панелі шести лектинів різної вуглеводної специфічності (табл.). Візуалізація рецепторів лектинів здійснювалась у системі

3,3-діамінобензидину тетрагідрохлориду (Sigma, США) у присутності перексиду водню. Оцінку експонування рецепторів до лектинів проводили напівкількісним методом за інтенсивністю реакції з лектином.

Результати досліджень та їх обговорення.

Показники, що отримані при вимірюванні параметрів тіла експериментальних тварин, підтверджують розвиток ожиріння у щурів, яким вводили натрієву сіль глютамінової кислоти до кормової суміші. Визначали індекс маси тіла – IMT (відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (cm^2)). В контрольній групі тварин IMT становив $0,66 \pm 0,04 \text{ г/см}^2$, IMT дослідної групи – $0,75 \pm 0,03 \text{ г/см}^2$, $p < 0,001$. Довжина тіла тварин в контрольній та дослідній групах достовірно не відрізнялася.

Лектин LABA. У тварин контрольної групи експонування рецепторів фукозоспецифічного лектину спостерігалось у всіх шарах епітелію. У смакових бруньках жолобуватого сосочка найвищу афінність до лектину LABA демонстрували цитоплазматичні глікокон'югати смакових епітеліоцитів, тоді як у ядрах цих клітин кількість вуглеводних детермінант LFuc виявилась нижчою (рис. 1А). За умов глютамат-індукованого ожиріння виявлена тенденція до редукції зв'язування лектину як з клітинами смакової ямки, так і поверхневого шару епітеліальної пластинки, на тлі ареакивності базального шару (рис. 1Б).

Таблиця – Лектини та їх вуглеводна специфічність

Назва лектину	Джерело його отримання	Вуглеводна специфічність лектинів
LABA	Лектин кори золотого дощу (Laburnum anagyroides agglutinin)	αLFuc
RCA	Лектин рицини (Ricinus communis agglutinin)	βDGal
WGA	Лектин зав'язків пшениці (Triticum vulgare agglutinin)	DGlcNAc, NeuNAc
CNFA (CNL)	Лектин гриба грузлика димчастого (Clitocybe nebularis fungus agglutinin)	GalNAc β 1-4GlcNAc, (LacdiNAc)
CCRA	Лектин ікри коропа (Cyprinus carpio agglutinin)	DGalNAc
GNA	Лектин підсніжника (Galanthus normal nivalis agglutinin)	αDMan

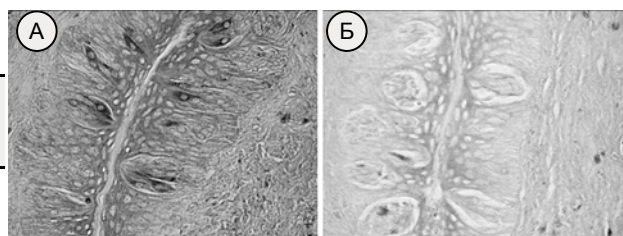


Рис. 1. Цитотопографія рецепторів лектину LABA у структурних компонентах жолобуватого сосочка:

А – контроль, Б – дослід. 3б. x400

Лектин RCA. В тварин контрольної групи βDG -ал-специфічний лектин RCA виявляв високу спорідненість практично до всіх структур досліджуваного органа, проте найвищу афінність було задокументовано до смакових та підтримувальних клітин смакових бруньок (рис. 2А). За умов глютамат-індукованого ожиріння спостерігалась незначна редукція вуглеводних детермінант βDG у смакових бруньках та деяке посилення експонування рецепторів цього лектину в поверхневому шарі покривного епітелію в порівнянні з контрольними зразками (рис. 2Б).

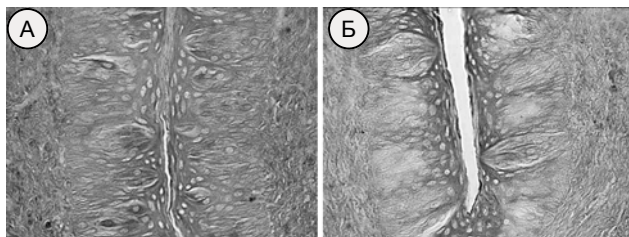


Рис. 2. Цитотопографія рецепторів лектину RCA у структурних компонентах жолобуватого сосочка: А – контроль, Б – дослід. Зб. x400

Лектин WGA в нормі виявляв селективне гістохімічне маркування з підвищеним експонуванням рецепторів лектину у складі цитоплазматичних глікокон'югатів рецепторних та підтримувальних епітеліоцитів смакових бруньок. У тварин контрольної групи всі шари епітелію жолобуватого сосочка демонстрували гомогенність зафарбовування з лектином зародків пшениці (**рис. 3А**) на відміну від дослідних зразків, де відзначалася певна гетерогенність у зв'язуванні лектину WGA з різними шарами епітелію. Висока концентрація рецепторів лектину WGA виявлена у цитоплазмі клітин поверхневого шару епітелію, реактивність клітин базального шару істотно не відрізнялася. За умов глутамат-індукованого ожиріння виявлено незначну редукцію глікозильних залишків в цитоплазмі клітин смакових бруньок (**рис. 3Б**).

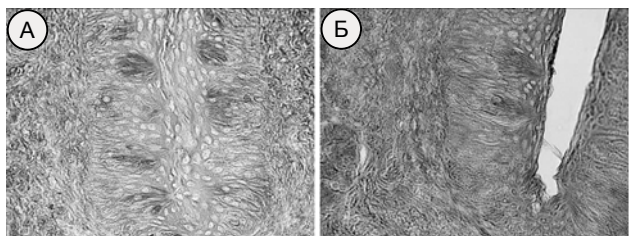


Рис. 3. Цитотопографія рецепторів лектину WGA у структурних компонентах жолобуватого сосочка: А – контроль, Б – дослід. Зб. x400

Лектин CNFA (CNL) виявляє вибірккову специфічність до глікокон'югатів з вуглеводними детермінантами GalNAc β 1-4GlcNAc, (LacdiNAc) [1]. Спостерігалася позитивна реакція як з контрольними, так і з дослідними зразками, проте є певні відмінності розподілу рецепторів даного лектину серед структур епітелію язика. Високу афінність до означеного лектину було задокументовано у смакових та підтримувальних клітинах смакових бруньок у нормі (**рис. 4А**). У дослідній групі тварин реактивність епітелію була на порядок вищою ніж епітелій контрольної групи, проте клітини смакових бруньок виявляли певну редукцію лектинових рецепторів (**рис. 4Б**).

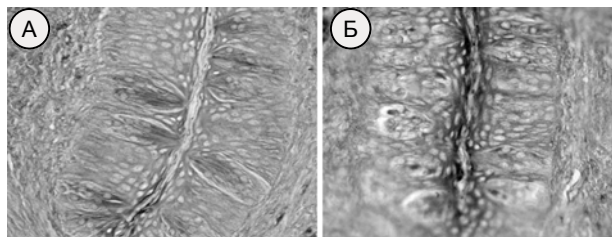


Рис. 4. Цитотопографія рецепторів лектину CNFA у структурних компонентах жолобуватого сосочка: А – контроль, Б – дослід. Зб. x400

Лектини CCRA та GNA демонстрували подібну специфічність зв'язування зі структурними компонентами жолобуватого сосочка. На тлі ареактивності смакових бруньок визначалась незначна афінність означених лектинів до поверхневого шару епітелію та власної пластинки слизової оболонки язика як в нормі так і за умов глутамат-індукованого ожиріння (**рис. 5**).

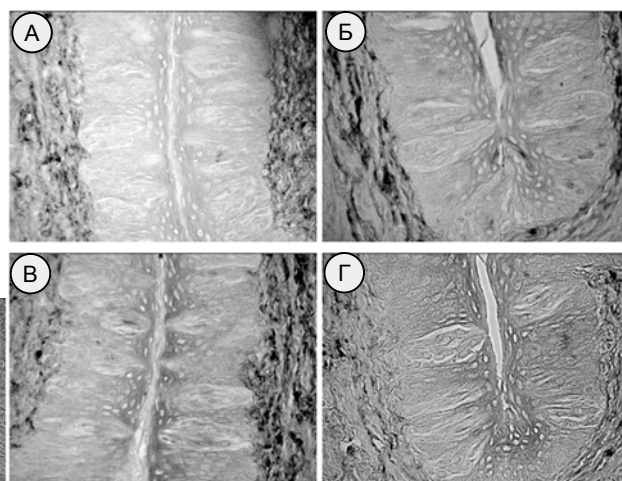


Рис. 5. Цитотопографія рецепторів лектинів CCRA: А – контроль, Б – дослід; та GNA: В – контроль, Г – дослід. Зб. x400

Висновки. Загалом глутамат-індукована перебудова глікокон'югатів структурних компонентів жолобуватого сосочка язика супроводжувалась повною або частковою редукцією рецепторів лектинів LABA, RCA, WGA та CNFA (термінальних залишків α LFuc, β DGal, DGlcNAc, NeuNAc та DGalNAc відповідно) у складі цитоплазми сенсорно-епітеліальних клітин та підтримувальних епітеліоцитів смакових бруньок, у поєднанні з накопиченням рецепторів лектинів RCA, WGA та CNFA в поверхневому шарі покривного епітелію. Оскільки глікопротеїни смакової ямки відіграють роль сорбентів для смакових речовин, зміна вуглеводного профілю під дією натрієвої солі глутамінової кислоти правдоподібно спричиняє зміну проникності

плазмолемі сенсорно-епітеліальних клітин, що може призводити до зміни смакової чутливості. Виявлена редукція рецепторів лектинів LABA, RCA, WGA та CNFA у клітинному складі смакової ямки за умов глутамат-індукованого ожиріння може бути пов'язана з зниженням секреції глікопротеїнів підтримувальними епітеліоцитами.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається розширити панель лектинів різної вуглеводної специфічності, що дасть можливість більш повно інтерпретувати дані щодо перебудови вуглеводних детермінант клітинної поверхні на тлі глутамат індукованого ожиріння.

References

1. Antonyuk VO. *Lektyny ta yikh syrovynni dzherela*. Lviv: Kvart; 2005. 554 s. [Ukrainian].
2. Bentsa T. M. Diyetoterapiya ozhyreniya. *Endokrynologiya*. 2012; 17 (1): 102-5. [Russian].
3. Vlasenko MV, Semenyuk IV, Slobodyanyuk GG. Tsukrovyy diabet i ozhyrinnya – epidemiya XXI stolittya: suchasnyy pidkhid do problemy. *Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal*. 2011; 2: 50-5. [Ukrainian].
4. Gumenetsky RYa, Palyanytsya BM, Chaban MYe. *Matematychni metody v biologiyi: teoretychni vidomosti, programovanyy praktykum, komp'yuterni testy*. Lviv: Vyshcha shkola; 2004. 111 s. [Ukrainian].
5. Leshchenko IV, Shevchuk VG, Falalyeyeva TM, Beregovaya TV. Vplyv tryvalogo vvedennya glutamatu natriyu na strukturu pidshlunkovoyi zalozy shchuriv. *Fiziologichnyy zhurnal*. 2012; 58 (2): 59–65. [Ukrainian].
6. Rutska AV, Getsko NV, Krynytska IYa. Toksychnyy vplyv glutamatu natriyu na zhyvyi organizm (oglyad literatury). *Medychna ta klinichna khimiya*. 2017; 19 (1): 119-27. [Ukrainian].
7. Falaleeva TM, Samonyna GE, Beregovaya TV, Dzyubenko NV, Andreeva LA. Vliyanye glyprolynov na strukturno-funktsionalnoe sostoyaniye slizystoy obolochky zheludka y massu tela krysa v uslovyakh dlytel'nogo vvedeniya glutamata natriya. *Fyzyka zhyvogo*. 2010; 18 (1): 154–9. [Russian].
8. Freeman M. Reconsidering the effects of monosodium glutamate: a literature review. *Journal of American Academic Nurse Practice*. 2006; 18 (10): 482–6. PMID: 16999713. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2006.00160.x
9. Geha R, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger P, Grammer L, et al. Review of alleged reactions to monosodium glutamate and outcome of a multicenter doubleblind placebo-controlled study. *Journal of Nutritional*. 2000; 130 (4S): 1058S-62S. PMID: 10736382.
10. He K, Zhao L, Daviglus M, Dyer A, Van Horn L, Garside D, et al. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the intermap study. *Obesity*. 2008; 16 (8): 1875-80. PMID: 18497735. PMCID: PMC2610632. DOI: 10.1038/oby.2008.274.
11. Kano K, Ube M, Taniguchi K. Glycoconjugate in rat taste buds. *J Vet Med Sci*. 2001; 63 (5): 505-9. PMID: 11411494. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.505>.
12. Susumu Ohmura S. Lectin histochemical and ultrastructural study on the filiform papilla of the hamster tongue. *J Oral Biol*. 1988; 30 (1): 83-95. <https://doi.org/10.2330/joralbiosci.1965.30.83>.
13. Taniguchi K, Koida A, Mutoh K. Comparative lectin histochemical studies on taste buds in five orders of mammals. *J Vet Med Sci*. 2008; 70 (1): 65-70. PMID: 18250574. <https://doi.org/10.1292/jvms.70.65>.
14. Witt M, Miller I. Comparative lectin histochemistry on taste buds in foliate, circumvallate and fungiform papillae of the rabbit tongue. *Histochemistry*. 1992; 98 (3): 173-82. PMID: 1452451. <https://doi.org/10.1007/BF00315876>.
15. Witt M, Reutter K. Lectin histochemistry on mucous substances of the taste buds and adjacent epithelia of different vertebrates. *Histochemistry*. 1988; 88: 453-61. PMID: 3259218.
16. Yang W, Drouin M, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 1997; 99 (6): 757–62. PMID: 9215242. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)80008-5).

УДК 611.313+616.313-056.52)-018:547.96

ЛЕКТИНОВАЯ ГИСТОХИМИЯ ВКУСОВЫХ ПОЧЕК ЖЕЛОБОВАТОГО СОСОЧКА ЯЗЫКА КРЫС В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ГЛУТАМАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ

Нич Я. И., Яценко А. М., Луцки А. Д.

Резюме. Исследовали влияние натриевой соли глутаминовой кислоты на гистотопографию углеводных детерминант вкусовых сосочки языка крыс с использованием панели из 6 лектинов различной углеводной специфичности (LABA, RCA, WGA, CNFA, CCRA, GNA). Установлено, что глутамат-индуцированная перестройка гликоконъюгатов сопровождалась полной или частичной редукцией терминальных остатков αLFuc, βDGal, DGlcNAc, NeuNAc и GalNAcβ1-4GlcNAc, (LacdiNAc) в составе цитоплазмы вкусовых рецепторных клеток и поддерживающих эпителиоцитов вкусовых сосочков, а также накоплением рецепторов лектинов RCA, WGA и CNFA преимущественно в поверхностном слое эпителия слизистой оболочки языка. Изменение гликопрофиля под действием натриевой соли глутаминовой кислоты

может вызывать изменение проницаемости плазмолеммы вкусовых рецепторных клеток, что, вероятно, обуславливает изменение их вкусовой чувствительности. Обнаруженная редукция рецепторов лектинов LABA, RCA, WGA и CNFA в клеточном составе вкусовой ямки в условиях глутамат-индуцированного ожирения может быть обусловлена снижением секреции гликопротеинов поддерживающими эпителиоцитами.

Ключевые слова: ожирение, язык, гликоконъюгаты, лектины.

UDC 611.313+616.313-056.52)-018:547.96

Lectin Histochemistry of Taste Buds of the Rat Tongue Circumvallate Papilla under Normal Conditions and in Glutamate-Induced Obesity

Nych Ya. I., Yaschenko A. M., Lutsyk A. D.

Abstract. Sodium glutamate in the form of a dietary supplement causes metabolic disorders and can induce obesity and digestive tract diseases. *The purpose of the research* was to study the influence of sodium glutamate on the carbohydrate determinants of taste buds of the rat tongue using a set of 6 lectins with different carbohydrate specificities.

It is well known that violation of cellular homeostasis leads to changes in their glycode, which, in turn, serves as one of early and objective signs of the onset of pathological process. Lectins allow not only the identification of carbohydrate determinants of cell and tissue glycoconjugates, but also to study their redistribution in the dynamics of their exposure on plasma membranes, intra- and extracellularly under physiological and pathological conditions.

Material and methods. The experiment was conducted on 20 male rats weighing 180–200 g (10 control and 10 experimental). The experimental model of alimentary obesity was reproduced by adding an inducer of food consumption – sodium glutamic acid salt – in a ratio of 0.6: 100.0 to a high calories diet for 30 days. After determining body weight of experimental animal, it was calculated the weight of the feed mixture, which consisted of standard food (47%), sweet concentrated milk (44%), corn oil (8%), and vegetable starch (1%). Indicators obtained while measuring body's parameters of experimental animals confirmed the development of obesity in rats that were fed with sodium glutamate supplementation: the body mass index (BMI) in the control group animals was 0.66 ± 0.04 , while BMI of the experimental group animals was 0.75 ± 0.03 , $p < 0.001$. The body length of control and experimental group animals was not significantly different. Histological material (tongue) was fixed in Bouins fluid, dehydrated and embedded in paraffin.

Results and discussion. Carbohydrate determinants were detected by lectin-peroxidase technique using a set of 6 lectins: LABA (α LFuc specific), RCA (β DGal), WGA (DGlcNAc > NeuNAc), CNFA (GalNAc β 1->4GlcNAc, (LacdiNAc)), CCRA (DGalNAc), GNA (α DMan specific) with subsequent visualization of lectin receptor sites in diaminobenzidine-H₂O₂ medium. Microscopic investigation was performed using «Granum R6053» microscope, equipped with «Echoo-Imager 502502000» camera and the computer program «ToupView 3.7».

It was detected that glutamate-induced glycoconjugate rearrangement included substantial reduction of α LFuc, β DGal, DGlcNAc, NeuNAc and GalNAc β 1->4GlcNAc, (LacdiNAc) determinants in the cytoplasmic glycoconjugates of sensory and supportive cells of taste buds, which was accompanied by the accumulation of RCA, WGA and CNFA lectin receptor sites predominantly in the surface epithelial layer of lingual mucosa.

Conclusions. Changes of glycoprofile under the influence of sodium glutamic acid salt apparently cause subsequent changes in the permeability of the plasma membranes of sensory cells of taste buds, which is likely to change their taste sensitivity. The reduction of LABA, RCA, WGA and CNFA lectins receptor sites within the taste pores of rats affected with glutamate-induced obesity may be associated with the decreased secretion of glycoproteins by supportive epithelial cells.

Keywords: obesity, tongue, glycoconjugates, lectins.

Стаття надійшла 03.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.199

УДК 612.135:613.73-053.81

Розова Е. В.¹, Тимошенко Е. Р.¹, Сидоряк Н. Г.²

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАПИЛЛЯРОВ И МИТОХОНДРИЙ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

¹Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина

²Межведомственная лаборатория медико-биологического мониторинга:
Мелитопольский государственный педагогический университет,
Таврический агротехнологический университет, Мелитополь, Украина

rozova@ukr.net

Изучена взаимосвязь изменений микроциркуляции крови и ультраструктуры капилляров и митохондрий в мышцах в ответ на дозированную физическую нагрузку у молодых людей разной степени тренированности и животных в условиях эксперимента. Выявлено, что отсутствие тренированности и/или исходно низкий показатель микроциркуляции сопровождаются снижением эффективности регуляции кровотока в ответ на дозированную физическую нагрузку. В то время как исходно высокие значения показателя микроциркуляции у спортсменов указывают на возможность компенсаторного повышения эффективности регуляции кровотока в системе микроциркуляции крови при дозированной физической нагрузке за счет преобладания ее активных механизмов. В эксперименте с дозированной физической нагрузкой показаны ультраструктурные проявления адаптации мышц, в частности определялись признаки первичного ангиогенеза; выявлена активация морфогенеза митохондрий, что указывает на формирование компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение адекватного энергетического метаболизма и предупреждение развития вторичной тканевой гипоксии. Наряду с этим в мышечной ткани имели место участки гипертрофии, увеличение количества структурно поврежденных митохондрий. Такой спектр изменений может указывать на индивидуальные особенности формирования адаптивных механизмов в организме в ответ на дозированную физическую нагрузку и объяснять разнонаправленные изменения в системе микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, физическая нагрузка, лазерная доплеровская флоуметрия, капилляризация мышечной ткани, митохондрии.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Возрастные особенности реактивности сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции крови у студентов и спортсменов при действии физической нагрузки», № гос. регистрации 0106U006061 и «Механізми змін функціонального стану і структурної організації мітохондрій при оксидативному стресі різного генезу», № гос. регистрации 0112U008232.

Введение. Изменения функционирования сердечно-сосудистой системы под влиянием мышечной деятельности привлекают внимание физиологов, медиков и специалистов в области физической культуры и спорта. Это обусловлено тем, что деятельность данной системы под влиянием физических нагрузок варьирует в широких пределах в зависимости как от интенсивности нагрузки, так и от набора предшествующих факторов – эмоциональные перегрузки, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание и т.п. [1, 14].

Одними из важных характеристик формирования ответных реакций сердечно-сосудистой системы на физические нагрузки являются особенности механизмов регуляции микроциркуляции крови (МЦК). МЦК доступна для наблюдения и регистрации ее количественных характеристик. Результаты исследований последних десятилетий позволяют считать, что именно периферическое кровообращение обеспечивает основу нормальной жизнедеятельности органов и систем, полноценное функционирование клеточных элементов при различных эндо- и экзогенных воздействиях на организм, в том числе и при физических нагрузках. Однако изучение реактивности системы микроциркуляции в условиях мышечной деятельности требует ясного понимания механизмов перестроек во всех

звеньях микроциркуляторного русла. При этом до настоящего времени не ясно, отражают ли изменения микрокровотока при мышечной нагрузке общие закономерности адаптивных реакций [15, 17, 18].

Имеющиеся данные по изменению параметров макроциркуляции показывают, что в процессе спортивной тренировки происходит определенная морфофункциональная перестройка всего микроциркуляторного русла, направленная на поддержание оптимальной оксигенации в скелетных мышцах, что может также характеризовать и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом. Количественная оценка параметров системы микроциркуляции свидетельствует о том, что плотность функционирующих капилляров в наибольшей степени изменяется при различных функциональных состояниях, являясь самой лабильной характеристикой микроциркуляторного русла [17]. При этом для исследования особенностей адаптации при различной степени тренированности организма и разной интенсивности физических нагрузок необходимо знание основных структурно-приспособительных механизмов, регулирующих гемодициркуляцию в тканях. В частности, необходимо учитывать, что при возрастании физической нагрузки в организме развивается гипоксическое состояние, классифицируемое как гипоксия нагрузки [6]. Последняя лимитирует работоспособность и сопровождается ограничениями диффузии кислорода в тканях. Для уменьшения влияния этого фактора необходимы (и часто достаточными) условиями являются: возрастание капилляризации тканей, что способствует улучшению доставки O_2 к митохондриям, и/или активация морфогенеза и функциональной активности митохондрий [2, 16].

Исследователи отмечают противоречивость данных, касающихся изменения плотности функционирующих капилляров под воздействием физической нагрузки. В частности, в зависимости от мощности нагрузки наблюдают либо увеличение плотности функционирующих капилляров в активных и неактивных органах, либо снижение данного показателя в неактивных тканях [9, 12]. С другой стороны, структурные и функциональные перестройки митохондриального аппарата клеток различных тканей организма сопровождают формирование адаптивных либо патологических реакций в ответ на развитие гипоксических состояний различного генеза, включая гипоксию нагрузки, и также зависят от мощности нагрузки [3, 10].

Указанные особенности и противоречия указывают на необходимость изучения различных звеньев микроциркуляторного русла, механизмов регуляции микроциркуляции, морфофункционального состояния митохондриального аппарата

клеток и тех изменений, которые происходят под влиянием физических нагрузок.

Целью исследования было изучение изменений микроциркуляции крови, ультраструктуры капилляров и митохондрий в мышцах в ответ на физическую нагрузку у молодых людей разной степени тренированности и животных в условиях эксперимента.

Объект и методы исследования. Для выявления особенностей МЦК обследовали мужчин в возрасте 21 год: 15 студентов не занимающихся спортом, и 15 спортсменов (вольная борьба, уровень кандидатов в мастера спорта). Дозированная физическая нагрузка (ДФН) выполнялась на велоэргометре и подбиралась индивидуально – скорость потребления O_2 составляла 70–75% от максимальной [20]. Выбор такой программы физической нагрузки дает возможность установить функциональные перестройки в организме тренированных и нетренированных лиц со стороны системы МЦК [8, 19]. От каждого участника получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

МЦК оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата ЛАКК-01 (НПП, «Лазма» Россия) на вентральной поверхности дистальной фаланги 4-го пальца кисти. Анализ ЛДФ-граммы выполняли в соответствии с инструкцией к прибору [7]. Регистрируемая величина перфузии или показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий среднюю величину перфузии единицы объема ткани за единицу времени (измеряется в перфузионных единицах – пф. ед.), имеет переменный и случайный характер, поэтому, для расчета применяется математический аппарат анализа случайных процессов [11].

Экспериментальные исследования проведены на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 220–250 г (основная группа, $n = 10$). ДФН создавали плаванием животных (30 мин. однократно или ежедневно на протяжении 3-х недель) в подогретой до 30–32 °С воде при высоте водяного столба 80 см, скорость потребления O_2 составляла 70–75% от максимальной, что соответствовало условиям, создаваемым при тренировке студентов и спортсменов [19, 20]. Контрольная группа включала 10 интактных животных.

По окончании экспериментов животных декапитировали под слабым эфирным наркозом. Работа на всех этапах эксперимента выполнялась в

соответствии с Положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и принципов Хельсинкской Декларации (2000).

В морфологических и морфометрических исследованиях использовали образцы икроножной мышцы. Препараты для электронномикроскопических исследований готовили по общепринятой методике [5]. Просмотр ультратонких срезов (толщиной 40–60 нм) осуществляли с помощью электронного микроскопа "ПЕМ-125К" (Украина).

Общее количество функционирующих капилляров (ФК) определяли в соответствии с методикой, предложенной Н. Норпельер и соавт. [4], на экране электронного микроскопа при малом ($\times 1800$ –2000) увеличении. Морфометрическое изучение митохондрий в ткани икроножной мышцы осуществляли с помощью компьютерной программы Image Tool Version 3.0 (США) на 130–150 полях в каждой исследуемой группе.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel» с использованием критерия t Стьюдента. Результаты представляли в виде $M \pm m$, поскольку полученные данные укладывались в нормальное распределение величин. Различия между средними значениями считали достоверными при $p < 0,05$ [13].

Результаты исследований и их обсуждение.

Проведенная оценка средней величины перфузии единицы объема ткани за единицу времени, т.е. МП, выявила, что обследуемый контингент должен быть разделен на 2 подгруппы: у лиц I-й подгруппы величина ПМ колебалась в пределах от 0,5 пф. ед. до 12 пф. ед.; у лиц II-й подгруппы величина ПМ составляла от 12 до 25 пф. ед. Последующие исследования показали, что такое разделение является оправданным, поскольку величины и изменения остальных параметров, характеризующих микроциркуляцию, в обеих подгруппах также существенно различались.

В покое ПМ у спортсменов в обеих подгруппах был выше, чем у студентов, на 44% и 26% соответственно подгруппе ($p < 0,05$), что свидетельствует о более интенсивном кровотоке в единице объема мышечной ткани, т.е. об улучшении снабжения тканей кислородом у спортсменов (рис. 1).

После выполнения ДФН ПМ у студентов I подгруппы возрастал на 83%, тогда как во II подгруппе уменьшался на 14%. У спортсменов I подгруппы ПМ после выполнения физической нагрузки увеличился на 34%, тогда как во II подгруппе он снижился на 33% (рис. 1). Разница в ответах на физическую нагрузку студентов и спортсменов I и II под-

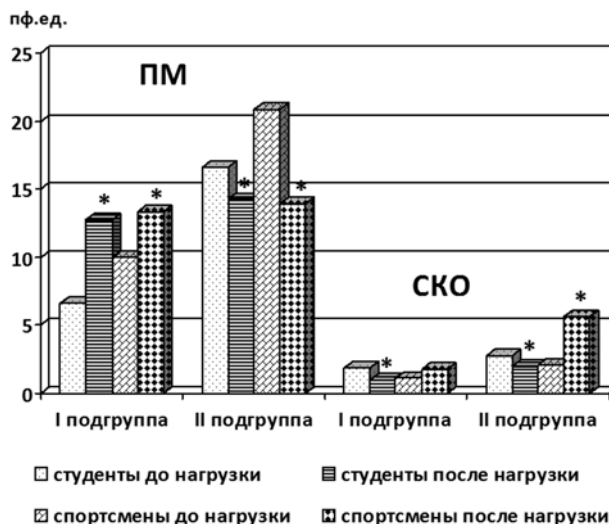


Рис. 1. Изменения ПМ и СКО у студентов и спортсменов до и после ДФН.

Примечание: * – $p < 0,05$.

групп может указывать на включение различных адаптивных механизмов влияния вегетативной нервной системы на МЦК: в первом случае – симпатической нервной системы, во втором – парасимпатической.

Величина среднего квадратического отклонения (СКО), характеризующая временную изменчивость микроциркуляции, и у студентов, и у спортсменов I подгруппы была ниже, чем во II подгруппе (рис. 1); по-видимому, во II подгруппе в состоянии покоя активнее задействованы механизмы модуляции тканевого кровотока.

После ДФН величина СКО уменьшалась в обеих подгруппах студентов (на 28% и 51% соответственно), что может свидетельствовать о снижении функциональных возможностей модуляции тканевого кровотока. У спортсменов после ДФН отмечалась противоположная картина: в I подгруппе отмечалась тенденция к увеличению СКО ($0,1 < p < 0,2$), во II – отмечался рост СКО в 2,7 раза (рис. 1). Такие изменения могут свидетельствовать о большей адаптивной лабильности тканевого кровотока при ДФН у тренированных лиц, направленной на оптимизацию перфузии кровью мышечной ткани.

Анализ коэффициента вариации (K_v), дающего информацию о вкладе вазомоторного компонента в модуляцию тканевого кровотока, показал наличие разнонаправленного ответа на ДФН в зависимости от величины ПМ у тренированных и нетренированных лиц: у студентов I подгруппы и спортсменов II подгруппы не происходило достоверных изменений K_v ; у студентов I подгруппы K_v снижался на 71%, а у спортсменов II подгруппы – возрастал в 4,1 раза (рис. 2). Следовательно, у студентов с

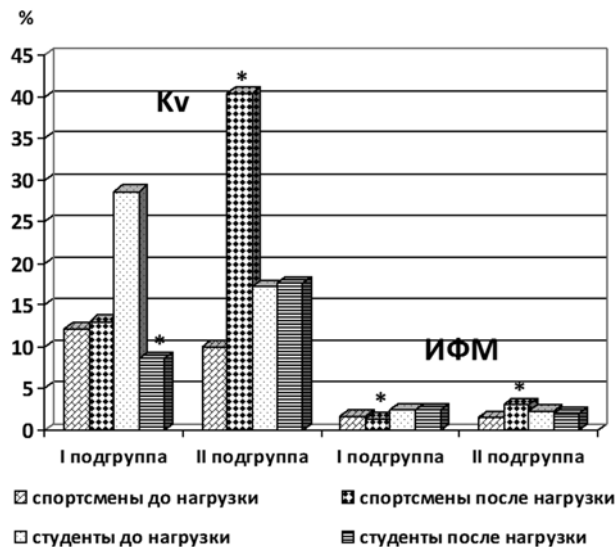


Рис. 2. Изменения K_v и ИФМ у студентов и спортсменов до и после физической нагрузки.

Примечание: * – $p < 0,05$.

низким уровнем ПМ ДФН снижает эффективность данного защитного механизма в ответ на возмущающий фактор, в то время как у спортсменов с высоким ПМ вклад вазомоторного компонента в модуляцию кровотока резко возрастает.

Интегральную характеристику соотношения механизмов активной (обусловленной миогенной и нейрогенной активностью прекапиллярных вазомоторов и собственно сосудистым тонусом) и пассивной (обусловленной флуктуациями кровотока, синхронизированными с кардио- и дыхательным ритмами) модуляции кровотока дает индекс флаксомций (ИФМ).

У студентов I подгруппы в покое величина ИФМ составляла $1,74 \pm 0,046$, а II – $1,47 \pm 0,001$ (т.е., была на 15,6% меньше), что указывает на преобладание влияния сосудистого тонуса над пассивными модуляциями у лиц с меньшими значениями ПМ. После воздействия ДФН у студентов I подгруппы ИФМ понижался на 14%, а во II подгруппе не изменялся. У спортсменов же I подгруппы после ДФН ИФМ достоверно не изменялся, в то время как во II подгруппе он возрастал в 2,1 раза (**рис. 2**). Такая динамика может свидетельствовать о низкой эффективности регуляции кровотока в системе микроциркуляции у студентов II подгруппы и спортсменов I подгруппы и повышении эффективности регуляции кровотока, за счет активных механизмов модуляции.

Полученные результаты показывают, что сердечно-сосудистая система студентов и спортсменов по-разному реагирует на ДФН. Такая особенность может быть обусловлена структурными особенностями

капиллярной сети, сформировавшимися под влиянием длительных спортивных тренировок.

В эксперименте с ДФН были выявлены структурные проявления адаптации мышц: практически не наблюдалось запустевших или спавшихся капилляров; возрастало количество ФК на единицу площади мышечной ткани у крыс основной группы относительно нетренированных особей (**табл.**), т.е. выявлялись признаки первичного ангиогенеза, как компенсаторного ответа на физическую нагрузку.

Таблица – Изменения некоторых морфометрических характеристики ткани икроножной мышцы при ДФН ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 10)
Общее количество митохондрий, ед.·мкм ⁻² :		
субсарколеммальные митохондрии	$10,3 \pm 2,4$	$17,8 \pm 3,1^*$
интрамиофибриллярные митохондрии	$6,1 \pm 1,3$	$10,1 \pm 1,6^*$
Количество структурно измененных митохондрий, %:		
субсарколеммальные митохондрии	$3,8 \pm 0,7$	$13,2 \pm 1,4^{**}$
интрамиофибриллярные митохондрии	$0,9 \pm 0,2$	$11,0 \pm 2,1^{**}$
Количество функционирующих капилляров, ед.·мкм ⁻²	$10,8 \pm 1,4$	$19,5 \pm 2,0^*$

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно показателей контрольной группы, ** – $p < 0,01$ относительно показателей контрольной группы.

Формирование компенсаторных механизмов в системе микроциркуляции крови направлено на улучшение метаболических процессов, связанных с обеспечением мышцы кислородом в условиях ДФН. В эндотелиальных клетках капиллярной выстилки выявлялась активация пиноцитоза, что принято рассматривать как отражение интенсификации метаболических процессов в ответ на различные воздействия, в том числе и на ДФН [21].

Наблюдалось достоверное увеличение общего количества митохондрий субсарколеммальной и интрамиофибриллярной субпопуляций на 72,8% и 65,6% соответственно, следовательно, происходила активация морфогенеза митохондрий, что частично компенсировало возрастание под воздействием ДФН количества структурно измененных оргanelл (**табл.**).

Отмеченные изменения принято считать проявлением формирования компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение адекватного энергетического метаболизма и предотвращение развития вторичной тканевой гипоксии [4].

Наряду с указанным выше, в мышечной ткани имели место и участки гипертрофии мышечных волокон, увеличение количества вакуолей между ними; существенно возрастал (как отмечалось) процент структурно поврежденных митохондрий: основные нарушения заключались в наличии частично либо полностью вакуолизированных органелл. Такой спектр изменений может указывать на индивидуальные особенности формирования адаптивных механизмов в организме в ответ на ДФН и, в определенной степени, объяснять разнонаправленность ответов в системе микроциркуляции у лиц при ДФН.

Проведенные исследования позволили также выявить, что отсутствие тренированности и/или исходно низкий ПМ сопровождаются снижением эффективности регуляции кровотока в ответ на ДФН. Исходно высокие значения ПМ у спортсменов указывают на возможность компенсаторного повышения эффективности регуляции кровотока в системе микроциркуляции при ДФН за счет преобладания его активных механизмов.

Выводы

1. Исходно высокие значения показателя микроциркуляции у спортсменов свидетельствуют о возможности компенсаторного повышения эффективности регуляции кровотока в системе микроциркуляции при дозированной физической нагрузке за счет преобладания активных механизмов регуляции.
2. Отсутствие тренированности и/или исходно низкий показатель микроциркуляции сопровождаются снижением эффективности регуляции кровотока в ответ на дозированную физическую нагрузку.
3. Отмечены изменения ультраструктуры мышечной ткани, которые принято считать проявлением формирования компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение адекватного энергетического метаболизма и предотвращение развития вторичной тканевой гипоксии. К ним, в первую очередь, можно отнести возрастание количества функционирующих капилляров на единицу площади мышцы и активацию морфогенеза митохондрий.
4. Широкий спектр выявленных изменений может указывать на индивидуальные особенности формирования адаптивных механизмов в организме в ответ на дозированную физическую нагрузку и, в определенной степени, объяснять разнонаправленность ответов в системе микроциркуляции у лиц при нагрузке.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные результаты указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований формирования компенсаторно-приспособительных механизмов в системе микроциркуляции в ответ на физические нагрузки с целью поиска путей повышения работоспособности организма и предотвращения развития тканевой гипоксии.

References

1. Banks L, Wells GD, McCrindle BW. Cardiac energy metabolism is positively associated with skeletal muscle energy metabolism in physically active adolescents and young adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014; 39 (3): 363-8. PMID: 24552379. DOI: 10.1139/apnm-2013-0312.
2. Calbet J, Losa-Reyna J, Torres-Peralta R, Rasmussen P, Ponce-González J, Sheel A. Limitations to oxygen transport and utilization during sprint exercise in humans: evidence for a functional reserve in muscle O₂ diffusing capacity. *J Physiol*. 2015; 593 (20): 4649-64. PMID: 26258623. DOI: 10.1113/JP270408.
3. Close GL, Kayani A, Vasilaki A, McArdle A. Skeletal muscle damage with exercise and aging. *Sports Med*. 2005; 35 (5): 413-27. PMID: 15896090.
4. Hoppler H, Vogt M. Muscle tissue adaptation to hypoxia. *J Exp Biol*. 2001; 204 (18): 3133-9. PMID: 11581327.
5. Karupu B. *Electron microscopy*. Kiev: Vishcha shkola, 1982. 208 p. [Russian].
6. Kolchinskaja AZ. Classification of hypoxic states. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1981; (4): 3-10. PMID: 6793986. [Russian].
7. Kozlov VI, Mach ES, Sidorov VV. *Instructions for the use of a laser analyzer of capillary blood flow*. Moscow, 2002. 40 p. [Russian].
8. Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiol Behav*. 1993; 53 (2): 271-6. PMID: 8446689.
9. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance – trained men. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (4): 1445–50. PMID:14660505, DOI: 10.1152/jappphysiol.01031.2003.
10. Lukyanova LD. Molecular mechanisms of tissue hypoxia and organism adaptation. *Fiziol Zh*. 2003; 49 (3): 17-35. PMID: 12918247. [Russian].
11. Makolin VI, Branko VV, Bogdanova EA, Kamshilina LS, Sidorov VV *The method of laser Doppler flowmetry in cardiology. Manual for doctors*. Moscow, 1999. 48 p. [Russian].
12. Mankovska IM, Gavenauskas BL, Nosar BI, Nasarenko AI, Rosova KV, Bratus LV. Mechanisms of muscle tissue adaptation to exercise-induced hypoxia in interval hypoxic hypoxia conditions. *Sport Medicine*. 2005; 1: 3-11. [Russian].
13. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YuG, Brusilova EM, Marushko RV. *The technique of statistical processing of medical information in scientific research*. Kiev: Planet of people, 2002. 200 p. ISBN 966-96027-0-X. [Russian].

14. Pendergast DR. Cardiovascular, respiratory, and metabolic responses to upper body exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1989; 21 (5 Suppl): S121-5. PMID: 2691823.
15. Phillips BE, Atherton PJ, Varadhan K, Limb MC, Wilkinson DJ, Sjøberg KA, Smith K, Williams JP. The effects of resistance exercise training on macro- and micro-circulatory responses to feeding and skeletal muscle protein anabolism in older men. *J Physiol.* 2015; 593 (12): 2721-34. PMID: 25867865. DOI: 10.1113/JP270343.
16. Rozova KV, Vinnichuk YuD, Gunina LM, Bezugla VV. Structural-functional alterations of tissues of skeletal muscles, lungs and hearts in conditions of hypoxia loading in the experiment. *Fiziol Zh.* 2016; 62 (6): 72-80.
17. Sydoriak NH, Rozova EV. Peculiarities of the hypoxic state formation in rats under nitrite methemoglobinemia. *Indian J Appl. Res.* 2016; 6 (2): 618-20.
18. Sidoryak NG, Tymoshenko ER, Belikova MV, Rozova EV Age changes in blood microcirculation in students and athletes under the influence of physical activity. *East Europ Sci J.* 2016; (9): 4-12.
19. Filippov MM. *The process of mass transfer of respiratory gases during muscle activity. The degree of hypoxia load: The secondary tissue hypoxia.* Kiev: Naukova Dumka, 1983. P. 197-216. [Russian].
20. Wilmore JH, David L. Costill W., Kenney L. *Physiology of Sport and Exercise* 2008. Creative Printing USA. 574 p. ISBN 13: 978-0-7360-5583-3.
21. Yang C, Mora S, Ryder J, Coker K, Hansen P, Allen L. VAMP3 null mice display normal constitutive, insulin- and exercise-regulated vesicle trafficking. *Molecular and Cellular Biology.* 2001; 21 (5): 1573-80. PMID: 11238894. DOI: 10.1128/MCB.21.5.1573-1580.2001.

УДК 612.135:613.73-053.81

**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ КАПІЛЯРІВ ТА МІТОХОНДРІЙ У М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ
ПРИ ДОЗОВАНОМУ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ**

Розова К. В., Тимошенко К. Р., Сидоряк Н. Г.

Резюме. Досліджено взаємозв'язок змін мікроциркуляції крові та ультраструктури капілярів і мітохондрій в м'язах у відповідь на дозоване фізичне навантаження у молодих людей різного ступеня тренуваності і тварин в умовах експерименту. Виявлено, що відсутність тренуваності та/або вихідний низький показник мікроциркуляції супроводжуються зниженням ефективності регуляції кровотоку у відповідь на дозоване фізичне навантаження, в той час як вихідні високі значення показника мікроциркуляції у спортсменів вказують на можливість компенсаторного підвищення ефективності регуляції кровотоку в системі мікроциркуляції крові при дозованому фізичному навантаженні за рахунок переважання її активних механізмів. В експерименті з дозованим фізичним навантаженням показані ультраструктурні прояви адаптації м'язів, зокрема визначалися ознаки первинного ангиогенезу; виявлена активація морфогенезу мітохондрій, що вказує на формування компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення адекватного енергетичного метаболізму та попередження розвитку вторинної тканинної гіпоксії. Поряд з цим у м'язовій тканині мали місце ділянки гіпертрофії, збільшення кількості структурно пошкоджених мітохондрій. Такий спектр змін може вказувати на індивідуальні особливості формування адаптивних механізмів в організмі у відповідь на дозоване фізичне навантаження і пояснювати різноспрямовані зміни в системі мікроциркуляції крові.

Ключові слова: мікроциркуляція, фізичне навантаження, лазерна доплерівська флоуметрія, капіляризація м'язової тканини, мітохондрії.

UDC 612.135:613.73-053.81

**Features of blood microcirculation, morphofunctional state
of capillaries and mitochondria in muscle tissue at a dosed physical training**

Rozova E. V., Timoshenko E. R., Sydoriak N. G.

Abstract. One of the important characteristics of the formation of the cardiovascular system responses to physical activity are the features of the mechanisms of blood microcirculation (BM) regulation. However, the study of the microcirculation system reactivity in conditions of muscular activity requires a clear understanding of the mechanisms of rearrangements in all parts of the microvasculature. The inconsistency of data concerning changes in the density of functioning capillaries under the influence of physical exertion is noted. Depending on the load power either an increase in the density of functioning capillaries in active and inactive organs is observed, or a decrease of this index in inactive tissues. On the other hand, structural and functional rearrangements of the mitochondrial apparatus of cells in the body tissues accompany the formation of adaptive or pathological reactions in response to the development of hypoxic states of various geneses, including hypoxia of the load. These features and contradictions point to the need to study the various links of the microvasculature, the

mechanisms of regulation of microcirculation, the morpho-functional state of the mitochondrial apparatus of cells and those changes that occur under the influence of physical training.

The purpose of the research was to investigate the relationships between changes of blood microcirculation and the ultrastructure of capillaries and mitochondria in muscle in response to exercise in young people of varying degrees of fitness and in animals under the experimental conditions.

Materials and methods. Experimental studies were carried out on adult male rats (Wistar) weighing 220–250 g ($n = 10$). The dosed physical training (DPT) was created by swimming of the animals (30 minutes, once daily, or once a day within 3 weeks) in heated to 30–32 °C water at the height of water column of 80 cm. The consumption rate of O_2 was 70–75% of the maximum. The control group included 10 intact animals. The preparation of the tissue samples of calf muscle for electron microscopic investigations was performed by the usual method. Viewing of ultrathin sections (40–60 nm thick) was carried out using an electron microscope TEM-125K (Ukraine). Morphometric assessment of mitochondria was carried out using the computer program Image Tool Version 3 (USA). The total number of functioning capillaries (FC) was determined according to the methodology, proposed by H. Hoppeler et al. (2001). To identify the characteristics of BM, men at the age of 21 were examined: 15 students and 15 sportsmen. The DPT was performed on a veloergometer and was selected individually – the O_2 consumption rate was 70–75% of the maximum. The BM was evaluated using laser Doppler flowmetry (LDF) by LAKK-01 (Lazma, Russia). Analysis of LDF-grams was performed in accordance with the instruction for the apparatus.

Results and discussion. It was found that lack of fitness and/or initially low microcirculation index (BMI) is accompanied by a decrease in the effectiveness of blood flow regulation in response to DPT, while initially high values of BMI in sportsman indicate the possibility of compensatory increase in blood flow efficiency in the microcirculation system at DPT due to predominance of active regulatory mechanisms. In the experiment with DPT the ultrastructural manifestations of muscle adaptation were revealed, including initial signs of primary angiogenesis, the activation of mitochondrial (MC) morphogenesis. The formation of such compensatory and adaptive changes aimed at providing adequate energy metabolism and preventing the development of secondary tissue hypoxia. Along with this, in the muscular tissue there were sites of hypertrophy of muscles, and sometimes an increase in the percentage of structurally damaged MC.

Conclusions. Such wide range of changes in the morpho-functional state of the microvasculature can indicate individual features of the formation of adaptive mechanisms in the organism in response to DPT and explain the multidirectional changes in the microcirculation system.

Keywords: microcirculation, dosed physical training, laser Doppler flowmetry, capillarization of muscle tissue, mitochondria.

Стаття надійшла 31.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.206

УДК 616.153.96:616.894

Соколік В. В.

СПЕЦИФІКА ГЕНЕРАЛІЗАЦІЇ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДІЛЯНКИ ВПЛИВУ В-АМІЛОЇДНИХ ПЕПТИДІВ ТА ВІКУ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна

Sokolik67@rambler.ru

За гіпотезою амілоїдного каскаду β -амілоїдні пептиди є головною патогенічною ланкою у розвитку амілоїдозу при нейродегенеративній патології. Показано, що відкладення β -амілоїду і формування сенільних бляшок супроводжує активація вродженої імунної системи. Досліджували поширення прозапального ефекту β -амілоїдних пептидів у філогенетично відмінних відділах головного мозку щурів-самців 6- і 18-міс. віку ($n = 55$). Осередки запалення створювали шляхом введення суспензії агрегатів Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 або 1-42 (15 нМ) до неокортексу, гіпокампу або нюхових цибулин. Тваринам груп порівняння інфузували відповідний об'єм розчинника. Контролем були інтактні щури репрезентативного віку і статі. Через місяць після створення моделі нейрозапалення у супернатантах нервової тканини встановлювали концентрації цитокінів: фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-10. Виявили, що незалежно від локалізації (неокортікальна, гіпокампальна або бульбарна) вогнища запального процесу, обумовленого токсичним впливом агрегатів β -амілоїдних пептидів, активація цитокінової ланки запалення відбувалася безпосередньо у ділянці прямого впливу прозапального чинника та поширювалася у напрямку від філогенетично молодших структур головного мозку до більш древніх: неокортекс $\rightarrow$ гіпокамп $\rightarrow$ нюхові цибулини. Вікові передумови хронічного нейрозапалення ймовірно пов'язані з переважанням нейрональних мереж неокортексу і гіпокампу.

Ключові слова: цитокіни, неокортекс, гіпокамп, нюхових цибулини, філогенетичний вік.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії у складі ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» «Вивчити ранні біологічні предиктори розвитку нейродегенеративної патології та розробити підходи щодо попередження порушень функції мозку (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0118U003043.

Вступ. β -Амілоїдний пептид (А β) є частиною протеїну свого попередника (APP) та активним учасником амілоїдогенного патогенезу [15,19]. При неамілоїдогенному процесінгу попередника цього пептиду α - і γ -секретази розрізають зону А β майже навпіл і пептид не утворюється. Натомість у разі амілоїдогенного процесінгу APP спостерігається вищеплення β -амілоїдного пептида під дією β - і γ -секретаз. Останній у позаклітинному просторі агрегує з утворенням сферичних олігомерів або довгих нерозчинних фібрил, які є ключовим компонентом амілоїдних (сенільних) бляшок [14–17]. Перемикачем поміж амілоїдогенним і неамілоїдогенним процесінгом APP вважають фосфорилування останнього. За гіпотезою амілоїдного каскаду А β є головною патогенічною ланкою у розвитку амілоїдозу при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона і деяких інших нейродегенеративних захворювань [5, 8, 11, 13]. У пацієнтів з хворобою Альцгеймера відкладення β -амілоїду супроводжується активацією вродженої імунної системи за безпосередньої участі нейроглії [2, 9, 10, 18]. Проте напрямок розповсюдження нейрозапалення поміж відділами головного мозку на початку амілоїдогенного процесу залишається невизначеним.

Мета дослідження полягала в дослідженні специфіки генералізації запального процесу у головному мозку щурів у залежності від ділянки впливу агрегатів β -амілоїдних пептидів та віку.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було виконане на щурах-самцях 6-місячного віку ($n = 37$) вагою 200–250 г та 18-місячного віку ($n = 18$) вагою 300–350 г. Тварини перебували на 12-годинному циклі світло-темрява, стандартному кормі для гризунів і водопровідній воді. Експериментальні протоколи були проведені відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують в експериментах та інших наукових намірах (Strasbourg, 2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені V національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Моделювання вікових змін та осередків запалення у філогенетично різних відділах головного

мозку відтворювали шляхом інфузії агрегатів β -амілоїдних пептидів 40 або 42 ($A\beta_{40}$ або $A\beta_{42}$) до лобно-фронтальної кори, гіпокампу або нюхових цибулин дослідних тварин з наступним визначенням цитокінового статусу відповідних відділів головного мозку щурів 6 і 18 місячного віку.

β -Амілоїди пептиди 40 або 42 (Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 або 1-42, Sigma-Aldrich), розчинені у бідистильованій воді, було агреговано протягом 24 годин при 37 °С. Великі грубі конгломерати диспергували ультразвуком і стерилізували безпосередньо перед введенням. Одноразове унілатерального введення суспензії агрегатів β -амілоїдних пептидів в дозі 15 нМ було проведено наступним чином: $A\beta_{40}$ до неокортексу або нюхових цибулин та $A\beta_{42}$ до гіпокампу головного мозку щурів. Об'єм суспензії складав 10 мкл на тварину, який інфузували протягом 5 хвилин. Щурам з груп порівняння вводили відповідний об'єм розчинника – бідистильованої води (H_2O). Стереотаксичні координати лівої частини лобно-фронтальної кори, лівого гіпокампу та лівої нюхової цибулини (табл. 1), до яких відбувалося введення, визначали за картою головного мозку щурів [3]. Стереотаксичні операції у тварин проводили під загальним наркозом, використовуючи внутрішньочеревні ін'єкції тіопенталу, у дозі 50 мг/кг маси тіла. Узагальнення розподілу і характеристика груп експериментальних тварин наведено у таблиці 1.

Через 1 місяць після моделювання запального процесу тварин декапітували. Зразки неокортексу, гіпокампу і нюхових цибулин заморожували і зберігали при –20 °С. Тканини відповідних відділів го-

лового мозку щурів гомогенізували у Трис-буфері (50 mM трис-HCl, 150 mM NaCl, pH 7,5), центрифугували при 14 000 об/хв. протягом 5 хвилин та збирали супернатат. Зразки супернатанту неокортексу, гіпокампу і нюхових цибулин були використані для визначення цитокінів імуноферментним (ІФА) методом відповідно до протоколів Rat ELISA Kits Invitrogen BCM DIAGNOSTICS, USA для інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) і фактору некрозу пухлин- α (TNF- α). Оптичну густину зчитували мікропланшетним аналізатором GBG Stat FAX 2100 (USA) при 450 нм з корекцією довжини хвилі при 630 нм. Дані ІФА перераховували на грам загального протеїну. Концентрацію загального протеїну визначали методом Лоури [12].

Отримані дані опрацьовували статистично, вірогідність розбіжностей оцінювали за t-критерієм Фішера-Стьюдента. Критичним рівнем значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез вважали 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

1. Індукція запального процесу у філогенетично різних відділах головного мозку агрегатами β -амілоїдних пептидів. Для моделювання запального становища у відділах головного мозку тварин була задіяна одноразова лівостороння інфузія суспензії агрегатів β -амілоїдних пептидів 40 або 42 до неокортексу, гіпокампу або *Bulbus olfactorius* за відповідними стереотаксичними координатами (табл. 1).

1.1. Неокортикальна локалізація запального вогнища. Через 1 місяць після інтрацеребрального введення екзогенних агрегатів $A\beta_{40}$ запальний процес виник не лише у ділянці прямого впливу

прозапального чинника, але й розповсюдився до гіпокампу дослідних тварин (табл. 2). А саме, в неокортексі головного мозку щурів Дослідної групи 1 вірогідно зріс (на 120%) рівень прозапального TNF α та виснажився (на 78%) вміст антизапального IL-10, порівняно з показниками Контролю. Проте, зіставлення з показниками щурів Групи порівняння 1, яким було інтрацеребрально інфузовано лише розчинник (H_2O), показало, що наслідком прозапальної дії агрегатів $A\beta_{40}$ було накопичення TNF α , а зменшення концентрації IL-10 завдячує напевно хірургічному втручанню, бо

Таблиця 1 – Характеристика груп експериментальних тварин

Характеристика Група	Вік міс.	Вплив	Локалізація впливу, стереотаксичні координати	Час впливу
Контрольна група, n=10	6	–	–	–
Віковий контроль, n=6	18	Час	загальна	1 рік
Дослідна група 1, n=8	6	$A\beta_{40}$	Неокортекс AP +1 мм; L+1,8 мм; H +1,8 мм	1 міс.
Дослідна група 2, n=6	6	$A\beta_{42}$	Гіпокамп AP +2 мм; L+2 мм; H +3,5 мм	1 міс.
Дослідна група 3, n=6	18	$A\beta_{40}$	Нюхова цибулина AP -6 мм; L+0,5 мм; H +2,5 мм	1 міс.
Група порівняння 1, n=7	6	H_2O	Неокортекс AP +1 мм; L+1,8 мм; H +1,8 мм	1 міс.
Група порівняння 2, n=6	6	H_2O	Гіпокамп AP +2 мм; L+2 мм; H +3,5 мм	1 міс.
Група порівняння 3, n=6	18	H_2O	Нюхова цибулина AP -6 мм; L+0,5 мм; H +2,5 мм	1 міс.

Примітки: $A\beta_{40}$ / $A\beta_{42}$ – агрегати β -амілоїдних пептидів 1-40 або 1-42; H_2O – вода; стереотаксичні координати відповідних відділів головного мозку щурів: AP – дистально, L – латерально, H – у глибину від точки перетину сагітального шва з брегмою (нульова точка).

Таблиця 2 – Вплив неокортикальної дії $A\beta_{40}$ на вміст цитокінів у неокортексі та гіпокампі головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Контрольна група, n = 10	51 $\pm$ 2,5	52,6 $\pm$ 4,2	179,6 $\pm$ 13,0
Дослідна група 1, n = 8	112,2 $\pm$ 3,2 ¹⁾²⁾	67,1 $\pm$ 3,8	38,9 $\pm$ 6,8 ¹⁾
Група порівняння 1, n = 7	74,2 $\pm$ 3,2 ¹⁾	68,0 $\pm$ 3,8	42,0 $\pm$ 6,8 ¹⁾
Гіпокамп			
Контрольна група, n = 10	50,8 $\pm$ 2,1	57,3 $\pm$ 8,3	130,4 $\pm$ 11,0
Дослідна група 1, n = 8	98,1 $\pm$ 2,0 ¹⁾²⁾	97,7 $\pm$ 4,8 ¹⁾²⁾	195,7 $\pm$ 5,7 ¹⁾
Група порівняння 1, n = 7	52,3 $\pm$ 2,0	46,0 $\pm$ 4,8	170,0 $\pm$ 5,7

Примітки: ¹⁾ – $p \leq 0,05$ порівняно до Контролю, ²⁾ – $p \leq 0,05$ при зіставленні з Групою порівняння 1.

виявилось однаковим у Дослідній групі 1 і у відповідній Групі порівняння 1. У гіпокампі щурів Дослідної групи 1 встановили вірогідне зростання рівня усіх досліджених цитокінів: TNF α на 93%, IL-6 на 71% та IL-10 на 50% (**табл. 2**).

І, як і в попередньому випадку, підвищення концентрації антизапального IL-10 спостерігалось і у гіпокампі тварин Групи порівняння 1 (на 30%), тобто не специфічно до впливу $A\beta_{40}$. Отже, виникнувши у неокортексі запальний процес поширюється до гіпокампу і не вщухає протягом місяця завдяки високим рівням прозапального TNF α у неокортексі і гіпокампі, а також амбівалентного IL-6 у гіпокампі головного мозку тварин.

1.2. Гіпокампальна локалізація запального вогнища. Вплив агрегатів $A\beta_{42}$ обумовив істотне збільшення концентрації цитокінів у ділянці безпосереднього контакту – гіпокампі. Концентрація TNF α залишалась підвищеною на 26%, IL-6 – на 27%, а IL-10 – на 95% навіть місяць потому (**табл. 3**). Відлунням цих подій стало лише вірогідне зниження на 16% вмісту IL-10 у неокортексі тварин Дослідної групи 2. Тому маємо узагальнити, що переважним напрямком поширення запалення у головному мозку є від філогенетично молоді структури до більш древньої.

Порівнюючи цитокінову відповідь неокортексту і гіпокампу на пряму прозапальну дію агрегатів β -амілоїдних пептидів звертає на себе увагу більший ступінь їх реактивно-

Таблиця 3 – Ефект гіпокампального вогнища запалення на вміст цитокінів у неокортексі та гіпокампі головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Контрольна група, n = 10	51,0 $\pm$ 2,5	52,6 $\pm$ 4,2	179,6 $\pm$ 13,0
Дослідна група 2, n = 6	46,2 $\pm$ 2,4 ¹⁾	80,8 $\pm$ 7,4 ¹⁾	150,8 $\pm$ 10,6 ¹⁾²⁾
Група порівняння 2, n = 6	40,6 $\pm$ 2,9 ¹⁾	68,5 $\pm$ 5,8	206,4 $\pm$ 24,2
Гіпокамп			
Контрольна група, n = 10	50,8 $\pm$ 2,1	57,3 $\pm$ 8,3	130,4 $\pm$ 11,0
Дослідна група 2, n = 6	63,8 $\pm$ 3,5 ¹⁾²⁾	72,8 $\pm$ 6,8 ¹⁾	254,3 $\pm$ 16,7 ¹⁾²⁾
Група порівняння 2, n = 6	46,8 $\pm$ 1,9	98,3 $\pm$ 6,8 ¹⁾	152,8 $\pm$ 12,9

Примітки: ¹⁾ – $p \leq 0,05$ порівняно з Контролем, ²⁾ – $p \leq 0,05$ при зіставленні з Групою порівняння 2.

сті у неокортексі при зіставленні з показниками гіпокампу (**табл. 2 і 3**).

1.3. Бульбарна локалізація запалення. Бульбарна локалізація вогнища запалення у головному мозку щурів призвела до збільшення на 87% концентрації TNF α , на 82% концентрації IL-6 та зменшення на 26% IL-10 в *Bulbus olfactorius* (**табл. 4**). Це можна пояснити вік-залежними змінами функціонування *Bulbus olfactorius*, а саме послабленням гальмування на рівні вторинних та третинних нюхових коркових центрів, які знаходяться в тому числі і

Таблиця 4 – Бульбарна дія $A\beta_{40}$ і цитокіновий статус неокортексту, гіпокампу і нюхових цибулин головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Віковий контроль, n = 6	56,5 $\pm$ 3,2	51,7 $\pm$ 3,8	181,3 $\pm$ 26,8
Дослідна група 3, n = 6	39,2 $\pm$ 7,0 ¹⁾	25,2 $\pm$ 2,0 ¹⁾	127,2 $\pm$ 22,2 ¹⁾
Група порівняння 3, n = 6	35,1 $\pm$ 6,8 ¹⁾	29,8 $\pm$ 4,2 ¹⁾	146,3 $\pm$ 36,0
Гіпокамп			
Віковий контроль, n = 6	55,2 $\pm$ 2,0	58,1 $\pm$ 4,8	133,8 $\pm$ 5,7
Дослідна група 3, n = 6	40,5 $\pm$ 7,2 ¹⁾	57,3 $\pm$ 4,4	137,9 $\pm$ 7,8 ²⁾
Група порівняння 3, n = 6	51,9 $\pm$ 6,9	51,3 $\pm$ 3,6	113,5 $\pm$ 8,5
Нюхові цибулини			
Віковий контроль, n = 6	50,0 $\pm$ 2,3	54,1 $\pm$ 5,5	59,0 $\pm$ 2,9
Дослідна група 3, n = 6	93,5 $\pm$ 6,2 ¹⁾²⁾	98,7 $\pm$ 8,0 ¹⁾²⁾	43,6 $\pm$ 4,2 ¹⁾²⁾
Група порівняння 3, n = 6	71,8 $\pm$ 5,4	70,3 $\pm$ 6,4	57,4 $\pm$ 3,7

Примітки: ¹⁾ – $p \leq 0,05$ порівняно з Контролем, ²⁾ – $p \leq 0,05$ при зіставленні з Групою порівняння 3.

в гіпокампі. Поширення цитокинової активації до неокортексу або гіпокампу не спостерігали. Навпаки, у неокортексі тварин Дослідної групи 3 було зафіксоване зменшення вмісту усіх вивчаємих цитокінів: TNF α і IL-10 на 30%, IL-6 на 51%, а у їх гіпокампі – лише TNF α на 27%.

Отже, потужна реактивність цитокинової ланки запалення в нюхових цибулинах не мала наслідків у інших досліджених відділах головного мозку. Це можна пояснити топографічною віддаленістю та слабкими взаємозв'язками *Bulbus olfactorius* з фронтальною корою та відсутністю прямих нейрональних зв'язків з гіпокампом [7]. Тому ймовірно, що у поширенні запалення від філогенетично молодих відділів головного мозку до більш древніх, а саме у напрямку неокортексу $\rightarrow$ гіпокампу $\rightarrow$ нюхові цибулини, провідну роль відіграє насамперед активація мікроглії. Наразі, обговорюється специфічність функціонування мікроглії у філогенетично різних відділах головного мозку та її дегенерація у присутності А β -пептидів [4].

2. Вікові передумови запалення у філогенетично різних відділах головного мозку щурів. Вплив вікової складової на цитокинову ланку запалення вивчали у щурів 6 і 18 міс. віку, тобто на рік старіших. Аналіз вікових змін вмісту цитокінів у трьох філогенетично різних відділах головного мозку щурів (неокортексу, гіпокампу і нюхові цибулини) встановив вірогідне збільшення вмісту TNF α на 11% і 9% у неокортексі і гіпокампі, відповідно, та його вірогідне зменшення на 20% в *Bulbus olfactorius* старих тварин (рис.). Цікаво, що в одній з найдревніших частин переднього мозку – нюхових цибулинах, спостерігається вік-залежне зменшення TNF α , порівняно зі становищем у молодших відділах головного мозку – неокортексі та гіпокампі. Однією з причин з'ясованої відмінності між філогенетично старими і молодими відділами головного мозку може бути динаміка їх навантаження в онтогенезі.

А саме, зростаюче з віком перевантаження нейрональних мереж кори і гіпокампу головного мозку може призводити до ендogenous нейrogenного запального процесу. І хоча, як свідчать ре-

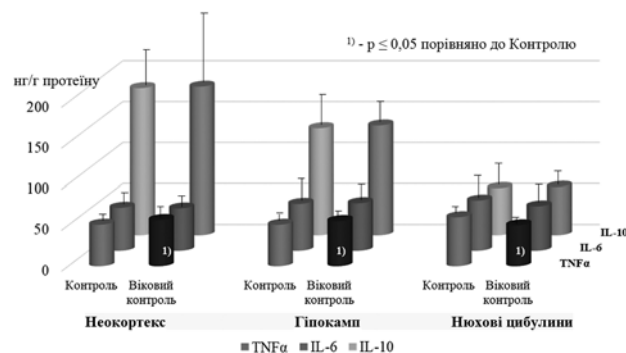


Рис. Вікові передумови цитокинового статусу у філогенетично різних відділах головного мозку щурів

зультати наведені на рисунку 1, неокортекс і гіпокамп забезпечені суттєво більшим, порівняно з нюховими цибулинами, антизапальним потенціалом: IL-10 в цих відділах більше в 2–3 рази, але він не запобігає прозапальним вік-обумовленим тенденціям в них. Тому, ймовірніше за все, високий рівень інтерлейкіну-10 є сигналом напруження цитокинової ланки запалення при так званому «inflammaging» [1]. Показано, що ключовим компонентом феномену старіння як результату неефективної реалізації протизапальної відповіді є процеси дисрегуляції продукції цитокінів [16]. Обговорюється роль неспецифічного запального процесу у вік-обумовленому амілоїдозі ще на безсимптомній стадії нейронної дегенерації [6].

Висновки. Зростаюче з віком перевантаження нейрональних мереж кори і гіпокампу головного мозку може виступати передумовою виникнення неспецифічного хронічного запалення. Незалежно від локалізації вогнища запального процесу (неокортікальна, гіпокампальна або бульбарна) активація цитокинової ланки відбувається безпосередньо у ділянці прямого впливу прозапального чинника та поширюється у напрямку від філогенетично молодших структур головного мозку до більш древніх.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дають змогу застосовувати проти-запальну терапію диференційно з урахуванням специфіки генералізації запального процесу.

References

- Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev. Healthspan*. 2013; 2 (1): 8. PMID: 24472098. PMCID: PMC3922951. Doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
- Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol Concepts*. 2017; 8(1): 37-43. PMID: 28231054. Doi: 10.1515/bmc-2016-00293.
- Bures J, Petran M, Zachar J. *Electrophysiological methods in biological research*. Ed.2 Publishing House, 1960. 515 p.
- Choi J-H, Won M-H. Microglia in the normally aged hippocampus. *Lab Anim Res*. 2011; 27(3): 181-7. PMCID: PMC3188724. Doi: 10.5625/lar.2011.27.3.1813.
- Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener*. 2018; 7: 2. PMCID: PMC5789526. Doi: 10.1186/s40035-018-0107-y3.

6. Ferretti MT, Cuelllo AC. Does a pro-inflammatory process precede Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(2): 164-74. PMID: 21345170. Doi: 10.2174/156720511795255982.
7. Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener.* 2018; 7: 2. PMID: PMC5789526. Doi: 10.1186/s40035-018-0107-y3.
8. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12(10): 383-8. PMID: 1763432.
9. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 388-405. PMID: 25792098. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Jevtic S, Sengar AS, Salter MW, McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Res Rev.* 2017; 40: 84-94. PMID: 28941639. Doi: 10.1016/j.arr.2017.08.005.
11. Karran E, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? *J Neurochem.* 2016; 139(2): 237-52. PMID: 27255958. Doi: 10.1111/jnc.13632.
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265-75. PMID: 14907713.
13. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space, and "wingmen." *Nat neurosci.* 2015; 18(6): 800-6. PMID: 26007213. PMID: PMC4445458. Doi: 10.1038/nn.4018.
14. Norstrom E. Metabolic processing of the amyloid precursor protein – new pieces of the Alzheimer's puzzle. *Discovery Medicine.* 2017; 23(127): 269-76. PMID: 28595039.
15. Roher AE, Kokjohn TA, Clarke SG, Sierks MR, Maarouf CL, Serrano GE, Sabbagh MS, Beach TG. APP/A β structural diversity and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurochem Int.* 2017; 110: 1-13. PMID: 28811267. Doi: 10.1016/j.neuint.2017.08.007.
16. Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Inflammation and Brain Aging. *Vestnik RAMN — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 1: 17-25. [Russian].
17. Spires-Jones TL, Hyman BT. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2014; 82(4): 756-71. PMID: PMC4135182. Doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.004.
18. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature.* 2017; 552: 355-61. PMID: 29293211. Doi: 10.1038/nature25158.
19. Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang Y-J. A systemic view of Alzheimer disease – insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(10): 612-23. PMID: 29027541. Doi: 10.1038/nrneurol.2017.111.

УДК 616.153.96:616.894

СПЕЦИФИКА ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УЧАСТКА ВОЗДЕЙСТВИЯ В-АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ И ВОЗРАСТА

Соколик В. В.

Резюме. Согласно гипотезе амилоидного каскада β -амилоидные пептиды являются главным патогенетическим звеном в развитии амилоидоза при нейродегенеративной патологии. Показано, что отложение β -амилоида и формирование сенильных бляшек сопровождается активацией врожденной иммунной системы. Исследовали распространение провоспалительного эффекта β -амилоидных пептидов в филогенетически различных отделах головного мозга крыс-самцов 6- и 18-мес. возраста ($n = 55$). Очаги воспаления создавали путем введения суспензии агрегатов Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 или 1-42 (15 nM) в неокортекс, гиппокамп или обонятельные луковицы. Животным групп сравнения инфузирвали соответствующий объем растворителя. Контролем служили интактные крысы репрезентативного возраста и пола. Через месяц после создания модели нейровоспаления в супернатантах нервной ткани устанавливали концентрацию цитокинов: фактора некроза опухолей α , интерлейкина-6, интерлейкина-10. Обнаружили, что независимо от локализации (неокортикальная, гиппокампальная или бульбарная) очага воспалительного процесса, обусловленного токсическим воздействием агрегатов β -амилоидных пептидов, активация цитокинового звена воспаления происходила непосредственно в области прямого воздействия провоспалительных фактора и распространялась в направлении от филогенетически молодых структур головного мозга к более древним: неокортекс $\rightarrow$ гиппокамп $\rightarrow$ обонятельные луковицы. Возрастные предпосылки хронического нейровоспаления вероятно связаны с перегрузкой нейрональных сетей неокортекса и гиппокампа.

Ключевые слова: цитокины, неокортекс, гиппокамп, обонятельные луковицы, филогенетический возраст.

UDC 616.153.96:616.894

Peculiarity of Inflammatory Process Generalization in the Rats Brain depending on β -amyloid Peptides Site of Action and Age**Sokolik V. V.**

Abstract. According to the amyloid cascade hypothesis, β -amyloid peptides are the main pathogenetic link in the development of amyloidosis in neurodegenerative pathology. It is shown that the deposition of β -amyloid and the formation of senile plaques accompany the activation of the congenital immune system.

Material and methods. We studied the propagation of the proinflammatory effect of β -amyloid peptides in phylogenetically different brain regions of male rats aged 6- and 18-months of age ($n = 55$). Foci of inflammation were created by administering a suspension of aggregates of Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 or 1-42 (15 nM) into the neocortex, hippocampus, or olfactory bulbs. The animals of the comparison groups were infused with an appropriate volume of the solvent. The controls were intact rats of representative age and sex.

Results and discussion. One month after the creation of the neuronality models, the cytokine concentration: TNF α , IL-6, IL-10 was established in supernatants of the nervous tissue. It was found that irrespective of the localization (neocortical, hippocampal or bulbar) of the inflammatory focus caused by toxic effects of aggregates of β -amyloid peptides, activation of the cytokine link of inflammation occurred directly in the area of direct action of proinflammatory factors and spread from phylogenetically young brain structures to more ancient: neocortex $\rightarrow$ hippocampus $\rightarrow$ olfactory bulbs. The age-related prerequisites for chronic neuroinflammation are probably related to the overload of neuronal neocortical and hippocampal networks.

Conclusions. Growing with age, the overload of the neural networks of the cortex and the hippocampus of the brain may be a prerequisite for the occurrence of non-specific chronic inflammation. Regardless of the location of the focal point of the inflammatory process (neocortical, hippocampal or bulbar), activation of the cytokine link occurs directly in the area of direct influence of the proinflammatory factor and extends in the direction from the phylogenetically younger structures of the brain to the more ancient ones.

Keywords: cytokines, neocortex, hippocampus, olfactory bulbs, phylogenetic age.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.212

УДК 616.155.194+616-006.44

Тимошенко У. В, Мироненко Г. А., Сивкович С. А., Павлюк Р. П.

АУТОИММУННЫЙ ГЕМОЛИЗ У ПАЦИЕНТОВ С В-КЛЕТОЧНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», Киев, Украина

immunogematolog@gmail.com

При исследовании частоты встречаемости иммунных гемолитических осложнений при В-клеточных неходжкинских лимфомах выявлены антиэритроцитарные аутоиммунные антитела у 42,9% пациентов, принимавших полихимиотерапию без ритуксима. Из всего количества пациентов в группе IgG/C3 обнаружены у 28,6%, холодовые агглютинины у 7,1%, кислотные гемолизины у 21,4%, C3d и/или C3c у 14,3%. В группе пациентов, принимавших ритуксим, антитела были у 12,9% обследованных, при этом: IgG у 3,2%, кислотные гемолизины у 6,4%, C3d и/или C3c у 3,2% (среди многих пациентов обнаружены несколько их серологических типов). В группе пациентов, не принимавших терапию вовсе, антитела обнаружены у 16,7 % (IgG – 8,3%, кислотные гемолизины также у 8,3%). Таким образом, в группе пациентов, принимавших терапию без ритуксима, по сравнению с пациентами на ритуксиме или не принимавших лечение, наблюдался более широкий спектр антиэритроцитарных антител, компонентов компонента, в том числе наличие холодовых агглютининов при отсутствии тепловых IgG агглютининов, т.е. выявлена холодная аутоиммунная реакция. У подавляющего большинства пациентов с антителами, принимавших полихимиотерапию без ритуксима, имелись лабораторные признаки вне- или внутрисосудистого гемолиза и снижение уровня гемоглобина крови; признаки аутоиммунного гемолитического процесса обнаружены практически у половины всех обследованных больных этой группы. У не принимавших лечение и принимавших ритуксим обнаружены признаки только внесосудистого гемолиза.

Ключевые слова: антиэритроцитарные аутоиммунные антитела, гаптоглобин, свободный гемоглобин, непрямо́й билирубин.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование являлось фрагментом научно-исследовательской работы, выполненной в ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» «Изучить механизмы им-

мунного гемолиза при заболеваниях различного генеза», № гос. регистрации 0113U000461.

Введение. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) осложняет течение от 3 до 6% неходжкинских лимфом [13]. В то же время В-клеточные лимфомы в 39% случаев являются причиной вторичной АИГА [19]. Ассоциация между лимфопролиферативными заболеваниями и аутореактивностью некоторыми авторами объясняется хронической иммунной стимуляцией в результате аутоиммунизации [3, 17].

АИГА может развиваться как вследствие самого онкологического процесса [12], так и являться осложнением медикаментозной терапии [7, 10, 11], в том числе химиотерапии [14]. Развитие АИГА, индуцированной флударабином, зафиксировано почти у 20% пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) [9]. Другими исследователями сообщается о 5,8% случаев развития гемолитической анемии у пациентов с ХЛЛ при приеме флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (FCR), но у 82,4% этих пациентов прямой антиглобулиновый тест (DAT) был отрицателен, то есть на фоне циклофосфида и ритуксимаба тяжесть индуцированной флударабином АИГА снижается. Однако авторы предположили, что FCR может лишь маскировать DAT, приводя к DAT-отрицательной АИГА [6].

В течение последних 40–50 лет существенно увеличилось количество медикаментов с доказанной способностью индуцировать АИГА. Так, начиная с 1967 года в данный список входили 13 препаратов, а в 2007 году зарегистрировано уже 125 препаратов. Некоторые медикаментозные препараты могут стимулировать выработку антиэритроцитарных антител с последующим развитием гемолитической анемии (тяжелым внутрисосудистым гемолизом, снижением гемоглобина крови), или без таковой [9]. Механизм развития таких иммунных реакций до сих пор недостаточно изучен.

В случае медикаментозно индуцированной иммунной гемолитической анемии частота встречаемости тепловых аутоантител может достигать

от 30 до 81% [11, 16], холодовые же антитела наблюдаются крайне редко (0,2–1%) [18], по другим данным – до 4,8% [12]. Из серологических вариантов антиэритроцитарных аутоантител при неходжкинских лимфомах чаще наблюдаются IgG (31%), на IgM приходится 25% [16], встречается и комбинация IgG/C3. Некоторые исследователи приводят частоту встречаемости комбинации IgG/C3 при лимфомах 78%, C3d – 9%, IgA не обнаруживают [19].

Установлено, что развитие АИГА у больных неходжкинскими лимфомами ухудшает общую и медианную выживаемость [16]. Особенно тяжело поддаются терапии пациенты с холодовой формой АИГА [12].

При АИГА, когда увеличивается скорость лизиса эритроцитов, а утилизация свободного гемоглобина из крови недостаточна, повышенный уровень выделяемого из разрушенных эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе свободного гемоглобина (fHb) и гема способствует гибели клеток посредством механизма перекисного окисления липидов [4, 14].

Гемолиз при В-клеточных неходжкинских лимфомах (В-НХЛ) имеет важное клиническое значение, поскольку гем способен напрямую связываться с первичным звеном классического пути активации комплемента, субкомпонентом C1q, являясь его ингибитором. Гем препятствует связыванию C1q с IgG, что в итоге значительно снижает активацию комплемента по классическому пути [15]. При лечении В-НХЛ ритуксимом (гуманизированные моноклональные антитела IgG анти-CD20, одним из цитолитических механизмов действия которых является запуск классического пути активации комплемента [12]) гемолиз может влиять на эффективность терапии. Таким образом, своевременная диагностика гемолитических осложнений при В-НХЛ и их устранение, будет способствовать повышению эффективности терапии.

Цель исследования. Установить частоту встречаемости аутоиммунных антиэритроцитарных антител и лабораторных признаков гемолиза у больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами в зависимости от стадии заболевания и режима терапии.

Материалы и методы исследований. В исследовании приняли участие пациенты, обращавшиеся за консультацией в Киевский городской гематологический центр, в отделение цитогенетической диагностики и лечения онкогематологических заболеваний, а также в отделение трансфузиологии и интенсивной терапии и отделение иммуногематологии, которые находятся на базе ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины». От пациентов было получено информи-

рованное согласие на участие в научных исследованиях.

Обследовано 57 больных В-НХЛ в возрасте 22–79 лет. В исследовании приняли участие 38 пациентов с индолентными лимфомами (мелкоклеточная фолликулярная, MALT, лимфома из клеток маргинальной зоны) и 19 пациентов с агрессивными (крупноклеточная диффузная). Среди пациентов с агрессивными лимфомами у 13 человек диагностирована I стадия заболевания, у 6 – II, у 8 – III, у 11 – IV. Среди пациентов с индолентными лимфомами – 3 с I стадией заболевания, 5 – с II, 4 – с III и 7 – с IV.

Все пациенты были распределены на 3 группы: группа I – первичные пациенты, не получавшие ранее специфического лечения;

группа II – пациенты, получавшие терапию по схемам CHOP, CHOE, COP, FC;

группа III – пациенты, прошедшие от 1 до 9 курсов лечения по режимам R-CHOP, R-CHOE, R-COP, R-FC (т.е. с включением в терапию ритуксима – моноклонального анти-CD20 антитела).

По уровню гемоглобина крови у пациентов выделяли три степени тяжести анемии: легкая (уровень гемоглобина не ниже 90 г/л), средней тяжести (90–70 г/л), тяжелая (уровень гемоглобина ниже 70 г/л).

Определение и идентификацию аутоиммунных тепловых и холодовых антиэритроцитарных антител производили в сыворотке венозной крови микрометодом в гелевом тесте BioRad (США) согласно оригинальной методике с помощью ID-Card Liss/Coombs (IgG+C3d) (для определения тепловых аутоагглютининов), ID-Card NaCl, enzyme test and cold agglutinins (для определения холодовых аутоагглютининов), ID-Card DC-Screening I (для идентификации классов IgG, IgA, IgM и субкомпонентов комплемента C3c и C3d).

Холодовые и тепловые кислотные гемолизины определяли по методу Дыгина В. П. в модификации Тимошенко У. В. и Мироненко Г. А. [2]. Сыворотку крови и эритроциты исследуемых лиц вносили в разных комбинациях в микропробирки с вытянутым конусным дном. После добавления донорского комплемента и 1/3 N соляной кислоты соответствующие пробирки подвергали инкубации. Для определения тепловых гемолизин образцы инкубировали при 37 °C 1 час; для холодовых – по 30 мин поочередно при 4 °C и 18–22 °C. По истечении времени инкубации пробирки подвергали центрифугированию 10 мин при 1000 об/мин и оценивали результат по наличию или отсутствию продуктов гемолиза в надосадочной среде.

Уровень гаптоглобина (Hp) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом

с помощью набора реагентов DIALAB (Австрия) согласно оригинальной инструкции. Сыворотку крови разводили 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:10. К 20 мкл этой смеси добавляли 900 мкл буфера PEG6 (из оригинального набора) и измеряли оптическую плотность смеси (A1) при длине волны 340 нм. После чего сюда же вносили 50 мкл реагента антител из набора, смесь перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 5 мин. Вновь измеряли оптическую плотность (A2) в том же режиме. Далее вычисляли $\Delta A = A2 - A1$ и определяли уровень Hb в мг/мл по референтной кривой. Для построения калибровочной кривой использовали калибратор протеиновый высокий DIALAB (Австрия), рекомендованный производителем набора реагентов для определения гемоглобина. С калибратором и 0,9% раствором NaCl делали ряд разведений: 1:16, 1:20, 1:40, 1:80, 1:140. В качестве нулевой точки взят 0,9% раствор NaCl. Подготовку образцов, измерение и вычисление каждого из разведений производили аналогично описанной процедуре для сыворотки. Строили калибровочный график, обозначая на осях X и Y значения ΔA и вычисленных в разведениях протеинового калибратора показателей Hb в мг/мл соответственно. Нормальные показатели содержания Hb в сыворотке крови человека следующие: в возрасте 0,5–16 лет – 25–138 мг/дл, 16–60 лет – 18–200 мг/дл, старше 60 лет – 35–175 мг/дл [8, 20].

Уровень свободного гемоглобина (fHb) в плазме крови определяли гемиглобинцианидным методом. Методика определения гармонизирована на заседании ученого совета ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», протокол № 9 от 25 ноября 2003 г. Готовили реактивы: трансформирующий раствор и фосфатный буфер pH 7,4. Для приготовления трансформирующего раствора использовали коммерческие наборы для определения гемоглобина гемиглобинцианидным методом. К 1 мл плазмы крови добавляли 2 мл фосфатного буфера, смесь центрифугировали при 4000 об/мин на протяжении 15 мин, 2 мл получившейся надосадочной жидкости вносили в пробирку с 5 мл трансформирующего раствора. Измеряли оптическую плотность смеси (E1) при длине волны 540 нм и оптическом пути 10 мм против дистиллированной воды. Также измеряли оптическую плотность готового раствора гемоглобина, входящего в состав коммерческого набора. Концентрацию fHb плазмы крови определяли по формуле:

$$Hb = 1,6 \left[\left(\frac{E1}{E2} \times 150 \times 3,0 \right) : 71,7 \right] - 0,6,$$

где E1 – оптическая плотность fHb плазмы крови; E2 – оптическая плотность стандартного раствора

гемоглобина из набора; 150 – концентрация гемоглобина в стандартном растворе; 3,0 – разведение плазмы; 71,7 – коэффициент поправки между разведением плазмы и цельной крови; 0,6 и 1,6 – коэффициенты поправки к стандартному бензидиновому методу.

Референтные значения содержания fHb в плазме крови, определенные данным методом, находятся в пределах 0,00–0,07 г/л [1].

Показатели содержания в крови гемоглобина и непрямой фракции билирубина взяты нами из архивных документов истории болезни обследуемых пациентов.

В группах наблюдения нами вычислена частота встречаемости (в процентах) разных серологических типов антител у пациентов с В-НХЛ на разных стадиях заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение.

Частота и серологические подтипы аутоиммунных антиэритроцитарных антител. При исследовании большинство пациентов с аутоиммунными антиэритроцитарными антителами относились к группе II наблюдения, в группах I и III их количество было приблизительно одинаковым (табл. 1).

Таблица 1 – Частота антител и их распределение в зависимости от стадии заболевания среди пациентов с В-НХЛ разных групп наблюдения

Группы наблюдения	Количество больных с антителами						С признаками анемии, абс.
	Абс.	%	По стадиям заболевания, абс.				
			I	II	III	IV	
Группа I, n = 12	2	16,7	2	0	0	0	0
Группа II, n = 14	6	42,9	0	2	4	0	4
Группа III, n = 31	4	12,9	2	1	1	0	1

В группе II у большинства больных диагностирована III стадия заболевания, в группах I и III – большинство обследованных находилось на I стадии. Среди больных с антителами не выявлено ни одного с IV стадией заболевания. Таким образом, в группе пациентов, получавших химиотерапию, оказалось больше всего лиц не только с аутоиммунными антиэритроцитарными антителами, но и с тяжелой стадией течения заболевания. Применение ритуксима препятствовало как прогрессированию заболевания, так и аутоиммунным осложнениям.

В группах наблюдения мы проанализировали серологическую характеристику выявленных антител (табл. 2).

Таблица 2 – Серологическая характеристика антител у пациентов с В-НХЛ разных групп наблюдения

Группы наблюдения	Серологическая характеристика антител						СЗ*, %
	Тепловые агглютинины, %			Холодовые агглютинины, %	Кислотные гемолизины, %		
	IgM	IgG	IgG/C3		Тепловые	Холодовые	
Группа I, n = 12	0	8,3	0	0	8,3	0	0
Группа II, n = 14	0	0	28,6	7,1	14,3	7,1	14,3
Группа III, n = 31	0	3,2	0	0	3,2	3,2	3,2

Примечание: * – имеется ввиду остаточные субкомпоненты С3d и/или С3с.

Наибольшее серологическое разнообразие антител наблюдалось у больных, находившихся на химиотерапии без применения ритуксима (группа II). У пациентов этой группы частота встречаемости выявленных видов антител и СЗ была больше, чем в остальных группах, а также только у данной категории больных выявлены комбинация IgG/C3 и холодовые агглютинины. Известно, что наличие на эритроцитах субкомпонентов СЗ компонента комплемента часто свидетельствует об аутоиммунной реакции, обусловленной холодовыми антителами [19]. В нашем случае были выявлены как изолированно СЗ, так и холодовые агглютинины и гемолизины, а также комбинация IgG/C3, которая указывает на наличие одновременно тепловой и холодовой аутоиммунных реакций, что, конечно же, усугубляет аутоиммунный процесс. АИГА, обусловленная холодовыми антиэритроцитарными антителами, у больных неходжкинскими лимфомами протекает особенно злокачественно и хуже поддается лечению [13, 16, 18]. К тому же, холодовые агглютинины (которые преимущественно относятся к IgM [21]) встречались только у пациентов группы II. Нами ни в одной из групп исследования не были выявлены тепловые агглютинины класса IgM. Также, в группе II, в отличие от остальных групп наблюдения, не выявлены тепловые агглютинины IgG, что может свидетельствовать об отсутствии тепловой аутоиммунной монореакции, а лишь в комбинации с холодовой.

В отличие от группы II, у пациентов групп I и III не встречались холодовые агглютинины и IgG/C3, но выявлялись тепловые агглютинины IgG. В группе I не встречались кислотные холодовые гемолизины, в группе III они были выявлены в два раза меньшем количестве, чем в группе II. Выявление в III группе IgG тепловых агглютининов в три раза меньшем количестве, чем у первичных пациентов (группа I), может свидетельствовать о снижении тяжести аутоиммунного синдрома под воздействием ритуксима.

Характерной особенностью пациентов группы I было отсутствие СЗ и холодовых антител любой категории, и наличие только тепловых антител – как гемолизинов, так и агглютининов. Этот факт и

присутствие в этой группе пациентов с выявленными антителами на I стадии заболевания (табл. 1) могут указывать на то, что онкологический и аутоиммунный процессы у данных больных не достигли глубокой степени прогрессии. У пациентов группы III выявлялись тепловые и холодовые гемолизины и СЗ, однако, в гораздо меньшем количестве, чем в группах II и I. Таким образом, применение химиотерапии без ритуксима, в отличие от режима с применением ритуксима, не только не способствовало ликвидации аутоиммунной антиэритроцитарной реакции, но и усугубляло развитие основного заболевания.

Лабораторные признаки гемолиза. У пациентов всех групп наблюдения выявлены следующие лабораторные признаки гемолиза: повышение уровней свободного гемоглобина и непрямой фракции билирубина (НБ), а также снижение уровня гаптоглобина, которые оценивались по факту их наличия или отсутствия. Повышенный уровень fHb и сниженный Нр являются маркерами внутрисосудистого гемолиза, а повышенный уровень НБ – внесосудистого. Однако, в некоторых случаях может наблюдаться снижение Нр и при внесосудистом иммунном разрушении эритроцитов, что обусловлено «вырыванием» измененных и деформированных эритроцитов из ретикулоэндотелиального зазора, попаданием их в кровоток и дальнейшим разрушением клеток уже в кровеносном русле [5]. Гаптоглобин – весьма чувствительный показатель, который длительное время остается сниженным, даже после выздоровления и нормализации уровня гемоглобина. Следует учитывать, что Нр также может снижаться в условиях, отличных от гемолиза, например, при нарушении функции печени, недоедании, врожденной гипогамтоглобинемии. В то же время, являясь белком острой фазы, Нр повышается у курильщиков, при нефротическом синдроме и при воспалительных заболеваниях [5]. Эти особенности нужно принимать во внимание при анализе гемолитического состояния пациентов.

Среди 12 пациентов группы I антитела выявлены только у двух лиц. У одного пациента с тепловыми агглютинами IgG был обнаружен повышенный

уровень fHb. У другого пацієнта (с тепловими кислотними гемолизидами) ні одного із вище перелічених лабораторних ознак гемолізу не спостерігалося. У обох пацієнтів ознак анемії не виявлено (т.е. рівень гемоглобіна знаходився в нормі). Серед 10 пацієнтів без антител тільки у одного була виявлена анемія легкої ступені.

Із 14 пацієнтів групи II у 6, що становить майже 50%, виявлені аутоімунні антиеритроцитарні антитіла і/або залишкові субкомпоненти комплексу. У 5 із них присутствовали те або інші лабораторні ознаки гемолізу. Всі три ознаки – підвищений НБ і fHb, знижений Нр – виявлені у одного пацієнта, відповідно, має місце як вне-, так і внутрисудинний гемолиз. Але рівень гемоглобіна у даної особи знаходився в межах норми, а із антител виявлені тільки теплові кислотні гемолизи. У цього пацієнта діагностована III стадія захворювання.

Тільки підвищення НБ, а також анемія легкої ступені виявлені у двох пацієнтів, що вказує на внесудинний гемолиз. У першого із них виявлено комплекс IgG/C3 (пацієнт з III стадією захворювання), у другого – субкомпонент C3d (пацієнт з II стадією).

Підвищення рівня fHb (маркер внутрисудинного гемолізу) зафіксовано у одного пацієнта на II стадії, з анемією легкої ступені і з IgG/C3.

Ще у одного пацієнта групи II із лабораторних ознак внутрисудинного гемолізу виявлено підвищений рівень fHb. Однак, рівень Нр також був підвищений. Оскільки Нр є білком гострої фази і підвищується при різних запальних станах, можливо, у даної особи мало місце супутнє запальне захворювання, про яке нам на момент дослідження не було відомо. У пацієнта діагностована III стадія захворювання і виявлені холодні та теплові кислотні гемолизи, гемоглобін знаходився в нормі.

Із всієї групи хворих В-НХЛ, знайдених на поліхіміотерапії, у яких виявлені антиеритроцитарні аутоантитіла, тільки у одного пацієнта не виявлено лабораторних ознак вне- або внутрисудинного гемолізу, однак був знижений рівень гемоглобіна (анемія важкої ступені). Пацієнт знаходився на III стадії і мав IgG/C3.

Серед 14 пацієнтів II групи поєднання анемічного синдрому з лабораторними ознаками імунного гемолізу виявлено у 4 (36%) хворих: у 3-х з легкою ступенню анемії, у 1-го – середньої. Ізольований анемічний синдром без лабораторних ознак імунного гемолізу зустрічався у 5 спостережуваних (29%), у решти не виявлено

жодних-будь-яких ознак анемії або гемолізу. Таким чином, при виявленні анемії у осіб з В-НХЛ необхідно подальше дослідження пацієнта на наявність імунного гемолізу: біохімічних маркерів вне- і внутрисудинного гемолізу, аутоімунних антител всіх серологічних підтипів – теплових і холодних агглюїнів, теплових і холодних кислотних гемолизинів. Виявлення імунного характеру анемії дозволить лікарю вибрати найбільш патогенетично обумовлену адекватну терапію.

У групі спостереження III ні у одного пацієнта з антиеритроцитарними антитілами не виявлено комплекс із всіх трьох вищеперелічених лабораторних ознак гемолізу. У одного із них (с C3d) їх не було взагалі, у другого, з тепловими кислотними гемолизидами, спостерігалося підвищення fHb і зниження рівня Нр. Ще у одного пацієнта із цієї групи, з холодними кислотними гемолизидами, виявлено підвищення рівня fHb, а у пацієнта з тепловими IgG агглюїнінами – зниження Нр. Анемія легкої ступені без ознак імунного гемолізу була виявлена у 4 із 31 спостережуваного (12,9%), імунний характер анемії виявлявся тільки у одного пацієнта.

Взагалом, серед 6 пацієнтів з антитілами із групи II у 4 був знижений рівень гемоглобіна (нижче 110 г/л) і діагностована анемія: у 3 пацієнтів легкої ступені, у 1-ї – важкої. Із цих 4 пацієнтів двоє мали комбінацію IgG/C3, один – холодні агглюїни і C3d, і ще один – тільки C3d (табл. 1). Серед 4 пацієнтів з антитілами групи III тільки у одного (виявлено C3d) була анемія легкої ступені тяжкості, і саме у нього не виявлені ознаки вне- або внутрисудинного гемолізу. В I групі спостереження ні у одного пацієнта з аутоімунними антиеритроцитарними антитілами не зафіксовано зниження гемоглобіна нижче 110 г/л. Можливо, причиною є те, що це – первинні пацієнти, звернувшись за допомогою на ранній стадії розвитку захворювання, у яких процес ще не ускладнювався гемолітичним компонентом.

Оскільки виявлення тільки субкомпонентів комплексу комплементу C3 в прямому тесті Кумбса може свідчити про наявність раніше холодних агглюїнів, але не виявлених в даний момент по будь-яким-будь-яким причинам [19], є підстави вважати, що холодова аутоімунна реакція, яка має більш агресивне перебіг порівняно з тепловою, характерна для хворих В-НХЛ, які проходять поліхіміотерапію без ритуксима. Агресивність перебігу аутоімунного процесу в даному випадку підтверджується також тим, що переважна більшість

пациентов с антителами имеют лабораторные признаки вне- или внутрисосудистого гемолиза и анемию. Кроме того, те или иные признаки аутоиммунного гемолитического процесса обнаружены практически у половины всех обследованных больных группы. У двоих пациентов – внутрисосудистый гемолиз, еще у двоих – внесосудистый, у одного – комбинированный вариант, у одного пациента признаков гемолиза не обнаружено.

У пациентов I и III групп исследования обнаружены признаки только внесосудистого гемолиза.

Выводы

1. Введение в терапию ритуксима снижало частоту возникновения аутоиммунных гемолитических осложнений.
2. Возникновение анемического синдрома у больных В-НХЛ в большинстве случаев было обусловлено прогрессированием аутоиммунного гемолитического процесса. У таких больных следует производить поиск биохимических маркеров вне- и внутрисосудистого гемолиза, всех серологических подтипов аутоиммунных антител – тепловых и холодowych агглютининов, тепловых и холодowych кислотных гемолизиннов.
3. Холодовые агглютинины, вызывающие наиболее злокачественную АИГА, в нашем исследовании встречались только у пациентов, принимающих полихимиотерапию без использования ритуксима.
4. Из всех групп наблюдения в группе пациентов, получавших химиотерапию без ритуксима, наблюдалось больше всего лиц с аутоиммунными антиэритроцитарными антителами и с III стадии

ей течения заболевания. В группе пациентов без терапии и в группе принимавших ритуксим большинство находились на I стадии. Таким образом, применение ритуксима препятствовало прогрессированию заболевания.

5. В группе пациентов, принимавших полихимиотерапию с ритуксимом и в группе первичных пациентов, не принимавших ранее специфической терапии, обнаружены признаки только внесосудистого гемолиза. У пациентов, принимавших химиотерапию с ритуксимом, обнаружены признаки вне- и внутрисосудистого гемолиза.
6. При обнаружении аутоиммунных антиэритроцитарных антител у пациентов с В-НХЛ необходимо дальнейшее тщательное обследование с целью уточнения активности гемолитического процесса для проведения коррекции терапии.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем мы планируем исследование активности и типа гемолитического процесса у пациентов с В-НХЛ на фоне различных режимов терапии (включая схему R-B). При наличии тепловых агглютининов класса IgG мы будем идентифицировать их подкласс (IgG1, IgG3) и плотность на эритроцитах; в случае выявления холодowych агглютининов – определять температурный оптимум их действия и титр. Такая скрупулезная лабораторная диагностика антиэритроцитарных антител позволит оценить риск гемолитических осложнений и проводить прицельную, патогенетически обоснованную терапию, направленную на своевременную коррекцию лечения и профилактику гемолитических осложнений при В-НХЛ.

References

1. Anoshina MY, Goryainova NV, Tretyak NM, Basova OV. Funktsional'nii stan gemoglobinu u hvorih na gostru miyeloidnu leukemiyu. In: Tretyak NM editor. *Proceedings of the Malignant diseases of the blood and lymphoid tissue system: achievements and prospects*. 2013 Oct 10-11; Kyiv. Kyiv UA: TOV "Zirka"; 2013. p. 22-3. [Ukrainian].
2. Patent 99298 Ukraine. Sposib viznachennya monofaznih avtoimunnih kislotnih teplovih ta holodovih gemolizinin mikrometodom / Pavliuk RP, Timoshenko UV, Mironenko GA, Lavrovs'ka LN. (UA); заявник i vlasnik patentu State institution "Institute of haematology and transfusiology NAMS Ukraine", patentovlasnyk. opubl 25.05.2015. Byul № 7. [Ukrainian].
3. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jan [cited 2017 Jul 07]; 125: 398-405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692814>. DOI: 10.1002/ijc.24287.
4. Balla G, Lakatos L, Balla J. Effects of free hemoglobin in human pathologies. *ECNE*. 2017 Apr 06; 5 (5): 181-3.
5. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease Markers* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Jul 06]; 2015: 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/635670>.
6. Borthacur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors. *Br J Haematol*. 2007 Mar 2; 136: 800-5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06513.x.
7. Brig RS Sarkar, Col J Philip, Surg Cdr RS Mallhi, Neelesh J. Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive). *MJAFI*. 2012 Aug 4; 69: 190-2. DOI: 10.1016/j.mjafi.2012.04.017.
8. Dati F, Lammers M, Adam A, Sondag D, Stienen L. Referenzwerte für 18 Plasmaproteine am Behring-Nephelometer-System. *Lab Med*. 1989; 13: 87-90. DOI: <https://doi.org/10.1515/labm.1989.13.3.87>.
9. Garraty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology*. 2009 Jan 1; 2009 (1): 73-9. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.73.

10. Haddad H, Mohammad F, Dai Q. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: A case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014 Jan 11; 7 (4): 162-4. DOI: 10.1016/j.hemonc.2014.04.001.
11. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia – a new paradigm. *Transfusion.* 2007 Mar 2; 47 (4): 697-702. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01173.x.
12. Khosroshahi BN, Jafari M, Vazini H, Ahmadi A, Shams K, Kholoujini M. Cold autoimmune hemolytic anemia due to high-grade non Hodgkin's B-cell lymphoma with weak response to rituximab and chemotherapy regimens. *IJHOSCR.* 2015 Jul 1; 9 (3): 157-60. PMID: 26261701.
13. Longinotti M, Fozza C. Use of Rituximab in autoimmune hemolytic anemia associated with non-Hodgkin lymphomas. *Advances in Hematology* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Jul 07]; 2011: 1-4. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/960137>.
14. Rifkind JM, Mohanty JG, Nagababu E. The pathophysiology of extracellular hemoglobin associated with enhanced oxidative reactions. *Front Physiol.* 2015 Jan 14; 5 (500): 1-7. DOI: 10.3389/fphys.2014.00500.
15. Roumenina L, Radanova M, Atanasov BP, Popov KT, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S, et al. Heme interacts with C1q and inhibits the classical complement pathway. *JBC.* 2011 Mar 1; 286 (18): 16459-69. DOI: 10.1074/jbc.M110.206136.
16. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: Characteristics and significance. *Annals of Oncology.* 2000 Dec; 11: 1571-7. PMID: 11205465. <https://doi.org/10.1023/A:1008319532359>.
17. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooler analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008 Jan 25; 111 (8): 4029-38. DOI: <https://doi.org/10.14740/jh303w>.
18. Song J, Dormosh M, Ayres J, Swami V. A case of diffuse large B cell Lymphoma presenting as cold agglutinin disease. *The internet Journal of Hematology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jul 07]; 9 (1): 1-5. Available from: <http://ispub.com/IJHE/9/1/144>.
19. Sudulagunta SR, Kumbhat M, Sodalagunta MB, Nataraju AS, Bangalore Raja SK, Thejaswi KC, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: clinical profile and management. *J Hematol.* 2017 Nov 04; 6 (1): 12-20. <https://doi.org/10.14740/jh303w>.
20. Tietz NW, Pruden EL, McPherson RA, Fuhrman SA. *Clinical guide to laboratory tests.* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1983. 695 p.
21. Yamashita T, Ishida M, Moro H, Yumoto H, Uchibayashi S, Yoshii M, et al. Primary bone marrow diffuse large B-cell lymphoma accompanying cold agglutinin disease: A case report with review of the literature. *Oncology letters.* 2013 Nov 21; 7: 79-81. DOI: 10.3892/ol.2013.1695.

УДК 616.155.194+616-006.44

АУТОІМУННИЙ ГЕМОЛІЗ У ПАЦІЄНТІВ З В-КЛІТИННИМИ НЕГОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ

**Тимошенко У. В., Мироненко Г. А.,
Сівкович С. О., Павлюк Р. П.**

Резюме. Нами здійснене дослідження частоти імунних гемолітичних ускладнень у пацієнтів з В-клітинними неходжкінськими лімфомами. Антиеритроцитарні аутоімунні антитіла виявлені у 42,9% пацієнтів, що приймали поліхіміотерапію без ритуксиму. З усієї кількості пацієнтів групи IgG / C3 виявлені у 28,6%, холодові аглютиніни – у 7,1%, кислотні гемолізینی – у 21,4%, C3d і / або C3c – у 14,3%. У групі пацієнтів, які приймали ритуксим, антитіла зустрічалися у 12,9%: IgG – у 3,2%, кислотні гемолізینی – у 6,4%, C3d і / або C3c – у 3,2% (у багатьох пацієнтів виявлено декілька серологічних типів). У групі пацієнтів, які не приймали жодної специфічної терапії, антитіла діагностовані у 16,7% (IgG – 8,3%, кислотні гемолізینی також у 8,3%). Таким чином, у групі пацієнтів, що приймали терапію без ритуксиму, у порівнянні з пацієнтами на ритуксимі або такими, що не лікувалися, спостерігалися ширший спектр антиеритроцитарних антитіл, компонентів комплементу, наявність холодкових аглютининів, відсутність теплових IgG аглютининів, тобто виявлена холодова аутоімунна реакція. У переважної більшості пацієнтів з антитілами, які отримували поліхіміотерапію без ритуксиму, були лабораторні ознаки поза- або внутрішньосудинного гемолізу і зниження рівня гемоглобіну крові; ознаки аутоімунного гемолітичного процесу виявлені у майже половини всіх обстежених. У пацієнтів, які не лікувалися і тих, які приймали ритуксим, виявлені ознаки лише позасудинного гемолізу.

Ключові слова: антиеритроцитарні аутоімунні антитіла, гаптоглобін, вільний гемоглобін, непрямий білірубін.

UDC 616.155.194+616-006.44

AUTOIMMUNE HEMOLYSIS IN THE PATIENTS WITH B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMAS

*Tymoshenko U. V., Myronenko G. A.,
Sivkovych S. O., Pavlyuk R. P.*

Abstract. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) can complicate B-cell non-Hodgkin's lymphomas. It can develop as a consequence of the oncological process and may be a complication of drug therapy. Hemolysis is able to inhibit the C1q component of complement and affect the effectiveness of rituxim therapy.

The purpose of the study was to determine the frequency of autoimmune anti-erythrocyte antibodies and laboratory signs of hemolysis (levels of free hemoglobin, haptoglobin and indirect bilirubin) in patients with B-NHL, depending on the stage of the disease and the regimen of therapy.

Materials and methods. 57 patients with B-NHL were divided into 3 groups. The group I included those who did not receive specific therapy, group II – who received CHOP, CHOEP, COP or FC, group III – R-CHOP, R-CHOEP, R-COP, R-FC. Anti-erythrocyte autoimmune antibodies, levels of free hemoglobin (fHb), haptoglobin (Hp), indirect bilirubin were tested in patients' venous blood. Elevated level of fHb and reduced of Hp are markers of intravascular hemolysis, and elevated levels of indirect bilirubin is marker of extravascular one.

Results and discussion. Antibodies were detected in 42.9% of patients of group II. IgG / C3 were detected in 28,6% of ones, cold agglutinin – 7,1%, acidic haemolysins – 21.4%, C3d and / or C3c – 14.3%. Antibodies were found in 12.9% of the patients of group III: IgG – 3,2%, acid haemolysins – 6,4%, C3d and / or C3c – 3,2% (many patients showed several serological types). In I group antibodies were detected in 16,7% (IgG – 8,3%, acid haemolysins also in 8,3%). Laboratory signs of intra- and extravascular hemolysis and decreased hemoglobin levels were found in the vast majority of patients of group II. Patients of group I and group III had signs of extravascular hemolysis. The majority of patients with autoimmune anti-erythrocyte antibodies and with stage III of the disease were in the group II. The majority of patients with stage I were in groups I and III.

Conclusions. Rituxim therapy reduced the frequency of autoimmune hemolytic complications. No signs of extravascular hemolysis were found in patients taking rituxim. Rituxim prevented the progression of the disease.

Keywords: anti-erythrocyte autoimmune antibodies, haptoglobin, free hemoglobin, indirect bilirubin.

Стаття надійшла 25.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs03.04.220

УДК 575.17:575.174.015.3:575.176

Федота О. М.¹, Садовниченко Ю. О.^{1, 2}, Лисак М. П.³,
Федота Н. М.³, Рощенюк Л. В.⁴

ГЕНЕТИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЬКОГО ТА СІЛЬСЬКОГО ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ НА ПРИКЛАДІ ЗМІЙВСЬКОГО РАЙОНУ

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

³КЗОЗ «Зміївська центральна районна лікарня», Зміїв, Україна

⁴Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1, Харків, Україна

sadovnychenko@gmail.com

Представлено результати аналізу генетичної патології у Зміївському районі Харківської області – загальна обтяженість дитячого населення району моногенними і хромосомними захворюваннями склала 0,37%. Визначено спектр та поширеність моногенних хвороб. Виявлено 17 нозологічних форм з різними типами успадкування, зокрема, нейросенсорну втрату слуху (1:797), гіпофізарний нанизм (1:2989), пароксизмальну міоплегію (1:5979) та гемофілію А (1:6194). Хромосомні порушення були представлені синдромом Дауна (1:1495). Отримані результати співставні з поширеністю генетичної патології у інших регіонах України та Європи.

Ключові слова: генетична патологія, поширеність, моногенні захворювання, хромосомні порушення, Харківська область.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи ХНУ імені В. Н. Каразіна «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин», № держ. реєстрації 0116U005341.

Вступ. Кожного року описують нові нозологічні форми спадкових хвороб, їх загальна кількість вже перевищує 5000 [35]. Більшість з них є відносно рідкісними, проте загальна обтяженість населення генетичною патологією може сягати 3–7% [20].

Спектр спадкової патології, різноманітність мутацій, що її спричинили, а також їх поширеність значно варіюють у різних країнах та етносах. У зв'язку з цим вивчення генетичних характеристик населення різних регіонів є важливим етапом досліджень у генетиці людини, який дозволяє оцінити фактори популяційної динаміки, такі як показники мутаційного та міграційного процесів, структури шлюбів [33].

У 90-х роках минулого сторіччя генетико-демографічні процеси було досліджено в українських популяціях, зокрема, харківській, донецькій, луганській, хмельницькій та кримській [4–9]. Їх було продовжено з 2008 року серед населення Харківської області та проаналізовано разом зі спектром генетичної патології [15]. У різних регіонах країни колективами авторів вивчалися частоти генотипів, що зумовлюють хвороби різних систем, фенотипові асоціації мутацій з репродукційними порушеннями, нервово-м'язовими патологіями, лізосомними хворобами накопичення, муковісцидозом, а також поширеність цих захворювань [28, 29, 34, 36, 44]. Однак таких масштабних проектів на національному рівні протягом тривалого часу, як у Канаді, Фінляндії та інших країнах [10, 37], в Україні не реалізовано.

Метою даного дослідження був аналіз обтяженості генетичною патологією дитячого населення Зміївського району Харківської області.

Матеріали і методи дослідження. У Зміївському районі Харківської області чисельність дітей у віці від 0 до 17 років на 01.01.2016 р. склала 11957 чоловік, з них дівчаток – 5763, хлопчиків – 6194. Збір первинного матеріалу проводили у 2016–2017 рр. у Головному управлінні статистики у Харківській області, КЗОЗ «Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації та медичних установах Зміївського району. Інформація про хворих дітей отримана з усіх основних джерел їх реєстрації, що охоплюють усе дитяче населення району: пологового відділення, диспансерних груп, що формуються на підставі регулярних профоглядів неорганізованих дітей і дітей в дитячих дошкільних та шкільних установах педіатром і лікарями-фахівцями, а також самозвернень. Проаналізовано медичні карти дітей

та диспансерні групи лікарів-фахівців вузького профілю – хірургів, отоларингологів, офтальмологів, невропатологів, ендокринологів, дерматовенерологів, які включають 206 осіб, з них 75 підлітків, 131 дитина.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час дослідження було проаналізовано моногенні та хромосомні захворювання. У дітей та підлітків Зміївського району виявлено 17 нозологічних форм моногенних патологій з різними типами успадкування (табл.). Незважаючи на комплексні заходи щодо виявлення всіх випадків генетичних захворювань, неможливо повністю виключити наявність хворих зі стертою клінічною картиною, які не перебувають на обліку в медичних установах, і могли б бути пропущені.

Спектр генетичної патології серед населення Зміївського району є характерним для більшості

українських та європейських популяцій в цілому. Поширеність моногенної патології склала 0,30%, при цьому у середньому в світі вона може варіювати від 0,55 до 1,40%, тоді як для східноєвропейського регіону було визначено показник 0,26% [3, 20].

У структурі моногенної патології у районі найбільш поширеними захворюваннями виявилися нейросенсорна втрата слуху двобічна – 41,6%, гіпофізарний нанізм – 11,1%, а також пароксизмальна міоплегія та спінальна аміотрофія – по 5,6% (табл.).

У європейських популяціях нейросенсорна втрата слуху успадковується здебільшого за ауто-сомно-рецесивним типом. У Зміївському районі Харківської області її поширеність у 2015 році склала 1:797, по Харківській області у 2010 році вона становила 1:645 [15, 17], що відповідає такій у країнах Європи, зокрема у ФРН цей показник оцінюється як 1:833 [48].

Поширеність гіпофізарного нанізму у районі співставна з показниками для дитячого населення інших країн – 1:3000–1:10000 [21]. У 2008 році у Красноградському районі Харківської області вона становила 1:7453 [16].

Пароксизмальна міоплегія зустрічається у чоловіків частіше, ніж у жінок, через неповну

Таблиця – Спектр та поширеність моногенних захворювань у дітей і підлітків міста Зміїва та Зміївського району Харківської області та у інших популяціях

Патологія	ОМІМ	Тип успадкування	Зміївський район		Поширеність в інших популяціях	Літ.
			Кількість хворих, n	Поширеність		
Нейросенсорна втрата слуху двобічна	220290	АР	15	1:797	1:833	[48]
Гіпофізарний нанізм	262400	АР	4	1:2989	1:3000–1:10000	[21]
Пароксизмальна міоплегія	170500	АД	2	1:5979	1:250000	[1]
Спінальна аміотрофія	253300, 313200	АР, ХР	2	1:5979	1:6000–1:19608	[19]
М'язова дистрофія Дюшена	310200	ХР	1	1:6194*	1:3500	[23]
Нейрофіброматоз, тип I	162200	АД	1	1:11957	1:2000–1:6000	[47]
Церебральний гігантизм	117550	АД	1	1:11957	1:14000	[24]
Хвороба Коновалова-Вільсона	277900	АР	1	1:11957	1:30303–1:250000	[25]
Вроджена глаукома	231300	АР	1	1:11957	1:5000–1:22000	[39]
Вроджена катаракта	115665 612968**	–	1	1:11957	1:7874	[40]
Ектодермальна дисплазія	225500	АР	1	1:11957	1:17000	[45]
Синдром Протея	176920	–	1	1:11957	1:1000000	[2]
Іхтіоз звичайний	146700	АД	1	1:11957	1:80–1:250	[11]
Екзостозна хондродисплазія	133700	АД	1	1:11957	1:50000	[18]
Синдром Елерса-Данлоса	225400	АР	1	1:11957	1:5000	[12]
Муковісцидоз	219700	АР	1	1:11957	1:2500	[14]
Гемофілія А	306700	ХР	1	1:6194*	1:10000	[41]

Примітки: АД – ауто-сомно-домінантний тип успадкування; АР – ауто-сомно-рецесивний тип успадкування; ХР – Х-зчеплений рецесивний тип успадкування; * – показник розраховувався лише на осіб чоловічої статі; ** – номер за ОМІМ не уточнений через гетерогенність захворювання; n – кількість хворих.

пенетрантність [1]. У районі поширеність міоплегії становить 1:5979.

Якщо у більшості європейських країн поширеність спінальної м'язової аміотрофії становить 1:6000–1:19608 [19], то показник 1:5979 у Зміївському районі Харківської області цілком відповідає їй.

Поширеність м'язової дистрофії у дослідженому районі складає 1:6194, а середньосвітовий показник – 1:3500 [23, 44].

Нейрофіброматоз I типу (хвороба Реклінгаузена) характеризується неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю. Його поширеність у Зміївському районі Харківської області – 1:11957, у європейських популяціях – 1:2000–1:6000, а у Ростовській області Російської Федерації – 1:12133 [3, 47].

Поширеність церебрального гігантизму (синдрому Сотоса) у дослідженій популяції (1:11957) не відрізняється від показника у Великій Британії (1:14000) [24], про його поширеність в Україні даних в літературі не знайдено.

У районі виявлений один пацієнт з хворобою Коновалова-Вільсона (1:11957), тоді як у європейських популяціях поширеність цієї патології варіює від 1:34483 у Шотландії до 1:250000 у ФРН [25]. Відомостей щодо епідеміології цього захворювання в Україні в літературі не знайдено, окрім публікації Міщенко Т. С. та Гапонова-Волошина І. К., у якій наведено дані про 82 пацієнтів з усіх регіонів України, які проходили лікування у клініці Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України з 1992 по 2013 рік [30].

Вроджена катаракта у Європі зустрічається у середньому з частотою 1,27, у Великій Британії – 2,30, у Франції – 2,73 на 10000 [40], в Україні ж вона становить 1:16892 [46], що в цілому відповідає встановленому для Зміївського району показнику – 1:11957.

Поширеність первинної вродженої глаукоми у західних країнах варіює від 1:22000 до 1:5000 [39]. У циган у Словаччині вона складає 1:1250, у Ростовській області та Чувашії – 1:88268 та 1:33930 відповідно, а у Саудівській Аравії – 1:2500 [3, 22, 39]. У Зміївському районі Харківської області цей показник склав 1:11957.

Поширеність іхтіозу простого, або вульгарного, у районі становила 1:11957, що відповідає цьому показнику у Білорусі – 1:15500, тоді як найнижча захворюваність на іхтіоз в Європі спостерігається у Боснії й Герцеговині – 1:129870, а найвища – у Англії – 1:80–1:250 [11, 32, 43]. За нашими власними даними, поширеність іхтіозу у Харківській області у 2012 році складала 1:2557, а у 2015 році – 1:4545 [15, 38].

Екзостозна хондродисплазія у середньому в світі зустрічається з поширеністю 1:50000 [18], а у досліджуваному районі – 1:11957.

Синдром Елерса-Данлоса, за даними А. Busch з співавт., зустрічається у середньому з поширеністю 1:5000 [12], тоді як у Зміївському районі цей показник визначений як 1:11957. У Росії він становить 1:9466 з варіацією від 1:1716 в Татарстані до 1:50900 у Адигеї [27].

Поширеність муковісцидозу у Зміївському районі склала 1:11957, тоді як у західному регіоні України – 1:3364, та в цілому по Європі – 1:2500 [14, 28]. Складність виявлення муковісцидозу зумовлена клінічним поліморфізмом та генетичною гетерогенністю захворювання, що визначаються типом мутації у гені трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу *TRPM (CFTR)* та генотипом пацієнта. Натепер встановлено існування понад 1800 мутацій цього гена, при цьому в пацієнтів в Україні виявлено 23 його алелі та 39 різних генотипів [28].

Поширеність гемофілії у районі була визначена як 1:6194, на Заході України вона становить 1:8385, у Білорусі – 1:7752, у Росії – 1:4386 [13], у Європі вона складає від 1:2591 у Ісландії до 1:18182 у Боснії та Герцеговині [42], а середньосвітовий показник оцінюється як 1:10000 [41].

Відмінність поширеності певних генетичних патологій у районі порівняно з іншими регіонами та країнами може бути зумовлена як генетичними факторами, зокрема, наявністю мажорних чи унікальних мутацій та генетико-демографічними процесами, так і комплексом діагностичних заходів. Зростання показнику інбридингу, особливо у сільській місцевості в останнє десятиріччя у Східній Україні, може призвести до зростання частот певних патологій, як у країнах Північної Європи та Близького Сходу [15]. Наприклад, популяційно-генетичні дослідження у Фінляндії, для яких є характерним історично високий інбридинг, виявили накопичення 36 рідкісних моногенних хвороб, які навіть набули назви «фінських спадкових захворювань». До цієї групи спадкових порушень належать 32 аутосомно-рецесивних, два аутосомно-домінантних та два Х-зчеплених рецесивних захворювання, в тому числі аспартилглюкозамінурія, діастрофічна дисплазія, синдром аутоімунної поліендокринопатії, амілоїдоз, вроджена хлоридна діарея та нефротоксичний синдром фінського типу, синдроми Ашера та Мекеля, карликовість Мелбрі, вроджена плоска рогівка, складчаста атрофія судинної оболонки й сітківки тощо, натомість показники поширеності фенілкетонурії та муковісцидозу у цих популяціях були значно нижчими, ніж у інших європейських популяціях [14, 31, 37].

Крім того, у досліджуваному районі було виявлено 8 дітей з хромосомними порушеннями, а саме з синдромом Дауна (1:1495), що не відрізняється

від середньоєвропейського показника (1:893) [26] і може бути зумовлене ефективністю відповідних заходів профілактики у районі, в тому числі реалізацією скринінгових програм, підвищенням рівня ранньої діагностики цих захворювань.

Таким чином, загальна обтяженість населення Зміївського району генетичною патологією склала 0,37%.

Висновки. Проведене дослідження показало, що характеристики моногенної патології у Зміївсь-

кому районі Харківської області як за своїм спектром – 17 нозологічних форм, так і за показниками поширеності, співставні з такими у більшості східноєвропейських популяцій.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використані у просвітницькій роботі щодо попередження родинних шлюбів та зниження генетичної обтяженості населення. Планується продовжити їх для інших районів та областей України.

References

1. Alkaabia JM, Mushtaq A, Al-Maskarib FN. Hypokalemic periodic paralysis: a case series, review of the literature and update of management. *Eur J Em Med.* 2010; 17: 45–7. PMID: 20201128.
2. Alves C, Acosta AX, Toralles MBP. Proteus syndrome: Clinical diagnosis of a series of cases. *Indian J Endocr Metab.* 2013; 17: 1053–6. doi: 10.4103/2230-8210.122621.
3. Amelina SS, Vetrova NV, Amelina MA, Degtereva EV, Ponomareva TI, Elchinova GI, Michailova LK, Zinchenko RA. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus J Genet.* 2014; 50 (1): 82–90. doi: 10.1134/S1022795414010025.
4. Antsupova VV. *Dynamics of genetic-demographic structure of Lugansk population and burdened by the innate and inherited pathology*: Abstr. PhD. (Med.). Kyiv; 2007. 21 p. [Ukrainian].
5. Atramentova LA, Filiptsova OV, Mukhin VN, Osipenko SYu. Genetic Demography of Ukrainian Urban Populations in the 1990s: Ethnic Geographic Characteristics of Migration in the Donetsk Population. *Rus J Genet.* 2002; 38 (10): 1189–95. doi: 10.1023/A:1020609006063.
6. Atramentova LA, Filiptsova OV, Osipenko SYu. Genetic Demography of Ukrainian Urban Populations in the 1990s: Ethnicity and Birthplaces of Migrants to the Poltava Population. *Rus J Genetics.* 2002; 38 (9): 1082–7. doi: 10.1023/A:1020200100784.
7. Atramentova LA, Filiptsova OV, Osipenko SYu. Genetic Demography of Ukrainian Urban Populations in the 1990s: The Ethnic Composition of the Migration Flow in the Kharkov Population. *Rus J Genet.* 2002; 38 (7): 816–23. doi: 10.1023/A:1016399823573.
8. Atramentova LA, Ishchuk ML, Utevskaia OM. Genetic Demographic Analysis of Western Ukrainian Populations: The Marriage Structure of Populations from the Khmel'nitskii Oblast with Respect to Ethnicity and Birthplace. *Rus J Genet.* 2004; 40 (8): 926–31. doi: 10.1023/B:RUGE.0000039727.82043.3f.
9. Atramentova LA, Meshcheryakova IP, Filiptsova OV. Characteristics of migration in the population of Yevpatoria (Crimea). *Rus J Genet.* 2014; 50 (9): 994–1002. doi: 10.1134/S1022795414090026
10. Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, Brudno M, Knoppers B, Marcadier J, Dymont D, Adam S, Bulman DE, Jones SJM, Avar D, Nguyen MT, Rousseau F, Marshall C, Wintle RF, Shen Y, Scherer SW, FORGE Canada Consortium, Friedman JM, Michaud JL, Boycott KM. FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-Year National Rare-Disease Gene-Discovery Project. *Am J Hum Gen.* 2014; 94 (6): 809–17. PMID: 24906018. PMCID: PMC4121481. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.003.
11. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, McLean WHI, Cordell HJ, Reynolds NJ. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol.* 2009; 161 (4): 884–889. PMID: 19681860. PMCID: PMC2883069. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09339.x.
12. Busch A, Hoffjan S, Bergmann F, Hartung B, Jung H, Hanel D, Tzschach A, Kadar J, von Kodolitsch Y, Germer C-T, Trobisch H, Strasser E, Wildenauer R. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016; 11: 111. PMID: 27488172. PMCID: PMC4971646. doi: 10.1186/s13023-016-0491-2.
13. Dashkevich E, Alkhavik Yu, Rudz M, Valabueva V, Mikhailouskaya A. The analysis of prevalence of hemophilia in Belarus. *Meditsinskie novosti.* 2014; 9: 29–30. [Russian].
14. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cystic Fibrosis.* 2008; 7 (5): 450–3. PMID: 18442953. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007.
15. Fedota AM. *Genodermatosis in the study of the problems of human genetic safety*: Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Kyiv; 2012. 40 p. [Ukrainian].
16. Fedota AM, Ryzchko PP, Vorontsov VM, Kasyan IN, Olefirenko VG, Dmitruk LV, Movchan NV. Genetic-epidemiological study of small urban and rural populations in Kharkov region. *Medytsyna sohodni i zavtra.* 2010; 2–3 (47–48); 93–8. [Ukrainian].
17. Fedota AM, Stepanenko BA, Fedota NM, Movchan NV, Trifonova EN. Genetic-Population study of deafness in Kharkov region. *Aktualni problemy akusherstva i hinekolohii, klin imunolohii ta med henetyky.* 2011; 21: 400–5. [Russian].

18. Hamouda HI, Abulhasan S, Al-awadi S. Hereditary multiple exostoses, macrocephaly, congenital heart disease, developmental delay, and mental retardation in a female patient: A possible new syndrome? Or new association? *Egypt. J Med Hum Genet.* 2011; 12: 95-8. doi: 10.1016/j.ejmhg.2011.02.006.
19. Jones C, Oskoui M, Zielinski D, Vinikoor L, Farwell W. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). *Eur J Ped Neurol.* 2015; 19 (S. 1): S64–S65. doi: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0.
20. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Medical genetics. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. 356 p.
21. Kotvitska AA, Cherkashyna AV. Research of the prevalence indicators of orphan diseases in Ukraine. *Sotsialna farmatsiia: stan, problem ta perspektivy: materialy nauk. sympoziumu u ramkakh VIII Nats. z'izdu farmatsevtiv Ukrainy, Kharkiv, 15-16 veresnya 2016.* Kharkiv, 2016: 29–35. [Ukrainian].
22. Krasnov MV, Krasnov VM, Savaskina EN, Abrukova AV, Kirillov AG. Epidemiologiya, etnoterritorialnye, geneticheskie osobennosti nasledstvennykh boleznej u detej Chuvashskoj respubliki. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2010; 3: 119-25. [Russian].
23. Kravchenko SA, Nechyporenko MV, Livshits LA. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytology and Genetics.* 2017; 51 (3). P. 185–91. doi: 10.3103/S0095452717030057.
24. Lane C, Milne E, Freeth M. Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47 (1): 135–43. PMID: PMC5222916. PMID: 27771801. doi: 10.1007/s10803-016-2941-z.
25. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6 (1): 249–55. PMID: PMC5735277. PMID: 29259852. doi: 10.5582/irdr.2017.01057.
26. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsøyr Melve K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Salvador J, Tucker D, Wellesley D, Yevtushok L, Dolk H. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Human Genet.* 2013; 21 (1): 27-33. PMID: PMC3522199. PMID: 22713804. doi: 10.1038/ejhg.2012.94.
27. Makaov AK, Elchinova GI, Galkina VA, Kutsev SI, Zinchenko RA. Prevalence rate of Ehlers-Danlos syndrome in some populations of Russia. Modern problems of science and education. 2016; 3. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24395>.
28. Makukh HV. Algorithm of CFTR gene mutations molecular-genetic analysis for cystic fibrosis practical diagnosis. *Laboratory diagnostics.* 2011; 2 (56): 14–9. [Ukrainian].
29. Makukh HV, Hnateyko OZ. Approaches for the defending of segregation part of genetic load in human. *Topics in experimental evolution of organisms.* 2013; 13: 319–22. [Ukrainian].
30. Mishchenko TS, Voloshin-Haponov IK. Current aspects of Wilson's disease *Int Neurol J.* 2015; 2 (72): 20–3. [Russian].
31. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine.* 2011; 13 (8): 697-707. PMID: 21555948. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48.
32. Mutevelich-Arslanagich N. Genodermatozy na territorii Respubliki Bosnii i Gercegoviny. *Vestn dermatologii i venerologii.* 1992; 4: 40–2. [Russian].
33. Nasledstvennye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / pod red NP Bochkova, EK Gintera, VP Puzyreva. M: GEOTAR-Media, 2012. 936 s. [Russian].
34. Olkhovich NV. *Molecular genetic basis for the formation of biochemical phenotype of lysosomal storage diseases:* Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Kyiv, 2017. 45 s. [Ukrainian].
35. Online Mendelian Inheritance in Man: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <http://omim.org/statistics/geneMap>
36. Pichkur NA, Olkhovich NV, Gorovenko NG. Lysosomal storage disease in Ukraine. *Bulletin of problems in Biology and Medicine.* 2017; 4 (2): 14–9. [Ukrainian].
37. Polvi A, Linturi H, Varilo T, Anttonen AK, Byrne M, Fokkema IF, Almusa H, Metzidis A, Avela K, Aula P, Kestilä M, Muiilu J. The Finnish disease heritage database (FinDis) update—a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum Mutat.* 2013; 34 (11): 1458–66. PMID: 23904198. doi: 10.1002/humu.22389.
38. Sadovnychenko YuO, Movchan NV, Roshcheniuk LV, Vorontsov VM. Analiz poshyrenosti monohennykh dermatoziv na prykladi ikhtiozu u Kharkivskii oblasti. *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny: Tezy dopovidei XIV Mizhnarodnoi naukovoï konferentsii studentiv, aspirantiv, doktorantiv, molodykh vchenykh ta fakhivtsiv, 30-31 bereznia 2017 roku: u 2-kh tomakh.* Kharkiv: KhNU imeni VN Karazina, 2017; 2: 78-80. [Ukrainian].
39. Sampaolesi R, Zarate J, Sampaolesi JR. *The Glaucomas (Volume I). Pediatric Glaucomas.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. 486 p. doi: 10.1007/978-3-540-69146-4.
40. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye.* 2016; 30 (9): 1160–9. PMID: 27518543. PMID: PMC5023808. doi: 10.1038/eye.2016.156.
41. Stasyshyn OV, Terpylyak OI, Krasivska VV, Makuch GV. The distribution of allelic variants of genes HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DOB1 in hemophilia A patients. *Hematolohiia i perelyvannia krovi.* 2014; 37: 232–7. [Ukrainian].
42. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variation in the reported hemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010; 16 (1): 20–32. PMID: 19845775. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.

43. Sukalo AV, Zhidko LB, Lazar EA. *Vrozhdenyj ihtioz u detej*. Minsk: Belarus. navuka, 2013. 70 s. [Russian].
44. Tretiak BI. *Spektr mutatsii pry spadkovykh nervovo-miazovykh khvorobakh liudyny na prykladi populatsii Zakhidnoi Ukrainy*: Abstr. PhD. (Biol.). Kyiv; 2014. 17 s. [Ukrainian].
45. Trzeciak. WH, Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genetics*. 2016; 57 (1): 51–61. PMID: 26294279. PMCID: PMC4731439. doi: 10.1007/s13353-015-0307-4.
46. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.01.2016 №49*. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretyynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Katarakta. [Ukrainian].
47. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J, Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 904–6. PMID: 25354145. doi: 10.1038/jid.2014.465.
48. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2011; 108 (25): 433–444. PMCID: PMC3139416. PMID: 21776317. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433.

УДК 575.17:575.174.015.3:575.176

ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ ЗМИЁВСКОГО РАЙОНА

Федота А. М., Садовниченко Ю. А., Лысак М. П., Федота Н. М., Рощенюк Л. В.

Резюме. Представлено результаты анализа генетической патологии в Змиевском районе Харьковской области – общая отягощенность детского населения района моногенными и хромосомными заболеваниями составила 0,37%. Определен спектр и распространенность моногенных болезней. Выявлено 17 нозологических форм с различными типами наследования, в частности, нейросенсорная тугоухость (1:797), гипопитуитаризм (1:2989), пароксизмальная миоплегия (1:5979) и гемофилия А (1:6194). Хромосомные нарушения были представлены синдромом Дауна (1:1495). Полученные результаты сопоставимы с распространенностью генетической патологии в других регионах Украины и Европы.

Ключевые слова: генетическая патология, распространенность, моногенные заболевания, хромосомные нарушения, Харьковская область.

UDC 575.17:575.174.015.3:575.176

Genetic-Epidemiological Study of Urban and Rural Pediatric Populations in Kharkov Region through the Example of Zmiiv District

Fedota O. M., Sadovnychenko Y. O., Lysak M. P., Fedota N. M., Roshchenyuk L. V.

Abstract. The burden of genetic disorders in different countries and ethnic groups demonstrates a wide interpopulation variety. Therefore, the study of the population genetic characteristics in different regions is an important stage in human genetics research, which allows assessing the factors of population dynamics, such as markers for mutation and migration processes, the marriages structure.

The purpose of the study was the assessment the burden of genetic diseases in the pediatric population of Zmiiv district, Kharkiv region, Ukraine.

Materials and methods. Total number of children aged 0–17 in Zmiiv district of Kharkiv region was 11957, including 5763 girls and 6194 boys in 2015. The medical information about 204 patients of target groups was analysed in medical institutions of Zmiiv district and Kharkiv region. The genetic disorders prevalence was calculated as the ratio of the number of patients with certain hereditary disease to the total number of population studied. The prevalence of X-linked diseases was calculated per male individuals.

Results and discussion. The only single-gene and chromosome disorders were analysed during the medical genetic survey. The burden of genetic disorders in population studied was 0.37%. The spectrum and prevalence of single-gene diseases were determined. The prevalence of single-gene disorders in the district was 0.30%. There were 17 nosological forms of monogenic disorders with different types of inheritance in pediatric population of Zmiiv district. The most frequent genetic diseases were sensorineural hearing loss (1:797), hypopituitarism (1:2989), periodic paralysis (1:5979), and haemophilia A (1:6194). The prevalence of chromosome disorders in the district was 0.07%. Chromosomal abnormalities were represented with Down syndrome (1:1495).

Conclusions. The conducted research has shown that the characteristics of monogenic pathology in Zmiiv district of the Kharkiv region are comparable to those in most of the Eastern European populations both in their spectrum and prevalence.

Keywords: genetic disease, prevalence, single-gene disorders, chromosome disorders, Kharkiv region.

Стаття надійшла 30.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs03.04.226

УДК 615.272:796.015

Вдовенко Н.¹, Гусарова А.¹,

Сєногонова Г.², Шарафутдінова С.³

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПРОДУКТІВ У ПРАКТИЦІ СПОРТУ

¹Державний науково-дослідний інститут фізичної культури і спорту, Київ, Україна

²Київський національний торговельно-економічний університет, Україна

³Національний технічний університет України (КПІ), Київ, Україна

natazlyv@gmail.com

Сьогодні очевидним є те, що під час організації харчування спортсменів до основного раціону необхідно додавати спеціальні харчові продукти для спортсменів.

Мета дослідження – визначити вплив курсового застосування нового висівкового батончика «Ефект» на композиційний склад тіла та працездатність спортсменів.

Виявлено, що курсове застосування висівкового батончика функціонального призначення «Ефект» спортсменами сприяє корекції маси тіла, що проявляється вірогідним зниженням проценту жиру в організмі спортсменів та збільшенні максимальної потужності виконаної роботи.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що курсове вживання вівсяного батончика «Ефект» може бути рекомендовано для використання в процесі підготовки кваліфікованих спортсменів з метою корекції добового раціону, маси тіла, збільшення кратності харчування в умовах фізичного та психоемоційного напруження в організмі спортсменів для підвищення ефективності тренувальної і змагальної діяльності.

Ключові слова: спортсмени, спортивне харчування, продукти спеціального призначення, працездатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках теми 2015-1 - «Використання ергогенних факторів

в практиці підготовки кваліфікованих спортсменів», № держ. реєстрації 0115U000902.

Вступ. Сьогодні очевидним є те, що під час організації харчування спортсменів до основного раціону необхідно додавати спеціальні харчові продукти. Значну роль в збереженні спеціальної працездатності та прискорення відновлення спортсменів після тренувальних та змагальних навантажень відіграють спеціальні функціональні продукти для харчування спортсменів, що містять у своєму складі біологічно активні речовини, які не відносяться до допінгу [1, 2].

Спортсмени достатньо часто стикаються з труднощами щодо організації раціонального харчування [6]. Відомо, що для підтримки високого рівня спортивної працездатності необхідною умовою є надходження в організм харчових речовин не тільки у відповідних кількостях, але і в оптимальних для їх засвоєння співвідношеннях. Потреба спортсмена в енергії і, отже, харчових речовинах, залежить від інтенсивності метаболічних процесів, що відбуваються в організмі під час фізичного навантаження [2, 3, 11].

Забезпечення потреб організму спортсменів за рахунок добового раціону можливе лише за умов значного об'єму, що в свою чергу, знижує засвоєння харчових речовин в організмі. Додавання до основного раціону спеціальних продуктів, що мають незначний об'єм, високу калорійність, легко засвоюються та можуть бути використані як під час

відновлення, так і під час тренувань дозволяє оперативніше корегувати харчування спортсменів, забезпечує організм енергією та харчовими речовинами відповідно до енерговитрат, отже сприяє збереженню високої працездатності та покращує її відновлення за умов багаторазових тренувань [2, 8].

Ринок спортивного харчування в Україні представлено сотнями найменувань спеціальних продуктів (в основному імпортованих) для харчування спортсменів [7]. Тому розширення асортименту саме за рахунок вітчизняних продуктів, які нічим не поступаються імпортованим, при цьому мають перевагу в оптимальному співвідношенні ціна-якість є актуальним для сучасного спорту.

Враховуючи практичну значущість спеціалізованих продуктів для харчування спортсменів, актуальним для сучасного спорту вищих досягнень і надалі залишається пошук та впровадження в практику спорту нових та зручних їх форм для ефективного поповнення основними нутрієнтами організму як під час фізичних навантажень так і у повсякденному житті.

Мета дослідження – визначити вплив курсового застосування нового висівкового батончика «Ефект» на композиційний склад тіла та працездатність спортсменів.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження було проведено в лабораторії ергогенних чинників у спорті Державного науково-дослідного інституту фізичної культури і спорту, м. Київ. До дослідження залучались спортсмени на умовах отримання «Інформованої згоди», в якій учасники добровільно підтверджували свою згоду на участь у дослідженні після ознайомлення з усіма його особливостями, які можуть вплинути на їх рішення. «Інформована згода» передбачала також гарантію організаторів дослідження, що застосований висівковий батончик «Ефект» не містить речовин, віднесених до переліку заборонених Всесвітнім антидопінговим агентством.

Висівковий батончик «Ефект» містить у своєму складі: коензим Q10, ліпоєву кислоту, гуарану, кон'юговану лінолеву кислоту, суміш висівків (вівсяні та пшеничні), гречане борошно.

У дослідженнях приймали участь спортсмени, які спеціалізуються з веслування академічного, кваліфікація – КМСУ і МСУ (20-25 років). Відповідно до даних календарних диспансерних обстежень, усі досліджувані були практично здорові. Дослідження проводились на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду річного макроциклу.

Для дослідження впливу курсового застосування «Ефект» на фізичну працездатність і перебіг відновних процесів в організмі, спортсмени були

поділені на дві групи: основну та контрольну. Спортсмени основної групи приймали протягом 14 днів за 1 годину до тренування приймали висівковий батончик «Ефект» (35 г), але не більше 70 г в день. Спортсмени обох груп під час проведення досліджень тренувалися на фоні однакового за калорійністю раціону харчування та тренувального режиму.

Для вивчення впливу курсового застосування «Ефект» на початку і наприкінці дослідження були використані антропометричні, педагогічні та фізіологічні методи досліджень. Оцінку загальної працездатності спортсменів проводили з використанням тестуючого фізичного навантаження на весловому ергометрі «Concept II», що включало проходження дистанції 6000 м з реєстрацією максимальної, середньої потужності навантаження і часу проходження дистанції. З метою забезпечення оперативного контролю інтенсивності тестуючого навантаження використовували пульсометр ("Polar S810i" або "Polar S410", "Polar Electro Oy", Фінляндія) з кодованим поясом ("Polar T61-Coded" або "Polar T31-Coded", "Polar Electro Oy", Фінляндія).

Визначали пульсові параметри тестуючого навантаження, а також швидкість відновлення частоти серцевих скорочень за 1 хв після виконання навантажень.

Антропометричні виміри проводили наступним чином: для визначення довжини тіла використовували ростомір та дотримувалися наступних правил: досліджувані стоять прямо, босоніж, на плоскій поверхні, живіт розслаблений, руки опущені вздовж тулуба, п'яти разом та торкаються стіни, голова в горизонтальному положенні лінії Франкфурта (умовна лінія, що з'єднує нижній край очниці, та верхній край козелка вуха).

Композиційний склад тіла спортсменів визначали методом імпедансометрії на професійних вагах-аналізаторах складу тіла «Tanita BC-545». Біоелектричний імпеданс визначає опір (імпеданс) струму, що проходить через тіло [5]. Цей метод базується на властивостях тканин проводити по-різному електричний струм різної частоти. Тканини, що містять багато рідини та електролітів, такі як кров, характеризуються високою електропровідністю, а жирова та кісткова тканини, легені мають високий опір або є діелектриками. Для визначення складу тіла спортсменів використовували наступні показники, а саме: масу тіла (кг), процентний вміст води та жиру в організмі (%), вісцеральний жир та безжирову масу тіла (кг).

Безжирова маса тіла (БМТ) у кг розраховувалася за формулою:

$$\text{БМТ} = \text{МТ} - \text{ЖМ}$$

де МТ – маса тіла, кг; ЖМ – жирова маса, кг.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на комп'ютері з використанням програмного пакета «GraphPad Prism Version 5.00 for Windows» (GraphPad Software Inc., США). Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартних комп'ютерних програм «Excel-7», «Stat Grafics Plus». Для оцінки достовірності використовували t-критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей визначали за допомогою методів непараметричної статистики (знаковий, одновибірковий тест Вілкоксона). За вірогідне було прийнято значення – $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті проведених досліджень, які були спрямовані на визначення впливу курсового застосування батончика «Ефект» на антропометричні показники, встановлено, що запропоноване нами курсове споживання спеціального продукту для спортсменів вплинуло на композиційний склад тіла спортсменів (табл. 1). Так, у спортсменів основної групи вірогідно знизився процент жиру в організмі, а також спостерігалась тенденція до зниження маси тіла. У контрольній групі ці показники залишилися майже без змін. Імовірно, це пов'язано з наявністю у складі кон'югованої лінолевої кислота, яка інгібує депонування жирів і вуглеводів у жировій тканині, підвищує чутливість клітин до інсуліну, завдяки чому жири і глюкоза ефективніше транспортуються через мембрани м'язових клітин, а не запасуються в жировій тканині. В результаті збільшується відсоток м'язової маси і знижується частка жирової [10].

Доведено, що надмірний вміст жиру в організмі негативно впливає на спортивні результати. Наявність надлишкового жиру в організмі спортсменів також пов'язана зі зниженим рівнем м'язової діяль-

Таблиця 1 – Вплив курсового застосування висівкового батончика «Ефект» на композиційний склад тіла спортсменів ($x \pm \sigma$)

Показник	Основна група, n = 7		Контрольна група, n = 7	
	початок дослідження	кінець дослідження	початок дослідження	кінець дослідження
Довжина тіла, см	182,8±7,76		185,2±6,34	
Маса тіла, кг	91,43 ± ± 1,46	89,73 ± ± 1,56	91,06 ± ± 2,15	92,10 ± ± 1,74
Процент жиру, %	16,53 ± ± 2,18	14,20 ± ± 1,78*	16,06 ± ± 2,33	16,38 ± ± 3,01
Процент води, %	61,33 ± ± 1,97	61,67 ± ± 1,86	59,83 ± ± 1,33	60,33 ± ± 2,07
Безжирова маса тіла, кг	76,30 ± ± 1,51	76,98 ± ± 1,14	76,42 ± ± 1,95	76,98 ± ± 2,50

Примітка: * $p < 0,05$ відносно вихідних даних.

ності у видах спорту, що передбачають переміщення власної маси, а також негативно впливає на фізичні якості: швидкість, витривалість, координацію, рухливість тощо. Норма відсотку жиру в організмі спортсменів, що спеціалізуються в академічному веслуванні за даними різних авторів у середньому становить для чоловіків 6–14% від маси тіла [5, 9]. Так, за даними А. М. Іванової та співавт. [4], збільшення відсотка жиру в організмі за значення, що перевищує 15%, супроводжується зниженням спеціальної працездатності кваліфікованих спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному, а збільшення маси тіла за рахунок жирового компонента призводить до зниження максимального споживання кисню та максимальної потужності та, як наслідок, зменшення аеробних можливостей спортсменів. Таким чином, зниження маси тіла саме за рахунок жирового компоненту створює позитивні передумови для покращення спортивної працездатності.

Отже, даний позитивний ефект від курсового вживання продукту «Ефект» може бути використаний спортсменами з метою корегування маси тіла, за рахунок зниження проценту жиру в організмі, що часто є актуальним завданням для спортсменів.

Крім того, курсовий прийом продукту позитивно вплинув на фізичну працездатність спортсменів, що спеціалізуються з веслування академічного. Це проявилось в вірогідному підвищенні максимальної потужності спортсменів основної групи виконаної роботи тестуючого навантаження на «Concept II» ($p \leq 0,05$), про що свідчать наведені на рис. 1 дані.

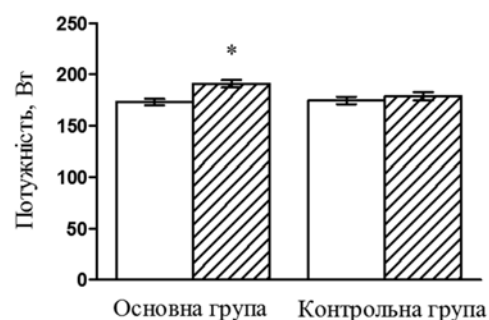


Рис. 1. Вплив курсового застосування продукту «Ефект» на максимальну потужність виконання тестового навантаження; * – $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних

При цьому покращується перенесення спортсменами фізичних навантажень, що проявляється у кращому відновленні ЧСС за 1 хв після виконання фізичного навантаження у основної групи на 24,3% (табл. 2). У спортсменів контрольної групи ці показники практично не змінилися у порівнянні з вихідними даними.

Таблиця 2 – Вплив курсового застосування «Ефект» на показники спеціальної фізичної працездатності спортсменів, що спеціалізуються з веслування академічного під час проходження дистанції 6000 м ($x \pm \sigma$)

Показники	Основна група, n = 7		Контрольна група, n = 7	
	початок дослідження	кінець дослідження	початок дослідження	кінець дослідження
Час подолання 6000 м, Т, хв	25,05 $\pm$ 0,99	24,38 $\pm$ 0,72	25,45 $\pm$ 1,09	26,17 $\pm$ 1,57
ЧСС _{макс} , уд·хв ⁻¹	172,50 $\pm$ 5,07	174,25 $\pm$ 2,87	176,80 $\pm$ 3,96	177,00 $\pm$ 6,28
Δ ЧСС відновлення за 1 хв, уд·хв ⁻¹	38,00 $\pm$ 2,83	47,25 $\pm$ 3,40*	36,80 $\pm$ 3,03	32,80 $\pm$ 5,40

Примітка: *р < 0,05 відносно вихідних даних.

Ми припускаємо, що даний факт пов'язано з наявністю в складі продукту коензиму Q₁₀, гуарани та ліпоєвої кислоти, що приймають участь у ресинтезі аденозинтрифосфатної кислоти. Відомо, що ліпоєва кислота активує ферменти циклу трикарбонових кислот, коензим Q₁₀ приймає участь у мітохондріальній передачі транспорту електронів, гуарана підсилює енергетичний обмін. Таким чином, ці речовини впливають на механізми аеробного енергозабезпечення, підвищуючи витривалість

спортсменів під час виконання фізичних навантажень, в першу чергу аеробної спрямованості [1, 8].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що курсове вживання висівкового батончика «Ефект» може бути рекомендовано для використання в процесі підготовки кваліфікованих спортсменів з метою корекції добового раціону, маси тіла, збільшення кратності харчування в умовах фізичного та психоемоційного напруження, прискорення процесів відновлення в організмі спортсменів для підвищення ефективності тренувальної і змагальної діяльності.

Висновки

1. Виявлено, що курсове застосування висівкового батончика функціонального призначення «Ефект» спортсменами сприяє корекції маси тіла, що проявляється вірогідним зниженням проценту жиру в організмі спортсменів.
2. Курсовий прийом спеціального продукту для спортсменів вітчизняного виробництва позитивно впливає на показники фізичної працездатності спортсменів, що проявляється у вірогідному збільшенні максимальної потужності виконаної роботи на «Concept II».

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на більш детальне вивчення даного продукту спеціального призначення та його впровадження в практику підготовки спортсменів.

References

1. Byn A. *Sportyvnye dobavky: kakye dyeticheskiye dobavky deystvitelno rabotayut*. Murmansk: Tuloma; 2011. 144 s. [Russian].
2. Borysova OO. *Pytanye sportsmenov: zarubezhnyi opyt y praktycheskiye rekomendatsyi: ucheb.-metod. posobyе dlya studentov fizykulturnykh vuzov, sportsmenov, trenerov, sportyvnykh vrachev*. M: Sovetskyi sport; 2007. 132 s. [Russian].
3. Vdovenko NV, Ivanova AM, Sharafutdinova SU. Osoblyvosti vykorystannya vuhlevodiv u praktytsi pidhotovky sportsmeniv. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu*. 2014; 29 (1): 40–4. [Ukrainian].
4. Ivanova A, Maydanyuk O, Vdovenko N, Panyushkina N. Vzayemoz' yazok kompozytsynoho skladu tila ta spetsialnoi pratsezdatsnosti sportsmeniv, shcho spetsializuyutsya z akademichnoho vesluvannya. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu*. 2014; 30 (2): 43–7. [Ukrainian].
5. Martyrosov EH, Nikolaev DV, Rudnev SH. *Tekhnolohiy y metody opredelenyya sostava tela cheloveka*. M: Nauka; 2006. 248 s. [Russian].
6. Osypenko HA, Vdovenko NV, Vorontsova V, Durmanenko V. Indyvidualizatsiya ta standartyzatsiya ratsioniv kharchuvannya sportsmeniv riznoi spetsializatsiyi. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu*. 2012; 23 (1): 49–52. [Ukrainian].
7. Prytulska N, Miklashevska Yu, Ivanova A, Vdovenko N, Sharafutdinova S. Analiz ta perspektyvy rozvytku svitovoho ta vitchyznyanoho ryнкiv sportyvnoho kharchuvannya. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu*. 2014; 31 (3): 22–9. [Ukrainian].
8. Burke L. *Practical sports nutrition*. Human Kinetics, 2007. 532 p.
9. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. 5 th ed. Human Kinetics; 2012. 622 p.
10. Lawson RE, Moss AR, Givens DI. The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. *Nutrition Research Reviews*. 2001. 14: 153–72. DOI: 10.1079/NRR200121.
11. Baranaukas M, Stukas R, Tubelis L, Žagminas K, Šurkienė G, Švedas E, Giedraitis VR, Dobrovolskij V, Abaravičius JA. Nutritional habits among high-performance endurance athletes. *Medicina*. 2015; 51 (6): 351–62. PMID: 26739677. DOI: 10.1016/j.medic.2015.11.004.

УДК 615.272:796.015

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ В ПРАКТИКЕ СПОРТА

Вдовенко Н., Гусарова А., Сеногонова Г., Шарафутдинова С.

Резюме. Сегодня очевидным является то, что во время организации питания спортсменов к основному рациону необходимо добавлять специальные пищевые продукты для спортсменов.

Цель исследования – определить влияние курсового применения нового батончика из отрубей «Эффект» на композиционный состав тела и работоспособность спортсменов.

Выявлено, что курсовое применение батончика из отрубей функционального назначения «Эффект» спортсменами способствует коррекции массы тела, которое проявляется достоверным снижением процента жира в организме спортсменов и увеличении максимальной мощности выполненной работы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что курсовое употребление функционального продукта «Эффект» может быть использовано в процессе подготовки квалифицированных спортсменов с целью коррекции суточного рациона, массы тела, увеличения кратности питания в условиях физического и психоэмоционального напряжения в организме спортсменов для повышения эффективности тренировочной и состязательной деятельности.

Ключевые слова: спортсмены, спортивное питание, продукты специального назначения, работоспособность.

UDC 615.272:796.015

Possibilities of Using Functional Products in the Process of Sport Training

Vdovenko N., Gusarova A., Sienogonova G., Sharafytdinova S.

Abstract. The necessary condition of maintaining a high level of athletic performance is the admission of nutrients in appropriate quantities for their assimilation of ratios. An athlete's need for energy and nutrients depends on the intensity of metabolic processes occurring in the body during exercise. Taking into account the practical significance of specialized food products for athletes, the search for and implementation of new and convenient forms of sports continues to be of relevance to contemporary sports of higher achievements for the effective body organs replenishment both during physical activity and in everyday life.

The purpose of research is to determine the effect of course use of the new "Effect" brine bar on body composition and athletes' performance.

Material and methods. We studied extra-curricular and non-compete factors in the system of annual training of qualified athletes.

The research was attended by athletes who specialize in rowing, qualification CMS and MS (20–25 years). According to data from the calendar dispensary surveys, all the subjects were practically healthy. The research was conducted at the special preparatory stage of the preparatory period of the annual training cycle.

To research the effectiveness of using course bran bar "Effect" on physical working capacity and the course of restorative processes in the body, athletes were divided into two groups: the main and control one. Athletes of the main group took bars for 14 days according to the following scheme: they ate the bran bar "Effect" (35 g) an hour before the training, but not more than 70 g per day.

Results and discussion. Anthropometric, pedagogical and physiological research methods were used to study the effect of the bran bar "Effect" course. The assessment of athletes' general performance was carried out using test of physical activity on a rowing ergometer Concept II, which included passing distance 6000 meters with the registration of maximum and average load power and time passing distance. As a result of the research which was aimed at determining the impact of the bran bar "Effect" course on the anthropometric indicators, it was established that the course consumption of the special product for sportsmen favorably influenced the athlete's body composition. It was found out that the course application of the functional purpose brine bar "Effect" contributes to the correction of body weight, manifested by the probable decrease in the percentage of fat in the body of athletes by 14.1%. Course admission of this product positively affects the indicators of physical performance of athletes, which manifests itself in the probable increase in the maximum capacity of the work performed on Concept II. At the same time, the physical activity of the athletes improved, which was manifested in the best restoration of the heart rate for 1 min after physical exercise in the main group by 24,3%.

Conclusions. The results of the conducted research indicated that the course using of the brine bar "Effect" may be recommended for using by qualified athletes in order to correct the daily ration, body weight, increase the multiplicity of nutrition in conditions of physical and psychological and emotional stress in the body of athletes, to improve the effectiveness of the training and competitive activities.

Keywords: athletes, sport nutrition, special nutrition products, workability.

Стаття надійшла 25.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.231

УДК 37.037

Цимбалюк Ю. В., Мірошніченко В. І.

ВПЛИВ ЗАНЯТЬ СПОРТИВНОЮ ГІМНАСТИКОЮ НА ФІЗИЧНУ ПІДГОТОВЛЕНІСТЬ ТА АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ХЛОПЧИКІВ 7–8 РОКІВ

Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна

yuracimba@gmail.com

Визначення особливостей взаємозв'язків між показниками фізичної підготовленості та функціональних можливостей серцево-судинної системи юних спортивних гімнастів 7–8 років у порівнянні з показниками однолітків, які не займаються у спортивних секціях.

У роботі було використано аналіз літератури, педагогічні (тестування), соматометричні (довжина та маса тіла), фізіологічні (адаптаційний потенціал) та статистичні методи. Дослідження проводилось в двох групах (по 12 хлопців 2-х класів). Хлопці першої групи додатково займалася у спортивній секції ШВСМ «Піонер» 2–3 рази на тиждень, другої - відвідували тільки уроки фізичної культури у школі.

Рівень фізичної підготовленості та функціональний стан серцево-судинної системи були достовірно кращими за більшістю показників у групі гімнастів. Різниця між показниками школярів та юних гімнастів у рухових тестах ($p < 0,001$) та адаптаційних можливостях серцево-судинної системи ($p < 0,05$) підкреслює обґрунтованість додаткових занять у спортивних секціях. Показники, що оцінюють економність роботи функціональних систем юних гімнастів також були більш сталими. Використання адаптаційного потенціалу для визначення «фізіологічної ціни» фізкультурної діяльності потребує подальших досліджень.

Ключові слова: спортивна гімнастика, фізична культура, фізична підготовленість, адаптаційний потенціал.

Вступ. У зв'язку з всебічною комп'ютеризацією та підвищенням інтенсивності навчального навантаження в початковій школі зменшується рівень рухової активності учнів. Шкільні уроки фізичної культури задовольняють рухові потреби лише на 11–13%, що призводить до критичного зниження функціональних можливостей молодших школярів. Вирішення цього питання потребує пошуку заходів, які зможуть задовольнити потребу дитячого організму у русі та гармонійно розвивати усі фізичні та функціональні якості у дітей початкової школи.

Система шкільного фізичного виховання не відповідає потребам сучасного суспільства, як наслідок рівень фізичної підготовленості молодших школярів критично низький [1, 2]. Для вирішення цієї проблеми українські дослідники пропонують багато заходів, одним з яких є система позаурочних занять фізичною активністю у різноманітних спортивних секціях [3]. Але в Україні спостерігається низький рівень залучення дітей до занять фізичною культурою та спортом у позаурочний час [4, 5]. Це потребує популяризації спортивних секцій та оцінки їх впливу на здоров'я дітей.

Спортивна гімнастика є одним із небагатьох видів спорту, які розвивають усі якості (силу, гнучкість, витривалість, координацію, швидкість, спритність) та є привабливою як для батьків так і для дітей, особливо хлопців [5, 6].

Молодший шкільний вік є важливим періодом формування фізичних характеристик дитини. У цьому віці закладаються основи культури рухів, засвоюються нові фізичні вправи [4]. Багато досліджень підтверджують позитивний вплив саме гімнастичних вправ на рухові здібності дітей [6, 7, 8]. Delas Kalinski, Miletic&Bozanic (2011) встановили, що гімнастичні навички, отримані в 6–7 років, зберігаються у подальшій життєдіяльності людини, навіть без особливої практики [7].

У ході будь-якої спортивної діяльності підвищується витривалість організму в цілому, його працездатність, зміцнюється серцево-судинна система, яка грає провідну роль у забезпеченні продуктивної працездатності дитини. Рівень функціонування системи кровообігу є величиною, стабільність якої підтримується механізмами регуляції шляхом змін як міжсистемних, так і внутрішньо системних взаємодій і взаємозв'язків [9, 10].

Зараз існує багато методів кількісної оцінки поточних адаптивних можливостей системи кровообігу у зв'язку зі значною роллю цього показника в системі оперативного контролю за загальним функціональним станом організму [9, 10]. Використання оцінки адаптаційного потенціалу (АП) за

Баєвським Р. М. є найбільш розповсюдженим критерієм оцінки для різних верств населення, дітей і школярів, молоді з різним рівнем рухової активності, студентства, військовослужбовців, спортсменів [11]. За даними Босенко А. І. та ін. [10] сучасні наукові дослідження АП потрібно проводити та аналізувати у взаємозв'язку з комплексом факторів, які враховують вид діяльності, рівень фізичної підготовленості, її специфіку (вид спорту і спортивну кваліфікацію) для адекватного аналізу функціональних можливостей.

Таким чином, визначення особливостей впливу занять спортивною гімнастикою на фізичну підготовленість та адаптаційні можливості хлопців 7–8 років є актуальним та важливим у вирішенні низки проблем фізичного виховання молодших школярів.

Метою дослідження було визначення особливостей взаємозв'язків між показниками фізичної підготовленості та функціональних можливостей серцево-судинної системи юних спортивних гімнастів 7–8 років у порівнянні з показниками однолітків, які не займаються у спортивних секціях.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні приймали участь учні 2-х класів, які навчаються у середній загальноосвітній школі № 167 та школярі з інших шкіл м. Харкова, які займаються спортивною гімнастикою у ШВСМ «Піонер». Дослідження проводилося за інформованою згодою батьків учнів. Були задіяні 24 хлопчики. Середній вік учасників складав $7,8 \pm 0,24$ років. Дослідження проводилося у грудні 2017 р., критеріями відбору учнів були вік, задовільний стан здоров'я за даними огляду медичного працівника школи, належність до основної групи з фізичної культури та систематичні заняття на уроках та в секції без тривалих пропусків. Група гімнастів (G_1 , 12 хлопців) додатково до відвідування уроків фізкультури займалися у спортивній секції 2–3 рази на тиждень, тривалість одного заняття складала 2 години. Спортивний стаж хлопців G_1 дорівнював 2,3 років. Група школярів (G_2 , 12 хлопців), на протязі навчального року 2–3 рази на тиждень відвідували уроки фізичної культури у школі та додатково не займалися у будь-яких спортивних секціях.

У роботі було використано аналіз науково-методичної літератури, педагогічні (тестування), соматометричні, фізіологічні та статистичні методи дослідження.

Для оцінки фізичної підготовленості учнів використовувалися стандартні тести: для визначення силових та швидко-силових здібностей (підтягування, стрибок у довжину, згинання рук в упорі лежачи, піднімання ніг на гімнастичній стінці), координаційних здібностей (стрибок с додаванням),

витривалості (вис на зігнутих руках на поперечині), гнучкості (нахил вперед на лавці). Антропометричні показники включали вимірювання маси та довжини тіла за стандартними методиками.

Адаптаційний потенціал серцево-судинної системи за Баєвським Р. М. [11] розраховували за формулою:

$$AP = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times ATc + 0,008 \times ATd + 0,014 \times N + 0,009 \times M - 0,009 \times L - 0,27,$$

де АП – адаптаційний потенціал; ЧСС – частота серцевих скорочень у спокої; АТд – діастолічний артеріальний тиск; АТс – систолічний артеріальний тиск; N – вік; M – маса тіла; L – довжина тіла.

Оцінка АП була проведена за шкалою (табл. 1).

Таблиця 1 – Шкала оцінки АП

Оцінка адаптаційного потенціалу (АП)	Значення АП
Задовільна адаптація	$\leq 2,1$
Напруга механізмів адаптації	2,11–3,2
Незадовільна адаптація	3,21–4,3
Зрив адаптації	$> 4,31$

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана від батьків кожного учасника дослідження.

Статистична обробка здійснена за загальноприйнятими методами з використанням кореляційного аналізу (рангового коефіцієнту за Спірменом).

Результати дослідження та їх обговорення.

Більшість демографічних, антропометричних та фізіометричних характеристик груп порівняння були подібними (табл. 2). Достовірну різницю було встановлено тільки за ЧСС хлопців у спокої. Учні G_1 мали нижчі значення пульсу, ніж їх однолітки з G_2 .

Отримані результати тестування фізичної підготовленості учнів G_1 та G_2 вказують на істотну різницю у підготовці хлопців (табл. 3). Тобто, провідні

Таблиця 2 – Середні ($M \pm m$) демографічні, антропометричні та фізіометричні показники груп порівняння

Групи порівняння	Вік	Довжина тіла, см	Маса тіла, кг	ЧСС у спокої, уд. хв.	АТс, мм.рт.ст.	АТд, мм.рт.ст.
G_1	$7,86 \pm 0,25$	$129,60 \pm 1,29$	$25,96 \pm 0,74$	$81,2 \pm 2,3$	$99,0 \pm 3,1$	$66,1 \pm 3,2$
G_2	$7,67 \pm 0,10$	$127,08 \pm 1,50$	$27,18 \pm 1,15$	$92,0 \pm 1,2$	$104,8 \pm 2,7$	$66,3 \pm 1,9$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблиця 3 – Середні ($M \pm m$) показники рухових тестів хлопців груп порівняння

Тести	G_1	G_2	p
Підтягування, ум.од.	$7,00 \pm 1,05$	$0,083 \pm 0,079$	$p < 0,001$
Стрибок у довжину з місця, см	$150,42 \pm 3,73$	$112,17 \pm 3,60$	$p < 0,001$
Згинання рук в упорі лежачи, ум.од.	$29,75 \pm 2,33$	$9,00 \pm 1,67$	$p < 0,001$
Стрибок з додаванням, ум.од.	$2,33 \pm 0,49$	$1,83 \pm 0,35$	$p > 0,05$
Вис на зігнутих руках на поперечині, с.	$39,66 \pm 4,06$	$4,16 \pm 1,26$	$p < 0,001$
Піднімання ніг на шведській стінці, ум. од.	$13,58 \pm 1,78$	0	$p < 0,001$
Нахил вперед на лавці, см	$11,91 \pm 1,49$	$(-1,33) \pm 1,67$	$p < 0,001$

фізичні здібності, а саме: сила, швидкісна сила, гнучкість, витривалість у G_1 були розвинуті краще, ніж у G_2 ($p < 0,001$).

Так, наприклад, піднімання ніг на шведській стінці у хлопців G_1 складало $13,58 \pm 1,78$ ум.од., у

той же час жоден з учнів G_2 не впорався з цим тестом. Однак, результати тесту «Стрибки з додаванням», продемонстрували відсутність різниці між групами, що свідчило про подібний рівень координаційних здібностей хлопців ($p > 0,05$).

Хлопці з G_1 мали кращий АП серцево-судинної системи ніж їх однолітки з G_2 ($1,71 \pm 0,07$ та $1,94 \pm 0,04$, відповідно, $p < 0,05$). При цьому, тільки 1-а особа ($0,8 \pm 0,8\%$) з групи G_1 та 2-і ($1,6 \pm 1,1\%$) з G_2 мали напруження адаптації, інші хлопці знаходилися у стані задовільної адаптації.

Аналіз кореляційних структур показників другокласників показав більш узгоджену роботу функціональних систем хлопців, що додатково займалися гімнастикою (G_1). У хлопців з G_1 було визначено 12 внутрішньосистемних та міжсистемних кореляційних зв'язків (8 – між показниками фізичної підготовленості, 2 – між функціональними, 2 – між обома групами показників) (табл. 4). За кількістю та силою зв'язків системоутворюючими показниками у цій групі були «Піднімання ніг на гімнастичній стінці» та «Вис на зігнутих руках на поперечині», які мали по 4 взаємозв'язки з іншими показниками.

У G_2 спостерігалася значно менша кількість достовірних зв'язків, яка дорівнювала 2. Це не дає можливості виділити показники утворення функціональної системи. Крім того, у дослідженні не було

Таблиця 4 – Кореляційний аналіз показників фізичної підготовленості та функціонального стану хлопців G_1

Тест	Підтягування	Стрибок у довжину з місця	Згинання рук в упорі лежачи	Стрибок з додаванням	Вис на зігнутих руках на поперечині	Піднімання ніг на гімнастичній стінці	Нахил вперед на лавці	Довжина тіла	Маса тіла	ЧСС у спокої	Атс	Атд
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12	-0,38	0,16	0,13	0,51	0,18	0,38	0,16	0,13	0,06	0,08	0,65 $p < 0,02$	1
11	-0,39	0,16	0,47	0,16	0,31	0,64 $p < 0,02$	0,02	0,25	0,02	0,23	1	
10	0,04	0,14	0,43	0,13	0,39	0,32	0,58 $p < 0,05$	0,17	0,13	1		
9	-0,13	0,22	0,07	0,14	0,46	0,35	0,24	0,68 $p < 0,02$	1			
8	0,09	0,19	0,19	0,29	0,06	0,08	0,17	1				
7	0,31	0,61 $p < 0,03$	0,38	0,07	0,7 $p < 0,01$	0,49	1					
6	0,81 $p < 0,001$	0,12	0,84 $p < 0,001$	0,02	0,84 $p < 0,001$	1						
5	0,64 $p < 0,02$	0,32	0,7 $p < 0,01$	0,05	1							
4	-0,25	0,04	0,17	1								
3	0,77 $p < 0,003$	0,04	1									
2	0,17	1										
1	1											

визначено взаємозв'язків АП з показниками фізичної підготовленості учнів жодної з груп (табл. 5).

Аналіз рухових тестів показав, що діти, які займаються спортивною гімнастикою у позаурочний час, мали значно кращі показники фізичної підготовленості для свого віку. Співставлення отриманих результатів тестів з результатами тестування учнів старшого віку (10 та 11-класи) [12], а саме: згинання рук в упорі лежачи, підтягування, вис на

зігнутих руках; можна побачити, що другокласники практично не відстають у показниках фізичної підготовленості від дітей старшого віку, а в деяких випадках навіть перевищують. Так, наприклад, результат «Згинання рук в упорі лежачи» у десятикласників складав 23,4 ум.од., а у хлопців з Г₁ – 29,7 ум.од. «Підтягування»: десятикласники – 8,7; гімнасти – 7 ум. од., «Вис на зігнутих руках»: десятикласники – 36,7 с.; гімнасти – 39,6 с.

Таблиця 5 – Кореляційний аналіз показників фізичної підготовленості та функціонального стану хлопців Г₂

Тест	Підтягування	Стрибок у довжину з місця	Згинання рук в упорі лежачи	Стрибок з додаванням	Вис на зігнутих руках на поперечині	Піднімання ніг на гімнастичній стінці	Нахил вперед на лавці	Довжина тіла	Маса тіла	ЧСС у спокої	Атс	Атд
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12	0,26	-0,57	-0,31	-0,3	0,07		0,26	-0,41	-0,06	-0,42	0,34	1
11	-0,17	0,02	-0,21	0,06	-0,3		0,25	0,07	-0,02	0,19	1	
10	0,13	0,84 p < 0,001	0,13	0,15	0,17		-0,41	0,3	0,07	1		
9	-0,48	0,09	-0,01	0,34	0,12		0,34	0,67 p < 0,02	1			
8	-0,39	0,28	-0,35	-0,05	-0,26		-0,09	1				
7	-0,35	-0,27	0,25	0,48	0,21		1					
6												
5	0,13	0,23	0,42	0,11	1							
4	-0,41	0,2	-0,37	1								
3	0,26	0,47	1									
2	0,04	1										
1	1											

Кількість та сила зв'язків між показниками функціональних систем дітей характеризує стабільність їх роботи [11]. Наявність значної кількості взаємозв'язків між функціональними та руховими показниками юних спортивних гімнастів свідчать про стабільний рівень їх роботи та підтверджують ефективність позаурочних занять для підтримання високого рівня адаптації хлопців.

Середній АП другокласників у Г₁ був вірогідно кращим за хлопців з Г₂, при чому знаходився переважно у межах задовільної адаптації. У дослідженнях, що проводили Швайко С. та ін. [9], було встановлено досить значну частку дітей цього віку з напругою механізмів адаптації й незадовільною адаптацією. Але порівняння показників, отриманих іншими дослідниками не досить коректно внаслідок неоднорідності груп. У цьому дослідженні було обрано учнів виключно основної фізкультурної групи, які регулярно відвідували уроки фізичної культури, що може бути причиною більш сталих показників адаптації хлопців.

У дослідженні не було визначено достовірних взаємозв'язків між оцінками АП та показниками фізичної підготовленості, що може відображати невідповідність оцінки роботи за цим показником серцево-судинної системи школярів рівню їх підготовленості за руховими тестами. Однак міжсистемні взаємозв'язки між окремими показниками (Н., ЧСС та «Нахил вперед на лавці») дозволяють припустити залежність між функціональними системами організму та потребують визначення більш відповідних комплексних показників. Проблеми визначення АП також підіймалися дослідниками під керівництвом Босенко А. І. [10], які рекомендували досліджувати цей показник в залежності від паспортного, а не календарного віку, за видом основної діяльності (розумова, фізична), видами спортивною спеціалізації і кваліфікації, сезонних, регіональних, екологічних особливостей.

Висновки. Рівень фізичної підготовленості та функціональний стан серцево-судинної системи були достовірно кращими за більшістю показників

у групі другокласників, які додатково займалися спортивною гімнастикою. Різниця між показниками школярів та юних гімнастів у рухових тестах ($p < 0,001$) та адаптаційних можливостях серцево-судинної системи ($p < 0,05$) підкреслює обґрунтованість додаткових занять у спортивних секціях.

Показники фізичної підготовленості та функціональних можливостей серцево-судинної системи хлопців, які мають позаурочні тренування більш взаємопов'язані та взаємообумовлені (12 достовірних кореляційних зв'язків), ніж у учнів других класів, які відвідують уроки фізичної культури (2 дос-

товірні кореляції), що може свідчити про більш економний рівень роботи функціональних систем юних гімнастів та доводить позитивний вплив занять у секції спортивної гімнастики.

Перспективи подальших досліджень. Рівень адаптаційного потенціалу істотно не впливав на показники тестів фізичної підготовленості у групах хлопців, тобто його використання для визначення «фізіологічної ціни» пристосування до фізкультурної діяльності є дискусійним, та потребує подальших досліджень.

References

1. Zavada MT. Otsinka stanu zdorov'ya ditey ta pidlitkiv Lvivskoyi oblasti. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2016; 2: 59-62. [Ukrainian].
2. Butenko H, Goncharova N, Saienko V, Tolchieva H, Vako I. «Physical condition of primary school children in schoolyear dynamics». *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17 (Issue 2, Art. 82): 543-9. DOI:10.7752/jpes.2017.02082.
3. Nasonova YuA. Pedagogichni mozhlyvosti zasobiv khudozhnoyi gimnastyky u formuvanni kultury rukhiv divchatok molodshogo shkilnogo viku. *Naukovyy chasopys Natsionalnogo pedagogichnogo universytetu imeni MP. Dragomanova. Naukovo-pedagogichni problemy fizychnoyi kultury. Fizychna kultura i sport*. 2017; 5 (86)17: 221-4. [Ukrainian].
4. Mudryk C. Suchasnyy stan zdorov'ya ditey molodshogo shkilnogo viku. *Fizychno vykhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi: zbirnyk naukovykh prats*. 2012; 2 (18): 183-6. [Ukrainian].
5. Klyus OA, Skavronskyy OP. Vyznachennya i vrakhuvannya interesiv molodshykh shkolyariv do rukhovoyi aktivnosti v protsesi fizychnogo vykhovannya. *Molodyy vchenyy*. 2017; 3.1 (43.1): 159-62. [Ukrainian].
6. Sands WA. The role of difficulty in the development of the young gymnast. *Technique*. 1994; 14 (3): 12-4.
7. Trajković N, Madić D, Sporiš G, Aleksić-Velković A, Živčić-Marković K. Impact of gymnastics program on healthrelated fitness in adolescent pupils. *Science of Gymnastics Journal*. 2016; 8 (Issue 2): 157-66.
8. Golovata O. Analiz fizychnoyi pidgotovlenosti ditey molodshogo shkilnogo viku. *Moloda sportyvna nauka Ukrayiny*. 2013; 5: 37-41. [Ukrainian].
9. Shvayko S, Trofym'yak Yu, Zhuravlov O, Dmytrotsa O. Adaptatsiyni mozhlyvosti sertsevo-sudynnoyi systemy ditey molodshogo ta serednogo shkilnogo viku. *Naukovyy visnyk Shkhidnoyevropeyskogo natsionalnogo universytetu imeni Lesi Ukrayinky. Biologichni nauky*. 2016; 12: 160-167. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvnu_2016_12_28 [Ukrainian].
10. Bosenko AI, Plisko VI, Topchiy MS, Sinko IS. Dyskusiyni aspekty otsinky adaptatsiynykh mozhlyvostey shkolyariv, za danymy indeksu funktsionalnykh zmin. *Biomekhanichni, pedagogichni, medyko-biologichni ta psykhologichni aspekty fizychnogo vykhovannya ta sportu*. 2017; 147 (I): 38-44. [Ukrainian].
11. Baevskyy PM, y dr. Otsenka efektyvnosti profylaktycheskykh meropryyatuy na osnove yzmerenyya adaptatsyonnoho potentsyala systemy krovoobrashchenyya. *Zdravookhraneniye Rossyyskoy Federatsyy*. 1987; 8: 6-10. [Russian].
12. Sribnyy YeV. Analiz rozvytku rukhovykh zdibnostey u khloptsiv ta divchat starshykh klasiv. *Teoriya ta metodyka fizychnogo vykhovannya*. 2016; 2: 33-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.17309/tmfv.2016.2.1162> [Ukrainian].

УДК 37.037

ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ СПОРТИВНОЙ ГИМНАСТИКОЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ ПОДГОТОВЛЕННОСТЬ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ МАЛЬЧИКОВ 7–8 ЛЕТ

Цымбалюк Ю. В., Мирошниченко В. И.

Резюме. Цель работы – определение особенностей взаимосвязей между показателями функциональных систем юных спортивных гимнастов 7–8 лет по сравнению с показателями сверстников, не занимающихся в спортивных секциях.

Материалы и методы. В работе были использованы анализ литературы, педагогические, соматометрические, физиологические (адаптационный потенциал) и статистические методы. Исследование проводилось в двух группах (по 12 мальчиков). Второклассники первой группы дополнительно занимались в спортивной секции ШВСМ «Пионер» 2–3 раза в неделю, второй – посещали только уроки физической культуры.

Результаты и обсуждение. Уровень подготовленности и функциональное состояние сердечнососудистой системы были достоверно лучше по большинству показателей в группе гимнастов. Разница между показателями в двигательных тестах ($p < 0,001$) и адаптационных возможностях сердечнососудистой системы ($p < 0,05$) подчеркивает обоснованность дополнительных занятий в спортивных секциях.

Выводы. Показатели, оценивающие экономность работы функциональных систем юных гимнастов также были более устойчивыми. Использование адаптационного потенциала для определения «физиологической цены» физкультурной деятельности требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: спортивная гимнастика, физическая культура, физическая подготовленность, адаптационный потенциал.

UDC 37.037

Influence of gymnastics on physical fitness and adaptive capabilities of cardiovascular system of 7–8 years old boys

Tsybaliuk Yu. V., Miroshnichenko V. I.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the features of interconnections between the physical fitness and functional capabilities indicators of young gymnasts of 7–8 years old to compare with tests of the same age boys who are not engaged in any sport sections.*

Material and methods. To achieve the objectives we used the following methods: analysis of scientific and methodical literature, pedagogical methods of testing and mathematical statistics. The research was conducted in two groups (12 boys in each group). The average age of participants was 7.8 ± 0.24 years. The research was conducted in December 2017; the criteria for selecting participants were age, satisfactory state of health according to the survey of the medical staff of the school, belonging to the common group of physical culture. The boys of the first group (G1) were additionally engaged in the sports section of the School of high sports mastery "Pioner" 2–3 times a week, while the second group (G2) was attending only lessons of physical education at the school (during the school year 2–3 times a week) and did not attend additional sport sections.

Results and discussion. The common physical abilities, namely: strength, speed strength, flexibility, endurance were developed significantly better in G1 than G2 ($p < 0,001$). G1 boys had a significantly better adaptive potential of the cardiovascular system than their peers from G2 (1.71 ± 0.07 and 1.94 ± 0.04 , respectively, $p < 0.05$). At the same time, only 1 person ($0.8 \pm 0.8\%$) from G1 and 2 pupils ($1.6 \pm 1.1\%$) from G2 had an adaptation tension, while other boys were in a state of satisfactory adaptation. That is, the level of physical fitness in all tests and the functional state of the cardiovascular system were better in the group of boys who were involved in gymnastics ($p < 0,05$).

Additionally 12 correlation connections between tests in group G1 (8 – between indicators of physical fitness, 2 – between functional measures, 2 – between the two groups of indicators) were determined. There were only 2 correlation connections among measures of G2 children.

Conclusions. The presence of a significant number of interactions between functional and motor performance of young gymnasts indicates a stable level of their functional systems work and confirms the effectiveness of extra-curricular activities to maintain a high level of adaptation of the boys.

Analysis of the correlation structures of functional indicators and motor tests showed the possibility of their use for assessing of the effectiveness of physical education at school. The use of adaptive potential for determining the "physiological price" of adaptation to physical activity is discursive, and it requires further research.

Keywords: gymnastics, physical culture, physical fitness, adaptive potential.

Стаття надійшла 28.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs03.04.237

УДК 796.015.62

*Білоусова Д. О., Летилов М. Х., Туріца М. І.,
Волобоєв М. С., Бойко Ю. В., Колісніченко В. В.*

ВПЛИВ ТРЕНУВАЛЬНИХ ФІЗИЧНИХ ВПРАВ РІЗНОЇ АМПЛІТУДИНА ЗРОСТАННЯ СИЛОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ПРИ ЗАНЯТТЯХ БОДІБІЛДИНГОМ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

712.monifa.217@gmail.com

У роботі досліджено проблему деталізації характеру взаємозв'язку технічної підготовки за рахунок корекції величини амплітуди руху під час виконання силових вправ та динаміки показників розвитку силових можливостей студентської молоді в процесі занять бодібілдингом.

У дослідженні взяли участь 80 юнаків віком 18–20 років, з яких було сформовано рівноцінні за кількістю 2 дослідні групи учасників, у яких був відсутній попередній тренувальний стаж занять бодібілдингом. Учасники I групи виконували тренувальні вправи з повною амплітудою з фіксацією в пікових точках, а представники II групи застосовували неповну амплітуду без фіксації в пікових точках під час тренувань. Для визначення динаміки розвитку силових можливостей обстеженого контингенту студентів у процесі дослідження використовували метод контрольного тестування.

Встановлено, що в процесі тримісячних тренувань показники контрольного тестування, фіксовані в учасників досліджень у стані спокою, демонструють динаміку змін показників, що визначалися. При однаковому зростанні в обох групах обсягу тренувальної роботи на 24,9% ($p < 0,05$), силові можливості у представників I групи зростали на 37,6% ($p < 0,05$), а в II групі, за наявності в однакових програмах тренувальних занять лише відмінності від амплітуди рухів, спостерігалось збільшення цих параметрів на 46,1% ($p < 0,05$).

Ключові слова: силові можливості, тренувальні навантаження, амплітуда рухів, бодібілдинг, студенти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом планових досліджень у рамках виконання НДР «Розробка та реалізація інноваційних технологій і корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № держ. реєстрації 0117U007145.

Вступ. Одним із ключових елементів сучасної техніки виконання тренувальних силових вправ в бодібілдингу, які дозволяють за короткий проміжок часу досягти стомлення працюючих м'язів, є показник величини амплітуди руху та варіативність її застосування залежно від завдань тренувального процесу. Показник амплітуди руху виступає регулятором міри впливу навантажень на м'язовий апарат людини, суглоби та організм в цілому [3, 4, 6]. За наявності значного обсягу фактичної інформації щодо специфіки варіативності застосування величини амплітуди руху під час виконання фізичних вправ у силових видах спорту, лишаються відкритими питання щодо деталізації характеру взаємозв'язку даного елементу технічної підготовки та динаміки показників результативності саме в бодібілдингу. Внаслідок цього відсутність чіткого розуміння закономірностей динаміки результативності залежно від варіативності величини амплітуди рухів, ускладнює наукове обґрунтування ефективності тренувального процесу в даному виді спорту. У прикладному плані, гостро стоїть питання пошуку найбільш ефективної величини амплітуди рухів під час виконання силових вправ направленої на зменшення навантаження на суглоби, сухожилки та

здіяні м'язові групи, але водночас сприятиме прискореному зростанню м'язової маси тіла спортсменів та їх силових можливостей [1, 4, 7].

Деталізація закономірностей і взаємозалежностей результативності з фізичними навантаженнями, виконаними з різною амплітудою рухів безпосередньо під час занять бодібілдингом, не мають достатнього освітлення в спеціальній літературі, тому дослідження такого плану є актуальними.

Мета дослідження – визначення впливу величини амплітуди рухів під час виконання силових вправ на показники розвитку силових можливостей організму в бодібілдингу.

Матеріал, методи та організація досліджень. У дослідженнях взяли участь 80 студентів-юнаків Чорноморського національного університету імені Петра Могили віком 18–20 років. Для оцінки впливу величини амплітуди руху під час виконання фізичних вправ на розвиток силових можливостей за методом випадкової вибірки було сформовано 2 рівноцінні за кількістю учасників дослідження групи по 40 осіб, у яких попередній тренувальний стаж занять бодібілдингом був відсутній. Учасників груп не підбирали за принципом груп-аналогів, й загальною ознакою була лише вікова категорія.

Всі учасники, які приймали участь в дослідженнях, попередньо були оглянуті лікарем (фізикальний огляд), пройшли комплексну лабораторну діагностику (9 показників) та за їх результатами не мали медичних протипоказань щодо силових навантажень. Тренування проводили мікроциклами (двічі на тиждень), тривалість окремого тренувального заняття становила 30–32 хв. Враховуючи, що цінну інформацію щодо контролю динаміки силових можливостей обстеженого контингенту залежно від амплітуди рухів та величини тренувальних навантажень надають показники контрольних тестувань, дослідження були сфокусовані саме на них.

Для кожної групи досліджених було розроблено експериментальні програми тренувальних занять, основна відмінність яких полягала в використанні різних параметрів амплітуди рухів під час виконання силових вправ. Так, учасники I групи виконували тренувальні вправи з повною амплітудою з фіксацією в пікових точках, представники II групи застосовували під час виконання фізичних вправ неповну амплітуду без фіксації в пікових точках.

Для визначення динаміки розвитку силових можливостей організму обстеженого контингенту в процесі дослідження використовували метод контрольного тестування [6]. Визначали такі показники силових можливостей як обсяг (кг), кількість підйомів штанги протягом заняття (КПШ, кількість разів), відносна інтенсивність (В.І.,%) та середня вага сна-

ряду (Вср., кг) [2, 3]. Досліджували відповідні зміни під час виконання вправи «жиму лежачи на горизонтальній лаві», «тяги за голову на блоці», «жим ногами на блоці», «розгинання рук на блоці» та «молотки».

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували на IBM-сумісному ПК з використанням пакету програм «SPSS Statistics 20» (StatSoft Inc., США). Застосовували методи параметричної статистики і обчислювали середнє арифметичне, стандартну помилку середнього. Рівень достовірності визначали за допомогою парного двохвибіркового t-тесту для середніх значень, різницю даних вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відмінність у величині амплітуди рухів вплинула на варіативність компонентів тренувальної роботи за обсягом, кількістю підйомів штанги протягом заняття, відносною інтенсивністю та середньою вагою снаряду (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники інтенсивності тренувальної роботи ($M \pm m$) у групах учасників дослідження ($n = 80$) в тижневому мікроциклі на початку експерименту

Групи учасників	Показники розвитку силових можливостей			
	Обсяг, кг	КПШ, раз	В.І.,%	Вср, кг
I група	10243,70 $\pm$ $\pm$ 87,84	344,05 $\pm$ $\pm$ 1,49	69,24 $\pm$ $\pm$ 0,26	44,59 $\pm$ $\pm$ 0,27
II група	10226,33 $\pm$ $\pm$ 88,22	310,60 $\pm$ $\pm$ 0,44*	68,53 $\pm$ $\pm$ 0,10*	49,39 $\pm$ $\pm$ 0,35*

Примітка: * – різниця даних між групами достовірна ($p < 0,05$).

Результати, наведені в таблиці 1, демонструють початкові та кінцеві (після тримісячних занять бодібілдингом з періодичністю двох тренувань на тиждень), усереднені по групах показники силових можливостей обстеженого контингенту. За даними первинного контролю в стані спокою, існує майже однаковий рівень показників силових можливостей основних груп м'язів в учасників обох досліджуваних груп – в середньому від 63,1 кг в I групі до 64,8 кг у II групі. Така ситуація свідчать про те, що контингент юнаків, які приймали участь в дослідженнях, мають однаковий рівень розвитку фізичних якостей, що дозволяє об'єктивно оцінити вплив тренувальних навантажень під час виконання запропонованих фізичних вправ з різноманітною амплітудою на динаміку показників їх силових можливостей.

На відміну від даних первинного контролю, середньо-групові показники силових можливостей учасників обох груп, фіксовані після закінчення тримісячного тренувального мезоциклу, свідчать про позитивну динаміку різного ступеня вираженості. Так, згідно даних таблиць 2, 3, рівень розвитку

силових можливостей досліджуваних відображає певну залежність від компонентів тренувальної роботи та відповідної техніки виконання вправ (передусім, амплітуди рухів).

Середні показники силових можливостей досліджуваних груп м'язів, під час виконання основних тренувальних вправ, фіксовані після тримісячного періоду тренувальних занять демонструють відповідну позитивну динаміку. Так, у представників I групи силові можливості зростають в середньому на 37,6% ($p < 0,05$). Найбільше зростання – на 61,94% ($p < 0,05$) – спостерігають під час виконання вправи «жим ногами на блоці», найменше – на 23,28% ($p < 0,05$) – при виконання вправи «тяга за голову на блоці» (табл. 2).

Таблиця 2 – Динаміка показників силового тестування ($M \pm m$) учасників I групи ($n = 40$) протягом експерименту

Показник	Строки спостереження		Різниця, %	p
	на початку експерименту	по закінченні експерименту		
Жим лежачи, кг	62,50 $\pm$ 1,72	91,00 $\pm$ 2,80*	+45,60	<0,05
Жим ногами на блоці, кг	116,25 $\pm$ 4,00	188,25 $\pm$ 7,19*	+61,94	<0,05
Тяга за голову на блоці, кг	65,50 $\pm$ 1,45	80,75 $\pm$ 1,32*	+23,28	<0,05
Розгинання рук на блоці, кг	44,25 $\pm$ 1,10	55,75 $\pm$ 1,59*	+25,99	<0,05
«Молотки», кг	27,00 $\pm$ 0,49	35,40 $\pm$ 0,67*	+31,11	<0,05

Примітка: * – різниця даних до початку та по закінченні експерименту достовірна ($p < 0,05$).

Водночас, позитивна динаміку силових можливостей демонструють представники II групи, яка виконувала вправи з неповною амплітудою (табл. 3).

Так, в середньому досліджувані показники силових можливостей у II групі зросли на 46,10% ($p < 0,05$). Найбільше зростання – на 83,04% ($p < 0,05$) – спостерігали під час виконання вправи «жим ногами на блоці», найменше – на 28,68% ($p < 0,05$) при виконанні вправи на розвиток м'язів спини «тяга за голову на блоці». При цьому обидві групи досліджених займалися за ідентичною тренувальною програмою з однаковими обсягами та інтенсивністю навантажень, відмінністю слугувала лише амплітуда рухів під час виконання фізичних вправ.

Результати, що наведені у таблиці 4, демонструють динаміку усереднених по групах показників тренувальної роботи після тримісячних тренувань з періодичністю двох занять на тиждень у ході тижневого мікроциклу.

Таблиця 3 – Динаміка показників силового тестування ($M \pm m$) учасників II групи ($n = 40$) протягом експерименту

Показник	Строки спостереження		Різниця, %	p
	на початку експерименту	по закінченні експерименту		
Жим лежачи, кг	68,25 $\pm$ 1,51	101,50 $\pm$ 1,71*	+48,72	<0,05
Жим ногами на блоці, кг	112,00 $\pm$ 3,67	205,00 $\pm$ 4,35*	+83,04	<0,05
Тяга за голову на блоці, кг	68,00 $\pm$ 1,51	87,50 $\pm$ 1,28*	+28,68	<0,05
Розгинання рук на блоці, кг	48,25 $\pm$ 0,55	66,25 $\pm$ 1,08*	+37,31	<0,05
«Молотки», кг	27,80 $\pm$ 0,46	36,80 $\pm$ 0,55*	+32,37	<0,05

Примітка: * – різниця даних до початку та по закінченні експерименту достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 4 – Зміни показників тренувальної роботи ($M \pm m$) в динаміці тижневого мікроциклу в групах після трьохмісячних занять бодібіндингом

Показники	Групи	Строки спостереження		Різниця, %
		на початку експерименту	в кінці експерименту	
Обсяг, кг	I	10243,70 $\pm$ 87,84	12637,65 $\pm$ 134,93**	+23,37
	II	10226,33 $\pm$ 88,22*	12934,70 $\pm$ 119,39**	+26,48
КПШ, рази	I	344,05 $\pm$ 1,49	333,80 $\pm$ 0,46**	-2,98
	II	310,60 $\pm$ 0,44*	291,10 $\pm$ 0,76**	-6,28
Вср, кг	I	44,59 $\pm$ 0,27	59,25 $\pm$ 0,75**	+32,88
	II	49,39 $\pm$ 0,35*	69,63 $\pm$ 0,77**	+40,98
В.і., %	I	69,24 $\pm$ 0,26	68,70 $\pm$ 0,11	-0,78
	II	68,53 $\pm$ 0,10	68,20 $\pm$ 0,18	-0,48

Примітки: * – різниця даних між групами достовірна ($p < 0,05$); ** – різниця даних до початку та по закінченні експерименту достовірна ($p < 0,05$).

В процесі тримісячних занять бодібіндингом встановлено, що в обох групах учасників дослідження суттєво та достовірно, хоча і з незначними відмінностями, збільшились показники обсягу тренувальної роботи – на 23,37% та 26,48% ($p < 0,05$ в обох випадках). Водночас позитивну динаміку спостерігали стосовно показника Вср. – встановлено збільшення значень на 32,88% та 40,98% в I та

II групі відповідно, тобто в II групі при виконанні вправ з неповною амплітудою без фіксації в пікових точках під час тренувань приріст є достовірно ($p < 0,05$) на 8,1% вищим. Що ж стосується показника КПШ, то він у представників обох груп знижується, хоча і незначно, але вірогідно. Порівняльний аналіз результатів контролю стосовно до змін показника В.І. демонструє відсутність достовірної різниці між даними на початку та наприкінці експерименту, що вказує на раціональну побудову тренувального процесу та відсутність непотрібного форсування інтенсивності навантажень.

Заключення. Узагальнені результати досліджень дозволили отримати нові дані, досить цікаві для розуміння закономірностей динаміки зростання силових можливостей людини залежно від різноманітної амплітуди виконання вправ у процесі занять бодібілдингом. На нашу думку, низький рівень інформаційного освітлення цих питань пов'язаний з тим, що в професійних силових видах спорту (важка атлетика, пауерліфтинг), за вимогами правил змагань, всі вправи виконуються з повною амплітудою [11, 12]. Окрім цього, наявні дані щодо компонентів тренувальної роботи та їх зміни в процесі занять отримані виключно при контролі тренувального процесу спортсменів, а дані щодо довготривалих контролів різних контингентів, в тому числі, нетренованих попередньо осіб, майже відсутні [8–10].

Висновки

1. Встановлена наявність суттєвих позитивних змін показників силових можливостей в процесі довготривалих занять з бодібілдингу у осіб, що попередньо спортом не займалися. При цьому зна-

чення показників силових можливостей та їх динаміка повною мірою залежить від структури занять та величини компонентів тренувальної роботи.

2. Характерні особливості амплітуди рухів (неповна амплітуда) під час виконання силових вправ забезпечують можливість досягнення покращення показників результативності на 46,10% ($p < 0,05$) при достовірному зниженні кількості підняття штанги на 6,3%.
3. В процесі тримісячних тренувань показники контрольного тестування, фіксовані в учасників досліджень у стані спокою, демонструють різноманітну динаміку. При однаковому зростанні в обох групах обсягу тренуваної роботи на 24,9% ($p < 0,05$), силові можливості у представників I групи зростають на 37,6% ($p < 0,05$), а в осіб II групи за наявності в однакових програмах тренувальних занять лише відмінності від амплітуди рухів, збільшення становить в середньому 46,1% ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Відсутність у науковій літературі даних щодо характеру змін кількісних показників силових можливостей залежно від амплітуди виконання вправ у процесі довготривалих занять бодібілдингом у юнаків з різним рівнем фізичної підготовки не дозволяє чітко контролювати величину компонентів тренувальної роботи. Відповідно, перспектива встановлення закономірностей та розкриття взаємозв'язків між результативністю, амплітудою рухів та обсягами тренувальних навантажень надає можливості для науково-обґрунтованого планування довготривалого тренувального процесу та контролю його ефективності.

References

1. Calatayud J, Vinstrup J, Jakobsen M, Sundstrup E, Brandt M, Jay K. Importance of mind-muscle connection during progressive resistance training. *European Journal of Applied Physiology*. 2016; 116 (3): 527-33. doi: 10.1007/s00421-015-3305-7.
2. Chernozub A. Dynamics of the condition of autonomic heart rhythm regulation in athletic trainings. *European International Journal of Science and Technology*. 2013; 2 (6): 17-22.
3. Chernozub A. Peculiarities of the principle of preliminary exhaustion use by trainers and athletes in bodybuilding at the stage of a specialized basic training. *European International Journal of Science and Technology*. 2014; 3 (8): 108-14.
4. Maier M, Haeussinger F, Hautzinger M, Fallgatter A, Ehls A. Excessive bodybuilding as pathology? A first neurophysiological classification. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017; 15: 1-11. doi: 10.1080/15622975.2017.1395070.
5. Mitchell L, Slater G, Hackett D, Johnson N, O'Connor H. Physiological implications of preparing for a natural male bodybuilding competition. *European Journal of Sport Science*. 2018, 1: 1-11. doi: 10.1080/17461391.2018.1444095.
6. Mitchell L, Murray S, Cogley S, Hackett D, Gifford J, Capling L, O'Connor H. Muscle Dysmorphia Symptomatology and Associated Psychological Features in Bodybuilders and Non-Bodybuilder Resistance Trainers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2017; 47 (2): 233-59. doi: 10.1007/s40279-016-0564-3.
7. Roberts J, Zinchenko A, Suckling C, Smith L, Johnstone J, Henselmans M. The short-term effect of high versus moderate protein intake on recovery after strength training in resistance-trained individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14: 44. doi: 10.1186/s12970-017-0201.
8. Siewe J, Schoenfeld B, Pope Z, Benik F, Hester G, Sellers J, Nooner J, Schnaiter J. Longer Interset Rest Periods Enhance Muscle Strength and Hypertrophy in Resistance-Trained Men. *J Strength Cond Res*. 2016; 30 (7): 1805-12. doi: 10.1519/JSC.0000000000001272.
9. Marx G, Knöll P, Eysel P, Zarghooni K, Graf M, Herren C, Sobottke R, Michael J. Injuries and overuse syndromes in competitive and elite bodybuilding. *International journal of sports medicine*. 2014; 35 (11): 943-8. doi: 10.1055/s-0034-1367049.

10. Schoenfeld B, Ratamess N, Peterson M, Contreras B, Sonmez GT, Alvar BA. Effects of different volume-equated resistance training loading strategies on muscular adaptations in well-trained men. *J Strength Cond. Res.* 2014; 28 (10): 2909–18. doi: 10.1519/JSC.0000000000000480.014.
11. Tod D, Edwards C. Relationships among muscle dysmorphia characteristics, body image-quality of life, and coping in males. *J Sci Med Sport.* 2015; 18 (5): 585-9. doi:10.1016/j.jsams.2014.07.015.
12. Tschakert G, Hofmann P. High-intensity intermittent exercise: methodological and physiological aspects. *Int J Sports Physiol Perform.* 2013; 8 (6): 600-10. <https://doi.org/10.1123/ijsp.8.6.600>.

УДК 796.015.62

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ АМПЛИТУДЫ НА РОСТ СИЛОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ЗАНЯТИЯХ БОДИБИЛДИНГОМ

Белоусова Д. А., Летилов М. Х., Турица М. И., Волобеев М. С., Бойко Ю. В., Колисниченко В. В.

Резюме. В работе исследована проблема детализации характера взаимосвязи технической подготовки за счет коррекции величины амплитуды движения во время выполнения силовых упражнений и динамики показателей развития силовых возможностей студенческой молодежи в процессе занятий бодибилдингом.

В исследованиях принимали участие 80 юношей 18–20 лет, из которых был сформированы равноценные по количеству 2 экспериментальных группы участников, у которых отсутствовал предварительный тренировочный стаж занятий бодибилдингом. Участники I группы выполняли тренировочные упражнения с полной амплитудой с фиксацией в пиковых точках, а представители II группы применяли неполную амплитуду без фиксации в пиковых точках во время тренировок. Для определения динамики развития силовых возможностей обследованного контингента студентов в процессе исследования использовали метод контрольного тестирования.

Установлено, что в процессе трехмесячных тренировок показатели контрольного тестирования, фиксированные у участников исследований в состоянии покоя, демонстрируют динамику изменений изучаемых показателей. При одинаковом росте объема тренировочной работы в среднем на 24,9% ($p < 0,05$) в обеих группах, силовые возможности у представителей I группы выросли на 37,6% ($p < 0,05$), а во II группе, при наличии в одинаковых программах тренировочных занятий только отличий по амплитуде движений, наблюдалось увеличение этих параметров на 46,1% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: силовые возможности, тренировочные нагрузки, амплитуда движений, бодибилдинг, студенты.

UDC 796.015.62

Influence of Physical Exercises with Different Amplitude on Power Capacities in the Process of Bodybuilding Training

Bilousova D., Letypov M., Turitsa M., Voloboev M., Boyko Y., Kolisnichenko V.

Abstract. The article deals with the problem of detailing the nature of the interconnection of technical training, due to the correction of the motion amplitude magnitude the during training, and the dynamics of developing indicators of student's body capacity while performing bodybuilding exercises.

Material and methods. 80 young men aged 18–20 took part in the studies. These people made up two equal in number experimental groups whose participants had no preliminary training in bodybuilding. Participants in group I performed full-amplitude training exercises with fixation at peak points, and Group II used partial amplitude without fixation at peak points during training. The method of control testing was used during the research to determine the dynamics of developing the power capabilities of the surveyed young men.

Results and discussion. The obtained results showed that during the three-month training the control tests fixed in the participants of studies at rest, demonstrated the dynamics of changes in the studied indicators, which were determined. With the same increase in the volume of training work on average by 24.9% ($p < 0.05$) in both groups, the power capacity of group I increased by 37.6% ($p < 0.05$), and in group II we observed an increase of these parameters by 46.1% ($p < 0.05$). It should be noted that the second group had differences in the amplitude of movements in identical training programs.

Conclusions. We determined the existence of significant positive changes in the indicators of power capabilities in long-term bodybuilding training of people who were not previously engaged in sports. The value of indicators of power capabilities and their dynamics depends entirely on the structure of occupations and the size of training work components.

Keywords: power capabilities, training loads, amplitude of movements, bodybuilding, students.

Стаття надійшла 14.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.04.242

УДК 577.15: 796.011

*Воронин М. А., Рыбак А. И., Курачов А. Г,
Исаенко М. В., Тетерич Н. Н., Вербицкая В. В.*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРЕНИРОВОЧНЫХ ЗАНЯТИЙ БОДИБИЛДИНГОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, Николаев, Украина

712.monifa.217@gmail.com

В работе представлены результаты оценки адекватности тренировочных занятий бодибилдингом функциональным возможностям юношей с различным уровнем тренированности. В исследованиях принимали участие 20 спортсменов в возрасте 19–20 лет, систематически занимающихся бодибилдингом на протяжении трех лет, и 40 неподготовленных юношей.

Исходный уровень физического развития и силовых возможностей исследуемого контингента определяли методом контрольного тестирования. Для количественной оценки физических нагрузок использовались показатели рабочего веса отягощения в контрольном упражнении с учетом условий его выполнения. Оценку адекватности физических нагрузок функциональным возможностям организма исследуемого контингента проводили кинетическим методом с использованием показателя изменения активности лактатдегидрогеназы в крови после нагрузки.

Установлено, что показатель активности ЛДГ в крови до физических нагрузок был на 5,4% ниже у спортсменов в сравнении с нетренированными юношами. Статистически значимых различий между группами по исследованному показателю до нагрузки не выявлено, что указывает на их одинаковое исходное состояние. После физической нагрузки выявлено снижение исследуемого показателя в группе спортсменов и повышение – в группах нетренированных лиц. Полученные результаты указывают на более высокий уровень адаптационных возможностей организма спортсменов, в сравнении с нетренированными лицами, а также на наличие зависимости этих возможностей от внешних факторов (величины суммарной нагрузки и условий выполнения упражнений).

Ключевые слова: адаптационные реакции, лактатдегидрогеназа, величина физических нагрузок, тренированность, функциональные возможности организма, бодибилдинг.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Статья является фрагментом плановой научной работы «Разработка и реализация инновационных технологий, и коррекция функционального состояния человека при физических нагрузках в спорте и реабилитации», № гос. регистрации 0117U007145.

Введение. Занятия бодибилдингом являются одним из наиболее эффективных и в тоже время оптимальных видов спортивной деятельности для молодежи, что обусловлено такими позитивными результатами от занятий, как: развитие силы, становление осанки и коррекция фигуры путем формирования прочного мышечного «корсета» спины, преодоление гиподинамии. Особенной популярностью занятия бодибилдингом приобрели в последние десятилетия, значительно потеснив ранее популярные состязательные (легкая атлетика, плавание, гимнастика) и игровые виды спорта (волейбол, баскетбол, футбол) [2, 6, 9, 11].

В процессе занятий бодибилдингом достаточно часто тренер сталкивается с необходимостью работать преимущественно с физически малоподготовленным контингентом, что может привести к выбору физических нагрузок неадекватных функциональным возможностям организма тренирующихся. Эти нагрузки могут вызывать состояния перетренированности и нарушения в работе систем и органов. В связи с этим, проблема оценки адекватности физических нагрузок для лиц с различным уровнем физического развития и тренированности является актуальной.

Особого внимания заслуживают вопросы объективной и дифференцированной оценки влияния физических нагрузок, в особенности атлетических упражнений, на организм, а также объективного контроля состояния организма в процессе их выполнения [4, 15]. В настоящее время существует ряд общепризнанных методик косвенного контроля (пробы Штанге, Руфье и ряд других), но они мало пригодны для быстрой и объективной оценки

состояния организма. Более информативными в этом плане являются показатели состояния ключевых систем жизнеобеспечения организма, функционирующего в условиях физической нагрузки. К ним относятся, например, показатели содержания и активности ключевых ферментов в крови. Анализ их динамики в процессе тренировок позволяет выявить клинически «скрытые» первичные проявления неблагоприятных изменений в организме. К таким показателям относится лактатдегидрогеназа (ЛДГ), катализирующая восстановление пировиноградной кислоты до молочной кислоты в процессе гликолиза. Под действием физических нагрузок данный процесс наиболее интенсивен в миокарде, скелетных мышцах, почках и печени, что приводит к возрастанию содержания этого фермента в крови [3, 6, 9]. В случае перетренированности организма или предельного снижения его компенсаторных возможностей под влиянием физической нагрузки возникают вторичные патологические изменения, сопровождающиеся заметным увеличением активности ЛДГ, что сигнализирует о несоответствии режимов тренировки физическим возможностям организма [3, 4, 5, 11].

Сдерживающим фактором для широкого использования указанного показателя в массовом спорте с целью контроля состояния организма является необходимость забора крови из вены и достаточно трудоемкий процесс количественного определения содержания фермента в лабораторных условиях. Но в условиях отсутствия надежных тестов для объективного контроля состояния организма при занятиях атлетизмом с малоподготовленным контингентом, применение ЛДГ-теста на небольших (20–30 человек) группах является оправданным. С другой стороны, мало изученными в настоящее время являются закономерности изменения содержания ЛДГ в крови, особенно нетренированного контингента, в ответ на физические нагрузки различной величины, что затрудняет применение ЛДГ-теста в процессе тренировочной деятельности.

Исходя из вышеизложенного, **целью** данной **работы** явилась оценка адекватности величины физической нагрузки, наиболее часто используемой в бодибилдинге, функциональным возможностям организма подготовленных спортсменов и нетренированных юношей на основе данных объективного контроля активности ЛДГ в крови.

Для достижения данной цели необходимо было разработать методические основы количественной оценки физических нагрузок, а также изучить влияние используемой спортсменами и нетренированными лицами традиционной для бодибилдинга величины физической нагрузки на активность ЛДГ в их крови.

Объект, методы и организация исследований. Базовым материалом, использованным для достижения поставленной цели, были результаты собственных экспериментальных и лабораторных исследований.

В исследованиях принимали участия 20 спортсменов-бодибилдеров возрастом 19–20 лет со стажем занятий более 3 лет, а также 40 неподготовленных юношей, не имеющих противопоказаний для занятий с отягощениями. Все участники исследования были разделены на три группы в зависимости от уровня тренированности. В первую группу вошли спортсмены, а вторая и третья – состояли из нетренированных юношей.

Для оценки исходного уровня физического развития исследуемого контингента, в том числе и развития их силовых возможностей, был использован метод контрольного тестирования. Метод состоял в определении величины максимального веса отягощения (max), который может преодолеть человек за счет мышечных усилий. В данном случае, учитывая разный уровень тренированности участников исследования, для оценки максимальных силовых возможностей организма был использован «жим лежа от груди в Смит-машине» [4, 9]. Данное контрольное упражнение позволяет не только оценить силовые возможности, но и позволяет свести минимуму возможность травматизма.

Для количественной оценки физических нагрузок в силовых видах спорта использовались показатели величины рабочего веса отягощения в контрольном упражнении и условия выполнения физических упражнений. На основании анализа современной литературы установлено, что величина рабочего веса отягощения, наиболее часто используемая спортсменами в процессе тренировочных занятий, колеблется в пределах 72–83% от максимального результата, продемонстрированного ими в отдельном упражнении [4, 6, 11, 12, 14]. На основании общепринятых в бодибилдинге границ показателей темпа, амплитуды движения, времени мышечного напряжения, количества повторений определялись условия (режим физических нагрузок) выполнения контрольного упражнения [6, 7]. Чем выше будет показатель максимальных силовых возможностей, тем выше будет рабочий вес отягощения и величина физической нагрузки [14].

Адекватность физических нагрузок функциональным возможностям организма исследуемого контингента оценивали на основании анализа уровня активности ЛДГ в крови после тренировочного занятия в сравнении с исходным состоянием. Исследование сыворотки крови на активность ЛДГ проводились в состоянии покоя до физических нагрузок, а также сразу же после выполнения

серии из 4-х подходов в контрольном упражнении. Образцы крови из вены отбирала медсестра под контролем врача с соблюдением всех необходимых норм стерильности и требований безопасности. Отобранные пробы крови нумеровали, составляли необходимое описание и сопроводительные документы. Концентрацию ЛДГ в сыворотке крови определяли кинетическим методом на оборудовании фирмы "HIGHTECHNOLOGYINC" (США) в условиях сертифицированной медицинской лаборатории [14, 15].

Общая схема организации исследования предусматривала проведение контрольного тестирования участников всех трех групп, позволяющего определить их максимальные силовые возможности. Полученные результаты позволят уточнить величину рабочего веса отягощения снаряда, необходимого для планирования физической нагрузки, используемой во время исследований. С целью предотвращения неадекватности физических нагрузок функциональным возможностям организма нетренированных юношей, первоначально исследования были проведены с участием спортсменов. Оценка активности ЛДГ в крови спортсменов до и после заданной величины физических нагрузок позволит выявить закономерности ее изменения в процессе тестирования. При отсутствии патологических сдвигов значений показателя активности ЛДГ в крови спортсменов после заданной физической нагрузки с определенной величиной рабочего веса отягощения снаряда, тренировочные режимы могут быть рекомендованы для занятий с нетренированными лицами. Учет полученных результатов позволит избежать состояния переутомления у неподготовленного контингента за счет разработки оптимальных режимов тренировок.

Кроме того, определенный интерес представляют исследования влияния заданной физической нагрузки на уровень ЛДГ в крови юношей, не имеющих стаж занятий атлетизмом. Сравнение результатов, полученных при исследовании изменения активности ЛДГ в крови спортсменов и нетренированных лиц в процессе физических нагрузок, позволит получить новые знания о роли силовых возможностей организма, уровня тренированности и условий мышечной деятельности, а также разработать оптимальные режимы тренировок с учетом состояния обеспечивающих систем организма.

Для статистического анализа результатов исследований был использован пакет программ IBM *SPSS* Statistics 20 (StatSoft Inc., США). С использованием методов вариационной статистики определялись среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего. Оценка достоверности различий между группами проводили с использованием парного двухвыборочного t-теста для средних.

Результаты исследований и их обсуждение.

В процессе проведения контрольного тестирования, позволяющего определить максимальные силовые возможности исследуемого контингента, необходимые для расчёта величины рабочего веса отягощения снаряда и показателя суммарной физической нагрузки, были полученные результаты, которые зависели от уровня физической подготовленности исследуемых юношей.

На рис. 1 представлены средние результаты контрольного тестирования максимальных силовых возможностей участников исследований при выполнении упражнения «жим лежа от груди в Смит-машине». В результате анализ данных, полученных при контрольном тестировании, выявлены достоверные ($p < 0,05$) отличия в значениях веса отягощения снаряда между группой спортсменов и группами нетренированных юношей. Достоверных отличий по исследованному показателю между группами нетренированных юношей не выявлено, что подтверждает их сходство по уровню физической подготовленности.

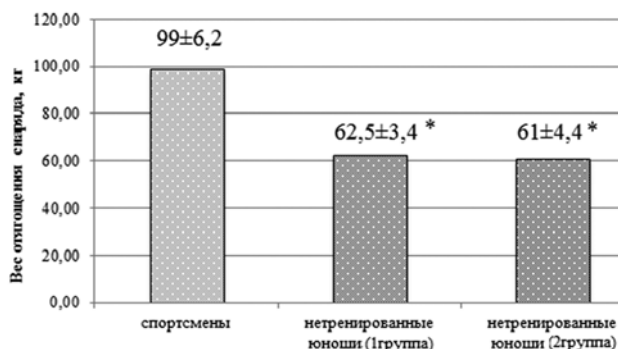


Рис. 1. Средние значения показателей максимальных силовых возможностей юношей с различным уровнем тренированности при выполнении упражнения «жим в Смит-машине»

Полученные результаты подтверждают данные литературы относительно стандартной в бодибилдинге величины рабочего веса отягощения снаряда, составляющего 72–83% от максимального веса отягощения, и условий выполнения контрольного упражнения, позволяет сделать количественную оценку физической нагрузки, предложенной участникам исследований [10, 13].

Для оценки адекватности предлагаемых спортсменам физических нагрузок в процессе выполнения серии подходов контрольного упражнения был использован показатель уровня активности фермента ЛДГ в крови.

На рис. 2 представлены средне-групповые значения показателя уровня содержания ЛДГ в крови спортсменов до и после физической нагрузки,

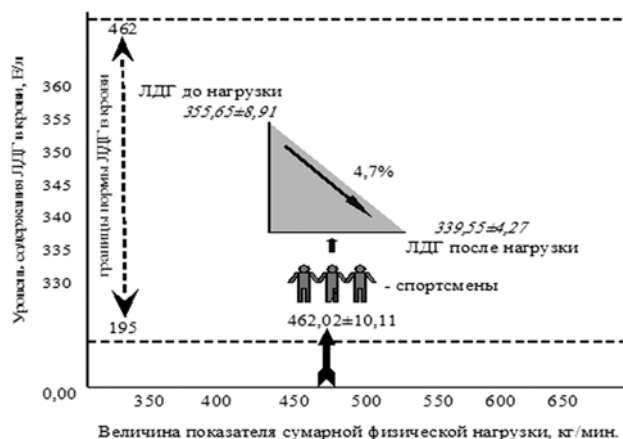


Рис. 2. Изменение активности ЛДГ в крови спортсменов в состоянии покоя до та после физической нагрузки, n = 20

а также показатель суммарной физической нагрузки, используемой группой спортсменов в процессе выполнения серии подходов контрольного упражнения. Этот показатель в группе спортсменов составил $(462,0 \pm 10,1)$ кг/мин.

Результаты оценки влияния физических нагрузок на организм подготовленных спортсменов, с использованием стандартного показателя рабочего веса отягощения снаряда (70% от 1ПМ), представлены на рис. 2. Можно отметить, что после нагрузки показатель уровня активности ЛДГ в крови спортсменов снизился всего на 4,7%. Статистически значимых различий между показателями до нагрузки и после нагрузки не было выявлено. Полученные результаты свидетельствуют об адекватности предлагаемой нагрузки функциональным возможностям исследуемого контингента, поскольку она не вызывает достоверных сдвигов в системах обеспечения спортивной деятельности. Кроме того, уровень активности ЛДГ в крови спортсменов, как до, так и после нагрузки находился в пределах физиологической нормы.

Полученные результаты, свидетельствуют об отсутствии патологических сдвигов уровня активности ЛДГ в крови спортсменов после заданной физической нагрузки, что позволяет рекомендовать предложенные тренировочные режимы для занятий с нетренированными лицами.

Результаты оценки влияния физических нагрузок на функциональное состояние организма нетренированных юношей с использованием показателя активности ЛДГ в крови представлены на рис. 3. Можно отметить, что исходные значения уровня активности ЛДГ в группах нетренированных юношей выше, чем у спортсменов, причем после нагрузки имеется тенденция к повышению показателя.

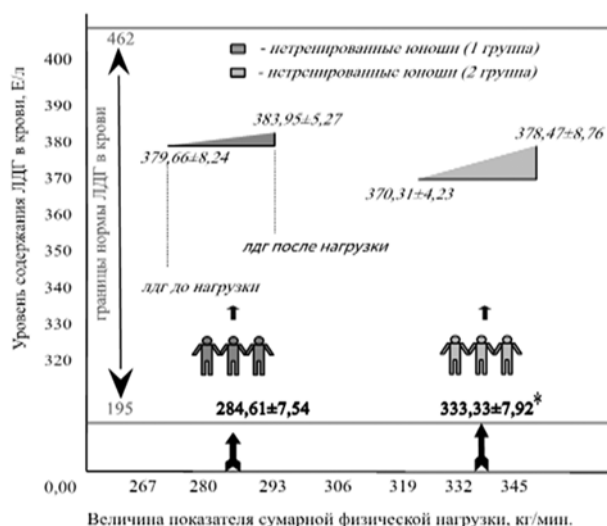


Рис. 3. Изменение активности ЛДГ в крови нетренированных юношей (1-й и 2-й групп) в состоянии покоя до та после физической нагрузки, n = 40

Сравнение величин показателя суммарной физической нагрузки, выполненной юношами нетренированных групп во время проведения исследований, показало наличие достоверных отличий ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что нетренированные юноши первой группы использовали во время физических нагрузок рабочий вес отягощения снаряда, величина которого составляла 70% от максимальных возможностей. В свою очередь, у нетренированных лиц второй группы – данный показатель составлял 80%. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что даже при одинаковых показателях максимальных силовых возможностей (рис. 1), незначительное изменение величины рабочего веса отягощения существенно влияет на показатель суммарной физической нагрузки.

У нетренированных юношей обеих групп в состоянии покоя до физических нагрузок показатель активности ЛДГ в крови находится примерно на одном уровне и не выходит за границы физиологической нормы (рис. 3). Результаты оценки активности ЛДГ сразу же после нагрузки показали незначительное повышение (1,1% и 2,2% соответственно) исследуемого показателя, что свидетельствует об адекватности предложенной нагрузки функциональным возможностям организма данного контингента.

Анализ обобщенных результатов оценки содержания ЛДГ в крови спортсменов и нетренированных лиц на всех этапах исследования позволил выявить достоверные межгрупповые различия (рис. 4). Так, показатель активности ЛДГ в крови, фиксированный до начала физических нагрузок, у спортсменов в среднем был на 5,4% ниже, чем у нетренированных юношей обеих групп. Выявленные статистически

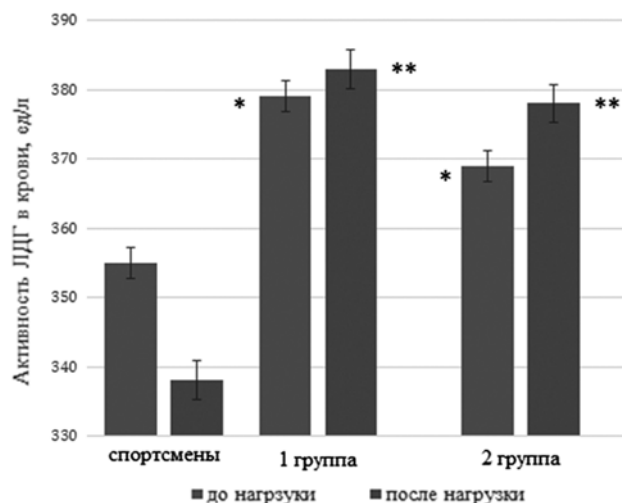


Рис. 4. Средние значения показателя активности ЛДГ в крови исследуемого контингента при заданной физической нагрузке

Примечания: * – различия в средних значениях показателя активности ЛДГ между спортсменами и нетренированными юношами первой и второй группы до тренировки достоверны по t-критерию Стьюдента ($p, 0,05$); ** – различия в средних значениях показателя активности ЛДГ между спортсменами и нетренированными юношами первой и второй группы после тренировки достоверны по t-критерию Стьюдента ($p, 0,05$).

значимые различия между показателями активности ЛДГ до нагрузки между спортсменами и нетренированными юношами обеих групп указывают на более высокий уровень адаптационно-компенсаторных возможностей организма спортсменов и более экономное функционирование обеспечивающих систем. После нагрузки также сохраняются статистически значимые различия между показателями исследуемых групп. После физической нагрузки уровень активности ЛДГ несколько снижается у спортсменов, а в группах нетренированных юношей повышается.

Полученные результаты подтверждают выраженное влияние занятий бодибилдингом на уровень адаптационных и компенсаторных возможностей организма спортсменов, в сравнении с нетренированными лицами. С другой стороны, это свидетельствует о наличии зависимости от внешних факторов (величины показателя суммарной нагрузки и условий выполнения упражнений). В целом, несмотря на количественные изменения исследуемого фермента до и после нагрузки, содержание ЛДГ в крови представителей всех трех групп остается в пределах физиологически допустимой нормы, что свидетельствует об адекватности физических нагрузок функциональным возможностям организма как спортсменов и нетренированных юношей.

Выводы

1. Установлено, что физические нагрузки, при которых показатель рабочего веса отягощения составляет 70–80% от разового максимального силового усилия, являются умеренными как для опытных спортсменов, так и для нетренированных лиц, что позволяет использовать их в качестве оптимального показателя величины силовой нагрузки в атлетизме.
2. Выявлено, что умеренные физические нагрузки практически не влияют на уровень содержания ЛДГ в сыворотке крови нетренированных юношей, в тоже время способствует снижению данного фермента у спортсменов, что подтверждает оптимизацию компенсаторных механизмов под влиянием регулярных занятий атлетизмом.

Перспективы дальнейших исследований

связаны с поиском путей оптимизации тренировочного процесса в бодибилдинге, разработкой режимов физической нагрузки, выявлением закономерностей изменения активности ЛДГ в крови юношей различного уровня тренированности на протяжении длительного периода подготовки (нескольких мезоциклов).

References

1. Butova OA, Masalov SV. Aktivnost laktatdehydrogenazy kak pokazatel metabolizma myshechnoy tkany u sportsmenov vysokoy kvalifikatsyy. *Fyziologiya cheloveka*. 2009; 35 (1): 141-8. [Russian].
2. Fomyn NA. Osobennosti aktivnosti fermentov syvorotki krovy u sportsmenov y netrenirovannykh lyts. *Teoriya y praktika fizycheskoy kultury*. 2006; 1: 9-11. [Russian].
3. Chernozub AA. Pokaznyky vmistu laktatdehydrogenazy u krovi yunakov z riznym rivnem fizychnoy pidgotovky pid chas trenuvalnogo protsesu z atletyzmu. *Pedagogika, psykhologiya ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vykhovannya i sportu*: Zb nauk prats pid red SS Yermakova. Kharkiv. 2011; XXIII (5): 111–5. [Ukrainian].
4. Chernozub AA. Vmist fermentu laktatdehydrogenazy v krovi lyudyny pry fizychnykh navantazhennya riznoyi intensyvnosti. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2012; 3 (94): 182-6. [Ukrainian].
5. Calatayud J, Vinstrup J, Jakobsen M, Sundstrup E, Brandt M, Jay K. Importance of mind-muscle connection during progressive resistance training. *European Journal of Applied Physiology*. 2016; 116 (3): 527-33. PMID: 26700744. DOI: 10.1007/s00421-015-3305-7.
6. Chernozub A. Peculiarities of the principle of preliminary exhaustion use by trainers and athletes in bodybuilding at the stage of a specialized basic training. *European International Journal of Science and Technology*. 2014; 3 (8): 108–14.

7. Maier M, Haeussinger F, Hautzinger M, Fallgatter A, Ehlig A. Excessive bodybuilding as pathology? A first neurophysiological classification. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017; 15: 1-11. PMID: 29057722. DOI: 10.1080/15622975.2017.1395070.
8. Mitchell L, Slater G, Hackett D, Johnson N, O'Connor H. Physiological implications of preparing for a natural male bodybuilding competition. *European Journal of Sport Science*. 2018, 1: 1-11. PMID: 29490578. DOI: 10.1080/17461391.2018.1444095.
9. Mitchell L, Murray S, Cobley S, Hackett D, Gifford J, Capling L, O'Connor H. Muscle Dysmorphia Symptomatology and Associated Psychological Features in Bodybuilders and Non-Bodybuilder Resistance Trainers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2017; 47 (2): 233-59. PMID: 27245060. DOI: 10.1007/s40279-016-0564-3.
10. Roberts J, Zinchenko A, Suckling C, Smith L, Johnstone J, Henselmans M. The short-term effect of high versus moderate protein intake on recovery after strength training in resistance-trained individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 21: 44. PMID: 29200983. PMCID: PMC5697135. DOI: 10.1186/s12970-017-0201.
11. Schoenfeld B, Pope Z, Benik F, Hester G, Sellers J, Nooner J, Schnaiter J. Longer Interset Rest Periods Enhance Muscle Strength and Hypertrophy in Resistance-Trained Men. *J Strength Cond Res*. 2016; 30 (7): 1805-12. doi: 10.1519/JSC.0000000000001272.
12. Siewe J. Injuries and overuse syndromes in competitive and elite bodybuilding. *International journal of sports medicine*. 2014; 35 (11): 943-8. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367049>.
13. Schoenfeld B, Ratamess N, Peterson M. Effects of different volume-equated resistance training loading strategies on muscular adaptations in well-trained men. *J Strength Cond Res*. 2014; 28 (10): 2909-18. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000480>.
14. Tod D, Edwards C. Relationships among muscle dysmorphia characteristics, body image-quality of life, and coping in males. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2014; 7: 141-8.
15. Tschakert G, Hofmann P. High-intensity intermittent exercise: methodological and physiological aspects. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013; 8 (6): 600-10. <https://doi.org/10.1123/ijspp.8.6.600>.

УДК 577.15: 796.011

ВПЛИВ ТРЕНУВАЛЬНИХ ЗАНЯТЬ З БОДІБІЛДИНГУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІЗМУ

Воронін М. А., Рибак А. І., Курачов А. Г., Ісасенко М. В., Тетерич М. М., Вербицька В. В.

Резюме. У роботі представлені результати оцінки адекватності тренувальних занять бодібілдингом функціональним можливостям юнаків з різним рівнем тренуваності. У дослідженнях брали участь 20 спортсменів у віці 19–20 років, що систематично займаються бодібілдингом упродовж трьох років, і 40 непідготовлених юнаків.

Початковий рівень фізичного розвитку і силових можливостей досліджуваного контингенту визначали методом контрольного тестування. Для кількісної оцінки фізичних навантажень використовувалися показники робочої ваги обтяження в контрольній вправі з урахуванням умов її виконання. Оцінку адекватності фізичних навантажень функціональним можливостям організму досліджуваного контингенту проводили кінетичним методом з використанням показника зміни активності лактатдегідрогенази в крові після навантаження.

Встановлено, що показник активності ЛДГ в крові до фізичних навантажень був на 5,4% нижче у спортсменів порівняно з нетренованими юнаками. Статистично значимих відмінностей між групами за дослідженим показником до навантаження не виявлено, що вказує на їх однаковий початковий стан. Після фізичного навантаження виявлено зниження досліджуваного показника в групі спортсменів і підвищення – в групах нетренованих осіб. Отримані результати вказують на більш високий рівень адаптаційних можливостей організму спортсменів, порівняно з нетренованими особами, а також на наявність залежності цих можливостей від зовнішніх чинників (величини сумарного навантаження і умов виконання вправ).

Ключові слова: адаптаційні реакції, лактатдегідрогеназа, величина фізичних навантажень, тренуваність, функціональні можливості організму, бодібілдинг.

UDC 577.15: 796.011

The Influence of Bodybuilding Training Sessions on the Functional State of the Body

Voronin M., Rybak A., Kurachov A., Isaenko M., Teterich M., Verbitskaya V.

Abstract. The article presents the results of assessing the influence of bodybuilding training exercises on functional capabilities of boys with different levels of physical fitness.

Material and methods. The research involved 20 athletes aged 19–20, systematically involved in bodybuilding for three years, and 40 untrained young men. The initial level of physical development and strength of people, who participated in the experiment, was determined by the method of control testing. For quantitative estimation of physical loads the indicators of working weight of encumbrance in the control exercise were used. We

also took into account the conditions of its implementation. The assessment of the impact of physical activity on the functional capabilities of the body of athletes was carried out by the kinetic method using the indicator of changes in the activity of lactate dehydrogenase in the blood after loading.

Results and discussion. The obtained results showed that LDH activity in blood before physical activity was 5.4% lower in athletes compared to untrained young men. Statistically significant differences between groups for the investigated index to the load were not revealed. This indicates their identical initial state. After physical activity, the reduction of the investigated index in the group of athletes and its increase in groups of untrained persons was revealed. These results point to a higher level of adaptive capabilities of the athletes' body compared to untrained people, as well as the dependence of these capabilities on external factors (the magnitude of the total load and the conditions of exercising).

Conclusions. Physical loads, where the working weight of the weigher is 70-80% of the single maximum force, are moderate for both experienced athletes and untrained persons, which make it possible to use them as the optimal indicator of the magnitude of the power load in athleticism. It was also found out that moderate physical loads practically do not influence the level of LDH in the blood serum of untrained young men. At the same time, it helps to reduce this enzyme in athletes, which confirms the optimization of compensatory mechanisms under the influence of regular exercises in athleticism.

Keywords: adaptation reaction, lactate dehydrogenase, physical loads, fitness, functionality, bodybuilding.

Стаття надійшла 14.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ

«УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ МЕДИЦИНИ, БІОЛОГІЇ ТА СПОРТУ»

Тематична спрямованість журналу – наукові спеціальності у галузі медицини, біології та спорту

До друку приймаються наукові статті, які містять такі необхідні елементи:

1. Шифр УДК; назва статті; ініціали та прізвища авторів (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб); назва установи та місто.
2. Зв'язок з науковими темами (№ державної реєстрації теми та її назва).
3. Вступ. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячена стаття.
4. Формулювання мети статті (постановка завдання).
5. Матеріали і методи дослідження.
6. Результати дослідження та їх обговорення. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.
7. Висновки з дослідження і перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.
8. Список літератури – складається в алфавітному порядку. В списку вказати наступні відомості: прізвище та ініціали автора в оригінальній транскрипції, назву статті, журналу або книги і далі: для періодичних видань – рік видання, том, номер, номери сторінок; для монографій – місце видання, назва видавництва, рік видання, загальна кількість сторінок. Посилання на літературу в тексті статті даються цифрами у квадратних дужках. References (список використаних джерел інформації, оформлених згідно Vancouver Style).
9. Резюме українською та російською мовами обсягом не більше по 0,5 стор. кожен та ключовими словами. Резюме англійською мовою – 2 сторінки.

Текст друкується на стандартному аркуші (формат A4) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman, 14 кегль, інтерліньяж – 1,5 інтервалу; поля: зліва і справа 2,5 см, зверху і знизу 3,0 см.

Таблиці, графіки і мікрофотографії (чорно-білі, обов'язкові для морфологічних робіт – 9×12 см) розміщуються на сторінках статті в ході викладення матеріалу або komponуються на одній сторінці. Кожна таблиця має мати заголовок мовою роботи. Графіки, гістограми (чорно-білі або кольорові) розміщуються по тексту або komponуються на окремому листі. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

У експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Якщо є опис експериментів над людьми, вказати про дотримання основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Усі рукописи журналу рецензуються незалежними експертами – провідними фахівцями з відповідних областей медицини, біології та спорту. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Матеріали надсилати за адресою: редакція журналу «Український журнал медицини, біології та спорту», кафедра медико-біологічних основ спорту і фізичної реабілітації Чорноморського національного університету ім. Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна

Контактні телефони: (+38) 09787863 73 – Чернозуб Андрій Анатолійович (зам. головного редактора); (+38) 095 69150 32, (+38) 098 305 25 77 – Данильченко Світлана Іванівна (секретар інформаційної служби),
email: med.biol.sport@gmail.com, svetlanaadanilch@gmail.com

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях даних несуть автори

Папір офсетний 80 г/м², гарнітура Arial.
Ум. друк. арк. 29.1. Обл.-вид. арк. 33,0.

Макет, тиражування – поліграфічне підприємство ФОП Румянцева А. В., вул. Бузника, 5/1, м. Миколаїв, 54038, Україна
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
виготовлювачів видавничої продукції МК № 11 від 26.01.2007 р.

Адреса редакції: кафедра медико-біологічних основ спорту і фізичної реабілітації
Чорноморського національного університету
ім. Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна