ISSN 1818-1295

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
№2 (Т.21) 2015

ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ
REPORTS OF MORPHOLOGY

Заснований: 9 грудня 1993 року
Засновники: Товариство анатомів, гістологів та ембріологів України, Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, Міжнародна академія інтегративної антропології
Державна реєстрація: Свідоцтво КВ №9310 від 02.11.2004
Видавець: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік
№2 (Т.21) 2015

Фахове наукове видання України у галузі медичних наук
згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом МОН України №528 від 12.05.2015 (додаток 10)
Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук
згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом МОН України №747 від 13.07.2015 (додаток 17)

Головний редактор
Мороз В.М. (Вінниця)

Заступник головного редактора
Чайковський Ю.Б. (Київ)

Відповідальний секретар
Камінська Н.А. (Вінниця)

Редакційна колегія
Гумінський Ю.Й. (Вінниця), Гунас І.В. (Вінниця), Волков К.С. (Тернопіль), Кривко Ю.Я. (Львів), Костюк Г.Я. (Вінниця), Кюнель Вольфганг (Любек), Стеченко Л.О. (Київ), Черкасов В.Г. (Київ), Шепітько В.І. (Полтава)

Редакційна рада
Волошин М.А. (Запоріжжя), Герасимюк І.Є. (Тернопіль), Геращенко С.Б. (Івано-Франківськ), Головацький А.С. (Ужгород), Костиленко Ю.П. (Полтава), Луцик О.Д. (Львів), Макар Б.Г. (Чернівці), Масловський С.Ю. (Харків), Мішалов В.Д. (Київ), Ольховський В.О. (Харків), Піскун Р.П. (Вінниця), Пушкар М.С. (Вінниця), Рудик С.К. (Київ), Салдан І.Р. (Вінниця), Сарафинюк Л.А. (Вінниця), Сікора В.З. (Суми), Твердохліб І.В. (Дніпропетровськ), Топка Е.Г. (Дніпропетровськ), Федонюк Л.Я. (Тернопіль), Холодкова О.Л. (Одеса), Шерстюк О.О. (Полтава), Яценко В.П. (Київ)

Адреса редакції та видавця:
вул. Пирогова, 56,
м.Вінниця-18, Україна, 21018
Тел.: +38 (0432) 439411
Факс.: +38 (0432) 465530
E-mail: nila@vnmu.edu.ua

Address editors and publisher:
Pyrogov Str. 56,
Vinnytsia, Ukraine - 21018
Tel.: +38 (0432) 439411
Fax: +38 (0432) 465530
E-mail: nila@vnmu.edu.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотовська
Художній редактор Л.М. Слободянюк
Технічний редактор О.П. Віштак

Підписано до друку 02.09.2015 р.
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №1 від 31.08.15 р.
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 686. Тираж 600

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

© Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2015
Вісник морфології
Рецензуємий журнал

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Юрченко П.О., Заічко Н.В., Фільчуков Д.О. Рівень гідроген сульфіду та стан антиоксидантної системи в мозку щурів за тіолактонової гіпергомоцистеїнемії та її корекції 292
Сотникова Е.П., Лотош Т.Д., Фесюнова Г.С., Абрамова А.Б. Исследование активности ферментов в слезной жидкости и сыворотке крови кроликов при сочетанных инстилляциях биопелоидов и гентамицина в условиях бактериального кератита 295
Дудікова Д.М., ВойчукС.І., Вринчану Н.О. Ультраструктура Candida albicans при дії 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(n-бензил, n-диметиламіно)2-пропанол хлориду 300
Калашніков А.В., Бруско А.Т., Кузів Є.Л., Вільцанюк О.О., Апуховська Л.І. Морфологічні зміни суглобового і проксимального епіфізарного хрящів та діафіза стегнової кістки щурів при короткотривалому введенні преднізолону 303
Рикало Н.А., Яровенко Л.О. Патоморфологічні зміни печінки щурів різного віку за умов хронічної алкогольної інтоксикації та при корекціїї кверцетином та L-аргініном L-глутаматом 308
Бабий А.М. Влияние избытка оксида азота на морфофункциональное состояние поджелудочной железы у крыс в эксперименте 312
Власова К.В., Давиденко І.С., Булик Р.Є. Імуногістохімічний аналіз щільності мелатонінових рецепторів 1А типу в нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса білих щурів за зміненого фотоперіоду 317
Пискун Р.П., Савицкая Е.А., Лилевская А.А. Особенности структурных изменений поджелудочной железы в условиях коррекции экспериментального атеросклероза 320
Яніцька Л.В. Ультраструктурні зміни нейронів кори півкуль великого мозку щурів за інтоксикації 1,2-дихлоретаном 324
Римша О.В. Вплив протимікробного покриття катетерів на організм тварин 327
Постовітенко К.П. Вплив різних доз комплексу вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} на біохімічні показники оксидативного стресу в печінці щурів з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією 330
Стахурська І.О. Характеристика морфологічних параметрів камер серця щурів різної статі за умов інтоксикації нітритом натрію 335
Гриб В.В., Вернигородський С.В., Степанюк Г.І. Порівняльний аналіз морфологічних змін суглобів при застосуванні натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) та диклофенаку натрію на моделі ад'ювантного артриту 340
Фелештинський Я.П., Сміщук В.В., Іркін І.В., Заріцька В.І. Експериментально-морфологічне обґрунтування інтраперитонеальної алопластики при післяопераційних грижах живота 343
Небесна З.М., Волков К.С. Структурна та морфометрична реорганізація судин легень після експериментальної термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри 348
Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П. Застосування методу культивування для експериментальної оцінки впливу супернатанту фетальних нейрогенних клітин на клітини гліоми С6 352
Алексевич К.О., Кузів О.Є., Фіра Л.С., Грималюк О.І. Морфологічні зміни міокарда та печінки на тлі тетрахлорметанового гепатиту за кардіотоксичної дії адреналіну та їх корекція мексидолом 357
Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В. Патологічні зміни відтворювальної здатності свиней при довготривалому згодовуванні раундапостійкої генетично модифікованої сої 362
Усенко О.Ю., Радьога Я.В., Гребенюк Д.І., Таран І.В., Стукан О.К. Морфологічне дослідження ефективності застосування клітинних технологій у корекції експериментальної виразки шлунку 367
Холодкова О.Л., Кулєшова О.А., Шухтін В.В. Морфофункціональний стан яєчок та прозапальної ланки системи цитокінів за умов токсичного ураження в експерименті 371
Дмитриев Н.А., Марченко А.В., Филимонов В.Ю., Ясько В.В. Изучение корректности проведения метрических исследований трехмерных анатомических костных объектов, полученных с помощью конусно-лучевого компьютерного томографа Morita Veraviewepocs 3D 374
Черешнюк І.Л., Комнацька К.М., Повх В.Л., Ходаківський О.А. Комплексний підхід до доклінічної оцінки безпечності нейроретинопротекторів при різних шляхах введення 379

АНТРОПОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Парунян Л.М. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов и физических упражнений при хронических диффузных заболеваниях печени 386
Підлубний В.Л. Клініко-феноменологічні особливості і структура розладів особистості та поведінки серед працівників промислової популяції 389
Ксёнз И.В. К вопросу программированных релапаротомий у детей 393

Дацишин П.Т., Сучок С.О., Хлипняч Т.М. Визначення домінуючої півкулі як перспективний напрямок розвитку критичного мислення у студентів-медиків 395
Себов Д.М. Патоморфологічні особливості коронарної анатомії у хворих на стабільну стенокардію напруги 397
Габорець Т.Л. Тактика ведення вагітності у жінок, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз 400
Мороз Л.В., Чічірельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії 404
Рикало Н.А. Діагностичне визначення α-фетопротеїну у сироватці крові дітей різного віку із хронічними вірусними гепатитами В та С 408
Тищенко І.В. Організація просторово-часових параметрів ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання у чоловіків підліткового та юного віку 410
Гур'єв С.О., Танасієнко О.М., Філь А.Ю., Лемішко Б.Б. Аналіз танатогенезу політравми в структурі померлих внаслідок поєднаних пошкоджень 415
Денесюк О.В. Визначення ступенів систолічної та ступенів діастолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при гострому коронарному синдромі 418
Дреженкова І.Л., Сергета І.В. Особливості взаємозв'язків між характеристиками житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму добової діяльності та адаптаційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня рухової активності 420
Івченко А.В. Чинники виникнення перипротезних переломів кульшового суглоба 424
Касьяненко Д.М. Лікування дистального прикусу у дітей з порушеною функцією жувальних та мімічних м'язів знімним функціонально діючим двощелеповим ортодонтичним активатором власної конструкції 427
Kozak D.V. Dynamic content pro- and anti-inflammatory cytokines in serum blood in response to polytrauma in the experiment 433
Куриленко І.В. Особливості лікування анемічного синдрому у хворих на системний червоний вовчак 436
Малик С.Л., Титаренко Н.В. Вплив холекальциферолу (вітаміну D3) на рецидиви та прогресування захворювання у хворих з множинним склерозом: результати клінічного дослідження 442
Прокопенко С.В., Булик Р.Є., Антонець О.В. Лінійні сонографічні розміри та акустична щільність селезінки у практично здорових чоловіків Поділля різних соматотипів 446
Пролом Н.В. Лікувальна тактика при кістозних утвореннях підшлункової залози 449
Сергета І.В., Стоян Н.В., Панчук О.Ю. Гігієнічна оцінка особливостей соціально- і житлово-побутових умов життя студентів, які навчаються у вищих навчальних закладах медичного профілю 454
Соловйов О.С. Легеневі ускладнення у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою 458
Стефаненко І.С., Прокопенко С.В., Кириченко І.М. Порівняння показників тиску в лівих і правих відділах серця у спортсменів юнацького віку і в осіб, які регулярно не займались спортом 461
Голотюк В.В. Маркер мітотичної активності пухлинних клітин Ki-67 в оцінці ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на рак прямої кишки 465
Sulaieva O.N. Mechanisms of platelet dysfunction in patients with gastroduodenal ulcer bleeding 468
Якушева Ю.І. Моделювання належних показників центральної гемодинаміки у волейболісток різного амплуа у залежності від антропометричних і соматотипологічних особливостей організму 471
Черних М.О. Хронічна ішемічна хвороба серця на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від фенотипових предикторів до особливостей гемодинаміки 476
Брехлічук П.П. Судово-стоматологічні аспекти оцінки травм щелепно-лицевої ділянки в результаті дорожньо-транспортних пригод 480
Гайко Г.В., Калашніков О.В., Сулима О.М., Нізалов Т.В. Вивихи головки ендопротезу кульшового суглоба: структура та чинники виникнення 485
Шкатула Ю.В. Механогенез патологічних змін у проксимальному відділі стегнової кістки при юнацькому епіфізеолізі 489
Демчук А.В. Вплив тривалого прийому інгаляційних кортикостероїдів на перебіг негоспітальної пневмонії у пацієнтів з хронічними захворюваннями органів дихання 494
Комшук Т.С. Морфометричні особливості бічних шлуночків в осіб різного віку 498
Шевчук Ю.Г. Ширина бічних ямок великих півкуль головного мозку у практично здорових юнаків і дівчат різних соматотипів 502
Усенко О.Ю., Петрушенко В.В., Татарін А.Є., Гребенюк Д.І. Вплив радіочастотної абляції та ендовенозної лазерної коагуляції на судинну стінку варикозно змінених вен нижніх кінцівок 505

МЕТОДИКИ

Ярмак О.А. Результати лапароскопічних оперативних втручань з використанням методів напруженого та дозованого ліфт-асистованого карбоксиперитонеуму 509

Бруско А.Т., Юхимчук О.А., Калашніков А.В. Рентгенологічні особливості впливу інтрамедулярних металевих фіксаторів різної пружності на загоєння перелому та структурно-функціональний стан кісткової тканини в умовах експерименту **511**
Черепаха О.Л., Тереховська О.І. Уніфіковані традиційні антропометричні терміни та їх еквіваленти англійською мовою з перекладом українською мовою **515**
Усенко О.Ю., Петрушенко В.В., Стукан С.С., Гребенюк Д.І., Стойка В.І. Патоморфологічні зміни у паразитарних та непаразитарних кістах печінки в умовах застосування аргоноплазмової коагуляції **519**

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

Bulavenko O., Konkov D., Burtyak N. Ovarian hyperstimulation syndrome. The new approaches for diagnosis, treatment and prevention **525**
Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П. Нові дані про людський віром та вплив мікробіоти на його функціонування **531**
Головатюк Л.М. Роль етіологічних чинників у розвитку ушкоджень товстої кишки **537**
Некрут Д.О., Яковлева О.О. Про можливий зв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з гіпергомоцистеїнемією (огляд літератури) **542**
Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия **547**

ХРОНІКА

Гунько П. М., Гайдуков В. А., Мартынова З. С. Беззаветное служение страждущему человечеству (памяти сестры милосердия Екатерины Михайловны Бакуниной) **552**
Гунько П.М., Гайдуков В.О., Горбатюк В.В. Ілля Ілліч Мечников. До 170-річчя з дня народження..... **557**
Інформація про роботу VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України..... **560**

© Юрченко П.О., Заічко Н.В., Фільчуков Д.О.

УДК: 546.221.1: 616.83: 616.153

Юрченко П.О., Заічко Н.В., Фільчуков Д.О.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

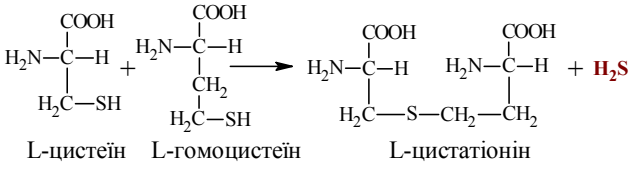
РІВЕНЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ТІОЛАКТОНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Резюме. *Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) асоціюється з нейроваскулярними і нейродегенеративними захворюваннями. Утилізація гомоцистеїну в головному мозку пов'язана із синтезом H_2S-нейромодулятора, вазодилятатора, цитопротектора. Метою роботи було встановити вплив тіолактонової ГГЦ на рівень H_2S і показники про- /антиоксидантної систем в мозку щурів в умовах корекції вітамінами B_6, B_9, B_{12} і полімікроелементним комплексом есміном. ГГЦ викликала зниження рівня H_2S в мозку, що асоціювалось зі зменшенням активності антиоксидантної системи. Введення комбінації вітамінів B_6, B_9, B_{12} і есміну ефективно знижувало рівень гомоцистеїну в крові, зменшувало дефіцит H_2S, підвищувало активність антиоксидантних ензимів у мозку щурів з ГГЦ.*

Ключові слова: *гомоцистеїн, гідроген сульфід, вітаміни, мікроелементи, есмін, мозок.*

Вступ

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) асоціюється з нейроваскулярними і нейродегенеративними захворюваннями - хворобою Альцгеймера, судинною деменцією, периферичною нейропатією, когнітивними порушеннями [Luo et al., 2013; Petras et al., 2014]. У процесі утилізації гомоцистеїну (ГЦ) в тканинах мозку (гіпокампі, мозочку, корі, стовбурі мозку) синтезується біологічно-активний метаболіт - гідроген сульфід (H_2S). H_2S є газотрансміттером та бере участь у регуляції судинного тонусу, нейромодуляції, цитопротекції, апоптозі [Kimura, 2013]. Ключовим джерелом H_2S в мозку є реакція конденсації ГЦ з L-цистеїном за участі піридоксин-залежного ензиму цистатіонін-β-синтази:



L-цистеїн L-гомоцистеїн L-цистатіонін

Роль системи H_2S в механізмах нейротоксичної дії ГГЦ не з'ясована. Як відомо, для корекції ГГЦ використовують вітаміни групи В (фолат, кобаламін, піридоксин) або їх поєднання з мікроелементами [Пентюк та ін., 2003; Артемчук, 2006], однак питання щодо впливу цих засобів на обмін H_2S в мозку залишається відкритим.

Метою роботи було встановити вплив тіолактонової ГГЦ на рівень H_2S і показники про- / антиоксидантної системи в мозку щурів за умов корекції вітамінами B_6, B_9, B_{12} та полімікроелементним засобом есміном.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 50 білих лабораторних щурах-самцях (250-270 г) згідно етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених І національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Тварини перебували в стандартних умовах віварію з природнім світловим режимом день/ніч, воду і їжу отримували ad libitum, на дослідні групи розподілялись випадковим чином (по 10 щурів). Ізольовану ГГЦ (n=40) викликали шляхом інтрагастрального введення тіолактону D,L-гомоцистеїну (Sigma, США) в дозі 100 мг/кг маси на 1% крохмальному гелі протягом 28 діб. З метою корекції ГГЦ три групи щурів отримували інтрагастрально: вітаміни B_6, B_9, B_{12} (714; 143; 14,3 мкг/кг маси); або полімікроелементний комплекс есмін (Есмін, АТ "Київський вітамінний завод", Україна) 35 мг/кг маси на добу; або поєднання вітамінів B_6, B_9, B_{12} і есміну, відповідно, з 1 по 28 добу. Есмін містить поліядерні комплекси есенціальних мікроелементів (Fe, Cu, Zn, Co, Mn, Cr) з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою та кисеньвмісні солі V, Mo, Se, які мають антиоксидантну та цитопротекторну дію [Узленкова та ін., 2013]. Щурам контрольної групи вводили еквівалентні об'єми розчинників. Знеживлювали тварин шляхом декапітації під пропофоловим наркозом (60 мг/кг інтраперітонеально).

Вміст ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Homocysteine EIA" (Axis-Shield, Англія). Вміст H_2S в мозку визначали за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [Wilinski et al., 2011]. В постядерному супернатанті гомогенатів мозку визначали активність цистатіонін-b-синтази (КФ 4.2.1.22) за приростом вмісту H_2S [Заічко та ін., 2009]; NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) - за поглинанням NADPH при 340 нм; тіоредоксинредуктази (КФ 1.8.1.9) - за NADPH-залежним відновленням 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоату); супероксиддисмутази (СОД; КФ 1.15.1.1) - за інгібуванням окиснення кверцетину; глутаматцистеїнлігази (КФ 6.3.2.2) - за приростом неорганічного фосфату як було описано [Заічко та ін., 2014; Orlowski, Meister, 1971]. Вміст глутатіону визначали в депротеїнізованому трихлороцтовому екстракті тканин мозку за реакцією з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоатом). Рівень протеїну визначали мікробіуретовим методом [Кочетов, 1980]. Статистич-

ний аналіз проводили з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційний аналіз проводили за Пірсоном. Вірогідними вважали результати при $p<0,05$.

Результати. Обговорення

Введення тіолактону ГЦ викликало підвищення базального рівня ГЦ в сироватці крові на 154% (табл. 1), що асоціювалось зі зниженням рівня H_2S (на 53%) та активності цистатіонін-β-синтази (на 34,1%) у мозку щурів. Введення вітамінів B_6, B_9, B_{12} та есміну, особливо у поєднанні, достовірно стримувало розвиток ГГЦ та попереджало порушення в системі H_2S / цистатіонін-β-синтаза в мозку. Так, у щурів у групах "ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12}", "ГГЦ + есмін" та "ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12} + есмін" рівень ГЦ у сироватці був нижчий на 27,4; 12,5; 41,5%, а рівень H_2S в мозку, навпаки, вищий на 43,5; 17,7 та 95,2%, ніж у щурів з ГГЦ. Активність цистатіонін-β-синтази в мозку була вірогідно вищою (на 25,7 та 47,4%) у групах "ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12}" та "ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12} + есмін", ніж у щурів з ГГЦ.

За умов тіолактонової ГГЦ спостерігали збільшення активності прооксидантного ензиму NADPH-оксидази (на 76,0%); зниження активності антиоксидантних ензимів СОД, тіоредоксинредуктази (на 38,6; 53,3%), вмісту відновленого глутатіону (на 50,3%) та пригнічення його синтезу за участі глутаматцистеїнлігази (на 48,2%) у мозку щурів. Введення вітамінів B_6, B_9, B_{12} та есміну достовірно стримувало розвиток оксидативного стресу і запобігало зниженню активності антиоксидантних ензимів та вмісту відновленого глутатіону в мозку щурів з ГГЦ. Найбільший антиоксидантний ефект за умов ГГЦ виявився при застосуванні вітамінів B_6, B_9, B_{12} у поєднанні з есміном (табл. 1).

Результати кореляційного анализу засвідчили достовірний обернений зв'язок між сироватковим рівнем ГЦ та вмістом H_2S в мозку ($r=0,51$; $p<0,05$). За умов тіолактонової ГГЦ рівень H_2S прямо корелював з активністю цистатіонін-β-синтази, тіоредоксинредуктази, глутаматцистеїнлігази, відновленого глутатіону ($r=0,70$; 0,68; 0,45; 0,67; $p<0,05$) та обернено - з активністю NADPH-оксидази ($r= -0,49$; $p<0,05$) в мозку. Зв'язки показників про- та антиоксидантної систем в мозку з сироватковим рівнем ГЦ мали протилежну спрямованість.

Негативний вплив ГГЦ на систему H_2S в мозку може реалізуватись через різні механізми. Активність цистатіонін-β-синтази залежить від рівня алостеричного активатору S-аденозилметіоніну в клітинах [Kimura, 2013], синтез якого пригнічується за ГГЦ [Пентюк та ін., 2003]. За ГГЦ може посилюватись деградація H_2S при взаємодії з активними формами кисню та азоту, ліпідними дериватами, низькомолекулярними тіолами з утворенням персульфідів та тіїльних радикалів. Оскільки H_2S є активатором цистин-глутаматних антипортерів та глутаматцистеїнлігази [Stein, Bailey, 2013], то його дефіцит в мозку може спричинити порушення синтезу глутатіону. Натомість, в присутності H_2S активується експресія тіоредоксинредуктази, глутатіон-S-трансферази в клітинах [Stein, Bailey, 2013]. Роль вітамінів B_6, B_9, $B_{12}2$ в обміні ГЦ та їх гіпогомоцистеїнемічний ефект є добре відомим [Пентюк та ін., 2003; Артемчук, 2006]. Здатність есміну потенціювати дію вітамінів та нормалізувати стан системи H_2S в мозку за ГГЦ може пояснюватись наявністю в його складі мікроелементів - коактиваторів та кофакторів ензимів метаболізму ГЦ та антиоксидантних ензимів [Заічко та ін., 2014]. Таким чином, порушення в системі "H_2S/ цистатіонін-β-синтаза" інтегровані в патогенетичні механізми ГГЦ.

Висновки та преспективи подальших розробок

1. Введення тіолактону ГЦ (100 мг/кг 28 діб) викликає зростання базального рівня ГЦ в сироватці крові на 154%, зниження вмісту H_2S та активности цистатіонін-β-синтази в мозку щурів на 53,0 та 34,1%. Зміни

Таблиця 1. Стан системи H_2S та біохімічні показники в мозку щурів за тіолактонової ГГЦ та її корекції (M±m, n=10).

Показники	Контроль, n=10	ГГЦ, n=10	ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12}, n=10	ГГЦ + есмін, n=10	ГГЦ + віт. B_6, B_9, B_{12} + есмін, n=10
	1	2	3	4	5
ГЦ, мкмоль / л	6,62±0,23	16,8±0,92*	12,2±0,88*#	14,7±0,76*§	9,82±0,09*#§&
Мозок					
H_2S, нмоль/ мг протеїну	2,64±0,15	1,24±0,12*	1,78±0,11*#	1,46±0,08*§	2,42±0,13#§&
Цистатіонін-β-синтаза	0,45±0,02	0,29±0,02*	0,37±0,02*#	0,34±0,04*	0,43±0,02#§&
NADPH-оксидаза	1,75±0,07	3,08±0,19*	2,31±0,11*#	2,52±0,19*#	2,04±0,14#&
Тіоредоксинредуктаза	5,98±0,26	3,67±0,19*	4,58±0,31*#	4,07±0,28*	5,31±0,20#&
СОД	5,70±0,35	2,66±0,15*	3,98±0,21*#	3,62±0,17*#	4,66±0,21*#§&
Глутаматцистеїнлігаза	3,66±0,28	2,19±0,36*	3,07±0,50	2,84±0,42	3,49±0,13#
Глутатіон, мкмоль/мг протеїну	6,45±0,40	3,44±0,37*	4,37±0,26*#	4,02±0,31*	5,18±0,38*#&

Примітки: 1. * - $p<0,05$ відносно групи 1; # - групи 2; § - групи 3; & - групи 4; 2. активність ензимів - в нмоль/хв.·мг протеїну, СОД - в ум.од./хв.·мг протеїну.

в системі H_2S / цистатіонін-β-синтаза асоціюються з підвищенням активності NADPH-оксидази, зниженням активності тіореодксинредуктази, СОД, інгібуванням синтезу глутатіону в мозку у щурів з тіолактоновою ГГЦ.

2. Введення композиції вітамінів B_6, B_9, B_{12} та есміну проявляет найбільший гіпогомоцистеїнемичний ефект, запобігає порушенням в системі H_2S в мозку та підвищує активність антиоксидантної системи за умов тіолактонової ГГЦ.

Вітамінно-мікроелементна корекція обміну ендогенного H_2S може стати перспективною стратегією в профілактиці нейродегенеративних процесів за ГГЦ, що потребує подальшого клінічного підтвердження.

Список літератури

Артемчук М.А. Профілактично-лікувальна дія вітамінних та вітамінно-мікроелементних препаратів за гострої та хронічної метіонінової гіпергомоцистеїнемії /М.А.Артемчук // Biomedical and Biosocial Anthopology.- 2006.- №7.- С.17-20.

Вплив полімікроелементного препарату "Есмін" на вікові зміни вмісту гідрогенсульфіду та показників про- / антиоксидантної системи в міокарді щурів / Заічко Н.В., Ольховський О.С., Мельник А.В. [та ін.] // Укр. біохім. журнал. - 2014. - Т.86, №3. - С.61-68.

Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Г.А. Кочетов. - М.: Высшая школа, 1980. - 272 с.

Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. // Укр. біохім. журн. - 2003. - 75, №1. - С.5-17.

Утворення гідроген сульфіду в органах щурів / Н.В. Заічко, Н.О. Пентюк, А.В. Мельник [та ін.] // Медична хімія. - 2009. - Т.11, №4. - С.7-13.

Ефективність есміну при дії на організм іонізуючого випромінювання /Узленкова Н.Є., Мамотюк Є.М., Григор'єва Г.С., Конахович Н.Ф. // Журн. НАМН України.- 2013.- Т.19, №1.- С.34-45.

Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs / Wilinski B., Wilinski J., Somogyi E. [et al.] // Folia Biol (Krakow). - 2011. - Vol. 59, №3-4. - P.151-155.

Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / Petras M., Tatarkova Z., Kovalska M. [et al.] / / J. Physiol. Pharmacol. - 2014. - Vol. 65, №1.- P.15-23.

Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system / Kimura H. // Neurochem. Int. - 2013. - Vol. 63, № 5. - P.492-497.

Luo J.J. Electrophysiologic features of peripheral neuropathy in adults with an isolated elevated plasma level of homocysteine / J.J. Luo, F. Bumanlag, N.J. Dun // J Neurol Transl Neurosci. - 2013. - Vol. 2, №1.- P. 1027.

Orlowski M. Partial reactions catalyzed by β-glutamylcysteine synthetase and evidence for an activated glutamate intermediate / M. Orlowski, A. Meister // J. Biol. Chem. - 1971. - Vol. 246, №23. - P.7095-7105.

Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / Stein A., Bailey Sh.M. // Redox Biology - 2013.- №1.- P.32-39.

Юрченко П.А., Заичко Н.В., Фильчуков Д.А.

УРОВЕНЬ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ТІОЛАКТОНОВОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ЕЕ КОРЕКЦИИ

Резюме. *Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциируется с нейроваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями. Утилизация гомоцистеина в головном мозге связана с синтезом H_2S-нейромодулятора, вазодилятатора, цитопротектора. Целью работы было установить влияние тиолактоновой ГГЦ на уровень H_2S и показатели про- /антиоксидантной систем в мозге крыс в условиях коррекции витаминами B_6, B_9, B_{12} и полимикроэлементным комплексом эсмином. ГГЦ индуцировала снижение уровня H_2S в мозге, что ассоциировалось со снижением активности антиоксидантой системы. Введение комбинации витаминов B_6, B_9, B_{12} и эсмина эффективно снижало уровень гомоцистеина в крови, уменьшало дефицит H_2S, повышало активность антиоксидантных энзимов в мозге крыс с ГГЦ.*

Ключевые слова: *гомоцистеин, гидроген сульфид, витамины, микроэлементы, эсмин, мозг.*

Yurchenko P.A., Zaichko N.V., Filchukov D.A.

THE LEVEL OF HYDROGEN SULPHIDE AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN RAT BRAIN IN HOMOCYSTEINE THIOLACTONE-INDUCED HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION

Summary. *Hyperhomocysteinemia (HHC) is associated with neurovascular and neurodegenerative diseases. Disposal of homocysteine in the brain associated with the synthesis of H_2S - neuromodulator, vasodilator, cytoprotector. The aim was to determine the effect of homocysteine thiolactone-induced HHC on H_2S level and indicators pro- / antioxidant systems in the rats brain under correction with vitamins B_6, B_9, B_{12} and trace element complex Esmin. HHC induced reduction of H_2S levels in brain that was associated with a decrease activity of an antioxidant system. Administration of a combination of vitamins B_6, B_9, B_{12} and esmin effectively reduces the level of homocysteine in the blood, reduced the deficit of H_2S, and increased the activity of antioxidant enzymes in rat brain with HHC.*

Key words: *homocysteine, hydrogen sulfide, vitamins, trace element, esmin, brain.*

Рецензент - д.мед.н., професор Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2015 р.

Юрченко Петро Олександрович - асистент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-24; peter777ah@mail.ru

Заічко Наталія Валентинівна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-24

Фільчуков Деніс Олександрович - к.мед.н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-24

© Сотникова Е.П., Лотош Т.Д., Фесюнова Г.С., Абрамова А.Б.
УДК: 617.713-002-02:616.523-092.9-085:615.36:615.355
Сотникова Е.П., Лотош Т.Д., Фесюнова Г.С., Абрамова А.Б.
ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины" (Французский б-р, 49/51, г.Одесса, 65061, Украина)

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРОЛИКОВ ПРИ СОЧЕТАННЫХ ИНСТИЛЛЯЦИЯХ БИОПЕЛОИДОВ И ГЕНТАМИЦИНА В УСЛОВИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

Резюме. *В работе изучено влияние инстилляций глазных капель биопелоидов на метаболическую активность некоторых ферментов в слезной жидкости и сыворотке крови при моделировании бактериального кератита (БК). Лечебные инстилляции биопелоидов в сочетании с антибиотиком гентамицином способствуют нормализации окислительно-восстановительных (ЛДГ), антиоксидантных (каталаза), мембраностабилизирующих (КФ, ЩФ) и антибактериальных процессов (лизоцим), что приводит к улучшению лечебного эффекта по сравнению с контролем (гентамицин).*
Ключевые слова: *бактериальный кератит, активность ферментов, биопелоиды.*

Введение

Бактериальный кератит (БК) характеризуется острой воспалительной реакцией наружных структур переднего отдела глаза, скоротечностью, частыми рецидивами, повторным инфицированием, приводящими, в конечном итоге, к формированию грубых рубцовых изменений роговицы и конъюнктивы, существенному снижению остроты зрения, к слепоте и инвалидности. В настоящее время, согласно опубликованным данным, воспалительные заболевания роговицы составляют 40,2% амбулаторного приема и почти 50% госпитализаций [Колединцев, Майчук, 2002].

Применение традиционной антибактериальной терапии не всегда обеспечивает положительный лечебный эффект. Наиболее часто это связано с развитием устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, снижением иммунитета, дисбактериозом, аллергическими реакциями. Учитывая, что при БК нарушаются процессы обмена веществ и тканевого дыхания, усиливается потребность в кислороде, угнетаются местные механизмы неспецифической защиты, весьма перспективным является использование препаратов, содержащих природные биологически активные вещества (БАВ), в качестве эффективных патогенетических средств воспалительных заболеваний роговицы. В комплексную терапию кератитов различной этиологии, клиницисты широко включают биостимуляторы, изготовленные по методу акад. В.П.Филатова (пелоидодистиллат, ФиБС, экстракт алоэ жидкий и др.), механизм действия которых направлен на стимуляцию защитных систем организма, улучшение репаративных процессов, повышение специфического действия медикаментозной терапии путём снятия нежелательных побочных реакций [Андрюкова и др., 1999; Ватченко та ін., 2003; Ватченко, Сакович, 2003; Сотнікова та ін., 2005].

Особого внимания заслуживает пелоидодистиллат для инъекций (продукт отгона лиманной грязи), который успешно применяется во многих областях лечебной медицины, включая практическую офтальмологию. Препарат повышает общую и неспецифическую резистентность организма, обладает выраженными противовоспалительными, биотрофическими и регенераторными свойствами наряду с высокой безопасностью применения. В институте им. В.П.Филатова осуществляется цикл экспериментальных исследований по разработке технологии получения глазных капель биопелоидов на основе отгона лиманной грязи (пелоидодистиллат), доклиническому изучению их фармакологической активности и лечебной эффективности на моделях острого воспаления переднего отдела глаза.

В последние годы возросло число публикаций, посвященных биохимическим исследованиям слезной жидкости (СЖ), что связано, в первую очередь, с влиянием слезы на функциональное и метаболическое состояние тканей поверхности глазного яблока, а также с диагностической ценностью этих исследований в офтальмологии [Петрович, Терехина, 1990; Сомов, Бржевский, 1994; Чеснокова, 1994; Колединцев, Майчук, 2002]. СЖ, являясь постоянной микросредой, увлажняет поверхность глазного яблока, защищает глаз от неблагоприятных экзогенных воздействий и непосредственно участвует в обменных процессах, происходящих в эпителии роговицы и конъюнктивы [Лапина, 1965; Винецкая и др., 2000]. Большой процент белкового состава СЖ приходится на долю ферментов, участвующих в различных обменных процессах, что очень важно для своевременной коррекции выявленных метаболических нарушений и предупреждения развития осложнений.

Цель работы - исследовать ферментативную активность СЖ и сыворотки крови (СК) кроликов при сочетанных инстилляциях биопелоидов и гентамицина в условиях бактериального кератита.

Материалы и методы

Для проведения эксперимента было использовано 14 кроликов породы шиншилла массой 2,5-3,0 кг. С

животными работали в соответствии с требованиями GLP, методическими рекомендациями Государственного экспертного центра Минздрава Украины и "Общими этическими принципами экспериментов на животных" (Украина, 2001).

Все лабораторные животные были распределены на 2 равные по количеству группы: 1 группа - контрольная (БК + инстилляции 0,3% раствора гентамицина); 2 группа - опытная (БК + сочетанные инстилляции биопелоидов и 0,3% раствора гентамицина). Моделирование БК осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями Государственного Экспертного центра МЗ Украины [Чайка и др., 2003].

Принцип метода: под местной анестезией 4% раствором инокаина на левом глазу (OS) кроликов с помощью хирургического трепана (диаметр 5 мм) производили надрез роговицы в области зрачка. Затем офтальмологическим скальпелем осуществляли горизонтальный разрез, расслаивая поверхностные слои роговицы в пределах кольца. В область линейной раны трижды, с интервалом в 1 час, инстиллировали 2-х миллиардную взвесь суточной культуры золотистого стафилококка. На фоне развития клинической картины БК осуществляли 3-кратные ежедневные инстилляции испытуемых растворов. Правый глаз (OD) служил контролем. Ежедневно производили наружный осмотр оперированных глаз кроликов при боковом (фокальном) освещении.

С помощью 1% раствора флюоресцеина оценивали состояние роговицы и конъюнктивы кроликов по шкале Дрейза. Определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), каталазы, кислой и щелочной фосфатаз (КФ и ЩФ), лизоцима в СЖ и СК кроликов до начала эксперимента (исходные данные), в 1-й день (модель БК), на 3, 11 и 15-й дни лечения.

Для забора СЖ под нижнее веко глаза кролика на 5 мин закладывали стерильные полоски фильтровальной бумаги (предварительно взвешенные) размером 5х10 мм, с последующей элюцией СЖ [Касавина, Кузнецова, 1978]. В полученном элюате СЖ и СК определяли активность перечисленных ферментов. ЛДГ определяли кинетическим ультраферментным методом, основанным на способности фермента обратимо катализировать окисление лактата в пируват при одновременном восстановлении никотинамиддинуклеотида (НАД) в НАДН. Последний в присутствии метилфеназонийметилсульфата восстанавливает йоднитротетрозолиевый фиолетовый в красный формазан. Скорость уменьшения содержания НАДН (снижение оптической плотности при длине волны 340 нм) прямо пропорциональна активности ЛДГ [Інструкція до набору реактивів ... , 2003]. Активность каталазы определяли по её способности расщеплять молекулы перекиси водорода на кислород и воду. Неизрасходованная перекись образует с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс с максимумом поглощения при длине волны 410 нм [Королюк и др, 1988]. Принцип метода определения щелочной фосфатазы (ЩФ) основан на способности её расщеплять фенилфосфат с образованием фенола и фосфата. Фенол дает с 4-аминофеназоном в присутствии перйодата натрия красную окраску, интенсивность которой пропорциональна активности фермента [Горячковский, 1998]. КФ катализирует в кислой среде отщепление фосфатной групп от α-нафтилфосфата. Образующийся α-нафтол взаимодействует с диазоновой солью. Интенсивность образующейся окраски (длина волны 405 нм) прямо пропорциональна активности КФ [Дингл, 1980]. Определение лизоцима осуществляли спектрофотометрически по методу Горина В.С. и др. (1971) в модификации Левицкого А.П., Жигиной О.А. [Доценко и др., 1990].

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента [Гланц, 1999].

Результаты. Обсуждение

При воспроизведении БК у кроликов контрольной и опытной групп наблюдали идентичную клиническую картину: гиперемия конъюнктивы, гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости, отек и инфильтрация роговицы. В опытной группе (сочетанные инстилляции биопелоидов и гентамицина) уже на 3 сутки на 15% уменьшились гиперемия конъюнктивы и количество отделяемого из конъюнктивальной полости по сравнению с контролем. На 11-сутки практически исчезли признаки воспаления и произошла полная эпителизация роговицы. В контрольной группе (инстилляции гентамицина) уменьшение признаков воспалительного процесса наблюдали только на 15 сутки: исчезли отек и инфильтрация роговицы. Через 1 месяц у кроликов опытной группы точечные помутнения роговицы практически исчезли, в то же время в контрольной группе сохранялись отдельные очаги. Таким образом, у кроликов опытной группы в более ранние сроки отмечено исчезновение клинических признаков воспаления роговицы по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты биохимических исследований ферментативной активности в СК кроликов при сочетанных инстилляциях биопелоидов и гентамицина ферментов в условиях бактериального кератита представлены в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, после воспроизведения БК в контрольной и опытной группах статистически достоверно увеличивалась активность ЛДГ, в среднем, в 2,9 раза в СЖ и в 1,9 раза в СК.

На 3 день лечения БК в контрольной группе активность фермента ЛДГ в СЖ достоверно возросла в 2,4 раза, в СК - в 2,6 раза. К 11 дню эксперимента активность фермента в СЖ увеличилась в 2,1 раза, что согласуется с клинической картиной заболевания: сохранялись гиперемия конъюнктивы, наличие отделяемого из конъюнктивальной полости, отек, инфильтрация, а

Таблица 1. Активность исследуемых ферментов в сыворотке крови кроликов при сочетанных инстилляциях биопелоидов и гентамицина в условиях бактериального кератита.

Ферменты	Стат. показа-тели	Контрольная группа					Опытная группа				
		Исходные данные	1-й день модели	3-й день	11-й день	15-й день	Исходные данные	1-й день модели	3-й день	11-й день	15-й день
ЛДГ (мккат/л)	M±м	3,3±0,6	6,0*±0,7	8,6*±1,3	5,4±1,1	2,8±0,4	2,4±0,3	4,7*±0,6	3,7*±0,4	3,3±0,7	3,7±0,5
	%		181	260				196	154		
Каталаза (мккат/л)	M±м	212,3±20,9	125,6*±22,8	228,5±11,6	236,3±4,4	214,2±18,6	186,2±21,8	95,7*±15,4	216,9±11,6	209,2±16,0	167,9±17,3
	%		59					51			
ЩФ (нмоль/л)	M±м	1580±107	1277*±99	1308*±103	1410±98	1640±121	1601±103	1320*±85	1499±93	1590±102	1652±84
	%		80,8	82,7	89,2			82			
КФ (нмоль/с·л)	M±м	262,7±10,4	312,2*±14,0	295,2±10,1	290,4±13,1	270,3±11,2	275,6±12,3	302,8±12,2	292,6±13,0	275,1±10,4	280,2±9,8
	%		118	112				109,8	106,1		

Примечание: p<0,05 достоверно в сравнении с P1- исходные данные, P2- с контрольной группой.

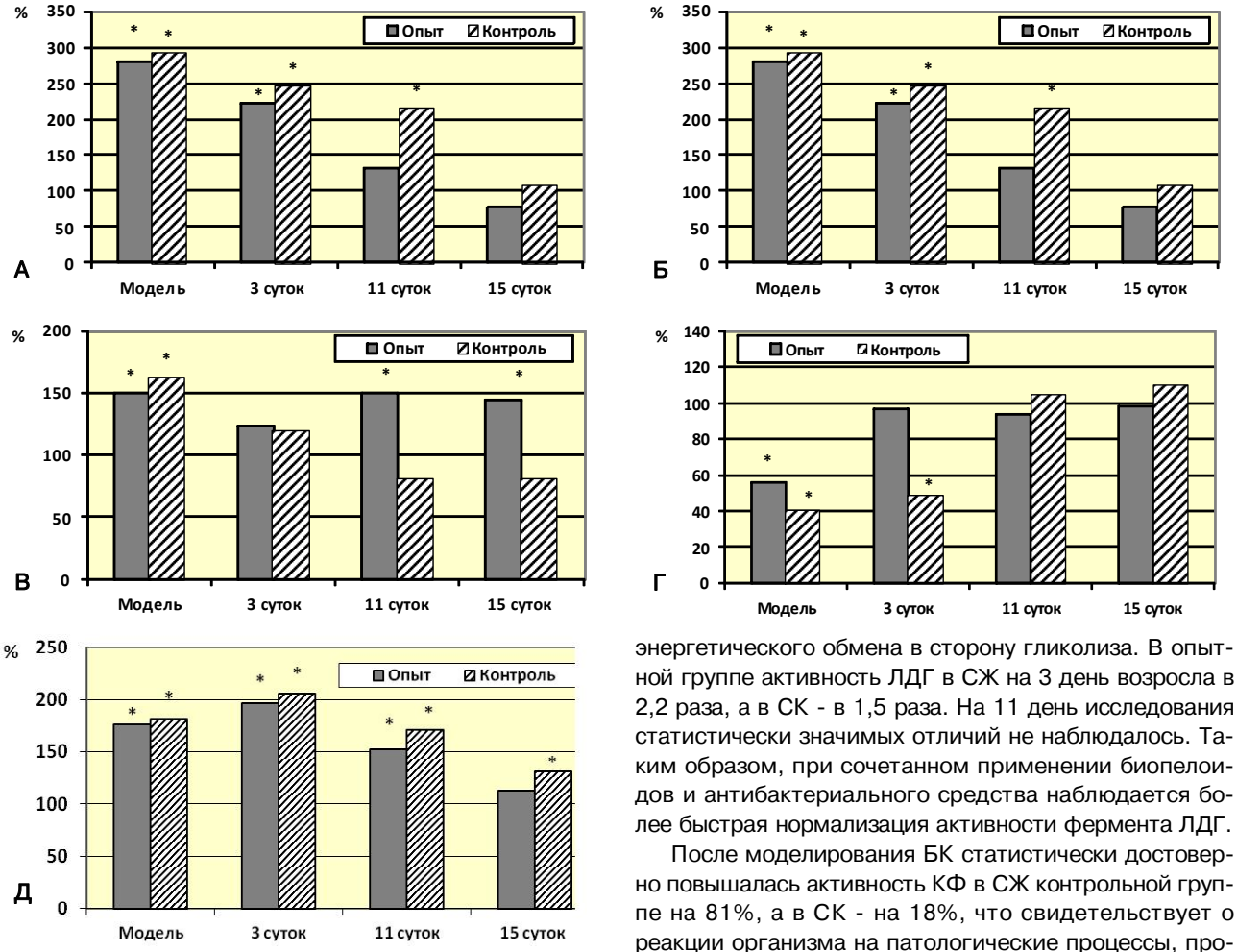


Рис. 1. Влияние глазных капель биопелодов и гентамцина на активность некоторых ферментов слезной жидкости экспериментальных животных при воспроизведении бактериального кератита. А-ЛДГ, Б-каталаза, В-лизоцим, Г-КФ, Д-ЩФ.

также точечные эрозии роговицы. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что при БК на фоне лечения одним антибиотиком ухудшаются условия для аэробного расщепления глюкозы и происходит сдвиг энергетического обмена в сторону гликолиза. В опытной группе активность ЛДГ в СЖ на 3 день возросла в 2,2 раза, а в СК - в 1,5 раза. На 11 день исследования статистически значимых отличий не наблюдалось. Таким образом, при сочетанном применении биопелоидов и антибактериального средства наблюдается более быстрая нормализация активности фермента ЛДГ.

После моделирования БК статистически достоверно повышалась активность КФ в СЖ контрольной группе на 81%, а в СК - на 18%, что свидетельствует о реакции организма на патологические процессы, происходящие в глазу. Повышение активности КФ в СЖ наблюдалось как в контрольной, так и в опытной группах. При инстилляциях биопелоидов с гентамицином на 3 и 11 дни эксперимента активность фермента возросла в 1,9 и в 1,5 раза, соответственно. К 15 дню исследования этот показатель не отличался от исходных данных. В контрольной группе в те же сроки активность КФ в СЖ повышалась в 2,0 раза, в СК - в 1,7 раза. На 15

день исследования показатель превышал исходные данные - в 1,3 раза. Полученные данные свидетельствуют о стабилизирующем действии на мембраны лизосом сочетанного применения биопелоидов и гентамицина.

Из числа внутрилейкоцитарных ферментов особый интерес представляет ЩФ. Этот фермент гидролизирует большое количество фосфатов, принимает участие в обмене нуклеиновых кислот при передаче фосфатов для активации аминокислот. После воспроизведения БК отмечено достоверное снижение активности ЩФ в СК - на 20% в контрольной группе и на 17,5% в опытной группе. В последующие дни эксперимента достоверных различий относительно исходных данных не наблюдалось.

В СЖ активность ЩФ на фоне БК достоверно уменьшилась на 60% в контрольной группе и на 44% - в опытной. При этом в опытной группе на 3 сутки не наблюдалось достоверных отличий от исходных величин, в то время как в контрольной группе этот показатель оставался сниженным на 52%.

В обеих экспериментальных группах в первый день моделирования БК статистически достоверно увеличивалась активность каталазы в СЖ (в 5,3 раза) и в СК (в 1,8 раз). На 3 день активность фермента в СЖ, по-прежнему, оставалась высокой и превышала исходные значения в контрольной группе в 3,1 раза, а в опытной - в 2,1 раз. На 11 день эксперимента в опытной группе показатель активности каталазы пришел к исходным величинам, а в контроле оставался на более высоком уровне, превышая исходные значения в 1,9 раз.

Таким образом, повышение активности каталазы в первые трое суток в обеих группах вызвано повреждением роговицы и проникновением фермента из её клеток в СЖ. В контрольной группе сохраняется высокий уровень активности каталазы к 11 дню, что связано с продолжающимся локальным окислительным стрессом и подтверждается клинической картиной течения БК в этот период. В опытной группе в это же время активность каталазы практически не отличалась от исходного фона, что свидетельствует о биорегулирующем действии биопелоидов на антиоксидантную систему. Столь высокий процент увеличения активности каталазы в СЖ и СК может служить информативным критерием оценки активности репаративных процессов и возможности обнаружения выраженной или латентной воспалительной реакции в тканях глаза.

При моделировании БК (первые сутки) в обеих группах наблюдается увеличение активности лизоцима в СЖ в 1,6 раза (контроль) и в 1,5 раза (опыт). Начиная с 3 дня и во все последующие сроки исследований в контрольной группе активность лизоцима не отличалась от исходных данных. Известно, что большинство антибиотиков как при системном, так и местном применении снижают активность лизоцима, что подтверждают полученные результаты [Петрович, Терехина, 1990]. В то же время в опытной группе отмечено статистически достоверное увеличение активности лизоцима на 11 день (в 1,5 раза) и на 15 день (в 1,4 раза), что свидетельствует о повышении антибактериальной активности СЖ под влиянием биопелоидов в сочетании с гентамицином. В СК в обеих группах не наблюдалось изменения активности лизоцима во все сроки исследования.

Полученные результаты биохимических исследований СЖ и СК подтверждают данные клинической картины БК и позволяют констатировать, что сочетанные инстилляции биопелоидов и гентамицина способствуют более быстрому купированию воспалительного процесса роговицы, что является экспериментальным обоснованием целесообразности их сочетанного применения для ускорения лечения БК.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. В слёзной жидкости кроликов при воспроизведении бактериального кератита изменяется активность ферментов: их показатели по отношению к исходному фону составили для лактатдегидрогеназы (+292%), щелочной фосфатазы (-60%), каталазы (+522%), кислой фосфатазы(+181%), лизоцима (+162%), что свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных, антиоксидантных, мембраностабилизирующих и антибактериальных процессов в роговице.

2. Применение сочетанных инстилляций биопелоидов и гентамицина в условиях бактериального кератита оказывает нормализующее действие, о чём свидетельствует более низкий уровень активности ферментов ЛДГ, ЩФ, КФ, каталазы в слезной жидкости и сыворотке крови и повышают активность лизоцима в СЖ, что отражает положительную динамику более быстрого купирования воспалительного процесса в роговице.

3. Определение активности каталазы, лизоцима, ЛДГ и КФ в слезной жидкости также может служить информативным критерием для оценки репаративных процессов в тканях глаза при различных повреждениях и их последствиях.

Перспективы дальнейших исследований связаны с разработкой глазных капель биопелоидов на основе пелоидодистиллата в качестве базисных средств патогенетической терапии кератоконъюнктивитов. Кроме того, изучение активности ферментов в крови и СЖ при моделировании БК весьма перспективно для вспомогательной диагностики, оценки эффективности проводимого лечения, а также возможности прогнозирования развития патологических процессов в передне-заднем отделе глаза.

Список литературы

Андрюкова Л.Н. Современное состояние и перспективы создания производства в Украине лекарственных средств по офтальмологии /Л.Н.Андрюкова, Л.Н.Чайка, Е.П.Пивень // Фармаком.- 1999.- №3-4.- С.96-99.

Ватченко А.О. Механізм дії біопелоїдів при очних захворюваннях /А.О.Ватченко, М.В.Дунаєва, Н.Т.Максименко //Акт. питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біол. активних речовин у сучасній медицині: наук.-практ. конф. з міжн. уч., 17-18 вересня 2003 р.: тези доп.- Одеса, 2003.- С.50-51.

Ватченко А.А. Пелоиды в лечении герпетических древовидных кератитов /А.А.Ватченко, В.Н.Сакович //Акт. питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біол. активних речовин у сучасній медицині: наук.-практ. конф. з міжн. уч., 17-18 вересня 2003 р.: тези доп.- Одеса, 2003.- С.51.

Винецкая М.И. Значение показателей перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты слезной жидкости для прогнозирования и лечения осложнений близорукости / М.И.Винецкая, Е.Н.Иомдина, Е.П.-Тарутта //Вестник офтальмологии.- 2000.- №5.- С.54-56.

Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования /Дингл Дж.- М.: Мир.- 1980.- 342с.

Доценко В.Л. Протеолитические ферменты слезной жидкости как факторы патогенеза хронических язв роговой оболочки глаз /В.Л.Доценко, Р.И.Нахипян, Н.И.Соловьёва //Вопр. мед. химии.- 1990.- №3.- С.73-76.

Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. - М.: Практика, 1999.- 459с.

Горячковский А.М. Клиническая биохимия / Горячковский А.М.- Одесса: Астропринт, 1998.- С.269-272.

Експериментальне обгрунтування лікувальної ефективності і нешкідливості нових очних крапель 20% сульфацил-гумінаta і 0,1% гумінаta /О.П.Сотнікова, В.Й.Салдан, В.Л.Осташевський [та ін.] //Одеський мед. журнал.- 2005.- №5.- С.54-58.

Інструкція до набору реактивів для визначення загальної активності лактатдегідрогенази (кінетичний УФ-метод): ТУ У 24.4-24607793-017-2003.- (чинний від 2003-10-10).- 3с.

Касавина Б.С. О диагностической ценности биохимических исследований слезной жидкости в офтальмологии /Б.С.Касавина, Т.П.Кузнецова //Вестник офтальмол.- 1978.- №5.- С.79-82.

Колединцев Г.И. Современные методы анализа слезной жидкости /Г.И.Колединцев, Ю.Ф.Майчук //Новое в офтальмологии.- 2002.- №4.- С.32-37.

Королюк М.А. Метод определения активности каталазы /М.А.Королюк, Л.И-.Иванова, И.Г.Майорова //Лабораторн. дело.- 1988.- №1.- С.16-19.

Лапина И.А. Физиология слезной жидкости /Лапина И.А.- М.: Медицина, 1965.- 164с.

Петрович Ю.А. Биохимия слезы, ее изменения при патологии (обзор) / Ю.А.Петрович, Н.А.Терехина //Вопр. мед. химии.- 1990.- Т.36, №3.- С.13.

Сомов Е.Е. Слеза (физиология, методы исследования, клиника) /Е.Е.Сомов, В.В.Бржевский.- СПб.: Наука, 1994.- 156с.

Чеснокова Н.Б. Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов в слезной жидкости при воспалительных заболеваниях роговицы ожогового генеза /Н.Б.Чеснокова //Вестник офтальмол.- 1994.- №2.- С.20-23.

Экспериментальное изучение безвредности и фармакологической активности глазных лекарственных средств: метод. реком. /А.А.Чайка, А.Г.Ципкун, Т.Б.Гайдамака [и др.].- К.: Авиценна, 2003.- 43с.

Сотнікова О.П., Лотош Т.Д., Фесюнова Г.С., Абрамова Г.Б.

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ У СЛЬОЗНІЙ РІДИНІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ КРОЛИКІВ У ПОЄДНАНИХ ІНСТИЛЯЦІЯХ БІОПЕЛОЇДІВ ТА ГЕНТАМІЦИНУ В УМОВАХ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ

Резюме. *В роботі вивчено вплив інстиляцій очних крапель біопелоїдів на метаболичну активність деяких ферментів у сльозній рідині і сироватці крові при моделюванні бактеріального кератиту (БК). Лікувальні інстиляції біопелоїдів у поєднанні з антибіотиком гентаміцином сприяють нормалізації окисно-відновних (ЛДГ), антиоксидантних (каталаза), мембраностабілізуючих (КФ, ЩФ) і антибактеріальних процесів (лізоцим), що призводить до покращення лікувального эфекту у порівнянні з контролем (гентаміцин).*

Ключові слова: *бактеріальний кератит, активність ферментів, біопелоїди.*

Sotnikova E.P., Lotosh T.D., Fesyunova G.S., Abramova A.B.

THE STUDY OF ENZYME ACTIVITY IN THE TEAR FLUID AND BLOOD SERUM OF RABBITS WITH COMBINED INSTILLATIONS OF BIOPELOIDS AND GENTAMICIN IN CASE OF BACTERIAL KERATITIS

Summary. There was studied the effect of instillation of eye drops - biopeloids on the metabolic activity of certain enzymes in the tear fluid and blood serum at modeling of bacterial keratitis (BK). Therapeutic instillations of biopeloids in combination with the antibiotic - gentamicin promote oxidation-reduction process normalization (ORP), antioxidant (catalase), membrane stabilizing (CF, SChF) processes and antibacterial processes (lysozyme), which leads to more effective therapeutic effect compared to the control (gentamycin).
Key words: bacterial keratitis, the activity of enzymes, biopeloids.

Рецензент: - д.біол.н., професор Филиппова Т.О.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2015р.

Сотникова Елена Петровна - д.мед.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологии и тканевой терапии; +38 048 726-8464, +38 048 748-04-46; 2606sotnikovelena@gmail.com

Лотош Тамара Дмитриевна - к.біол.н., ст. наук. сотр. лаборатории фармакологии и тканевой терапии; +38 048 729-8498

Фесюнова Галина Степановна - к.біол.н., ст. наук. сотр. лаборатории фармакологии и тканевой терапии, научный секретарь института; +38 048 729-84-20; filatovscience@ukr.net

Абрамова Анна Борисовна - н. сотр. ст. наук. сотр. лаборатории фармакологии и тканевой терапии; +38 048 726-8473

© Дудікова Д.М., ВойчукС.І., Вринчану Н.О.

УДК: 579.23+615.282.84+547.435

Дудікова Д.М.[1], Войчук С.І.[2], Вринчану Н.О.[1]

[1]ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", відділ фармакології протимікробних засобів (вул. Ежена Потье, 14, м.Київ, 03680, Україна); [2]Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України, відділ фізіології промислових мікроорганізмів (вул. Академіка Заболотного, 154, м. Київ, 03680, Україна)

УЛЬТРАСТРУКТУРА *CANDIDA ALBICANS* ПРИ ДІЇ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛ, N-ДИМЕТИЛАМІНО)2-ПРОПАНОЛ ХЛОРИДУ

Резюме. *В статті представлені результати дослідження впливу похідного адамантану КВМ-97 на ультраструктуру клітин дріжджоподібного гриба Candida albicans. Дослідження проведені з використанням методу трансмісійної електронної мікроскопії. Встановлено, що при дії сполуки в фунгіцидній концентрації вже через 1 год. спостерігаються зміни у цитоплазмі та у структурі мітохондрій, що свідчить про можливі порушення енергетичних процесів у клітинах грибів.*

Ключові слова: *похідне адамантану, Candida albicans, антифунгальна дія, ультраструктура.*

Вступ

В теперішній час в усіх країнах світу відмічається збільшення кількості мікозів. В Україні впродовж 1980-1990 років кількість мікозів збільшилась більш ніж у 2 рази і продовжує зростати [Руденко и др., 2007]. Різноманітні патологічні стани здатні обумовити мікроміцети, дерматоміцети та дріжджоподібні гриби, зокрема представники роду *Candida*. Гриби *Candida spp.* є представниками нормальної мікробіоти, здатні колонізувати шкіру, шлунково-кишковий та урогенітальний тракти, а при певних умовах (ендокринопатії, злоякісні новоутворення; розповсюджені опіки та хірургічні втручання; застосування антибіотиків широкого спектра дії, глюкокортикостероїдів, імуносупресорів тощо) спричинити поверхневі (ураження слизових оболонок, шкіри та нігтів) та інвазивні мікози (кандидемія, гострий дисемінований кандидоз, кандидозний перитоніт, пневмонія та ін.). Летальність пацієнтів при інвазивних кандидозах може сягати 44,0-50,0%, при септицемії - до 80,0% [Елинов, 2001; Tortorano et al., 2004].

Пацієнтів з мікозами лікують згідно затверджених стандартів з урахуванням етіології, локалізації, форми та стадії мікотичного процесу. До складу схем лікування таких хворих входять і антифунгальні препарати (полієни, азоли, ехінокандіни, флюоропіримідини, алліламіни, морфоліни тощо) [Сергеев и др., 2003; Климко, 2008]. Але, не дивлячись на достатню кількість антифунгальних препаратів, проблема профілактики та лікування мікозів залишається актуальною. Основна причина недостатньої ефективності антифунгальних засобів - утворення та поширення резистентних до дії антимікотичних засобів мікроорганізмів.

Одним із шляхів подолання резистентності є створення нових ефективних лікарських препаратів. Джерелами отримання можуть бути речовини природного походження, продукти біотехнології, хімічна модифікація відомих антибіотиків, комбіноване використання лікарських засобів та синтез нових хімічних структур. У цьому плані на увагу заслуговують похідні адамантану, оскільки вони виявляють широкий спектр біологічної активності (анальгетична, протизапальна, імуномодулююча, психотропна, противірусна), у тому числі і антифунгальну дію [Финкельштейн и др., 2002; Вринчану, Максимов, 2003; Врынчану, 2006]. Наявність антифунгальної дії у похідних адамантану підтверджена і нашими дослідженнями щодо інгібуючої активності сполуки 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)2-пропанол хлориду (шифр КВМ-97) відносно широкого спектру грибів [Гриневич и др., 2011]. Так, МІК по відношенню до *C.albicans* складає 0,07мкг/мл, *C.tropicalis* та *C.glabrata* - 1,25 мкг/мл, *C.scottii* 0,3 мкг/мл.

Отримані дані свідчать про доцільність проведення поглиблених досліджень з метою встановлення механізму антифунгальної дії похідного 1-адамантанфенолу сполуки КВМ-97.

Мета роботи - виявити зміни ультраструктури *Candida albicans* при дії адамантанвмісної сполуки КВМ-97.

Матеріали та методи

Антифунгальну активність похідного 1-адамантанфенолу визначали методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі Сабуро з використанням однодобової культури *Candid aalbicans* NCTC 885/653 [Вивчення специфічної активності ..., 2004]. Інгібуючу дію сполуки оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Щільність інокуляту складала 106 клітин/мл поживного середовища.

Для визначення змін ультраструктури грибів при дії похідного 1-адамантанфенолу використовували метод трансмісійної електронної мікроскопії. Тест-об'єктом в експериментах слугувала культура, вирощена на щільному середовищі Сабуро впродовж 18-24 год. при 35°С. Отриману культуру гриба C.albicans інкубували впродовж 1 год., 3 год., 6 год. та 24 год. у середовищі, яке містило сполуку КВМ-97 в концентрації 2,0 МІК. Щільність інокуляту становила 105 кл/мл. Після закінчення терміну інкубації клітини відмивали 0,9% розчином натрію хлориду, отримували осад мікроорганізмів (центрифугування при 3000 об./хв. протягом 10 хв.) та здійснювали фіксацію сумішшю 2,5% глутарового альдегіду та 4,0% розчину формальдегіду, додатково фіксували 1,0% розчином тетрокису осмію на

фосфатному буфері (pH=7,4), зневоднювали у зростаючих концентраціях ацетону та полімеризували в смолі Epone-812 [Bozzola, 2007]. Ультратонкі зрізи отримували, використовуючи ультрамікротом LKB-8800, які контрастували розчинами ураніл ацетату та цитрату свинцю [Ellis, 2007]. Зрізи аналізували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа JEM-1400 (Jeol, Японія) при напрузі 80 кВ.

Результати. Обговорення

Отримані дані щодо ультраструктури інтактних грибів *C.albicans* свідчать, що клітини мали переважно подовжену форму, клітинна стінка двошарова. Цитоплазма гранулярна, з незначним просвітленням в основному по периферії уздовж цитоплазматичної мембрани. Мітохондрії подовженої форми із кількома кристами низької електронної щільності та щільним внутрішнім матриксом. В клітинах зустрічаються значні за розмірами поодинокі або невеликі і чисельні вакуолі, заповнені включенням низької електронної щільності. Ендоплазматичнй ретикулум представлений кількома мембранними структурами ниткоподібної форми. Ядро поліморфне, часто повторює форму органел, що до нього примикають. Усі органели без ознак деструкції (рис. 1).

Через 1 год. експозиції зі сполукою КВМ-97 у концентрації 2,0 МІК (1,2 мкг/мл) цитоморфологічні зміни в клітинах *C.albicans* в основному були у характері однорідності цитоплазми: просвітлені ділянки з'являються по всій площині зрізу клітини (рис. 2). Такі ж зміни спостерігаються в клітинах дріжджоподібного гриба і через 3 год. інкубації з адамантанвмісною сполукою (рис. 3).

Після 6 год. культивування *C.albicans* зі сполукою

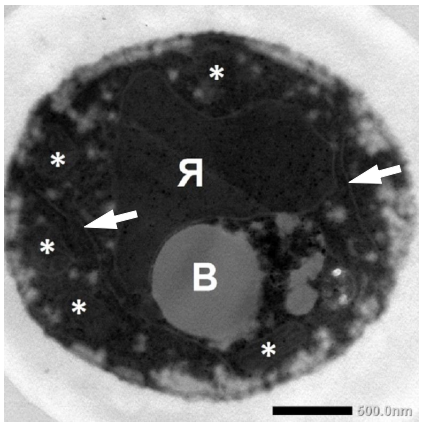


Рис. 1. Ультраструктура інтактних клітин C.albicans. Ядро (я), вакуоль (в), мітохондрії (*), стрілками вказаний ендоплазматичний ретикулюм. Електронна мікроскопія. х10000.

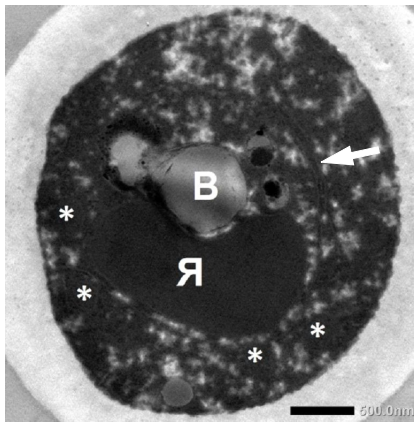


Рис. 2. Ультраструктурні зміни C. albicans після експозиції зі сполукою КВМ-97 впродовж 1 год. Ядро (я), вакуоль (в), мітохондрії (*), стрілками вказаний ендоплазматичний ретикулюм. Електронна мікроскопія. х8000.

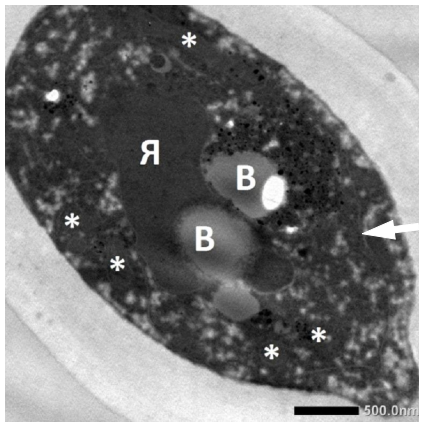


Рис. 3. Ультраструктурні зміни C. albicans після експозиції зі сполукою КВМ-97 впродовж 3 год. Ядро (я), вакуоль (в), мітохондрії (*), стрілками вказаний ендоплазматичний ретикулюм. Електронна мікроскопія. х8000.

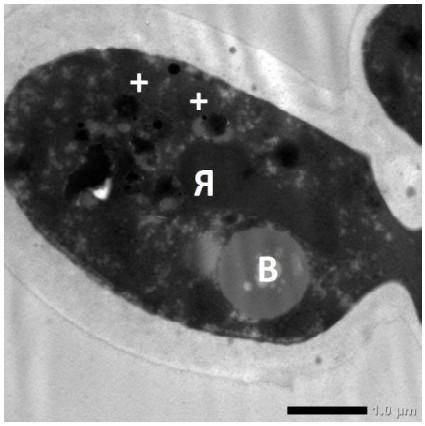


Рис. 4. Ультраструктурні зміни C. albicans після експозиції зі сполукою КВМ-97 впродовж 6 год. Ядро (я), вакуоль (в), дефектні мітохондрії (+). Електронна мікроскопія. х5000.

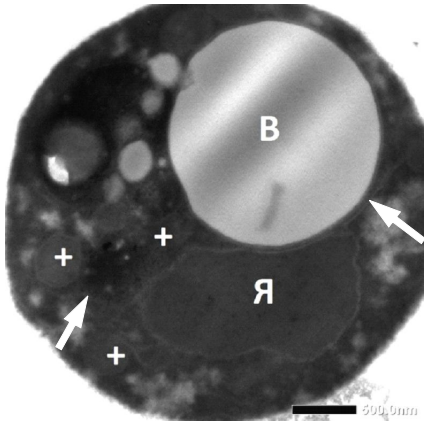


Рис. 5. Ультраструктурні зміни C. albicans після експозиції зі сполукою КВМ-97 впродовж 24 год. Ядро (я), вакуоль (в), дефектні мітохондрії (+), стрілками вказаний ендоплазматичний ретикулюм. Електронна мікроскопія. х8000.

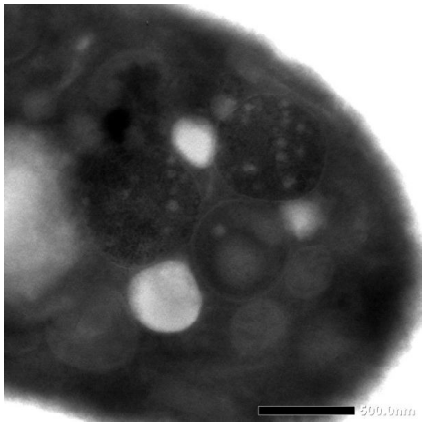


Рис. 6. Ультраструктурні зміни C. albicans після експозиції зі сполукою КВМ-97 впродовж 24 год. Електронна мікроскопія. х12000.

КВМ-97 відмічено зміни ультраструктури органел клітин, зокрема мітохондрії набували округлої форми і втрачали кристи (рис. 4). При цьому вакуолі, структури ендоплазматичного ретикулуму та ядро не мали ознак зміненої морфології.

Збільшення часу інкубації до 24 год. призводило до збільшення кількості клітин із дефектними мітохондріями (рис. 5), а в ряді клітин спостерігали утворення чисельних везикул оточених подвійною мембраною, які містять органічні включення з різною електронною щільністю (рис. 6). В клітинах останнього морфотипу чітко оформлених органел не виявлено. Такі зміни є характерними ознаками розвитку процесу апоптозу.

Таким чином, проведені дослідження показали, що похідне адамантану КВМ-97 виявляє антифунгальну активність відносно дріжджоподібних грибів *C.albicans*. При дослідженні ультраструктури гриба за умови дії сполуки в фунгіцидній концентрації виявлені цитоморфологічні зміни, зокрема порушення ультраструктури органел, які реєструються вже через 1 год. впливу. При більш тривалій експозиції відбуваються зміни морфологічних особливостей структури мітохондрій. Отримані дані дають змогу припустити, що речовина КВМ-97 здатна викликати клітинну загибель шляхом апоптозу, який проявляється через 24 години впливу. Загибель клітин реалізується через цитоплазму, яка першочергово реагує на присутність речовини, та мітохондрії, зміни яких, ймовірно, і запускають процеси апоптозу, оскільки інші структурні елементи клітин (клітинна стінка, ядро, вакуоль, ендоплазматичний ретикулум) не мали виразних цитоморфологічних змін.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Сполука1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-диметиламіно)2-пропанол хлорид виявляє антифунгальну активність, порушує ріст та розмноження грибів C.albicans.

2. У концентрації 2,0 МІК сполука КВМ-97 впливає на внутрішньоклітинні процеси, про що свідчать зміни структури цитоплазми та порушення ультраструктури органел, зокрема мітохондрій.

У подальшому необхідно визначити вміст ергостерину в клітинах грибів, з'ясувати вплив сполуки на функціонування цитоплазматичної мембрани та енергетичні процеси в клітинах мікроорганізмів, зокрема споживання кисню, функціонування дихального ланцюга, оскільки встановлення механізму дії сполуки є важливою складовою досліджень, які супроводжують розробку нового антимікробного препарату.

Список літератури

Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рекомендації; під ред. Ю.Л. Волянського, Ш.С. Гриценко, В.П. Широбокова та ін.- Київ, 2004.- 38с.

Вринчану Н.О. Кандидозна інфекція. Антигрибкова активність нового похідного адамант ану /Н.О.Вринчану, Ю.М.Максимов //Ліки.- 2003.- №5-6.- С.79-82.

Врынчану Н.А. Терапевтическая эффективность 4-(адамантил-1)-1-(1-аминобутил)бензола при экспериментальной грибковой патологии / Н.А.Врынчану //Антибиотики и химиотерапия.- 2006.- Т.51, №11-12.- С.4-6.

Гриневич С.В. Ингибирующее действие нового адамантансодержащего соединения ЮК-97 в отношении Candida spp. /С.В.Гриневич, Н.А.Врынчану, Ю.В.Короткий //Пробл. мед. микологии.- 2011.- Т.11, №2.- С.72.

Елинов Н.П. Candida species и кандидемии. Состояние проблемы (обзор) / Н.П.Елинов //Пробл. мед. микологии. -2001.- Т.3, №1.- С.4-15.

Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: рук. для врачей /Климко Н.Н.- [2-е изд. перераб. и доп.].- М.: Ви ДжиГрупп, 2008.- 336с.

Онихомикоз. Диагностика, этиология, эпидемиология, лечение / [Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А.]- Киев: ЧП ВМБ, 2007.- 302с.

Сергеев Ю.В. Фармакотерапия микозов / Ю.В.Сергеев, Б.И.Шригель, А.Ю.Сергеев.- М.: Медицина для всех, 2003.- 200 с.

Финкельштейн Е.Е. Исследование биологической активности структурных аналогов адамантана /Е.Е.Финкельштейн, С.В.Курбатова, Е.А.Колосова //Вестник СамГУ. Естественно научная серия.- 2002.- №4 (26).- С.121-128.

Bozzola J.J. Conventional specimen preparation techniques for trasmission electron microscopy of cultured cells /J.J.Bozzola //Electron microscopy: methods and protocols; ed. John Kuo.- Totowa, NJ: Humana Press, 2007.- P.1-18.

Ellis E.A. Poststaininggrids for trasmission electronmicroscopy /E.A.Ellis // Electron microscopy: methods and protocols; ed. John Kuo.- Totowa, NJ: Humana Press, 2007.- P.97-106.

Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study /A.M.Tortorano, J.Peman, H.Bernhardt [et al.] //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.- 2004.- Vol.23, №4.- P.317-322.

Дудикова Д.М., Войчук С.И., Врынчану Н.А.

УЛЬТРАСТРУКТУРА *CANDIDA ALBICANS* ПОД ДЕЙСТВИЕМ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛ, N-ДИМЕТИЛАМИНО)2-ПРОПАНОЛ ХЛОРИДА

Резюме. *В статье представлены результаты исследования влияния производного адамантана КВМ-97 на ультраструктуру клеток дрожжеподобного гриба Candida albicans. Исследования проведены с использованием метода трансмиссионной электронной микроскопии. Установлено, что под действием соединения в фунгицидной концентрации уже через 1 ч. наблюдаются изменения в цитоплазме и в структуре митохондрий, что свидетельствует о возможных нарушениях энергетических процессов в клетках грибов.*

Ключевые слова: *производное адамантана, Candida albicans, антифунгальное действие, ультраструктура.*

Dudikova D.M., VoychukS.I., Vrynchanu N.O.

EFFECT OF 1-[4-(1-ADAMANTYL)-PHENOXY]-3-(N-BENZENE, N-DIMETHYLAMINO) 2-PROPANOL CHLORIDE ON THE *CANDIDA ALBICANS* ULTRASTRUCTURE

Summary. *An effect of the adamantane KVM-97 derivative on the Candida albicans yeasts-like fungus cell ultrastructure is presented in the manuscript. The study was carried out with transmission electron microscopy. It was shown that the fungicidal concentration of compound caused changes of the ultrastructure of cytoplasm and mitochondria starting from 1 h of treatment, that indicates possible disorder in fungal cells energy process.*
Key words: *adamantine derivative, Candida albicans, antifungal action, ultrastructure.*

Рецензент: д.мед.н., професор Шарикіна Н.І.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2015 р.

Дудікова Дар'я Маратівна - мол. наук. сп. відділу фармакології протимікробних засобів ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"; +38 044 456-83-32; dudikova@ift.org.ua
Войчук Сергій Іванович - к.біол.н., ст.наук.співроб. відділу фізіології промислових мікроорганізмів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України; +38 096 758-09-96; svoychuk@hotmail.com
Вринчану Ніна Олексіївна - д.мед.н., завідуючий відділом фармакології протимікробних засобів ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"; +38 044 456-78-62

© Калашніков А.В., Бруско А.Т., Кузів Є.Л., Вільцанюк О.О., Апуховська Л.І.
УДК: 616.72: 616.71-018.3: 615.357

Калашніков А.В.[1], Бруско А.Т.[1], Кузів Є.Л.[4], Вільцанюк О.О.[2], Апуховська Л.І.[3]
[1]ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" (вул. Воровського, 27, м.Київ, 04053, Україна); [3]Інститут біохімії ім. В.О.Паладіна НАН України (вул. Леонтовича, 6, м.Київ, 01030, Україна); [2]Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна); [4]Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (вул. Свердлова, 185, м.Вінниця, 21021, Україна)

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СУГЛОБОВОГО І ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІФІЗАРНОГО ХРЯЩІВ ТА ДІАФІЗА СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ ПРИ КОРОТКОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ ПРЕДНІЗОЛОНУ

Резюме. *В експерименті на 34 щурах лінії Вістар проведено вивчення морфологічних змін в кістковій тканині при введенні преднізолону короткотривалим курсом протягом 30 діб. В результаті проведених досліджень встановлено, що у тварин на фоні прийому преднізолону виникають дегенеративно-некротичні зміни в суглобовому та епіфізарного хрящах, у компактній та губчастій кістковій тканині епіфізу та метафізу. Ці зміни супроводжуються порушенням їх структур, сповільненням перебудови компактної кісткової тканини та росту кістки в довжину та її товщину.*
Ключові слова: *остеопороз, преднізолон, морфологічні зміни в кістковій та хрящовій тканині при прийомі преднізолону.*

Вступ

Сучасні підходи до комплексного лікування різних патологічних станів пов'язані з прийомом глюкокортикоїдів. Поряд із позитивним впливом на перебіг основного захворювання такої терапії внаслідок прийому глюкококотикоїдів може виникати цілий ряд ускладнень, особливо при довготривалій гормонотерапії. Одним із таких ускладнень є остеопороз, який виникає внаслідок прийому глюкокортикоїдів [Беловол, Князькова, 2012]. Проблемі профілактики остеопорозу при прийомі глюкокортикоїдів присвячена велика кількість робіт, в яких вивчені механізми розвитку ускладнень, методи профілактики та їх лікування [Наумов, 2010; Дыдыкина, Алексеева, 2011]. Сьогодні в медичній практиці крім довготривалого призначення глюкокортикоїдів використовують призначення їх короткими курсами, але робіт щодо вивчення впливу на організм короткотривалого прийому глюкокортикоїдів обмаль. Тому виникла необхідність у вивченні впливу короткотривалого прийому глюкокортикоїдів на морфологічні зміни в кістковій та хрящовій тканині.

Мета дослідження- вивчити в експерименті морфологічні зміни в кістковій та хрящовій тканині при короткотривалому прийомі преднізолону.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені у відповідності до основних біоетичних норм Гельсінської декларації про права людини та біомедицину (1975, 1977), Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти, відповідних положень ВООЗ, міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983) та Закону України №3447-IV від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Експериментальні дослідження проведено на 34 щурах-самцях лінійної породи Вістар масою тіла 100,0±5,0г, які знаходились у віварії Інституту біохімії ім.В.О.Паладіна НАН України і утримувались відповідно до загальноприйнятих норм [Шалимов и др., 1989; Западнюк и др., 2003]. Перед проведенням дослідження відібрані для експерименту тварини знаходились 2 тижні на карантині на стандартному харчовому режимі віварію.

Експериментальні тварини були розділені на 2 серії дослідів. У 1 серії дослідів (контрольна) тваринам у шлунок за допомогою зонда вводили 0,5 мл води. В 2 серії дослідів (для визначення впливу преднізолону на зміни в організмі та його впливу на структурно-функціональну організацію тканинних структур кістки та суг-

лобового хряща) тваринам вводили 0,5 мг преднізолону.

В обох серіях дослідів спостерігали за тваринами протягом 30 діб. На 30 добу від початку експерименту, тварин зважували та виводили з досліду шляхом передозування ефіру для наркозу, після чого забирали матеріал для морфологічних та морфометричних досліджень. Стегнову кістку одразу після забору звільняли від м'яких тканин та проводили остеометрію: вимірювали її загальну довжину та товщину у фронтальній площині середньої третини діафіза. Для цього застосовували штангенциркуль із допустимою помилкою 0,1 мм. Стегнові кістки після остеометрії розпилювали на повздовжні та поперечні шматочки, які фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, а після зневоднення і знежирювання в спиртах наростаючої міцності заливали у целоїдин. Отримували на мікротомі тонкі повздовжні у фронтальній площині проксимального відділу стегнової кістки зрізи та поперечні і повздовжні зрізи середньої третини діафіза, фарбували їх гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за ван Гізоном.

Для визначення структурно-функціонального стану суглобового хряща головки стегнової кістки та епіфізарного хряща проксимального відділу стегнової кістки у фронтальній площині під впливом преднізолону нами на стандартних ділянках проведено морфометричні дослідження для вивчення активності проліферативних процесів. У центральному відділі суглобового хряща головки стегнової кістки, у стандартній ділянці, шириною 20 мм на усю глибину зрізу від його поверхні до підхрящової кісткової пластинки, оцінювали структурно-функціональний стан та підраховували кількість хондроцитів, за якою визначали їх проліферативну активність. Для цього використовували світловий мікроскоп фірми "ZEISS Axiostar plus" з об'єктивом х20 (рис. 1).

Крім цього, на поперечних гістологічних зрізах на межі середньої та нижньої третин діафіза стегнової кістки на стандартних ділянках підраховували кількість поширених центральних судинних каналів, які свідчать про активність ремоделювання кісткової тканини діафіза в умовах дії преднізолону [Меркулов, 1986; Автандилов, 1990; Микроскопическая техника ..., 2002].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин. Отримані результати порівнювали у різних серях дослідів. Для визначення достовірності їх відмінностей використовували t - критерій Стьюдента [Боровиков, 2003; Реброва, 2003].

Статистичні розрахунки було проведено за допомогою інтегральної системи STATISTICA® 5.5(STAT+SOFT® Snc, USA), ліцензія за № A XX 910A374605FA.

Результати. Обговорення

Вивчення морфологічної будови суглобового і проксимального епіфізарного хрящів та діафіза стегнової кістки тварин у контрольній серії дослідів показали, що зональна гістологічна будова суглобового хряща головки стегнової кістки щурів-самців 2-місячного віку контрольних тварин була без наявних ознак її порушення. Чіткого послідовного переходу поверхової зони суглобового хряща в проміжну та з проміжної у глибоку не спостерігалося. У формуванні поверхневої та проміжної зон суглобового хряща брали участь дрібні типові сплющені хондроцити та їх ізогенні групи. Зона кальцинованого хряща, котра межувала з підхрящовою кістковою пластинкою, містила дрібні хондроцити, які, порівняно з клітинами поверхневої та проміжної зон суглобового хряща, були з ознаками слабкого фарбування та пікнозу. Структура підхрящової кісткової пластинки була з явищами активної перебудови, що пов'язано з віковими особливостями (незакінченим ростом) тварин (рис. 2).

Загальний вигляд структурно-функціональної організації проксимального епіфізарного хряща у тварин контрольної серії дослідів стегнової кістки в нормі наведений на рис. 3. На гістологічних препаратах спостерігалось активне формування первинних на поверхні шару

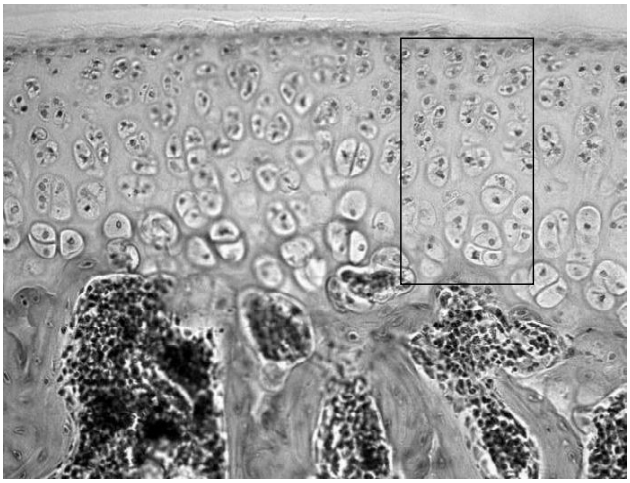


Рис. 1. Стандартна ділянка в центрі поверхні головки суглобового хряща стегнової кістки щура, у якій підраховували кількість хондроцитів.

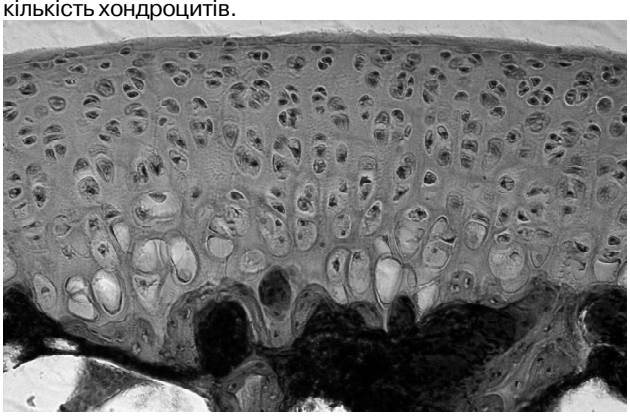


Рис. 2. Структура клітинних елементів та основна речовина центральної частини суглобового хряща головки стегнової кістки щура, контрольної серії дослідів. Гематоксилін-еозин. х20.

вторинних кісткових перекладок. На рис. 4. чітко прослідкується зональна, типова для епіфізарного хряща будова, що складається із зони збереженого хряща, зони проліферації з формуванням колонок хондроцитів, зони гіпертрофії, що побудована шарами гіпертрофованих хондроцитів, зони резорбції та зони окостеніння, яка включає первинні та вторинні кісткові перекладки.

Кісткова тканина епіфіза мала звичайні, характерні для кісткової тканини цієї локалізації, будову та вигляд кісткових перекладок, оточених по периферії епіфіза замикаючою кістковою пластинкою.

У метафізі кісткові перекладки були переважно повздовжньої спрямованості та складалися з проксимального шару первинних тонких перекладок, що тільки формуються, та дистального - потовщених вторинних перекладок (рис. 2, рис. 3).

У компактній кістковій тканині діафіза стегнової кістки щурів-самців 2-місячного віку на поперечному зрізі середньої третини діафіза чітко виявляли два прошарки, які умовно розділяли на ендостальний та періостальний (рис. 4).

Між ендостальним та періостальним прошарками у 3 тварин прослідкували прошарок незакінченої перебудови попередніх остеонних структур, які були утворенні до цього в процесі потовщення діафізарного відділу кістки (ріст у товщину).

У двохмісячному віці майже в усіх тварин періостальний прошарок компактної кісткової тканини був найтовстіший, ендостальний прошарок за товщиною був тонший, ніж періостальний, і тільки у 2 спостереженнях дорівнював товщині останнього. Проміжний шар компактної кісткової тканини прослідкувався у вигляді невеликих, нерівномірної за товщиною циркулярної форми витончених ділянок та тільки у 2 випадках спостерігали по усьому периметрі діафіза. Шари зовнішніх оточуючих, або генеральних пластинок, та внутрішніх генеральних пластинок, у щурів 2-місячного віку повністю сформовані не були.

Отримані нами дані про будівлю суглобового та епіфізарного хрящів, компактного шару та губчастої кісткової тканини діафіза, а також епіметафіза проксимального відділу стегнової кістки у щурів 2-місячного віку використані в якості контрольних показників для визначення впливу преднізолону, котрий широко застосовується при лікуванні захворювань та ушкоджень органів та систем організму на структурно-функціональну організацію компактної кісткової тканини діафіза та на процес росту кісток, що має не тільки клінічне, але й теоретичне значення.

Результати проведеного гістологічного дослідження структури та кількісної оцінки хондроцитів суглобового хряща другої групи тварин, яким протягом 30 діб щоденно призначали преднізолон у дозировці 0,5 мг, дозволили виявити зміни, які свідчать про негативний вплив препарату преднізолон на структурно-функціональну організацію тканин стегнової кістки щурів. Гістологічні зміни суглобового хряща за місяць застосування препарату характеризувалися зниженням інтенсивності фарбування клітинних елементів й основної речовини кісткової тканини, а також змінами проліферативної активності хондроцитів у його поверхневій зоні. Крім того, виявлені розширені ділянки основної речовини, що не містили хондроцити (рис. 5).



Рис. 3. Проксимальний епіфізарний хрящ стегнової кістки в нормі. Активне формування первинних кісткових перекладок на поверхні шару вторинних кісткових перекладок утварин контрольної серії дослідів. Гематоксилін-еозин. х10.

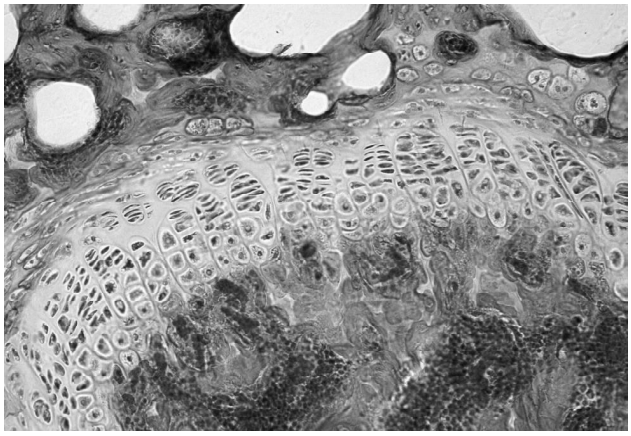


Рис. 4. Зональна будова проксимального епіфізарного хряща стегнової кістки на ділянці активного кісткоутворення у тварин контрольної серії досліді. Гематоксилін-еозин. х40.

Виразні зміни відбувалися також з боку зональної будови епіфізарного хряща (рис. 6). Виявлені зміни характеризувались зменшенням кількості та нерівномірними дегенеративно-некротичними змінами клітин епіфізарного хряща та кісткової тканини епіфіза та метафіза. Ці процеси на більшому протягу епіфізарного хряща супроводжувалися повним зупиненням ендохондріального окостеніння та повздовжнього росту. Змінювалось також формування структури кісткових перекладок епіфіза та метафіза. Шар новоутворених первинних перекладок на поверхні шару вторинних кісткових перекладок був відсутнім.

На гістологічних зрізах з боку компактної кісткової тканини та остеонних структур діафіза виявляли порушення процесів формування, що визначалося знижен-



Рис. 5. Структура компактного шару середньої третини діафіза стегнової кістки щура контрольної групи. Гематоксилін-еозин. х20.

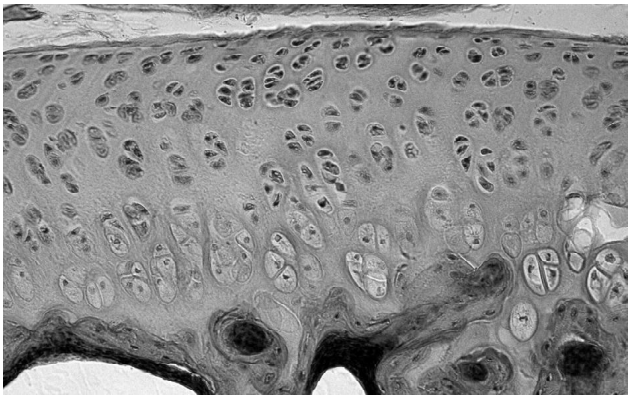


Рис. 6. Структура клітинних елементів та основної речовини центральної частини суглобового хряща головки стегнової кістки щура, що отримував преднізолон. Зональна будова суглобового хряща зберігається. Поширені безклітинні ділянки суглобового хряща. Гематоксилін-еозин. х20.



Рис. 7. Зміни зональної структури епіфізарного хряща на фоні прийому преднізолону Поширені ділянки зникнення колонок хрящових клітин. Прояви ендохондріального кістко утворення та шару первинних кісткових перекладок відсутні. Гематоксилін-еозин. х20.

ням щільності, виникненням ділянок з численними щілинами та порожнинами, а також втратою можливості апозиційного росту і формуванням систем пластинчастої будови кісткової тканини, шарів внутрішніх та зовнішніх генеральних кісткових пластинок, характерних для діафізарного відділу кісток. У компактній кістці, особливо на ендостальній та періостальній поверхнях діафіза, спостерігали дистрофічні та некротичні зміни, що супроводжувалися зниженням проліферативної активності клітин ендосту та періосту. У компактній кістковій тканині, цей процес проявлявся збільшенням кількості поширених центральних судинних каналів (рис. 7).

Отже, застосування у щурів місячного віку преднізолону у вищезазначеній дозировці протягом 30 діб, викликає дегенеративно-некротичні зміни з боку суглобового та епіфізарного хрящів, компактної (рис. 8) та губчастої кісткової тканини епіфіза і метафіза, які супроводжуються порушенням їх структури унаслідок розладів формування кісткової тканини та її пластинчатих структур, уповільненням перебудови компактної кісткової тканини та росту кістки в довжину та товщину.

Отримані результати свідчать про необхідність розробки профілактичних заходів при застосуванні преднізолону, насамперед медикаментозних, з метою попередження порушень структурно-функціональної організації суглобового та епіфізарного хрящів, формування та перебудови кісткової тканини.

Отримані дані гістологічного дослідження підтверджувались і даними остеометричного дослідження. Як показали результати остеометрії, проведені у тварин контрольної серії дослідів, довжина стегнової кістки щурів складала 31,01±0,05 мм, а товщина - 3,49±0,26 мм, в той час як у серії дослідів, де тварини отримували преднізолон, ці показники були на наступному рівні: довжина стегнової кістки складала 28,81±0,25 мм, а товщина була 3,07±0,04 мм, що було достовірно ($p<0,05$) меншою, ніж у контрольній групі тварин і свідчило про негативний вплив преднізолону.

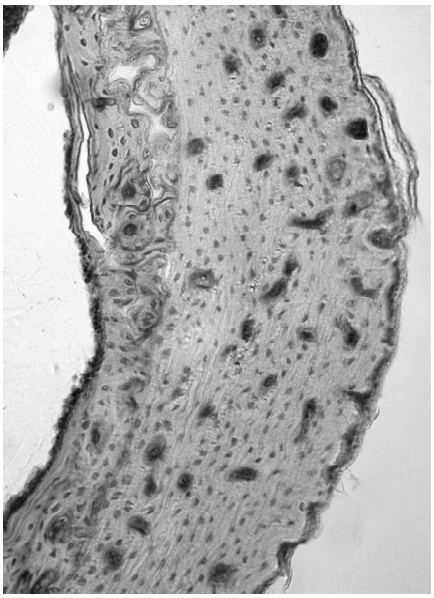


Рис. 8. Порушення структури та сповільнення перебудови компактної кісткової тканини діафіза щура на фоні прийому преднізолону. Гематоксилін-еозин. х20.

Дослідження кількості центральних судинних каналів на ділянці переднього відділу гістологічного зрізу середньої третини діафіза стегнової кістки показали, що в контрольній серії дослідів їх кількість складала 20,43±0,841 мм, тоді як в серії дослідів, де тваринам вводили преднізолон, їх кількість склала 37,43±1,100 мм, що було достовірно ($p<0,05$) більше, ніж у контрольній серії дослідів.

Висновки та перспективи подальших розробок

Дані морфологічного дослідження свідчать, що прийом преднізолону короткотривалим курсом викликає дегенеративно-некротичні зміни в суглобовому та епіфізарному хрящах, в компактній та губчастій кістковій тканині епіфізу і метафізу. Ці зміни супроводжуються порушенням їх структури внаслідок розладів формування кісткової тканини та її пластинчастих структур, уповільненням перебудови компактної кісткової тканини та росту кістки в довжину та товщину.

Отримані дані свідчать про необхідність розробки методів корекції цих розладів, насамперед медикаментозних, які б дозволили профілактувати порушення структурно-функціональної організації суглобового та епіфізарного хрящів, формування та перебудову кісткової тканини.

Список літератури

Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г.Г.- М.: Медицина, 1990.- 383с.

Беловол А.Н. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз /А.Н.Беловол, И.И.Князькова //Здоров'я України.- 2012.- №5.- С.72-75.

Боровиков В. STATISTIKA. Исскуство анализа данных на компьютере: для профессионалов.- 2-е изд. / В.Боровиков.- СПб.: Питер, 2003.- 688с.

Дыдыкина И.С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И.С.Дыдыкина, Л.И.Алексеева // Научно-практич. ревматология.- 2011.- №5.- С.13-17.

Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захарина Е.А., Западнюк Б.В.]: под. ред. И.П.Западнюка.- К.Вища школа, 1983.- 381с.

Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники /Меркулов Г.А.- М.: Медгиз, 1986.- 342с.

Микроскопическая техника: под. ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова.- М.: Медицина, 2002. - 744с.

Наумов А.В. Распространенность и течение остеопороза у пациентов с соматическими заболеваниями /А.В. Наумов //Міжн. ендокринол. журнал.- Донецк: Мир, 2010.- №6.- С.107-115.

Реброва О.Ю. Статистический анализ данных. Применение пакета прикладних программ STATISTIKA: Монография / Реброва О.Ю.- М.: Медиа Сфера,2003.- 312с.

Руководство по экспериментальной хирургии /Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В.- М.: Медицина, 1989.- 270с.

Калашников А.В., Бруско А.Т., Кузив Е.Л., Вильцанюк О.А., Апуховская Л.И.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУСТАВНОГО И ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНЫХ ХРЯЩЕЙ И ДИАФИЗА БЕДРЕННОЙ КОСТИ КРЫС ПРИ КРАТКОСРОЧНОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕДНИЗОЛОНА

Резюме. *В эксперименте на 34 крысах линии Вистар проведено изучение морфологических изменений в костной ткани при введении преднизолона коротким курсом в течение 30 суток. В результате проведенных исследований установлено, что у животных на фоне приема преднизолона возникают дегенеративно-некротические изменения в суставном и эпифизарного хряще, в компактной и губчатой костной ткани эпифиза и метафиза. Эти изменения сопровождаются нарушением их структур, замедлением перестройки компактной костной ткани и роста кости в длину и толщину.*

Ключевые слова: *остеопороз, преднизолон, морфологические изменения в костной и хрящевой ткани при приеме преднизолона.*

Kalashnikov A.V., Brusko A.T., Kuziv E.L., Viltsanyuk O.O., Apuhovska L.I.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF JOINTS, PROXIMAL EPIPHYSEAL CARTILAGE AND DIAPHYSIS OF RATS FEMORAL BONE WITH SHORT-TERM PREDNISONE APPLICATION

Summary: *In the experiment on 34 Wistar rats studied the morphological changes in the bone tissue during 30 days short-term courses of prednisolone administration. As a result of studies found that animals while taking prednisolone having degenerative - necrotic changes in articular epiphyseal cartilage and, in a compact and spongy bone epiphysis and metaphysis. These changes are accompanied by violation of their structures, deceleration restructuring compact bone and stimulation bone growth in length and thickness.*

Key words: *osteoporosis, prednisolone, morphological changes in bone and cartilage during prednisone therapy.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гумінський Ю.Й.

Стаття надійшла до редакції 23.06.2015 р.

Калашніков Андрій Валерійович - д.мед.н., професор, завідувач науково-організаційним відділом ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 486-31-97

Бруско Антон Тимофійович - д.мед.н., професор, завідувач відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 486-31-97

Кузів Євген Любомирович - лікар ортопед-травматолог Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону; +38 093 460-46-05

Вільцанюк Оксана Олександрівна - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 067 727-42-91

Апуховська Лариса Іванівна - к.біол.н., ст. наук. сп. лабораторії медичної біохімії Інституту біохімії ім.О.В.Паладіна НАН України; +38 044 234-63-14

© Рикало Н.А., Яровенко Л.О.

УДК: 615.099:591.436:599.323.4:577.164.3:577.112.385

Рикало Н.А., Яровенко Л.О.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра патологічної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇЇ КВЕРЦЕТИНОМ ТА L-АРГІНІНОМ L-ГЛУТАМАТОМ

Резюме. *Установлено, що за умов експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації у щурів різного вікову, розвивається ушкодження печінки, основою якого є некротично-дистрофічні зміни з переважанням жирової та білкової паренхіматозної дистрофії. Руйнування гепатоцитів внаслідок жирової дистрофії має більш локальний характер у старих тварин, порівняно зі статевонезрілими та молодими статевозрілими. Після проведеної патогенетичної корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом відмічена морфологічна картина, яка у ряді випадків характеризувалась меншою інтенсивністю некротично-дистрофічних змін та зменшенням колагенових волокон, що підтверджує їх позитивну дію. Отримані результати досліджень свідчать про більш виразний гепатопротекторний ефект L-аргініну L-глутамату при експериментальному хронічному алкогольному ушкодженні печінки у порівнянні з кверцетином.*

Ключові слова: *печінка, хронічне алкогольне ушкодження, фіброз, морфологічні дослідження.*

Вступ

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення захворювань гепатобіліарної системи, що може бути зумовлено різноманітними факторами: вірусного походження, несприятливою екологічною ситуацією, неправильним харчуванням, а також токсичними речовинами [Наконечна та ін., 2014], алкоголь - одне із провідних місць [Зигало та ін., 2011]. Також прогресивно зростає кількість ускладнень хронічних захворювань печінки, таких як стеатоз, гепатит та цироз печінки [Гнатюк, Пришляк, 2005]. Діагностичні прийоми сьогодні включають не тільки клінічні, а і морфологічні методи, які дозволяють на перспективу оцінити резервні можливості печінки [Геращенко та ін., 2011], однак, у практиці морфологічним дослідженням приділяється значно менше уваги, що можна пояснити високим ризиком виникнення ускладнень при заборі матеріалу для біопсії, соціальним статусом та безсимптомним перебігом захворювань [Бабак и др., 2009; Гаврилюк, 2011]. Проте, в експериментальних дослідженнях морфологічна верифікація є одним із основних критеріїв ефективності медикаментозної корекції.

Як відомо, сучасні підходи до лікування патологій печінки передбачають застосування препаратів, хімічний склад яких є збалансованим та таким, котрий має політропну дію та дозволяє швидко досягати терапевтичного ефекту при найменшій вираженості побічної дії [Наконечна та ін., 2014]. Перспективними у даному аспекті є вивчення вітчизняних препаратів: кверцетину [Бабак и др., 2009; Rykalo, Androschuk, 2013] та L-аргініну L-глутамату [Скрипник та ін., 2012] при експериментальному моделюванні хронічного алкогольного ушкодження печінки (ХАУП) у щурів різних вікових періодів. Досліджень, котрі стосувались вікових особливостей ХАУП та ефективності застосування кверцетину та L-аргініну L-глутамату не проводили, а тому таке питання є актуальним.

Мета роботи - вивчити вікові особливості патоморфологічних змін тканини печінки щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації та на тлі патогенетичної корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 120 нелінійних білих щурах-самках трьох вікових груп: статевонезрілі тварини (1,5 міс., вихідна маса 60-80 г), молоді статевозрілі (6 міс., вихідна маса 180-220 г), старі тварини (20 міс., вихідна маса 300-320 г). Кожна вікова група була розподілена на 4 підгрупи по 10 тванин у кожній: інтактні тварини; тварини, яким моделювали ХАУП, за методикою Г.А.Ковальова [Ковалев, Петренко, 2004]; тварини з ХАУП при корекції кверцетином (100 мг/кг); тварини з ХАУП при корекції L-аргініном L-глутаматом (35 мг/кг). Перерахунок середньої терапевтичної дози ЕД50 для кверцетину та L-аргініну L-глутамату на масу тіла щура проводили за константою біологічної активності за методикою Ю.Р.Риболовлєва, запропонованої у 1979 р. Кратність та тривалість введення кверцетину та L-аргініну L-глутамату становили 12 тижнів.

Щурів виводили з експерименту одномоментною декапітацією під ефірною анастезією, вилучали печінку, яку фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів висхідних концентрацій та занурювали в парафін. Для здійснення гістологічного дослідження мікротомні зрізи (5 мкм) забарвлювали гематоксиліном і еозином та пікрофусциновою сумішшю за Ван Гізон. Гістологічні мікропрепарати вивчали світлооптичними методами під мікроскопом "Olimpus BN-2" зі збільшенням від 100 до 400 разів та отримували цифрові фотокопії зображення. На зрізах печінки, пофарбованих гематоксиліном та еозином, проводили напівкількісну оцінку деяких ознак потологічного процесу: різних видів дистрофій, некротичних проявів, запальної реакції, судинних розладів, порушень гістоархітектоніки) за умов ХАУП та коригуючого впливу досліджуваних препаратів. При фарбуванні за Ван Гізон

аналізували наявність колагенових волокон.

Роботу з тваринами проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та вимог додатку 4 до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. "Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин", що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.).

Результати. Обговорення

Експериментальне дослідження та проведені оглядові гістологічні дослідження тканин печінки щурів усіх вікових груп встановили ознаки розвитку достатньо глибоких морфологічних змін, а саме наявність некротично-дистрофічних змін у структурі тканини печінки.

Доведено, що за умов моделювання ХАУП у щурів 1, 2 та 3 вікової групи виявлені виражені структурні зміни з різким порушенням часточкової будова паренхіми. Центральні вени та синусоїди, балкову організацію клітин не візуалізували. Гепатоцити перебували в стані вираженої дрібнокрапельної (1 та 2 групи тварин), вогнищевої великокрапельної (3 група) жирової та паренхіматозної білкової гідропічної дистрофії, частина їх були деформованими, з нечіткими контурами. Синусоїди візуалізувались слабо по всій величині часточки. Самі гепатоцити збільшувались у розмірах, переважно за рахунок розвитку дистрофії з деформацією ядер цитоплазматичними включеннями, що призводило до розвитку їх некротичних змін. Судини портальних трактів були значно розширеними, їх просвіти повністю виповнені еритроцитами. Порушення кровообігу потенціювало розвиток периваскулярного набряку, який у поєднанні з лімфо- та гістіоцитарною інфільтрацією поширювались по стромі. Місцева гіпоксія посилювала синтез колагенових волокон строми. Імуногістохімічна реакція вказує, що у тварин усіх вікових груп з ХАУП характерним є значне формування колагенових волокон та формування фібротичних змін, переважно периваскулярних зонах портальних трактів, а у щурів 3 групи розростання колагенових волокон в стромі портальних трактів із проникненням її в паренхіму.

При гістологічному дослідженні печінки щурів з ХАУП на фоні корекції кверцетином, установлено, що у тварин 1 групи видимі структурні зміни проявлялись переважно в центролобулярних ділянках і характеризувались менш ушкодженою структурною організацією (рис. 1) у порівнянні з тваринами без лікування. В цілому часточкова структура залишалась порушеною, нерівномірне кровонаповнення синусоїдних капілярів візуалізувалось переважно навколо центральних вен. Переважна більшість гепатоцитів часточки мала виражені ознаки білкової та жирової дистрофії, ознаки некрозів дещо зменшувались, проте залишалась велика кількість клітин зі структурно зміненими ядрами. У периферичних ділянках часточок з'являлись двоядерні гепатоцити, що свідчило про посилення регенераторної активності, індукованої дією препарату. Судини портальних трактів залишались розширеними, з різко вираженим повнокров'ям, периваскулярні простори інтенсивно інфільтрованими лімфо- та гістіоцитами. Слід відмітити зменшення зон некрозів, клітинної інфільтрації та периваскулярного набряку, у порівнянні з тваринами з ХАУП відповідного віку.

У тварин 2 вікової групи за умов застосування кверцетину відбувається часткове покращення структурної організації печінки. При цьому часточкова будова тканини порушується мало. Центральні вени та центролобулярні синусоїди візуалізуються добре, в їх просвітах виявляються поодинокі еритроцити. Структура гепато-

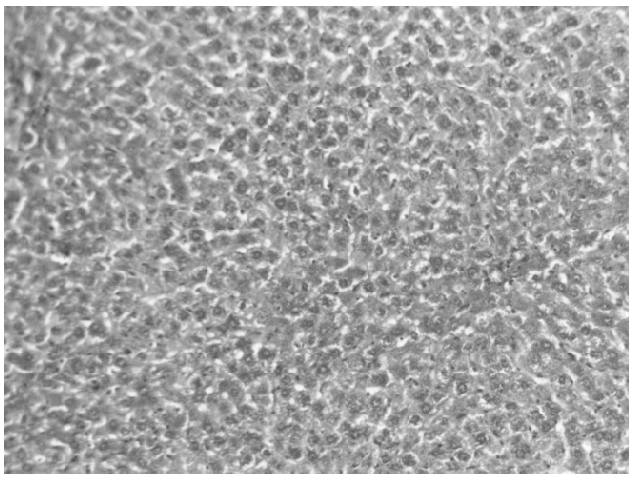


Рис. 1. Печінка щура 1 групи на тлі ХАУП та корекції кверцетином. Частково збережена структурна організація печінкової часточки. Гематоксилін-еозин. х100.

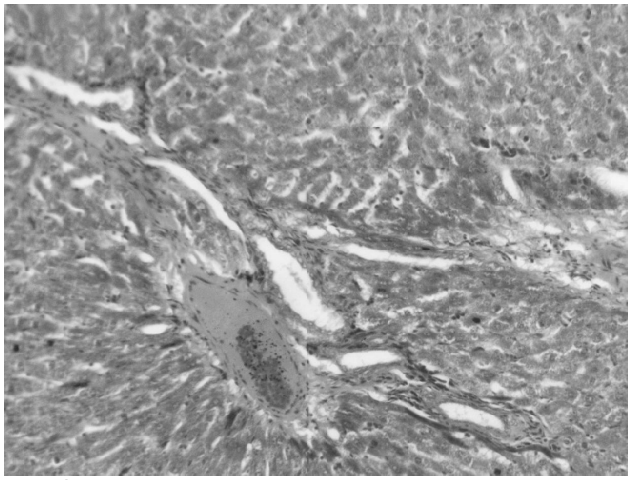


Рис. 2. Печінка щура 2 групи на тлі ХАУП та корекції кверцетином. Колагенові волокна переважно в стромах. Ван Гізон. х100.

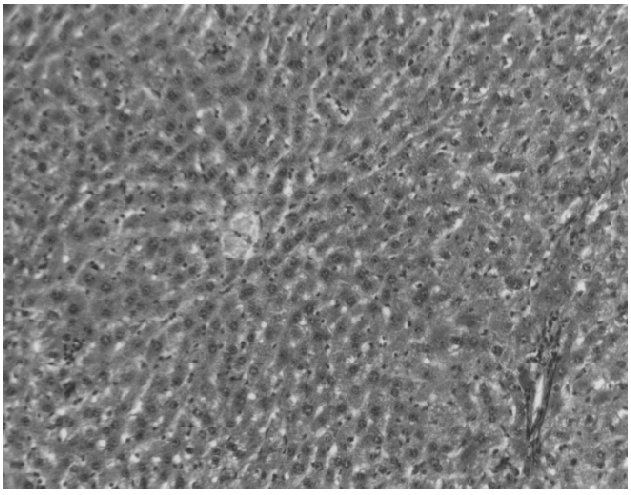


Рис. 3. Печінка щура 3 групи на тлі ХАУП та корекції кверцетином. Частково збережена структурна організація печінкової часточки. Гематоксилін-еозин. х100.

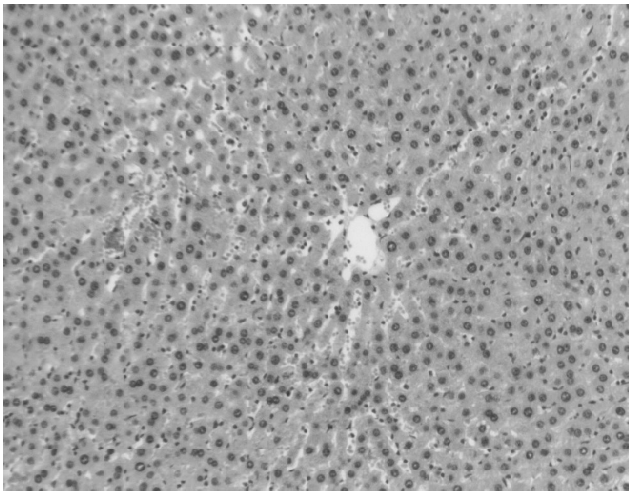


Рис. 4. Печінка щура 1 групи на тлі ХАУП та корекції L-аргініном L-глутаматом. Різке зменшення дистрофічних проявів. Гематоксилін-еозин. х100.

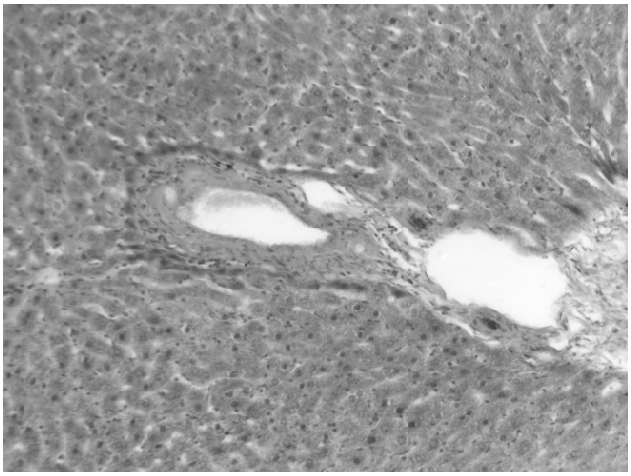


Рис. 5. Печінка щура 2 групи на тлі ХАУП та корекції L-аргініном L-глутаматом. Незначної кількості колагенових волокон переважно в судинному компоненті. Ван Гізон. х100.

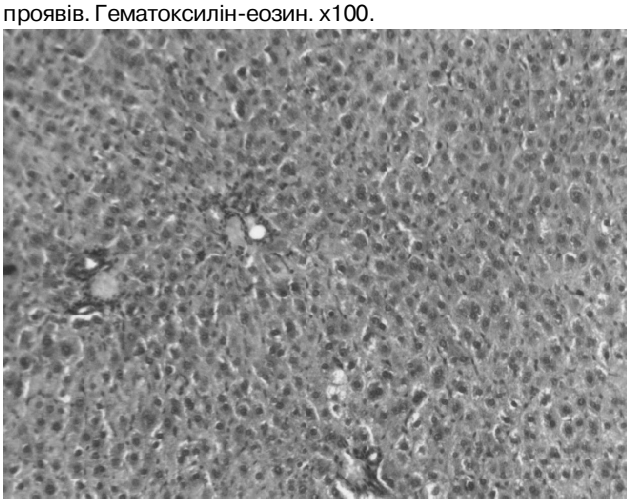


Рис. 6. Печінка щура 3 групи на тлі ХАУП та корекції L-аргініном L-глутаматом. Помірні дистрофічні зміни. Гематоксилін-еозин. х100.

цитів, у порівнянні із попередньою групою досліджень, вражається менше. Клітини переважно однакових розмірів, структуровані в балкову організацію, з відносно збереженими міжклітинними контактами, проте із проявами переважно білкової паренхіматозної дистрофії. Однак, слід відмітити зменшення проявів дистрофічних змін у порівнянні зі щурами без лікування. Судини портальних трактів залишались розширеними і повнокровними, периваскулярно мав місце набряк та помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, яка поширювалась у товщу часточки. Імуногістохімічна реакція вказує, що застосування кверцетину при ХАУП запобігає формуванню колагенових волокон строми печінки (рис. 2).

У щурів 3 вікової групи корекція ХАУП кверцетином також частково покращує структурний стан печінки (рис. 3). При цьому спостерігається відновлення балкової організації гепатоцитів, контури та кровонаповнення центральних вен зменшуються. Розміри переважної більшості клітин набувають однотипного характеру, проте їх цитоплазма дрібнозерниста, із різною інтенсивністю сприйняття барвників. Ядра візуалізуються у переважної більшості клітин, проте контури їх нечіткі, окремі просвітлені, або різко зменшені в розмірах. Просвіти синусоїдів візуалізуються в окремих полях зору, містять поодинокі еритроцити та помірну кількість макрофагів.

Просвіти судин портальних трактів дещо зменшуються, що відповідно, зменшує розвиток периваскулярного набряку. В стромі органа, особливо в судинних компонентах виявлялась достатня кількість сформованих колагенових волокон.

Встановлено, що корекція кверцетином ХАУП запобігає та структурно зменшує формування колагенових волокон строми печінки у всіх вікових групах, у порівнянні з нелікованими щурами, що свідчить про протекторну дію даного препарату. Отримані результати експериментального дослідження узгоджуються із даними О.Я.Бабака, оскільки підтверджено, що кверцетин проявляє гепатопротекторну дію, цитостатичну,

антипроліферативну (інгібує інсуліноподібний фактор росту-1, апоптоз та онкогени і гени, які контролюють клітинний цикл) та антифібротичну [Бабак и др., 2009].

При проведенні патогенетичної корекції ХАУП L-аргініном L-глутаматом у щурів 1 групи виявлено, що структура паренхіми пошкоджувалась мало. Звертає на себе увагу значно менші дистрофічні прояви (рис. 4). Цитоплазма гепатоцитів переважно гомогенна за структурою, однорідна. Ядра, переважно гіперхромні, візуалізуються практично у всіх клітинах, їх діаметр збільшений. Центральні судини дещо розширені, проте малокровні, в окремих полях зору виявлявся незначний периваскулярний набряк. Лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація була мінімальною. Синусоїди центролобулярних зон теж дещо розширені, містять поодинокі еритроцити та незначну кількість макрофагів. Балкова організація залишалась збереженою лише в окремих полях зору. Некротичні зміни клітин були мінімальними. По всій величині часточки добре візуалізувались двоядерні гепатоцити, що вказує на протекторну дію L-аргініну L-глутамату. Про покращення структурних змін свідчить і незначна кількість колагенових волокон строми.

У 2 групі щурів використання L-аргініну L-глутамату з метою гепатопротекції показало, що ефективність його переважала у центролобулярних ділянкаї печінкових часточок. Гістологічно найменші зміни в гепатоцитах були виявлені навколо центральних вен. Самі ж судини практично не розширювались, еритроцити в них не візуалізувались. Проте в інших ділянках, як в центральних і перипортальних полях в клітинах виявлялась виражена жирова та незначна білкова дистрофія. Про різке зростання регенераторних змін свідчило збільшення двоядерних гепатоцитів у порівнянні з дією кверцетину. Портальні тракти все ще залишались розширеними завдяки помірній лімфо- та гістіоцитарній інфільтрації та периваскулярного набряку.

Про покращення структурних змін свідчить і незначна кількість колагенових волокон строми (рис. 5). Таким чином, наявність незначної кількості колагенових волокон (див. рис. 5), переважно в судинному компоненті і відсутність їх у стромальних елементах органа свідчить про високу гепатопротекторну дію L-аргініна L-глутамата.

Застосування L-аргініну L-глутамату у тварин 3 вікової групи також сприяло структурному відновленню тканини печінки. Візуально в гепатоцитах зменшились ознаки жирової дистрофії, проте вогнищеве просвітлення цитоплазми свідчить про наявність білкової дистрофії. Часточкова структура печінки та балкова організація залишались порушеними (рис. 6). Синусоїди візуалізувались слабо. Контури клітин були різними, міжклітинні контакти частково порушеними. Портальні тракти залишались розширеними за рахунок нерівномірного кровонаповнення судин та помірної лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації у поєднанні із потовщеними стінками судин та строми за рахунок формування колагенових волокон.

Таким чином, у проведених нами гістологічних дослідженнях виявлено, що L-аргінін L-глутамат сприяє більш ефективному та інтенсивному відновленню структурних компонентів печінки та зменшенню колагенових волокон в умовах хронічної токсичної дії алкоголю. Отримані дані співзвучні з літературними даними О.С.-Хухніної, які вказують на нормалізацію обміну сполучної тканини при хронічній патологіях печінки алкогольного та неалкогольного ґенезу за умов застосування L-аргініна L-глутамата, за рахунок гальмування синтезу колагену та глікозаміногліканів та посилення продукції протеогліканів з антиоксидантними властивостями [Хухліна, 2004].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Установлено, що у щурів різних вікових груп за умов ХАУП розвивається ушкодження печінки, яке морфологічно виражається некротично-дистрофічними змінами з переважанням жирової та білкової паренхіматозної дистрофії та значним формуванням колагенових волокон. За однакових умов експерименту вразливішими до токсичної дії етанолу є статевонезрілі та старі тварини, оскільки морфофункціональні зміни структури печінки характеризувались більш локальними дистрофічними змінами гепатоцитів, порівняно із молодими статевозрілими тваринами.

2. На тлі введення етанолу в печінці щурів всіх вікових груп спостерігається розростання колагенових волокон з розвитком фіброзу. Доведено, що кверцетин та L-аргініну L-глутамат за умов ХАУП проявляють антифібротичний ефект.

3. Проведені гістологічні дослідження доводять, що гепатопротектор L-аргінін L-глутамат сприяє більш ефективному та інтенсивному відновленню структурних компонентів печінки при ХАУП у порівнянні із кверцетином свідченням чого є значне зменшення некротичних проявів, зниження виразності жирової та білкової дистрофій паренхіми печінки, зменшення фіброзу та прискорення процесів відновлення гепатоцитів.

Поряд із виявленими патоморфологічними змінами гістоструктури печінки доцільним є проведення досліджень щодо стану функціональної активності печінки та процесів репаративної регенерації у щурів різного віку за умов ХАУП. Крім того, вивчення дії препаратів при ХАУП дозволить у подальшому удосконалити та оптимізувати антифібротичну терапію.

Список літератури

Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я.Бабак, Е.В.Колесникова, Н.А.Кравченко //Сучасна гастроентерол.- 2009.- №2 (46).- С.5-15.

Гаврилюк О.М. Особливості стромально-паренхіматозних співвідношень при цирозі печінки різної етіології /

О.М.Гаврилюк //Патологія.- 2011.- Т.8, №1.- С.83-85.
Геращенко С.Б. Значення комп'ютерної морфометрії в діагностиці хронічного гепатиту з синдромом холестазу /С.Б.Геращенко, О.І.Дєльцова, А.Д-.Захарич //Вісник проблем біол. і мед.- 2011.- Вип.2, Т.2.- С.52-55.
Гнатюк М.С. Морфофункциональные особенности секреторной активности миокарда при токсических поражениях /М.С.Гнатюк, А.М.Пришляк // Нейроэндокринология.- Санкт-Петербург: Аграф, 2005.- С.148-150.
Ковалёв Г.А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс /Г.А.Ковалёв, А.Ю.Петренко //Вісник Харківського нац. унів-та.- 2004.- №617.- С.15-18.
Кореляційні паралелі в оптимізації діагностики фіброзу печінки /Е.В.Зигало, Т.В.Майкова, Н.Г.Гравіровська [та ін.] //Науковий вісник Ужгородського унів., серія "Медицина".- 2011.- №2 (41).- С.308-311.
Наконечна С.С. Дослідження впливу густого екстракту фіалки на морфологічну структуру печінки щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту /С.С.Наконечна, С.М.Марчишин, В.П.Пида //Здобутки клін. і эксперим. мед.- 2014.- С.79-83.
Скрипник І.М. Комплексна оцінка впливу глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольної етіології /І.М.Скрипник, Г.В.Невойт, І.І.Дегтярьова //Гастроэнтерология.- 2012.- Т.6, №3.- С.22-24.
Хухліна О.С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на стеатогепатит алкогольного та неалкогольного ґенезу та їх корекція глутаргіном / О.С.Хухліна //Лікар. справа.- 2004.- №7.- С.25-28.
Rykalo N.A. Research of the anticytolytic and anticholestatic activity of thiotriazoline and quercetin in chronic drug-induced hepatitis in immature rats /N.A.Rykalo, O.V.Androschuk //Клін. фармація.- 2013.- Т.17, №4.- С.38-40.

Рыкало Н.А., Яровенко Л.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ПРИ КОРЕКЦИИ КВЕРЦЕТИНОМ И L-АРГИНИН L-ГЛУТАМАТОМ

Резюме. *Установлено, что в условиях экспериментальной хронической алкогольной интоксикации у крыс разного возраста, развивается поражение печени, основой которого является некротическо-дистрофические изменения с преобладанием жировой и белковой паренхиматозной дистрофии. Разрушение гепатоцитов вследствие жировой дистрофии имеет более локальный характер у старых крыс, по сравнению с неполовозрелыми и молодыми половозрелыми. После проведенной патогенетической коррекции кверцетином и L-аргинином L-глутаматом отмечалась морфологическая картина, каторая в ряде случаев характеризировалась меньшей интенсивностью некротическо-дистрофических изменений, что подтверждает их положительное действие. Полученные результаты исследований свидетельствуют о более выраженном гепатопротекторном эффекте L-аргинина L-глутамата при экспериментальном хроническом алкогольном повреждении печени по сравнению с кверцетином.*

Ключевые слова: *печень, хроническое алкогольное повреждение, фиброз, морфологические исследования.*

Rykalo N.A., Yarovenko L.A.

PATHOLOGICAL CHANGES IN RATS LIVER OF DIFFERENT AGES WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION AND AFTER CORRECTION BY QUERCETIN AND L-ARGININE-L-GLUTAMATE

Summary. *Established that under conditions of experimental chronic alcoholic intoxication in rats of different ages develop liver disease, which is based on necrotic and dystrophic changes with prevalence of fat and protein intracellular degeneration. The hepatocytes destruction caused by pulverulent fat and intracellular protein degenerations have more locally character in the old animals in comparence with the immature and mature young animals. After pathogenetic correction by quercetin and L-arginine-L-glutamate was observed next morphological changes, which in some cases were characterized by lower intensity of necrotic and dystrophic change and a decrease in collagen fibers, which confirm the positive impact of the selected remedy. The obtained results show that L-arginine-L-glutamate has more hepatoprotective effect in rats with chronic alcoholic liver disease, compared with quercetin.*

Key words: *liver, chronic alcoholic liver disease, fibrosis, morphological study.*

Рецензент: д.мед.н., професор Костюк Г.Я.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2015 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; rikalo77@mail.ru
Яровенко Людмила Олександрівна - ст. лаборант кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова; + 38 096 870-43-51; yarovenk_o@mail.ru

© Бабий А.М.

УДК: 591.4+616.37+599.323.001.6

Бабий А.М.
ГУ "Институт гастроэнтерологии НАМН Украины" (просп. Правды, 96, г.Днепропетровск, 49000, Украина)

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА ОКСИДА АЗОТА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. *Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Wistar после ежедневного внутрибрюшинного введения донатора готовых молекул оксида азота (NO) натрия нитропруссида производства "Реахим" (Украина) в дозе 1,5 мг/кг через 1 сутки (n=6); 2 суток (n=6); 6 суток (n=6); 12 суток (n=6); 30 суток (n=6). Установлено, что избыточное поступление NO приводит к морфологическим изменениям поджелудочной железы (ПЖ): вазодилатации со стазом форменных элементов крови через 1 и 2 суток; очаговому некрозу, деструкции ацинарной ткани, дилатации протоков с ухудшением оттока*

секрета ПЖ через 6 суток; жировой дистрофии, сегментарному апоптозу через 12 суток; компенсированным микроциркуляторным изменениям в органе, формированию фиброзной ткани в перидуктулярной и перивазальной зонах с проникновением в междольковое пространство через 30 суток. В сыворотке крови наблюдалось нарушение экзокринной функции ПЖ: повышение активности панкреатических энзимов - -амилазы и трипсина до 6 суток, а через 30 суток - достоверное снижение; повышение уровня биохимических маркеров фиброза и развитие инкреторной недостаточности, то есть изменения, характерные для хронического экспериментального панкреатита.

Ключевые слова: *оксид азота, натрия нитропруссид, поджелудочная железа, экспериментальный панкреатит, фиброз.*

Введение

Оксид азота (NO) образуется из L-аргинина под воздействием Р-450-подобных ферментов, вызванных NO-синтетазами, является высокоактивным и нестабильным соединением. Это жирорастворимый газ, который легко проникает через клеточные мембраны, с кратковременной жизнью до нескольких секунд, подвергается процессам окисления с переходом в нитриты и нитраты [Лазебник и др., 2005].

Ведущие панкреатологи всего мира в процессе дискуссий пришли к выводу, что панкреатит является мультифакторным заболеванием, при котором остаются до конца неизученными патогенетические механизмы развития патологических изменений в ПЖ и участии NO в этом процессе [Hegyi et al., 2004; Bryan et al., 2009]. NO осуществляет межклеточную коммуникацию и регуляцию важных физиологичных функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, активацию процессов запоминания, регуляцию тонуса гладких мышц, влияет на перекисное окисление липидов (ПОЛ) во время развития воспалительных процессов [Метельская, Гуманова, 2005; Винокурова и др., 2011].

В желудочно-кишечном тракте NO регулирует микроциркуляцию, секрецию и моторику. NO является главным ингибиторным медиатором, который обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, желчного пузыря, сфинктера Одди. С другой стороны, вступая в реакцию с кислородом, NO образует пероксинитрит и принимает участие в формировании воспалительных процессов в желудке, ПЖ и кишечнике [Степанов и др., 2012]. Негативное влияние NO начинает проявляться прирезком изменении его суммарой концентрации, приводя к функциональному и структурному повреждению органа. Полиморфизм проявления его влияния связан с присутствием в пищеварительной системе разых форм NO-синтаз [Загребельная, 2009].

В исследованиях Винокуровой Л.В. [Винокурова и др., 2011] показана прямая корреляционная связь между повышением уровня NO в сыворотке крови пациентов и обострением хронического панкреатита (ХП). Таким образом, увеличение уровня NO связано с активацией процессов ПОЛ, который в свою очередь может приводить к усилению поражений ПЖ. Правомерным является создание новой модели экспериментального ХП, которая основывается на нарушении баланса NO-эргичной системы регуляции путем введения донатора NO. Использование натрия нитропруссида предусматривает его как донатора готовых молекул NO, который не синтезируется в клетках и является экзогенным источником NO. ХП у животных трудно воссоздавать, поскольку сложно имитировать характерные клинические или морфологические особенности, так как развитие патологии вызывается нарушениями не только на морфологическом, но и на функциональном уровнях.

Цель исследования - в эксперименте на крысах определить морфофункциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) на фоне избытка NO, вызванного введением натрия нитропруссида как донатора готовых молекул NO.

Материалы и методы

Автор выражает особую благодарность зав. лабораторией патофизиологии, к.б.н. А.И.Руденко за помощь в проведении экспериментальных исследований; зав. лабораторией патоморфологии, д.м.н. Ю.А.Гайдару и научному сотруднику Н.Ю.Ошмянской за помощь в проведении морфологических исследований панкреатобиоптатов; старшему научному сотруднику лаборатории биохимии, к.биол.н. В.А.Макарчук в проведении биохимических исследований сыворотки крови.

Исследование проведено на 40 лабораторных белых крысах-самцах линии Wistar весом 180-230 г. после ежедневного внутрибрюшинного введения донатора готовых молекул оксида азота (NO) натрия нитропруссида производства "Реахим" (Украина) в дозе 1,5 мг/кг через 1 сутки (n=6); 2 суток (n=6); 6 суток (n=6); 12 суток (n=6); 30 суток (n=6). Животных выводили из эксперимента разовым введением летальной дозы кетамина (200 мг/кг). Контрольную группу (n=10) составляли интактные крысы, которым внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl в течение 1, 2, 6, 12 и 30 суток.

Исследования проводили, придерживаясь нормативов Конвенции по биоэтике Совета Европы (1997), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных исследований, общих этических принципов экспериментов на животных, принятых законом Украины (№ 1759 - VI от 15.12.2009 г.) "О защите животных от жестокого обращения".

Для выполнения гистологических исследований ПЖ фиксировали в 10,0% растворе нейтрального забуференного формалина. Биоптаты обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашива-

ли гематоксиліном, эозином и по Маллори в модификации Слинченко.

Биохимические процессы фиброгенеза оценивали по содержанию в сыворотке крови оксипролина свободного (ОПсв), оксипролина белковосвязанного (ОПб/св) [Осадчук, Капустин, 1987] и гексозаминов (ГА) [Горячковський, 1998]. Продукцию NO определяли по суммарному содержанию нитритов/нитратов в сыворотке крови с помощью реактива Гриса [Метельская, Гуманова, 2005]. Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ в сыворотке крови определяли активность панкреатических энзимов: α-амилазы набором фирмы "Филисит-диагностика" и трипсина - по Эрлангеру в модификации Шатерникова [Камышников, 2002].

Состояние инкреторной функции ПЖ исследовали с помощью определения в сыворотке крови уровня глюкозы набором фирмы "Филисит-диагностика".

С целью оптимизации математической обработки полученные выходные данные вводили в базу данных, построенную с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере системы Pentium-400 под управлением оболочки Windows XP.

Результаты. Обсуждение

Морфологический анализ показал, что через 1 и 2 суток после начала эксперимента в ткани ПЖ у всех крыс отмечались дилатация сосудов и протоков, накопление и застой секрета от незначительной до умеренной степени выраженности.

Через 6 суток после внутрибрюшинного введения донатора NO натрия нитропруссида отмечались признаки панкреатита, структурной основой которого являлись характерные для воспаления - инфильтрация стромы лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, дилатация сосудов и внутридольковых протоков, стаз клеток крови. В 66,6% всех случаев обнаружены крупные группы ацинарных клеток в состоянии гиперсекреции, а в 75,0% случаев среди этих клеток встречаются единичные мелкие очаги некроза.

Через 12 суток - явления полнокровия сосудов ПЖ и стаза форменных элементов крови становились наиболее выраженными. Во всех случаях строма была диффузно инфильтрирована клетками воспаления, отмечалось избыточное накопление секрета в ацинарных клетках, встречался сегментарный апоптоз ацинарной ткани. У 66,6% животных развивалась очаговая мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия.

Несмотря на выраженную воспалительную активность, которая отмечалась через 12 суток после начала эксперимента, у всех животных, которые были выведены через 30 суток ежедневного введения натрия нитропруссида, микроциркуляторные изменения были почти полностью компенсированы. Диаметр сосудов не отличался от группы сравнения, инфильтрация либо не определялась, либо была скудной. При этом, на фоне спокойной ацинарной ткани в 83,3% всех случаев отмечалась дилатация междольковых протоков и развитие соединительной ткани. Рыхлая фиброзная ткань обволакивала магистральные протоки и крупные сосуды, проникала в междольковое пространство.

Развитие панкреатита у крыс, вызванное введением донатора NO натрия нитропруссида, сопровождалось изменениями биохимических показателей крови, характеризующих процессы метаболизма коллагена. Так, об анаболизме соединительной ткани после 30 суток свидетельствовал рост содержания ОПб/св в 1,4 раза с (179,28±9,19) мкмоль/л (контрольная группа) до (243,81±15,35) мкмоль/л ($p<0,01$), а о катаболизме - рост ОПсв в 1,5 раз до (16,37±1,39) мкмоль/л ($p<0,01$) и в 1,8 раз до (18,01±3,27) мкмоль/л ($p<0,05$) после 12 и 30 суток соответственно, по сравнению с контролем (9,96±0,71) мкмоль/л, что указывало на усиленный синтез и распад коллагена (табл. 1, 2). Следует отметить, что концентрация ОПб/св в крови экспериментальных животных после 30-суточного введения препарата была достоверно выше, чем при 1-дневном ($p<0,01$), 2-дневном ($p<0,05$) и 6-дневном ($p<0,05$) введении.

Повышение содержания ГА в крови свидетельствовало об усилении распада углеводно-белковых компонентов соединительной ткани, поскольку ГА входят в состав, как протеогликанов, так и гликопротеинов - ее составляющих. Увеличение содержимого ГА является фактором, характеризующим воспаление. Длительный воспалительный процесс в ткани ПЖ вызывает ее деструкцию. Ведущую роль в деструкции ткани ПЖ играют протеолитические энзимы полиморфноядерных лейкоцитов, под действием которых происходит распад макромолекулярных комплексов, которые содержат ГА. Вероятно, ГА являются индукторами фиброза и увеличение их содержания опережает изменения других показателей, которые характеризуют морфогенез соединительной ткани. Так, содержание ГА в крови крыс через 6 суток после введения донатора NO натрия нитропруссида увеличилось в 1,4 раза до (6,05±0,06) г/л ($p<0,001$), через 12 суток - в 1,5 раза до (6,42±0,17) г/л ($p<0,001$), а через 30 суток - в 1,8 раза до (7,73±0,06) г/л ($p<0,001$), по сравнению с группой контроля (4,27±0,18) г/л. Концентрация данного показателя в последней группе животных была достоверно выше, чем при 1-дневном ($p<0,001$), 2-дневном ($p<0,01$), 6-дневном ($p<0,001$) и 12-дневном ($p<0,001$) введении препарата.

Спустя 1 и 2 сутки после введения натрия нитропруссида отмечалось резкое снижение в крови концентрации нитритов/нитратов в 2,9 раза до (11,34±0,24) мкмоль/л ($p<0,001$) и до (11,21±2,36) мкмоль/л ($p<0,01$) соответственно, по сравнению с группой контроля (32,61±4,55) мкмоль/л. Уже через 6 суток наблюдалось резкое увеличение содержания в крови метаболитов NO в 1,8 раз до (57,1±7,28) мкмоль/л ($p<0,05$) с последующим постепенным его снижением через 30 суток - в 3,7 раз до (8,75±3,16) г/л ($p<0,001$). Концентрация

Таблица 1. Биохимические показатели в сыворотке крови крыс через 1 и 2 суток после введения натрия нитропруссида.

Показатели, ед. измерения	Контрольная группа (n=10)	1 сутки / 1,5 мг (n=6)	2 сутки / 1,5 мг (n=6)
Нитриты/нитраты, мкмоль/л	32,61±4,55	11,34±0,14***	11,21±2,09***
α-Амилаза, мг/с·л	96,02±11,72	111,27±15,23	142,58±40,20
Трипсин, мкмоль/мл·хв	4,19±0,92	4,69±0,30	7,50±2,18
ОПб/св, мкмоль/л	179,28±9,19	170,50±11,76	178,35±12,35
ОПсв, мкмоль/л	9,96±0,77	10,49±1,02	11,55±1,35
ГА, г/л	4,27±0,34	4,27±0,36	5,53±0,41
Глюкоза, ммоль/л	3,18±0,42	3,20±0,38	3,25±0,24

Таблица 2. Биохимические показатели в сыворотке крови крыс через 6, 12 и 30 суток после введения натрия нитропруссида.

Показатели, ед. измерения	6 сутки / 1,5 мг (n=6)	12 сутки / 1,5 мг (n=6)	30 сутки / 1,5 мг (n=6)
Нитриты/нитраты, мкмоль/л	57,1±7,06*	21,34±4,69^{oo}	8,75±1,96 ***^{ooo}
α-Амилаза, мг/с·л	209,41±38,50*	164,80±66,68	65,75±8,03*^{oo}
Трипсин, мкмоль/мл·хв	8,65±1,64*	5,70±0,49	3,91±0,93^{o}
ОПб/св, мкмоль/л	183,62±13,66	196,59±15,03	243,81±15,35 ***###^{xxo}
ОПсв, мкмоль/л	13,15±2,57	16,37±1,39**	18,01±3,37*
ГА, г/л	6,05±0,44**	6,42±0,19***	7·73±0,06 ***###^{xxooo}
Глюкоза, ммоль/л	3,42±0,29	4,34±0,30*#	5,37±0,38 ***###^{xxx}

Примечания: 1. * - (p<0,05), ** - (p<0,01) та *** - (p<0,001) - достоверная разница между группой контроля и группой с 1-суточным, 2-суточным, 6-суточным, 12- суточным иа 30-суточным введением препарата; 2. # - (p<0,05), ## - (p<0,01) и ### - (p<0,001) - достоверная разница между группами с 1-суточным и 12- и 30-суточным введением препарата; 3. ^{x} - (p<0,05), ^{xx} - (p<0,01) и ^{xxx} - (p<0,001) - достоверная разница между группами с 2 - суточным и 30-суточным введением препарата; 4. ^{o} - (p<0,05), ^{oo} - (p<0,01) та ^{ooo} - (p<0,001) - достоверная разница между группами с 6-суточным и 12-суточным, 30-суточным введением препарата.

нитритов / нитратов в крови животных после 6 суток введения препарата была достоверно выше, чем через 12 суток (p<0,01) и 30 суток (p<0,001).

После 1 суток введения препарата наблюдалось постепенное увеличение активности -амилазы в крови, которая достигала своего максимума через 6 суток - увеличилась в 2,2 раза с (96,02±11,72) мг/с·л (контроль) до (209,41±38,50) мг/с·л (p<0,05). Однако, через 30 суток значительно снижалась активность данного энзима в 1,5 раза до (65,75±8,03) мг/с·л (p<0,05). Отмечалось достоверное различие в активности α-амилазы между группами с 6-дневным и 30-дневным введением донатора NO натрия нитропруссида (p<0,05).

Трипсин является оптимальным маркером для экскреторной активности ПЖ, так как он специфичен для этого органа. Активность данного энзима изменялась аналогично активности α-амилазы: достоверное увеличение в 2,1 раза через 6 суток с (4,19±0,92) мкмоль/мл·м (контроль) до (8,65±1,64) мкмоль/мл·м (p<0,05) и постепенное снижение к показателю группы контроля через 30 суток. Активность трипсина в крови экспериментальных крыс с 30-суточным введением препарата была достоверно ниже, чем при 6-суточном его введении (p<0,05).

Развитие экспериментального панкреатита при введении донатора NO натрия нитропруссида сопровождалось у экспериментальных животных постепенным нарушением углеводного обмена. Наблюдалось достоверное увеличение в 1,4 раз концентрации глюкозы в сыворотке крови с (3,18±0,42) ммоль/л (контрольная группа) до (4,34±0,30) ммоль/л (p<0,05) и в 1,7 раз до (5,37±0,38) ммоль/л (p<0,01) соответственно через 12 и 30 суток введения препарата, т.е. отмечалось нарушение инкреторной функции ПЖ.

Через 1 и 2 суток после введения донатора NO натрия нитропруссида в сыворотке крови отмечалось достоверное увеличение метаболитов NO (p<0,001), прослеживалась тенденция к повышению активности панкреатических энзимов - α-амилазы и трипсина. Морфологически отмечалась дилатация сосудов и протоков, накопление и застой секрета в ПЖ.

Через 6 суток отмечалось максимальное повышение в сыворотке крови активности панкреатических энзимов, α-амилазы (p<0,05) и трипсина (p<0,05), уровня метаболитов NO (p<0,05) и наблюдалось постепенное повышение концентрации ГА (p<0,001). Морфологические исследования ПЖ подтверждали развитие панкреатита, структурной основой которого являются признаки воспаления - инфильтрация стромы накоплением лимфоцитов и лейкоцитов, дилатация сосудов со стазом форменных элементов крови и расширением внутридольковых протоков с чрезмерным накоплением секрета в ацинарных клетках, единичные мелкие очаги некроза.

Через 12 суток отмечалась тенденция к снижению в сыворотке крови активности α-амилазы и трипсина, достоверное снижение концентрации метаболитов NO в сравнении с 6 сутками (p<0,01). Наблюдалось значительное повышение концентрации ОПб/св, ОПсв (p<0,01) и ГА (p<0,001). Морфологически сохранялась стромальная инфильтрация и вазодилатация. К этим изменениям присоединялась очаговая жировая дистрофия и сегментарный апоптоз ацинарных клеток.

Через 30 суток в сыворотке крови одновременно отмечалось максимальное повышение маркеров синтеза коллагена - ОПб/св (p<0,01), распада коллагена - ОПсв (p<0,05) и ГА (p<0,001), развивалась функциональная недостаточность ПЖ, которая проявлялась резким снижением активности панкреатических энзимов - α-амилазы (p<0,05) и трипсина (p<0,05). Снижение кон-

центрации метаболитов NO (нитритов / нитратов) наблюдалось после 1 ($p<0,001$) и 2 ($p<0,001$) суток натрия нитропруссида, а далее происходило их постепенное повышение с максимальным значением после 6 суток ($p<0,05$) и последующим постепенным снижением - с минимальным значением через 30 суток ($p<0,001$). Через 30 суток введения препарата морфологические микроциркуляторные изменения в ПЖ компенсировались, диаметр сосудов не отличался от группы сравнения. Однако, отмечалась дилатация междольковых протоков, в перидуктулярной зоне начинали формироваться тяжи фиброзной ткани. Рыхлая фиброзная ткань окутывала магистральные протоки, крупные сосуды и проникала в междольковое пространство, что является характерным в развитии ХП.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Избыточное поступление готовых молекул NO путем внутрибрюшинного введения натрия нитропруссида приводит к морфологическим изменениям ПЖ: вазодилатации со стазом форменных элементов крови через 1 и 2 сутки, очаговому некрозу, деструкции ацинарной ткани, дилатации протоков с ухудшением оттока секрета ПЖ через 6 суток, жировой дистрофии, сегментарному апоптозу через 12 суток и к морфологически компенсированным микроциркуляторным изменениям в органе, формированию фиброзной ткани в перидуктулярной и перивазальной зонах с проникновением в междольковое пространство через 30 суток, что характерно для развития ХП.

2. При избыточном поступлении NO в сыворотке крови наблюдается нарушение экзокринной функции ПЖ, которое до 6 суток проявляется повышением в крови панкреатических энзимов - -амилазы и трипсина, а через 30 суток эксперимента - их достоверным снижением; повышение биохимических маркеров фиброза (ОПб/св, ОПсв и ГА) и развитие инкреторной недостаточности, то есть наступление изменений, которые характерны для хронического экспериментального панкреатита.

Полученные результаты указывают на целесообразность продолжения последующего изучения морфофункционального состояния ПЖ при избыточном поступлении готовых молекул NO в длительном временном промежутке, что на фоне развития гипоксии паренхимы ПЖ может привести к трансформации в аденокарциному.

Список литературы

Горячковський О.М. Клінічна біохімія: Довідковий посібник /Горячковський О.М.. Вид. 2-е, вип. і доп.- Одеса: Астропринт, 1998.- 608с.

Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита /Л.В.Винокурова, О.И. Березина, В.Н.Дроздов [и др.] //Лечащий врач.- 2011.- №2.- С.39-43.

Загребельная И.В. Применение оксида азота в медицинской практике /И.В-.Загребельная //Междун. мед. журнал.- 2009.- №4.- С.100-104.

Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т2.- 2-е изд.- Беларусь, 2002.- С.75-77.

Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения /Л.Б.Лазебник, В.Н.Дроздов, Е.Н.Барышников //Эксперим. и клин. гастроэнтерология.- 2005.- №2.- С.4-11.

Метельская В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова //Лаб. медицина.- 2005.- №7.- С.19-24.

Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови /В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова //Клин. лаб. диагностика.- 2005.- №6.- С.15-18.

Осадчук М.А. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите /М.А.Осадчук, В.М.Капустин //Лаб. дело.- 1987.- №7.- С.16-18.

Степанов Ю.М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы /Ю.М.Степанов, И.В.Твердохлеб, О.Ю.Сиренко // Сучасна гастроентерол.- 2012.- №3 (65).- С.63-70.

Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development /N.S.Bryan, K.Bian, F.Murad //Frontiers in Bioscience.- 2009.- Vol.14.- P.1-18.

L-arginine-induced experimental pancreatitis /P.L.Hegyi, Z.J.Rakonczay, R.Sari [et al.] //Word J. Gastroenterology.- 2004.- №10 (14).- P.2003-2009.

Бабій О.М.

ВПЛИВ НАДЛИШКУ ОКСИДА АЗОТУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. *Дослідження проведено на 40 щурах-самцях лінії Wistar після щоденного внутрішньочеревинного введення донатора готових молекул оксиду азоту (NO) натрію нітропрусиду у дозі 1,5 мг/кг через 1 добу (n=6); 2 доби (n=6); 6 діб (n=6); 12 діб (n=6); 30 діб (n=6). Встановлено, що надмірне надходження NO призводить до морфологічних змін в підшлунковій залозі: вазодилатації зі стазом формених елементів крові через 1 та 2 доби; осередкового некрозу, деструкції ацинарної тканини, дилатації протоків з погіршенням відтоку панкреатичного секрету через 6 діб; жирової дистрофії, сегментарному апоптозу через 12 діб; компенсованим мікроциркуляторним змінам в органі, формуванню фіброзної тканини в перидуктулярній та перивазальній зонах з проникненням у міждольковий простір через 30 діб. У сироватці крові відмічалося порушення екзокринної функції підшлункової залози: підвищення активності панкреатичних ензимів-α–амілази і трипсину до 6 доби, а через 30 діб - їх достовірне зниження, збільшення рівня біохімічних маркерів фіброзу (оксипроліну білковозв'язаного та гексозамінів), недостатність інкреторної функції - підвищення рівня глюкози, тобто зміни, характерні для хронічного експериментального панкреатиту.*

Ключові слова: *оксид азоту, нітропрусид натрію, підшлункова залоза, експериментальний панкреатит, фіброз.*

Babiy A.M.

THE EFFECT OF EXCESS NITRIC OXIDE IN THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE PANCREAS IN RATS

Summary. *The study was conducted in 40 male Wistar rats. Nitric oxide (NO) was administrated in the form of sodium nitroprusside*

"Reahim" (Ukraine), at 1.5 mg / kg for 1 day (n = 6), 2 days (n = 6), 6 days (n = 6), 12 days (n = 6), and 30 days (n = 6). An epactal admission of NO leads to morphological changes of the pancreas: vasodilation with stasis of blood cells after 1 and 2 days; focal necrosis, destruction of acinar tissue, ductal dilatation with moderation of pancreatin outflow after 6 days; adipose degeneration, segmental apoptosis after 12 days; compensated microcirculatory changes, accompanied by the formation of fibrous tissue in periductal and perivasal areas with engaging of the interlobular space after 30 days. Biochemical tests shows signs of pancreatic dysfunction (exocrine): increased activity of pancreatic enzymes-α–amylase and trypsin after 6 days, and after 30 days - a significant decrease of enzyms activity, accompanied by the increasing of the biochemical markers of fibrosis in blood and the development of incretory dysfunction; that is, changes, indicative for development of chronic experimental pancreatitis.
Key words: *nitric oxide, sodium nitroprusside, pancreas, experimental pancreatitis, fibrosis.*

Рецензент: д.мед.наук, професор Шевченко Б.Ф.

Статья поступила в редакцию 8.04.2015 г.

Бабий Олександр Михайлович - к.мед.н., ст. наук. сп. відділу хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України"; +38 067 902-00-42; Aleksandr_babiy@ukr.net

© Власова К.В., Давиденко І.С, Булик Р.Є.
УДК: 612.826.4.:591.147:591.044

Власова К.В.*, Давиденко І.С **, Булик Р.Є.*
Буковинський державний медичний університет, *кафедра медичної біології та генетики, **кафедра патологічної анатомії (вул. Федьковича, 15, м.Чернівці, 58022, Україна)

ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЩІЛЬНОСТІ МЕЛАТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 1А ТИПУ В НЕЙРОНАХ СУПРАОПТИЧНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА БІЛИХ ЩУРІВ ЗА ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ

Резюме. *У статті шляхом імуногістохімічного аналізу охарактеризовано щільність мелатонінових рецепторів 1а типу в нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса білих щурів і встановлено її чіткий циркадіанний ритм. У середньому найвища щільність рецепторів відмічається о 02.00 год доби, о 14.00 год вона суттєво знижується, а за умов пригнічення активності шишкоподібної залози порушується циркадіанний ритм функціонування мелатонінових рецепторів у нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса.*
Ключові слова: *гіпоталамус, супраоптичні ядра, нейрони, мелатонінові рецептори, імуногістохімічний аналіз.*

Вступ

Згідно із сучасними відомостями провідним центром керування циркадіанною системою ссавців вважають супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (СХЯ) [Чибисов и др., 2013]. Водночас організація циркадіанних ритмів біологічних систем залежить від взаємодії центральних ланок керування коливальними процесами в організмі і мозкових структур посередників у вигляді т.з. функціональних хронобіологічних блоків [Хильдебрандт и др., 2006].

Один із подібних блоків формується внаслідок відносин між СОЯ та шишкоподібною залозою (епіфізом мозку) [Reiter et al., 2014]. Вона синтезує значну кількість біогенних амінів, а також основну масу головного епіфізарного гормону - мелатоніну (МТ) [Пішак та ін., 2012]. Показано, що секреція мелатоніну підпорядкована чітким добовим варіаціям з мінімальним значенням вдень і максимумом близько 02.00 год [Hasler et al., 2010; Trivedi, Kumar, 2014; Rivara et al., 2015].

Через мелатонінові рецептори (мембранні, цитозольні та ядерні) гормон контролює стан гіпоталамо-гіпофізарної системи й активність ендокринних залоз [Ishii et al., 2009]. Окрім того, за механізмом зворотного зв'язку він втручається в діяльність супраоптичного ядра гіпоталамуса (СОЯ) [Juszczak et al., 2014]. Авторадіографія і радіоімунний аналіз показали присутність мелатонінових рецепторів у різних структурах мозку людини, кишечнику, яєчниках і кровоносних судинах [Chan, Wong, 2013; Sampaio et al., 2012]. Припускають, що мелатонінові рецептори СОЯ причетні до регуляції циркадіанних ритмів [Wu et al., 2006]. Однак, відомості щодо характеристики мелатонінових рецепторів у нейронах СОЯ гіпоталамуса мозку щурів практично відсутні.

Ця стаття є продовженням публікування отриманих результатів імуногістохімічних досліджень мелатонінових рецепторів нейронів різної локалізації головного мозку щурів у циркадіанній залежності за стандартних та гіперілюмінізованих умов [Пішак, Булик, 2010] та передує аналогічним за методиками (імуногістохімія) запланованим дослідженням зі зміною світлового режиму.

Мета дослідження - на підставі імуногістохімічної методики, поєднаної з комп'ютерною мікроденситометрією, надати кількісну циркадіанну характеристику щільності мелатонінових рецепторів у нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса щурів.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 40 статевозрілих безпородних білих самцях щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували у тваринниці при сталій температурі, вологості повітря й вільному доступі до води та їжі. Дослідних тварин поділено на 2 серії, у кожній з кот-

Таблиця 1. Циркадіанна динаміка оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення на мелатонінові рецептори 1А у нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса щура (x±Sx).

Години доби	Оптична густина специфічного забарвлення (в.о.опт.щільності) (n=10)	Величина вірогідності (p) розбіжностей між групами дослідження за критерієм Ньюмена-Кейлса
02.00	0,488± 0,0024	p=0,002*
14.00	0,464± 0,0023	

Примітка: n - кількість тварин, * - вірогідність різниці порівняно з попереднім часовим інтервалом.

рих було 2 групи (по 10 особин у кожній), які перебували за умови стандартного світлового режиму - 12.00С : 12.00Т (світло з 08.00 до 20.00 год, лампи денного світла ЛБ-40, освітленість приміщення на рівні тварин 200 Лк) та гіперілюмінізованого (цілодобове світло (24.00С : 00Т) лампами денного світла ЛБ-40, освітленість приміщення на рівні тварин 500 Лк) впродовж 7 діб. З метою виявлення циркадіанних відмінностей мелатонінових рецепторів та враховуючи циклічність продукції мелатоніну евтаназію щурів виконували з 12-годинним інтервалом (02.00 год та 14.00 год) шляхом декапітації на 8 добу. Обрані терміни проведення експерименту зумовлені різною функціональною активністю шишкоподібної залози та продукцією провідного хронобіотика - МТ у вказані часові періоди.

Комісією з біоетичної експертизи Буковинського державного медичного університету встановлено, що всі етапи експерименту проведені з дотриманням основних вимог Гельсінської декларації та вимог Ради Європи щодо прав людини та біомедицини (1977), положень ВООЗ, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України (протокол № 22 від 28 листопада 2007р.).

Для імуногістохімічного дослідження фрагменти великих півкуль мозку з ділянкою супраоптичного ядра гіпоталамуса фіксували у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну впродовж 22 год. Після цього виконували прискорене зневоднювання у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафін при температурі 58?С з наступним отриманням гістологічних зрізів 5 мкм завтовшки.

З метою виконання імуногістохімічної методики використані поліклональні антитіла до мелатонінових рецепторів 1А виробника Abcam (Велика Британія) та стрептавідинбіотинову систему візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника Chemicon International Inc. (США). Максимально дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Ядра дофарбовували гематоксиліном Майера.

Кількісні дослідження інтенсивності зафарбовування проводили за наступною схемою. Спочатку (за допомогою об'єктива мікроскопа х40) отримували цифрові копії оптичного зображення, які в подальшому аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми "ВидеоТест - Размер 5.0" (ООО Видеотест, Россия), а саме - проводили комп'ютерну мікроденситометрію. Використовуючи мікрозондову методику у місцях позитивного забарвлення за показником "Оптична щільність" (у відносних одиницях з діапазоном 0-1, причому "0" відповідає абсолютній оптичній прозорості у мікрозонді, а "1" - абсолютній оптичній непрозорості) аналізували отримані результатиі вимірів. Інтенсивність специфічного зафарбовування (показник "Оптична щільність") ототожнювали зі ступенем щільності мелатонінових рецепторів.

Враховуючи необхідність виконання множинних статистичних порівнянь середніх величин у статистичних вибірках, для визначення відмінностей між сукупностями використаний критерій Ньюмена-Кейлса.

Результати. Обговорення

Чітке позитивне імуногістохімічне забарвлення визначалось у нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса у вигляді гранул різних розмірів та оптичної щільності, які концентрувалися переважно по периферії кожної клітини, що вочевидь відображає трансмембранне розташування мелатонінових рецепторів 1А. Імуногістохі-

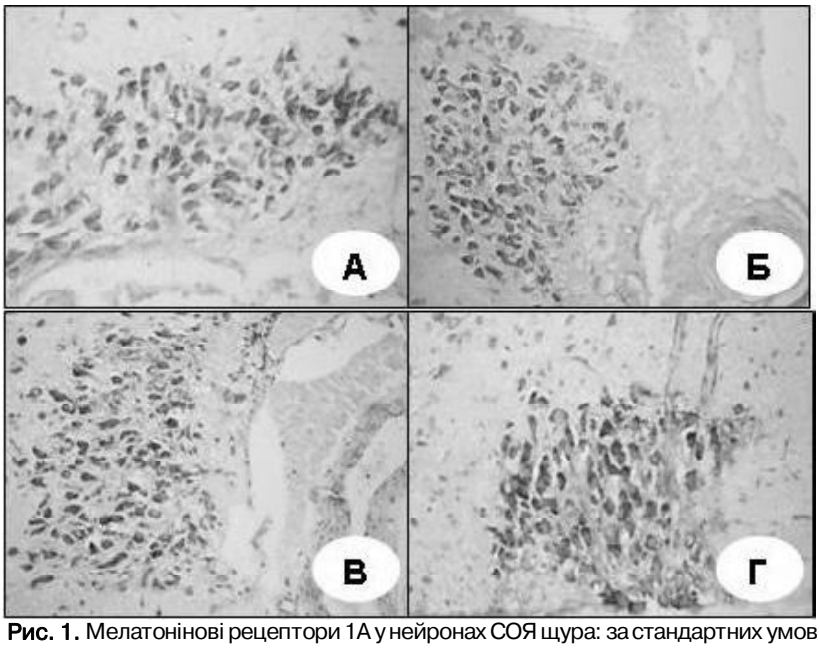


Рис. 1. Мелатонінові рецептори 1А у нейронах СОЯ щура: за стандартних умов освітлення об 02.00 год (А) та 14.00 год (Б); за умов гіпофункції шишкоподібної залози о 14.00 год (Г).

Примітка: Показано "робоче" збільшення - Об.40х, Ок.10х. Імуногістохімічна методика з поліклональними антитілами до мелатонінових рецепторів 1А та стрептавідинбіотиновою системою візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин). Дофарбовування клітинних ядер гематоксиліном Майера.

мічного забарвлення ядер не спостерігали - вони профарбовувалися виключно гематоксиліном і характеризувалися типовою для нейронів СОЯ гіпоталамуса морфологією.

Мікрофотографії виконані на менших, ніж "робоче" збільшення і носять виключно ілюстративний характер для демонстрації однотипності реакції мелатонінових рецепторів нейронів СОЯ гіпоталамуса різної локалізації.

Результати вимірів оптичної щільності специфічного забарвлення на мелатонінові рецептори 1А за умови стандартного світлового режиму подані у таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, найвища щільність мелатонінових рецепторів 1А у нейронах СОЯ щурів відмічається о 02.00 год доби порівняно з 14.00 год (у полі зору площею 1600 мкм^2 - p=0,002 за критерієм Ньюмена-Кейлса).

За умов цілодобового освітлення кількість позитивно забарвлених на мелатонінові рецептори 1А нейронів СОЯ у полі зору площею 1600 мкм^2 становила: о 02.00 год - 0,216±0,0017, о 14.00 год - 0,214±0,0021 в. о. опт. щільності. Розбіжності за критерієм Ньюмена-Кейлса між вказаними групами дослідження невірогідні (p>0,05).

Однак, має місце суттєве зниження даного показника у досліджувані періоди (p<0,001) порівняно з тваринами, яких утримували за умов стандартного світлового режиму.

Вказані закономірності проілюстровані на мікрофотографіях імуногістохімічних препаратів ділянок мозку щурів з нейронами СОЯ гіпоталамуса (рис. 1).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Щільність мелатонінових рецепторів 1А у нейронах СОЯ гіпоталамуса щурів у нормі характеризується чітким циркадіанним ритмом. У середньому найвища щільність рецепторів відмічається о 02.00 год доби, а 14.00 год вона суттєво знижується (p=0,002).

2. Імуногістохімічне дослідження дозволило виявити, що за умов пригнічення активності шишкоподібної залози порушується циркадіанний ритм щільності мелатонінових рецепторів у нейронах супраоптичних ядер гіпоталамуса, що характеризується невірогідною різницею показників у досліджувані періоди доби.

У подальшому планується провести імуногістохімічний аналіз при світловій депривації щурів для виявлення можливих порушень циркадіанного ритму щільності мелатонінових рецепторів 1А у нейронах СОЯ гіпоталамуса.

Список літератури

Пішак В.П. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов /В.П.Пішак, Р.Є.Булик //Буковинський мед. вісник.- 2010.- Т.14, №2.- С.12-19.

Хильдебрандт Г Хронобиология и хрономедицина /Г.Хильдебрандт, М.Мозер, М.Лехофер.- М.: Арнебия, 2006.- 144с.

Чибисов С.М. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей /С.М.Чибисов, Г.С.Катинас, М.В.Разгульская.- М.: Монография, 2013.- 442с.

Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія /В.П.Пішак, Р.Є.Булик, І.І.Заморський [та ін.].- Чернівці, 2012.- 264с.

Chan K.H. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity /K.H.Chan, Y.H.Wong //Int. J. Mol. Sci.- 2013.- Vol.14(9).- P.18385-18406.

Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone /Y.H.Wu, J.N.Zhou, R.Balesar [et al.] //J. Comp. Neurol.- 2006.- Vol.499(6).- P.897-910.

Gene structures, biochemical characterizationand distribution of rat melatonin receptors /H.Ishii, N.Tanaka, M.Kobayashi //J. Physiol. Sci.- 2009.- Vol.59.- P.37-47.

Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology /R.J.Reiter, D.X.Tan, A.Korkmaz [et al.] //Hum. Reprod. Update.- 2014.- Vol.20(2).- P.293-307.

MT3 melatonin binding site, MT1 and MT2 melatonin receptors are present in oocyte, but only MT1 is present in bovine blastocyst produced in vitro / R.V.Sampaio, S.Conceicao, M.S.Miranda [et al.] //Reprod. Biol. Endocrinol.- 2012.- Vol.10.- P.103.

Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: Further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression /B.P.Hasler, D.J.Buysse, D.J.Kupfer [et al.] //Psychiatry Research.- 2010.- Vol.178.- P.205-207.

The influence od melatonin receptors antagonists, luzindole and 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4-P-PDOT), on melatonin-dependent vasopressin and adrenocorticotropic hormone (ACTH) release from the rat hypothalamo-hypophysial system. In vitro and in vivo studies /M.Juszczak, M.Roszczyk, E.Kowalska[et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2014.- Vol.65(6).- P.777-784.

Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012 - 2014) /S.Rivara, D.Pala, A.Bedini [et al.] //Expert Opin. Ther. Pat.- 2015.- "in press"

Trivedi A.K. Melatonin: an internal signal for daily and seasonal timing / A.K.Trivedi, V.Kumar //Indian J. Exp. Biol.- 2014.- Vol.52(5).- P.425-437.

Власова Е.В., Давыденко И.С., Булык Р.Е.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛОТНОСТИ МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1А ТИПА В НЕЙРОНАХ СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО ФОТОПЕРИОДА

Резюме. *Путем иммунногистохимического анализа в статье охарактеризовано плотность мелатониновых рецепторов 1а типа в нейронах супраоптических ядрах гипоталамуса белых крыс и установлено её чёткий циркадианный ритм. В среднем самая высшая плотность рецепторов отмечается в 02.00 суток, а в 14.00 час она существенно снижается, а в условиях подавления активности шишковидной железы нарушается циркадианный ритм функционирования мелатонинових рецепторов в нейронах супраоптических ядер гипоталамуса.*

Ключевые слова: *гипоталамус, супраоптические ядра, нейроны, мелатониновые рецепторы, иммунногистохимический анализ.*

Vlasova K.V., Davydenko I.S., Bulyk R.Ye.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS MELATONIN RECEPTOR 1A TYPE DENSITY IN THE NEURONS OF THE HYPOTHALAMIC SUPRAOPTIC NUCLEUS IN WHITE RATS DURING ALTERED PHOTOPERIOD

Summary. *This article had described melatonin receptors 1a type density in the neurons of hypothalamus supraoptic nucleus in rats and had installed its clear circadian rhythmicity by means of immunohistochemical analysis. The highest receptors density is observed at 02.00 pm and at 14.00 am is significantly reduced. The melatonin receptors circadian rhythm functioning disturbed in neurons of the hypothalamus supraoptic nuclei under suppression conditions of pineal gland.*

Key words: *hypothalamus, supraoptic nucleus, neurons, melatonin receptors, immunohistochemical analysis.*

Рецензент: д.мед.н., професор Роговий Ю.Є.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2015 р.

Власова Катерина Василівна - аспірант кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медуніверситету; +38 066 530-33-31; cathia143@gmail.com

Давиденко Ігор Святославович - д.мед.н, професор, зав. кафедри патологічної анатомії, Буковинського державного медуніверситету; +38 095 193-61-46

Булик Роман Євгенович - д.мед.н, професор, зав. кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медуніверситету; +38 095 041-00-43

© Пискун Р.П., Савицкая Е.А., Лилевская А.А.

УДК: (616.37+616.13-004.6):57.08

Пискун Р.П.[1], Савицкая Е.А.[2], Лилевская А.А.[2]

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова, [1]кафедра медицинской биологии, [2]кафедра внутренней медицины №1 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Резюме. *В статье представлены результаты морфологического изучения структуры поджелудочной железы кроликов при экспериментальном атеросклерозе в условиях коррекции его препаратами разного механизма действия и разного происхождения. Экспериментальный атеросклероз вызывали классическим методом Аничкова на протяжении трех месяцев. В течении 4 месяца кроликам давали препараты: винборон (спазмолитик) - отечественный синтетический препарат бензофуранового ряда, полисорб (атоксил) - энтеросорбент кремнеземной природы и полиспонин - препарат растительного происхождения гипохолестеринемического действия. После фиксации в жидкости Буэна парафиновые срезы окрашивались методом Дыбана. Результаты изучения показали, что при экспериментальном атеросклерозе в большинстве панкреатических островков кроликов развиваются явления гипофункции инсулярного аппарата, что характеризуется уменьшением размера инсулоцитов и их ядер, а также количества альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме. У животных, леченных винбороном, полисорбом и полиспонином явления гипофункции уменьшаются.*

Ключевые слова: *поджелудочная железа, атеросклероз, коррекция.*

Введение

Изменение микровязкости мембран сосудистой стенки, связанное с избытком холестерина, неизбежно приводит к нарушению кровотока. В результате органы и ткани страдают от недостаточного газообмена и обмена веществ. Именно такое состояние связывают с атеросклерозом и всеми его последствиями и прежде всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом, которые занимают первые места в ряду наиболее распространённых причин инвалидности и смертности взрослого населения. Учитывая это обстоятельство, состояние поджелудочной железы вызывает определенный интерес, особенно учитывая влияние различных лекарственных препаратов, применяемых при атеросклерозе и его осложнениях. Среди них выделяют энтеросорбенты - препараты, способные удалять различные метаболиты из желудочно-кишечного тракта, не вмешиваясь в метаболизм кишечной стенки и других заинтересованных органов. Этому условию удовлетворяют вещества, не всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте и не выделяющие в него биологически активные соединения. Применение энтеросорбентов - энтеросорбция - один из бурно развивающихся в последние годы разделов эфферентной медицины (медицины выведения) находит свое приложение и при лечении атеросклероза и его осложнений как в эксперименте, так и в клинике.

В литературе описывается успешное применение полисорба в лечении больных ишемической болезнью сердца, стенокардией, гиперлипидемией и гиперхолестеринемией. Эффективность и безопасность энтерального применения полисорба показана в ряде работах [Луцюк и др., 1990; Пентюк и др., 1990]. Исследование антиатерогенного действия полисорба показало, что введение последнего кроликам с экспериментальной гиперхолестеринемией приводило к нормализации большинства биохимических показателей липидного обмена сыворотки крови, а также к уменьшению явлений мелкоочагового дифузного корона-

рокардиосклероза [Пискун и др., 2010]. Целью данного исследования стало изучение особенностей структурных изменений поджелудочной железы в условиях коррекции экспериментального атеросклероза препаратами разного механизма действия и разного происхождения: винборон (спазмолитик) - отечественный синтетический препарат бензофуранового ряда, полисорб (атоксил) - энтеросорбент кремнеземной природы и полиспонин - препарат растительного происхождения гипохолестеринемического действия.

Материалы и методы

Работа выполнена на 150 кроликах породы шиншилла в возрасте 1-1,5 лет, обоего пола, исходной массой 2,5-3,5 кг. Подопытных и интактных животных содержали в одинаковых условиях вивария института и на протяжении эксперимента получали в достаточном количестве корм, содержащий необходимые питательные вещества. Животные находились под постоянным наблюдением, их ежемесячно взвешивали. Экспериментальный атеросклероз воспроизводили по классическом методу Н.Н.Аничкова. Холестерин вводили животным путем скармливания его в подсолнечном масле с тертой морковью в дозе 0,5 г/кг ежедневно. Через месяц от момента скармливания из опыта были исключены "нуллеры", то есть устойчивые к гиперхолестеринемии кролики. В опыт было отобрано 100 животных, которым скармливали холестерин на протяжении еще 2 месяцев. По истечении этого срока кролики были разделены на 4 групы и получали поддерживающую дозу холестерина - 0,2 г/кг. Животные 1 группы никакому воздействию больше не подвергались и служили фармакологическим контролем, а кролики других групп на протяжении последующего 1 месяца получали еще различные препараты, с целью изучения их влияния на течение экспериментального атеросклероза.

Изучали влияние следующих веществ: винборона, полисорба и полиспонина. По окончании 4-х месяцев эксперимента всех подопытных кроликов, а также интактных, взятых для сравнения, выводили из опыта методом воздушной эмболии под легким эфирным наркозом. Для морфологических исследований брали поджелудочную железу. Функциональную активность панкреатических островков оценивали по характеристике 2 основных типов инсулоцитов: Б-клеток (базофильных) и А-клеток (ацидофильных). Для этого применяли метод Дыбана: альдегид-фуксином окрашивали гранулы секрета в Б-клетках. Интенсивность окраски цитоплазмы при этом напрямую зависела от содержания в ней инсулина. А-клетки по этой методике подкрашивались световым зеленым.

Объем ядер вычисляли по формуле, описанной Г.Г.Автандиловым [2002]. Сравнение полученных цифровых показателей проводили в пакете прикладных программ STATISTICA [Герасимов, 2007]. Отличия считали статистически достоверными при p?0,05.

Результаты. Обсуждение

Поджелудочная железа у кроликов разрозненная, малых размеров. Отдельные дольки по консистенции напоминают жир, но в отличие от него бледно-розового цвета, группируются и образуют 2 доли или лопасти (левую и правую). Последняя расположена по ходу разветвления передней и задней двенадцатиперстно-поджелудочных артерий. Именно эта долю исследовали в наших экспериментах (рис. 1).

У контрольных кроликов (с экспериментальным атеросклерозом без лечения) эндокринная часть поджелудочной железы выявляется чаще всего в виде различной величины островков округлой, овальной или угловатой форм, без четкого ограничения от ацинусов. Наряду с этим определяются островки, состоящие всего из нескольких клеток, а также крупные островки,



Рис. 1. Поджелудочная железа интактного кролика. Панкреатические островки разной величины округлой формы. Равномерное распределение клеток: темные - Б-клетки, светлые - А-клетки. Альдегид-фуксин + лихт -грюн. Об. 20, ок. 10.



Рис. 2. Поджелудочная железа контрольного кролика. Обеднение Б-клеток альдегид-фуксинофильной зернистостью: I - компактный панкреатический островок, 2 - запустевающий островок. Альдегид-фуксин + лихт-грюн. 0б. 20, ок. 10.

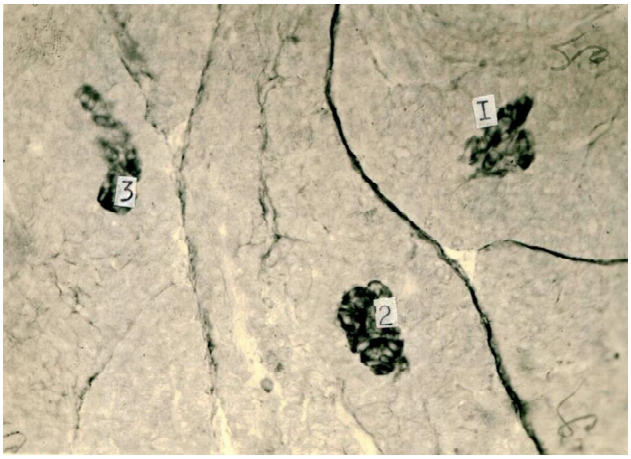


Рис. 3. Поджелудочная железа кролика, леченного винбороном. 1, 2 - неизмененные островки. 3 - островок с уменьшенным содержанием альдегид-фуксинофильной зернистости в Б-клетках. Альдегид- фуксин + лихт-грюн. Об. 20, ок. 10.

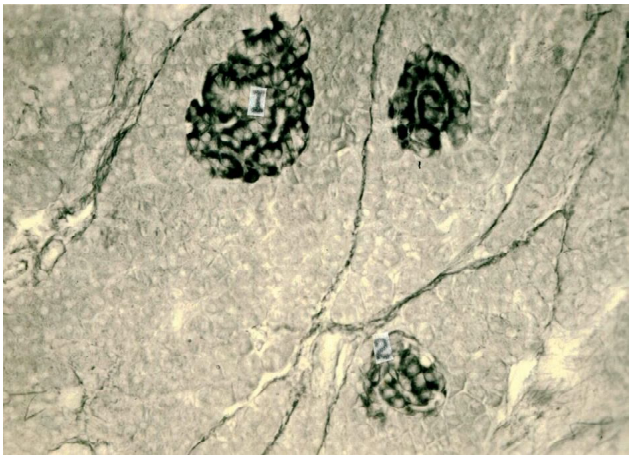


Рис. 4. Поджелудочная железа кролика, леченного полисорбом. I - неизмененные островки. 2 - островок с уменьшенным содержанием специфической зернистости в базофильных клетках. Альдегид-фуксин + лихт-грюн. Об. 20, ок. 10.

состоящие из 100 и более клеток. Некоторая часть островков выглядит неизмененной по сравнению с островками интактных животных, но большая часть - изменена. Нарушается расположение инсулоцитов в островках. Они компонируются в плотные группы или тяжи, между которыми располагаются спавшиеся или со свободным просветом капилляры. Ядра инсулоцитов выглядят более темными, ядрышки не всегда определяются. Особенно наглядны изменения при окраске альдегид-фуксином. При этом цитоплазма Б-клеток имеет вакуолизированный вид и незначительное количество специфической зернистости, особенно в околоядерной зоне. Иногда встречаются клетки полностью лишенные альдегид-фуксинофильной зернистости (рис. 2).

Объем ядер клеток в измененных островках статистически достоверно уменьшается и составил 33,72±0,91 мкм^2 против 89,89±3,63 мкм^2 у интактных животных.

Явных изменений ацидофильных клеток не обнаружено. Функциональный индекс также не изменен, то есть, количество Б-клеток относится к количеству А-клеток как 4:1.

У кроликов, леченных винброном, панкреатические островки имеют разную величину и преимущественно овальную форму. Большинство островков состоят в основном из крупных Б-клеток с четкой альдегид-фуксинофильной зернистостью (рис. 3), заполняющей всю цитоплазму клетки.

Ядра таких клеток большие, светлые, с хорошо различимыми ядрышками. Кроме того, наблюдаются компактные островки, в которых клетки выглядят сжатыми, приобретая вытянутую цилиндрическую форму, а капилляры - спавшимися. В цитоплазме измененных базофильных клеток альдегид-фуксинофильная зернистость определяется слабо или вовсе отсутствует. Объем ядер таких клеток составляет 45,9±3,1 мкм^3, что значительно выше, чем у контрольных животных, но почти в 2 раза меньше, чем у интактных. Изменений среди А-клеток не выявлено, функциональный индекс не изменялся.

Структура панкреатических островков кроликов, получавших полисорб, соответствует таковой у интактных животных. Их границы хорошо определены за счет тонкой соединительнотканной капсулы. Равномерно расположенные инсулоциты содержат ядра с четко различимыми ядрышками и цитоплазму, богатую специфической зернистостью (рис. 4). Между клетками располагаются синусоидные капилляры в состоянии полнокровия. Изредка встречаются измененные запустевающие островки. Объем ядер базофильных клеток в них равняется 50,6±0,45 мкм^3, что выше чем у контроля. Изменений функционального индекса и структуры ацидофильных клеток не выявлено. У одного кролика среди инсулоцитов обнаружены мелкие клетки типа лимфоцитов и гистиоцитов.

У кроликов, леченных полиспонином, панкреатические островки имеют разную величину, округлую или овальную форму. Большинство из них содержит Б-клетки с четко выраженной альдегид-фуксинофильной зернистостью, которая часто заполняет всю цитоплазму клетки. Редко встречающиеся измененные островки выглядят сморщенными, их клетки лежат плотными тяжами. Вытянутые Б-клетки содержат специфическую зернистость в незначительном количестве на полюсах. Объем ядер таких клеток составляет 50,9±0,68 мкм^3, что статистически достоверно больше, чем у контроля. Капилляры островков находятся на разной степени кровенаполнения. Изменений функционального индекса и структуры А-клеток не обнаружено.

В исследованиях на липиды поджелудочных железах всех подопытных кроликов выявлено, что в некоторых островках обнаруживаются мелкие капельки жира, которые топографически с А- и Б-клетками, по всей вероятности, не связаны, а принадлежат клеткам стромы.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что при экспериментальном атеросклерозе в большинстве панкреатических островков кроликов развиваются явления гипофункции инсулярного аппарата [Drake, 2012], что характеризуется изменением формы базофильных клеток, уменьшением размера их ядер, а также количества альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме. У животных, которых лечили винбороном, полисорбом и полиспонином, явления гипофункции уменьшаются, о чем свидетельствует незначительное число измененных островков и увеличение объема ядер находящихся в них базофильных клеток. Особых различий по степени влияния на структуру А-клеток перечисленных препаратов выявить не удалось.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. При экспериментальном атеросклерозе в инсулярном аппарате поджелудочной железы определяются явления гипофункции.

2. В условиях применения винборона, полисорба и полиспонина явления гипофункции уменьшаются.

Перспективы дальнейших разработок предусматривают изучение препаратов при экспериментальном диабете.

Список литературы

Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина.- 2002.- 240с.

Герасимов А. Н. Медицинская статистика: Учебное пособие /Герасимов А.Н.- М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2007.- 408с.

Изучение токсичности сорбента медицинского назначения полисорба / А.А.Пентюк, Р.П.Пискун, Ю.В.Однорогов [и др.] //Биологическая активность соединений кремния, германия и олова: Сб. материалов научн.-практ. конф.- Иркутск.- 1990.- С.92-95.

О возможности использования сорбентов кремнеземной природы для лечения холестеринозов /Н.Б.Луцюк, П.Г.Рыбак, А.А.Пентюк [и др.] // Синтез и применение энтеросорбентов: тез.докл.- Конаково, 1990.- С.56-60.

Характеристика функциональной морфологии сердца, легких, печени и почек в компенсаторно- приспособительных процессах при экспериментальном атеросклерозе /Р.П.Пискун, А.В.Белошицкая, Н.Н.Мрых [и др.] //Вісник морфології.- 2010.- Т.16, №1.- С.159-163.

Drake R. L. Anatomical Sciences Education /R.L.Drake, P.E.Wojciech //American Association of Anatomists.- 2012.- 384p.

Піскун Р.П., Савицька О.О., Лілевська А.А.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Резюме. *У статті представлені результати морфологічного вивчення структури підшлункової залози кролів при експериментальному атеросклерозі в умовах корекції його препаратами різного механізму дії і різного походження. Експериментальний атеросклероз викликали класичним методом Анічкова протягом 3 місяців. У перебігу 4 місяця кроликам давали препарати: вінборон (спазмолітик) - вітчизняний синтетичний препарат бензофуранового ряду, полісорб (атоксил) - ентеросорбент кремнеземної природи і поліспонін - препарат рослинного походження гіпохолестеринемічної дії. Після фіксації в рідині Буена парафінові зрізи забарвлювали методом Дибана. Результати показали, що при експериментальному атеросклерозі в більшості панкреатичних острівців кроликів розвиваються явища гіпофункції інсулярного апарату, що характеризується зменшенням розміру інсулоцітів та їх ядер, а також кількості альдегід-фуксинофільної зернистості в цитоплазмі. У тварин, котрих лікували вінбороном, полісорбом і поліспоніном, явища гіпофункції зменшувались.*

Ключові слова: *підшлункова залоза, атеросклероз, корекція.*

Piskun R.P., Savitskaya E.A, Lilevska A.A.

FEATURES OF STRUCTURAL CHANGES OF THE PANCREAS IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS CORRECTION CONDITIONS

Summary. *The article presents the results of a morphological study of the pancreas structure of rabbits with experimental atherosclerosis in a conditions of it's correction by different drugs with different mechanism of action and different backgrounds. Experimental atherosclerosis was caused by the classical Anichkov method during three months. During the fourth month, the rabbits were given such drugs: Vinboron (antispasmodic) - domestic synthetic Benzofuran series drug, Polisorb (Atoxil) - silica nature enterosorbent and Polisponin - herbal drug with hypocholesterolemic action. After fixation in Bouin liquid paraffin sections were colored by the Diban's method. The study results showed that in experimental atherosclerosis, most rabbit's pancreatic islets phenomenon of hypofunction of insular apparatus being developed, which characterized by a decrease of the size of the insulocytes and their nuclei, and the number of aldehyde-fuksinophilic granulosity in the cytoplasm. Hypofunction phenomena decrease in animals treated with Vinboron, Polysorb and Polisponin.*

Key words: *pancreas, atherosclerosis, correction.*

Рецензент - д.мед.н., профессор Пушкарь М.С.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2015 р.

Пискун Раиса Петровна - д. биол. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии ВНМУ им. Н.И.Пирогова; +38 0432 35-93-94; piskyn2006@mail.ru

Савицкая Елена Александровна - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины №1 ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 0432 35-40-22

Лилевская Анастасия Анатолиевна - аспирант кафедры внутренней медицины №1 ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 0432 35-45-49

© Яніцька Л.В.
УДК: 57.012.4:616.831-018.1:615.91:57.084
Яніцька Л.В.
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра біоорганічної та біологічної хімії (просп. Перемоги, 34, м.Київ, 03057, Україна)

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ КОРИ ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ІНТОКСИКАЦІЇ 1,2-ДИХЛОРЕТАНОМ

Резюме. *Досліджено ультраструктурні зміни в клітинах кори великого мозку щурів за умов інтоксикації 1,2-дихлоретаном, які характеризувались морфологічними проявами гістотоксичної гіпоксії нейронів та гліальних елементів, активними явищами в синаптичних утвореннях та мітохондріях, порушенням мікроциркуляції в судинному руслі. Корекція нікотинамідом призвела до менш виражених ультраструктурних змін в тканинах великого мозку щурів, отруєних 1,2-дихлоретаном.*
Ключові слова: *ультраструктурні зміни, великий мозок, 1,2-дихлоретан, ксенобіотик, щури.*

Вступ

В останні роки особливу увагу фахівців привертає вивчення біохімічної токсикології 1,2-дихлоретану - ксенобіотика, який широко використовується у промисловості в багатьох синтетичних процесах, сільському господарстві та побуті, а також є компонентом ракетних палив [Трахтенберг, 2000].

Подібно до інших хлоралканів, 1,2-дихлоретан, надходячи в організм людини або теплокровних тварин, спричиняє ушкодження мембранних структур багатьох органів і тканин, зокрема печінки, міокарда, головного мозку, нирок, призводячи до важких дистрофічних уражень цих органів [Губский, 2001; Медицинская токсикология, 2012]. Вважають, що явища токсичної енцефалопатії, які розвиваються внаслідок інгаляційного або перорального надходження до організму цих ксенобіотиків, можуть бути зумовлені несприятливою дією на клітинні елементи головного мозку токсичними метаболітами (білірубіном, аміаком, продуктів метаболізму амінокислот в кишечнику) та хімічно активними продуктами біотрансформації ксенобіотиків, що накопичуються в організмі внаслідок порушення детоксикаційної функції гепатоцитів [Ряховский, Рамазанов, 2013; Каштанова и др., 2014; Камилов и др., 2015].

Незважаючи на потенційну небезпечність для організму людини гострих та хронічних інтоксикацій хлоралканами біохімічні та біофізичні механізми ушкодження структур головного мозку при інтоксикації 1,2-дихлоретаном лишається недостатньо з`ясованими, антидотна терапія інтоксикацій даними хлоралканами відсутня, а засоби фармакологічної корекції ураження клітин є малоефективними.

Мета - провести морфологічні дослідження клітинних структур головного мозку в умовах гострого отруєння 1,2-дихлоретаном та дослідити корегуючу дію нікотинаміду.

Матеріали та методи

Моделювання гострої інтоксикації 1,2-дихлоретаном проводили на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 180-200 г; 1,2-дихлоретан (1,2-ДХЕ) вводили одноразово внутрішньошлунково - 3,0 мл/кг маси тіла 25% розчину на рослинній олії. Застосовані дози складали близько 1/2 $ЛД_{50}$ для відповідних сполук.

Дослідження проводили через 24 та 48 год після введення 1,2-дихлоретану. У кожній із двох серій експериментів отруєння 1,2-ДХЕ тварин поділяли на 4 групи: 1 група - контрольна (тварини, що отримували розчинник); 2 група - тварини, отруєні 1,2-ДХЕ (дослідження проводили через 24 год); 3 група - тварини, отруєні 1,2-ДХЕ (дослідження проводили через 48 год); 4 група - тварини, отруєні 1,2-ДХЕ, яким додатково вводили нікотинамід (НАм) у дозі 200 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно через 1, 24 та 36 год після отруєння.

Декапітацію тварин проводили натщесерце з використанням поверхневого ефірного наркозу та швидким вилученням головного мозку. Ультраструктурні зміни головного мозку вивчали методом електронної мікроскопії. Для електронно-мікроскопічних досліджень тканину печінки фіксували у 2% розчині OSO4, для заливки об'єктів використовували аралдит. Ультратонкі зрізи аналізували в електронних мікроскопах УЕМВ-100 Б та ЕМВ-100 Л.

Результати. Обговорення

Біохімічні зміни в обміні нейромедіаторів, порушення активності Na+ K+-АТР-ази синаптосом, сукцинатдегідрогеназної активності мітохондрій та виражені зміни пероксидного окислення біомолекул, що спостерігаються в головному мозку щурів за умов гострої інтоксикації хлоралканами, відбуваються на тлі глибоких морфологічних порушень клітин головного мозку. Електронно-мікроскопічне дослідження кори великих напівкуль головного мозку щурів в умовах гострої інтоксикації хлоралканами показали виразні ультраструктурні зміни, котрі спостерігали в усіх структурних компонентах кори.

Зокрема, отруєння 1,2-дихлоретаном призводило до суттєвих зрушень в нейронах, що характеризувались інвагінацією оболонки ядра нейрону, гіперосмованими сплощеними канальцями зернистої ендоплазматичної сітки у цитоплазмі нейрона, гіперосмованістю ендотеліальних клітин та накопиченням електронно щільного вмісту у просвіті кровоносного капіляру. В середині клітин відмічається підвищена, у порівнянні з клітинами контрольних тварин, кількість вторинних лізосом, які

містять ліпідні гранули.

В нейронах відмічається мозаїчність будови. Зустрічаються клітини, які містять ядро з дещо просвітленою каріоплазмою та незмінені органели білок-синтетичного та енергетичного плану, що розміщуються в гіалоплазмі помірної щільності. Крім того, відмічаються нейрони з ущільненою цитоплазмою та каріоплазмою. Як правило, вони змінені за формою - як самі клітини, так і їх ядра (рис. 1). Для ядер характерним є формування хроматином великої кількості брилок по усій каріоплазмі. Компартменти ендоплазматичної сітки різко ущільнені, містять невелику кількість рибосом та зміщуються на периферію клітини.

Канальці діктіосом комплексу Гольджі розширені та декомплексовані. В мітохондріях відмічаються деструктивно змінені кристи та ділянки лізису матриксу, які досить часто досягають великих розмірів, іноді залишається практично лише зовнішня мітохондріальна мембрана (рис. 1). Слід відмітити, що крім вторинних лізосом у цитоплазмі спостерігається значна кількість залишкових тілець або гранул ліпофусцину. Такі клітини розташовуються здебільшого в оточенні мікрогліальних клітин - макрофагів, що поглинають гранули ліпофусцину (рис. 1).

В нейропілі пошкодження стосуються в першу чергу синаптичних з'єднань, число котрих зменшується, а їх пресинаптичні терміналі змінюються за "світлим" типом, тобто відбувається набряк останніх та зникнення синаптичних пухирців (рис. 2). Внаслідок руйнування цих терміналей вивільняються нейромедіатори, які накопичуються у вигляді як окремих гранул, так і скупчень у нейропілі. Зміни мієлінових волокон стосуються, головним чином, їх конфігурації та нашарування мієліну. В аксоплазмі розташовуються окремі нейрофіламенти та переважно дегенеративно змінені мітохондрії.

В периваскулярному просторі спостерігається виразний набряк та скупчення ліпідних крапель. Просвіт кровоносних мікросудин заповнений білковими преципітатами плазми крові та окремими еритроцитами. Виразного сладж-феномену не відмічається. Разом із тим, подекуди спостерігаються витончення ендотеліальної вистелення гемомікросудин до товщини плазматичної мембрани, ділянки локального лізису плазматичних мембран та цитоплазми ендотеліоцитів, суттєве потовщення базальних мембран (рис. 2).

Таким чином, найбільш характерною ознакою дії дихлоретану на кору півкуль великого мозку є накопичення ліпофусцину як в нейронах, так і за їх межами, що може свідчити про пошкодження, з одного боку, ліпідного обміну, а з іншого, - недостатність аутолітичних процесів в нейронах, за котрі відповідають лізосоми. Крім того, зміни розповсюджуються також на нейропіль, де пошкоджуються переважно синаптичні зв'язки. Про розвиток гіпоксії, можливо гемічної, свідчить стан гемомікроциркуляторного русла та периваскулярного простору.

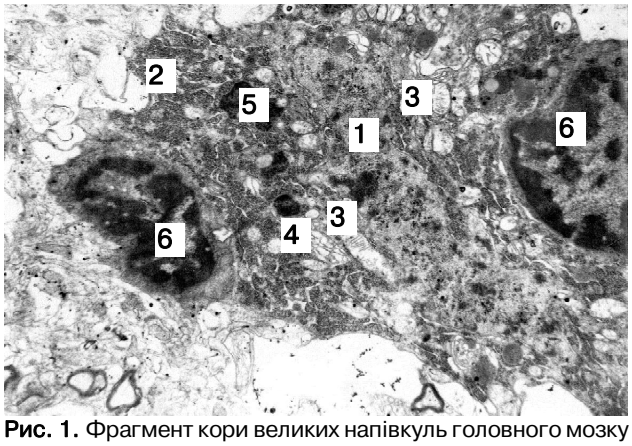


Рис. 1. Фрагмент кори великих напівкуль головного мозку щура за умов гострого отуєння 1,2-дихлоретаном. Ядро (1), канальці зернистої ендоплазматичної сітки (2), мітохондрії (3), комплекс Гольджі (4), вторинні лізосоми (5) у цитоплазмі нейрона. Макрофаги (6). х11000.

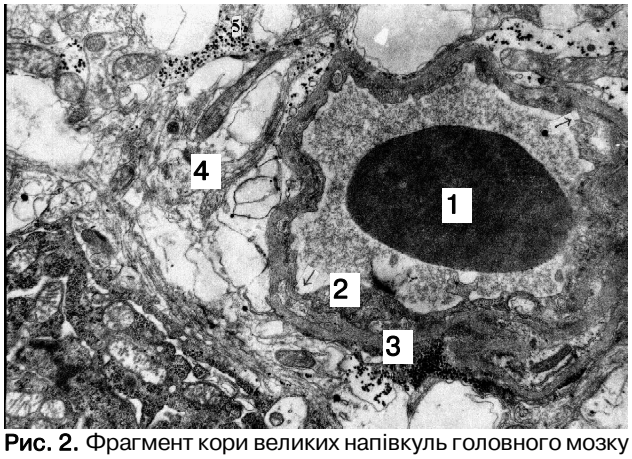


Рис. 2. Фрагмент кори великих напівкуль головного мозку щура за умов гострого отуєння 1,2-дихлоретаном. Еритроцит (1) у просвіті кровоносного капіляра. Ендотеліальні клітини (2) З ділянками витончення до товщини плазматичної мембрани (↑). Розширена базальна мембрана (3). Синаптичні закінчення: пресинаптична теміналь з пухирцями (4). Гранули нейромедіаторів (5). х12000.

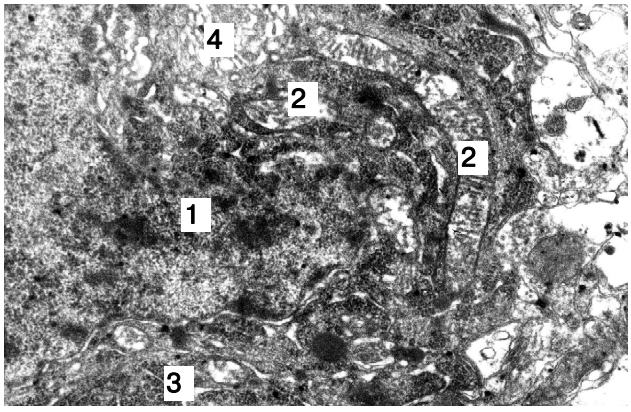


Рис. 3. Фрагмент кори великих напівкуль головного мозку щура за умов введення нікотинаміду на фоні дихлоретанової інтоксикації. Ядро (1), гіпертрофовані мітохондрії (2) та канальці зернистої ендоплазматичної сітки (3) і комплексу Гольджі (4) у цитоплазмі нейрона. х30000.

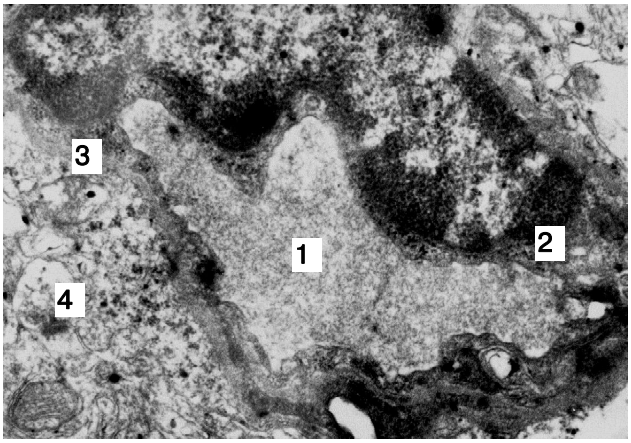


Рис. 4. Фрагмент кори великих напівкуль головного мозку щура за умов введення нікотинаміду на фоні дихлоретанової інтоксикації. Просвіт кровоносного капіляра (1). Ендотеліальні клітини (2). Базальна мембрана (3). Синаптичні закінчення: пресинаптична теміналь з пухирцями (4). х24000.

При введенні нікотинаміду за умов отруєння 1,2-дихлоретаном спостерігається зменшення розвитку більшості патологічних змін у структурних компонентах кори головного мозку. Так, у нейронах спостерігається гіпертрофія та гіперплазія мітохондрій, диктіосом комплексу Гольджі, канальців зернистої ендоплазматичної сітки (рис. 3). Це дає підставу вважати, що саме нікотинамід сприяє з одного боку активізації тканинного дихання, а з іншого, - опосередковано, АТФ-залежних гідролаз лізосом, що запобігатиме появі та накопиченню ліпофусцину.

В той же час, нікотинамід не запобігає розвитку дистрофічно-деструктивних змін в макрогліальних елементах кори - астроцитах, більшість з яких залишається пошкодженими.

У нейропілі спостерігається збільшена, у порівнянні з нелікованою групою, кількість синаптичних зв'язків, в пресинаптичнихтерміналях яких містяться багаточисельні пухирці (рис. 4). На менше пошкодження їх зв'язків вказує суттєве зменешення гранул нейромедіаторів поза синаптичними відростками при лікуванні.

Периваскулярно набряк практично не спостерігається (рис. 4). Ультраструктурна організація кровоносних мікросудин не відрізняється від попередньої групи спостережень.

Таким чином, застосування в якості корегуючого засобу нікотинаміду при дихлоретановом у пошкожденні призводить до нормалізації процесів ліпідного обміну та часткового відновлення синаптичної передачі.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гостре одноразове отруєння щурів 1,2-дихлоретаном в дозах 1/2 $ЛД_{50}$ призводило через 48 год до глибоких порушень мембранних структур нейронів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів великого мозку.

2. Ультраструктурні зміни в нейронах півкуль великого мозку щурів за умов інтоксикації хлоралканами характеризувались морфологічними проявами гістотоксичної гіпоксії нейронів та гліальних елементів, зокрема 1,2-дихлоретаном активними явищами в синаптичних утвореннях та мітохондріях, порушенням мікроциркуляції в судинному руслі.

3. Корекція нікотинамідом призводила до менш виражених ультраструктурних змін в нейронах кори великого мозку щурів, отруєних 1,2-дихлоретаном.

Отримані результати вказують на перспективність подальшого вивчення нікотинаміду з метою впровадження в фармацевтичну та медичну практику.

Список літератури

Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз /Ю.И.Губский //Ліку-вання та діагностика.- 2001.- №4.- С.8.

Каштанова И.С. Острое отравление дихлорэтаном (клинические наблюдения) /И.С.Каштанова, Д.П.Лось, И.Н-.Федотова //Трудный пациент.- 2014.- №7.- С.77-85.

Медицинская токсикология. Национальное руководство; под ред. акад. РАМН Лужникова Е.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 923с.

Плазменная концентрация белков регуляторов остеокластогенеза и остеобластогенеза при подострой интоксикации дихлорэтаном /Ф.Х.Камилов, Е.Р.Фаршатова, Д.А.Еникеев [и др.] //Фундаментальные исследования.- 2015.- №1-7.- С.1363-1365.

Ряховский А.Е. Оценка состояния нервной системы при хронической интоксикации дихлорэтаном / А.Е.Ряховский, В.О.Рамазанов // Успехи совр. естествознания.- 2013.- №9.- С.123-124.

Трахтенберг И.М. Книга о ядах и противоядиях. Очерки токсикологии / Трахтенберг И.М.- К.: Наукова думка, 2000.- 368с.

Яницкая Л.В.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ 1,2-ДИХЛОРЕТАНОМ

Резюме. *Исследованы ультраструктурные изменения в нейронах большого мозга крыс при интоксикации 1,2-дихлорэтаном, которые характеризовались морфологическими проявлениями гистотоксической гипоксии нейронов и глиальных элементов, уменьшением количества синаптических пузырьков, нарушением микроциркуляции в сосудистом русле. Коррекция никотинамидом привела к менее выраженным ультраструктурным изменениям в нейронах коры большого мозга крыс, отравленных 1,2-дихлорэтаном.*

Ключевые слова: *ультраструктурные изменения, большой мозг, 1,2-дихлоретан, ксенобиотик, крысы.*

Yanitska L.V.

ULTRASTRUCTUAL CHANGES IN BRAIN NEURONS OF RATS UNDER INTOXICATION 1,2-DICHLOROETHANE

Summary. *It was investigated ultrastructural changes in brain cells of rats under intoxication 1,2-dichloroethane, which are characterized by morphological manifestations of histotoxic hypoxic neurons and glial elements active phenomena in the synaptic formation and*

mitochondria, microcirculation disturbance in the bloodstream. Correction by nicotinamide led to less pronounced ultrastructural changes in the brain tissue of rats poisoned with 1,2-dichloroethane.
Key words: *ultrastructural changes, brain, 1,2-dichloroethane, xenobiotics, rats.*

Рецензент: д. біол.н., професор Стеченко Л.О.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2015 р.

Яніцька Леся Василівна - к.біол.н., доцент кафедри біоорганічної та біологічної хімії НМУ ім. О.О.Богомольця; +38 044 454-49-19; yanitskayalesya@gmail.com

© Римша О.В.
УДК: 615.472.5:591.4:616-036.5
Римша О.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ ПРОТИМІКРОБНОГО ПОКРИТТЯ КАТЕТЕРІВ НА ОРГАНІЗМ ТВАРИН

Резюме. *Проведено дослідження впливу антимікробного покриття катетерів на структуру внутрішніх органів дослідних. Виявлено, що на 3 добу імплантації контрольних (стерильних катетерів) у тварин спостерігали запальні явища в нирках, сечоводах, сечовому міхурі та сечовивідному каналі. При встановленні вкритих антисептичною композицією катетерів (декаметоксин-0,5, гідроперит-3,0, полівінілбутираль-4,0, спирт етиловий-до 100 мл) не виявляли запальних змін з боку зазначених органів.*
Ключові слова: *антисептичне покриття, катетери, гістологічна структура, запальні зміни.*

Вступ

У світовій практиці існує велика кількість заходів, впровадження яких у повсякденну діяльність призвело до зменшення ризику інфекцій, післяоперативних втручань. Проте, жоден із них не є ідеальним і може нести загрозу винекнення побічних реакцій.

Як один із факторів контамінації сечового міхура є використання катетерів від кількох діб до кількох тижнів [Белобородов, 2001, Borschel et. al., 2006]. Забезпечуючи відтік сечі катетер порушує захисні бар'єри макроорганізму, сприяє розвитку бактеріурії і в подальшому інфікуванню сечового тракту. У некатетеризованому сечовому міхурі є механізми захисту - механічний кліренс мікроорганізмів і власні біологічні властивості стінки сечового міхура. Механізми розвитку бактеріурії у катетеризованих пацієнтів включають присутність залишкової сечі в сечовому міхурі, ішемічне ушкодження слизової оболонки сечового міхура, механічне подразнення від присутності катетера; формування біоплівки [Жупанов та ін., 2008].

Джерелами мікроорганізмів при колонізації катетера стають періуретральна зона, мікрофлора товстої кишки, шкіри промежини [Белобородов, 2001, Ковальчук та ін., 2009]. Бактерії потрапляють до сечового міхура по зовнішній та внутрішній поверхні катетера. Рання колонізація зовнішньої поверхні відбувається при забрудненні катетера мікроорганізмами під час його введення в уретру. Пізніше джерелом інфікування стає слизовий вміст уретри через зростаючу концентрацію в ньому мікроорганізмів. У розвитку бактеріурії як у чоловіків, так і у жінок передує щільна періуретральна колонізація. Контамінація просвіту катетера відбувається при рефлюксі вмісту дренажного мішка або при порушенні герметичності дренажної системи з проникненням до неї мікроорганізмів. Визначено, що катетер-асоційовані інфекційні захворювання сечових шляхів частіше викликають мікроорганізмами, що потрапили по зовнішній поверхні. Однак внутрішньопросвітний шлях колонізації є однаково важливими [Кондратюк, 2008; Hanna iet al., 2003].

За даними Національної системи контролю епідеміологічного контролю за нозокоміальними інфекціями США (NNIS) від 31 до 40% всіх нозокоміальних інфекцій припадає на катетер-асоційовані інфекції сечових шляхів. Частота розвитку безсимптомної бактеріурії становить від 1-5% при одноразовій короткочасній катетеризації. Бактеріурія розвивається у 25-32% катетеризованих хворих протягом 72 годин. Після 7 діб катетеризації її частота зростає до 72%. Зазвичай бактеріурія перебігає безсимптомно та спонтанно зникає після видалення катетера. Проте, у 25% бактеріурія ускладнюється розвитком катетер-асоційованих інфекцій сечових шляхів. У рідких випадках вона може стати причиною бактеріємії [Hanna et al., 2003, Borschel et al., 2006].

Існування мікроорганізмів на поверхні катетера у складі біоплівки, широке використання антибіотиків створює умови для селекції та розповсюдження антибіотикостійких штамів бактерій, перетворення катетерів у резервуар полірезистентних госпітальних штамів [Белобородов, 2001, Ковальчук та ін., 2009]. Враховуючи, що в основі катетер-асоційованих інфекцій лежить утворення біоплівки на його поверхні, надання їй протимікробних властивостей стає надійним способом захисту від інфікування. Нанесення протимікробних препаратів на поверхню катетера на тривалий час створює зону протимікробного впливу в оточуючих тканинах і виконує роль системи локального довготривалого вид-

ілення протимікробного засобу. В цьому випадку мікроорганізми, що потрапляють на катетер, навіть, втрачають здатність до швидкого розмноження і утворення біоплівки [Кондратюк та ін., 2008; Ковальчук, 2009]. Для визначення ефективності захисту поверхні катетерів за допомогою антимікробного покриття та тривалості збереження ними протимікробної активності в умовах макроорганізму проводили в експерименті катетеризації сечового міхура на кролях.

Мета роботи - дослідити вплив антисептичного покриття катетерів на структуру внутрішніх органів лабораторних тварин.

Матеріали та методи

В експерименті використовували кролів-самців вагою 2,5-3 кг. У результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам, Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 13.12.10 № 3447-15, настанови "Лікарські засоби. Належна лабораторна практика", затвердженої наказом МОЗ України від 16.02.2009 №95 з урахуванням норм, що застосовують у міжнародній практиці. Матеріали дослідження дозволено до використання в роботі комітетом з біоетики ВНМУ ім.М.І.Пирогова (протокол № 12 від 26.06.12 р.).

Катетери (№14) з антимікробним покриттям вводили в сечовий міхур; фіксували до крайньої плоті однією монофіламентною лігатурою. Зовнішній отвір катетера занурювали в сечоприймач для попередження контамінації його порожнини.

Для утворення протимікробної плівки на поверхні катетера, сечові катетери, занурювали в композицію (декаметоксин-0,5, гідроперит-3,0, полівінілбутираль-4,0, спирт етиловий-до 100 мл) до повного змочування поверхні та внутрішніх каналів. Виріб виймали з рідини і розміщували в стерильному боксі для висушування. Після повного випаровування розчинника (етанол, вода) на поверхні виробу утворювалась тонка антисептична полімерна плівка.

Після постановки катетеру з антимікробним покриттям через добу проводили штучне зараження 0,3 мл завису добової культури мікроорганізмів, що містила 109 КУО на 1 мл клінічних штамів E.coli, шляхом введення в сечовий міхур піддослідним тваринам. Повторну інокуляцію катетера зависом бактерій проводили через 12 годин. У заражених тварин проводили щоденний забір сечі для бактеріологічного дослідження. Всього в експерименті було використано 20 тварин. У кожній серії експериментів контрольну групу складали тварини, яким імплантували катетери без покриття. Термін катетеризації у першій серії експериментів становив 3, 5, 7 діб. Тварин виводили з досліду шляхом внутрішньовенного введення повітря.

Для дослідження гістологічного матеріалу використовували загальноприйняту методику за Суботіним. Відібрані шматочки тканин піддослідних тварин для подальшого морфологічного дослідження поміщали у фіксуючий розчин (10% нейтральний формалін). Для отримання мікроскопічних препаратів проводили поступове зневоднення у 50°□, 60°, 70°, 80°, 90°, 96°, абсолютному 1-ому і абсолютному 2-ому спиртах. Дослідний матеріалу перебував у спиртах тривав 2 доби.

Гістологічне дослідження з використанням морфометричних методів проводили на тотальних парафінових зрізах з послідуючим фарбуванням гематоксилін-еозином. Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів проводили під мікроскопом "Біолам" при збільшенні х300.

Результати. Обговорення

Після контамінації контрольних зразків катетерів штамом, E.coli у тварин контрольної групи вже на другу добу з'являлись ознаки запалення. Наростав набряк та почервоніння зовнішніх статевих органів, з 3 доби по катетеру виділялась мутна сеча з неприємним запахом. Ознаки запалення зберігались до моменту видалення катетера.

При гістологічному дослідженні тканин нирок та сечоводів у тварин контрольної групи після контамінації катетера E.coli вже на третю добу імплантації відмічали запальні зміни (рис. 1, 2).

Як видно на рис. 1, корковий та мозковий шари органа виражені добре. Кровоносні судини коркового та мозкового шару помірно повнокровні, капіляри клубочків повнокровні. Стінки кровоносних судин не потовщені, епітелій на базальній мембрані збережений. Клубочки приблизно однакової форми і розмірів. Просвіт капсули Шумлянського-Боумена вільний. Просвіт прямих канальців переважно вільний. Ознаки некрозу, запалення відсутні. Фіброзна капсула тоненька, щільно прилягає до поверхні нирки.

Гістологічне дослідження сечоводів показало повнокрів`я клубочків, місцями з гіалінозом. Крововиливи в слизову оболонку, стази. Різкі дистрофічні зміни, виражений набряк слизової та підслизової оболонок. У підслизовому шарі нейтрофільні гранулоцити.

При гістологічному дослідженні відмічали запальні зміни з боку сечового міхура, простати. При імплантації тваринам контрольних катетерів на 3 добу відмічали інфільтрацію слизової й підслизової основи сегментоядерними нейтрофілами. Тканина підслизової основи пухка, волокниста, набрякша, судини повнокровні. В підслизовій основі крововиливи. Епітелій частково десквамований, з явищами дистрофії (рис. 3).

Тканина простати інфільтрована лімфоплазмоцитами, нейтрофілами. Судини строми повнокровні. Відмічали фіброз, місцями гіаліноз септ (рис. 4).

Гістологічно виявили зміни в сечовипусному каналі. Просвіт каналу був вільний. Спостерігали десквамацію і місцями некроз епітелію, дистрофічні зміни. Повнокрів`я судин підслизової основи, мілкі крововиливи. Інфільтрація покровного епітелію сегментоядерними нейтрофілами з поширенням на підслизову основу (рис. 5).

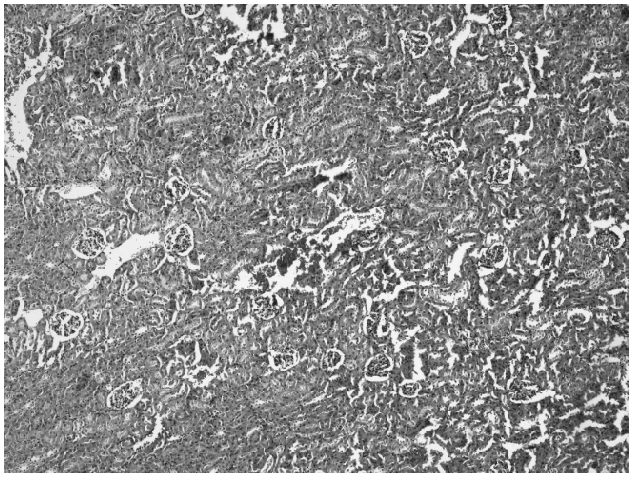


Рис. 1. Запальні зміни в нирках (контрольний катетер, контамінований E.coli). Гематоксилін-еозин. х300.

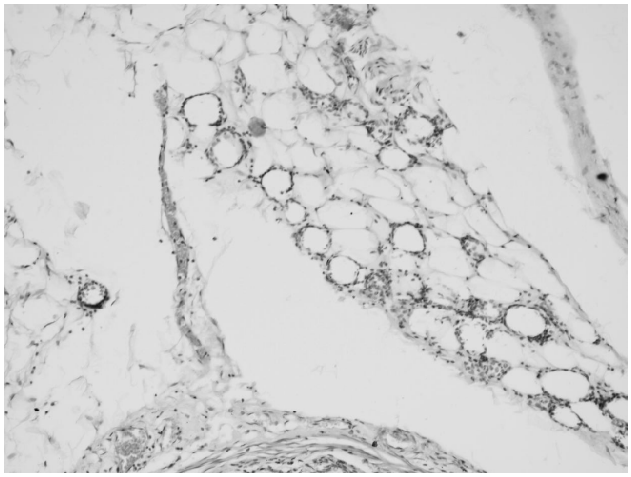


Рис. 2. Запальні зміни у сечоводах (контрольний катетер, контамінований E.coli). Гематоксилін-еозин. х300.

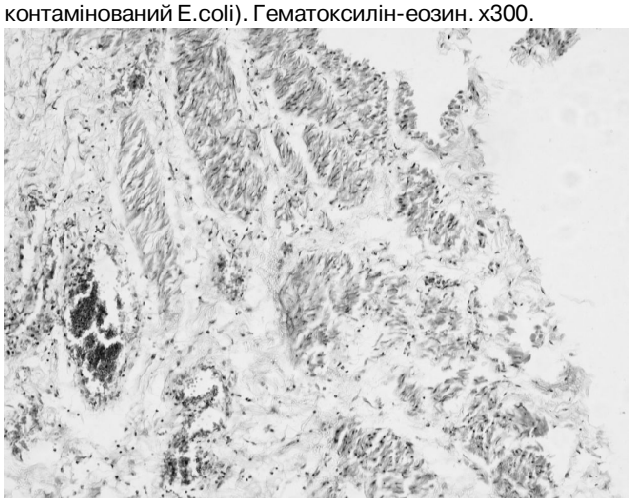


Рис. 3. Запальні зміни у сечовому міхурі (контрольний катетер, контамінований E.coli). Гематоксилін-еозин. х300.



Рис. 4. Запальні зміни у простаті (контрольний катетер, контамінований E.coli). Гематоксилін-еозин. х300.

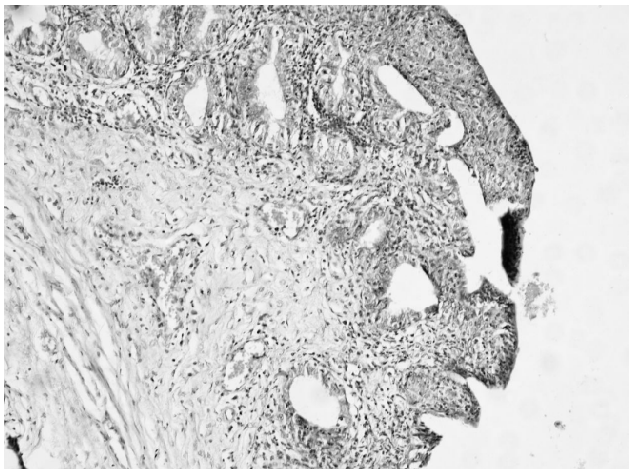


Рис. 5. Запальні зміни в сечовипускному каналі (контрольний катетер, контамінований E.coli). Гематоксилін-еозин. х300.

У тварин, яким встановлювали катетери, вкриті полімерною плівкою, котра містила декаметоксин та гідроперит, незалежно від терміну катетеризації навколо катетера розвивалось лише почервоніння шкіри, яке з третьої доби зменшувалось. Випадків розвитку набряку шкіри, змін сечі не було у цієї групи тварин.

Висновок та перспективи подальших розробок

Антисептична композиція на основі полімеру полівінілбутиралю (4%), спирту етилового, антисептичних препаратів декаметоксину (0,5%) та гідропериту (3%) володіє антимікробною дією на весь спектр мікроорганізмів, що колонізують катетери, протягом 7 діб; створюють належний антисептичний режим у катетерному каналі, запобігає розвитку запальних явищ бактеріального ґенезу в сечовій системі, не викликає дистрофічних і мутагених змін у тканинах дослідних тварин.

Перспективним вважається впровадження отриманих результатів дослідження в практичну медицину для попередження розвитку катетер-асоційованих інфекцій та пов'язаних з цим ускладнень. Доцільно використовувати розроблене антисептичне покриття в лікуванні і профілактиці інфекцій сечостатевої системи.

Список літератури

Белобородов В.Б. Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов /В.Б.Белобородов //Клин. антибиотикотерапия.- 2001.- №2.- С.4-9.

Кондратюк В.М. Мікробіологічне обгрунтування способів профілактики гнійно-запальних ускладнень, пов'язаних з катетерами: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 03.00.07 "Мікробіологія" /В.М.Кондратюк.- Вінниця, 2008.- 20с.

Ковальчук В.П. Доклінічне вивчення ефективності нових адгезивних лікарських засобів для протимікробного захисту полімерних виробів медичного призначення /В.П.Ковальчук, В.М.Кондратюк, Д.І.Гадлевская //Ліки України: Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів.- Харків, 2009.- С.47.

Характеристика біологічних властивостей мікрофлори, виділеної з венозних та уретральних катетерів /А.Б.-Жупанов, О.П.Сорочан, В.П.Ковальчук [та ін.] //Biomedical and Biosocial Anthropology.- №11.- 2008.- С.4-6.

Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrag-resistant bacteremias in critically ill patients /H.Hanna, I.Raad, B.Hackett [et al.] //Chest.- 2003.- Vol.124, №3.- P.1030-1038.

Are antiseptic-coated central venous catheters effective in a real-world setting /D.Borschel, C.Chenoweth, S.Kaufman [et al.] //Am. Journ. Infect. Control.- 2006.- Vol.34, №6.- P.388-393.

Рымша Е.В.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПОКРЫТИЯ КАТЕТЕРОВ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

Резюме. *Проведено исследование действия антимикробного покрытия катетеров на структуру внутренних органов исследуемых животных. Выявлено, что на 3 сутки имплантации контрольных (стерильных катетеров) у животных наблюдали воспалительные проявления в почках, мочеточниках, мочевом пузыре. При постановке, катетеров с антисептической композицией (декаметоксин-0,5, гидроперит-3,0, поливинилбутираль-4,0, спирт этиловый-до 100 мл) воспалительные изменения в указанных органах не наблюдали.*

Ключевые слова: *антисептическое покрытие, катетеры, гистологическая структура, воспалительные изменения.*

Rymsha O.V.

THE INFLUENCE ANTIMICROBIAL COATING OF CATETERS ON ANIMALS

Summary. *The study of the effect of antimicrobial coatings on catheters of structure the internal organs investigated animals. It was revealed that on the 3rd day of implantation of control (sterile catheters) in animals observed inflammatory manifestations in the kidney, ureter, bladder. When setting catheters antiseptic composition (decamethoxin-0.5 gidroperit-3,0, 4,0-polyvinylbutyral, ethanol 100 ml) inflammatory changes in these organs were not observed.*

Key words: *antiseptic coating, catheters, histological structure, inflammatory changes.*

Рецензент- д.мед.н., професор Палій Г.К.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Римша Олена Вікторівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; rymsha_av@ukr.net

© Постовітенко К.П.

УДК: 616.153.478.6:577.164.1:599.323.4:591.436

Постовітенко К.П.

Вінницький національный медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ B_2, B_6, B_9, B_{12} НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ГІПОВІТАМІНОЗНО-МЕТІОНІНОВОЮ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

Резюме. *В статті наведені результати експериментальних досліджень, проведених на 59 нелінійних білих щурах-самцях, на яких створена модель гіповітамінозно-метіонінової гіпергомоцистеїнемії (ГМ ГГЦ) шляхом утримання на дієті, що позбавлена вітамінів B_6, B_9, B_{12}, але збагачена L-метиіоніном. У тварин виявлено значну гомоцистеїнемію та активацію процесів оксидативного стресу в печінці - підвищення активності НАДФН-оксидази та вмісту малонового діальдегіду, кетогруп білків та гідропероксидів ліпідів. Щурів лікували повноцінною дієтою та вітамінними комплесами I та II, що містили 5-кратні (у порівнянні з фізіологічними) або 15-кратні дози вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}. Виявлено, що лише вітамінний комплекс II повністю нормалізував рівень ГЦ у плазмі крові та всі показники оксидативного стресу в печінці, спровоковані ГМ ГГЦ.*

Ключові слова: *гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, комплекс вітамінів.*

Вступ

З літературних джерел відомо, що основною рушійною силою пошкодження печінки гепатотоксинами та рядом інших факторів є оксидативний стрес [Хабзей та ін., 2014; Губський, 2015]. З іншого боку відомо, що основними чинниками патогенетичної дії гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) є гіпометилування, оксидативний стрес та гомистеїнування білків [Пентюк та ін., 2003; Луцюк та ін., 2013; Jakubowski, 2011; Baggott, Tamura, 2015]. Виявлено, що ГГЦ є розповсюдженим в Україні явищем [Андрушко, 2008], з нею асоційовані велика кількість хвороб та станів, перш за все - серцево-судинна патологія [Заічко та ін., 2012; van Wijngaarden et al., 2013;

Ramin Ansari et al, 2014; Chakrabarti et al., 2015; Lai, Kan, 2015]. Є поодинокі дослідження, результати яких свідчать про можливий зв'язок ГГЦ з захворюваннями печінки [Пентюк, 2010; Власенко, 2013; Leach et al., 2014]. Тому актуальною проблемою є розробка гіпогомоцистеїнемічних заходів (оптимізація способу життя тощо) та інших методів корекції ГГЦ [Пентюк та ін., 2007; Заічко та ін., 2012].

До гіпогомоцистеїнемічних засобів відносяться холін, бетаїн, S-аденозилметіонін та інші речовини, а також вітаміни B_6, B_9, B_{12} - останні беруть безпосередню участь у елімінації гомоцистеїну (ГЦ) і часто використовуються для зниження рівня ГЦ в експерименті та в клінічних умовах [Пентюк та ін., 2007]. Так, піридоксальфосфатзалежними є ферменти транссульфування ГЦ - цистатіонін-β-синтаза (КФ 4.2.1.22), цистатіонін-γ-ліаза (КФ 4.4.1.1) та (разом з фолатом) процес взаємного перетворення серину та гліцину з утворенням одновуглецевого фрагменту. Фолат та кобаламін необхідні для перетворення ГЦ в метіонін (фермент метіонінсинтетаза, КФ 2.1.1.13). Але в обміні ГЦ приймає участь також вітамін B_2, на що звертають меншу увагу. Роль вітаміну B_2 полягає в перетворенні за участі ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (КФ 1.7.99.5) метилентетрагідрофолату в метилтетрагідрофолат - речовину, необхідну для перетворення ГЦ в метіонін [Пентюк та ін., 2003]. Тому до складу лікувального комплексу вітамінів крім піридоксину, фолату та кобаламіну доцільно включити також рибофлавін.

В експериментальній практиці використовують ряд моделей ГГЦ, з яких найбільш природньою та наближеною до умов життя є гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ (ГМ ГГЦ). Остання створюється комбінованою дією високого вмісту в дієті метіоніну на фоні гіповітамінозу вітамінів B_6, B_9, B_{12} [Чехун та ін., 2004]. При аналізі даних літератури не було знайдено робіт, спеціально присвячених вивченню впливу ГМ ГГЦ на оксидативний стрес в печінці та розробку способу корекції цьог впливу.

Мета роботи - вивчити вплив різних доз комплексу вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} на рівень ГЦ у плазмі крові та показники оксидативного стресу в печінці щурів за ГМ ГГЦ.

Матеріали та методи

Дослідження проведено згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Досліди проведені на 59 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою біля 200 г. Тварин знежилювали методом декапітації під загальним наркозом. У процесі експерименту визначали загальний стан тварин, кількість вжитого (залишкового) корму та води, масу тіла тварин оцінювали через кожні 5 діб. Протягом дослідів у всіх тварин візуально реєстрували звичайний вигляд та поведінка, фізіологічні показники приросту маси тіла та маси печінки.

Тварини отримували стандартну повноцінну за всіма незамінними харчовими факторами крохмально-казеїнову дієту (основна дієта, ОД), що включає відмиті від вітамінів крохмаль і казеїн, в також жир (суміш рівних кількостей рафінованої олії та лярду), суміш мінеральних солей та вітаміни згідно рекомендацій [Экспериментальная витаминология, 1979; Западнюк и др., 1983]. Контрольні тварини отримували ОД. Частина піддослідних тварин отримувала ОД, збагачену метіоніном (ОД-+мет; метіонін - єдине джерело ГЦ в організмі), або ОД, збагачену метіоніном та позбавлену трьох вітамінів - B_6, B_9, B_{12} (ОД+мет-віт). Склад використаних дієт наведено в таблиці 1.

Модель ГМ ГГЦ викликали згідно методики [Чехун та ін., 2004] шляхом утримання щурів на дієті (ОД+мет-віт) протягом 15 днів, що забезпечувало підвищення рівня ГЦ у плазмі крові у 10-13 разів. У цьому експерименті до складу дієти включали 1% фталазолу ("Фталазол-КМП", ВАТ "Київмедпрепарат") за рахунок зниження на 1% кількості крохмалю - для гальмування синтезу кишечною мікрофлорою вітамінів B_6, B_9, B_{12}. У попередніх дослідженнях нами було показано, що фталазол (речовина, що не всмоктується) не впливає на рівні ГЦ та вітамінний статус отранізму [Постовітенко, 2006] і тому групу тварин з контролем фталазолу ми в цьому дослідженні не використовували. Вітамінний склад дієт наведено в таблиці 2.

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп, їх характеристика та схема організації експерименту наведені в таблиці 3. Як видно з таблиці 3, особливістю проведеного експеримеиту є те, що щури 4, 5 та 6 груп

Таблиця 1. Склад використаних дієт в г% - ОД (основна дієта), ОД+мет (ОД, збагачена метіоніном), ОД+мет-віт (ОД, збагачена метіоніном та позбавлена вітамінів B_6, B_9 та B_{12}.

№№	Інгредієнти	Види дієт		
		ОД	ОД+мет	ОД+мет-віт
1	Крохмаль картопляний	до 100	до 100	до 100
2	Казеїн кислотний	18,0	17,0	17,0
3	Жир, збагачений жиророзчинними вітамінами	10,0	10,0	10,0
4	Целюлоза	2,0	2,0	2,0
5	Суміш мінеральних солей	3,5	3,5	3,5
6	Суміш водорозчинних вітамінів з глюкозою	0,5	0,5	-
7	L-Метіонін	0	1,0	1,0
8	Суміш водорозчинних вітамінів з глюкозою без вітамінів B_6, B_9, B_{12}	-	-	0,5
9	Фталазол	-	-	1,0

Таблиця 2. Склад вітамінної суміші (в мг на 1 кг сухого корму), добове забезпечення вітамінами одного щура вагою 200 г* та склад лікувальнх вітамінних комплексів I та II**.

№-№ пп	Назва вітамінів	Вміст в 1 кг сухого корму	Добова доза вітімінів на одного щура вагою 200 г*	Комплекс вітамінів I (x5)	Комплекс вітамінів II (x15)
1	піридоксин (B_6)	1000 мкг	20 мкг	100 мкг	300 мкг
2	фолієва кислота (B_9)	200 мкг	4 мкг	20 мкг	60 мкг
3	кобаламін ($B1_{2)}$	30 мкг	0,6 мкг	3 мкг	9 мкг
4	рибофлавін (B_2)	5000 мкг	100 мкг	500 мкг	1500 мкг
5	тіамін (B_1)	4000 мкг	20 мкг	-	-
6	пантотенат	15 мг	300 мкг	-	-
7	нікотинат	15 мг	300 мкг	-	-
8	біотин (B_8)	200 мкг	4 мкг	-	-
9	холін	50 мг	1 мг	-	-
10	токоферол	150 мг	3 мг	-	-
11	вітамін K (філохінон)	2000 мкг	40 мкг	-	-
12	ретинол	1000 мкг	20 мкг	-	-
13	кальциферол	30 мкг	0.6 мкг	-	-

Примітки: * - за вживання твариною ~20 г сухого корму на добу; ** - комплекс I, котрий містить п'ятиразові фізіологічні дози вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} (x5), комплекс II - п'ятнадцятиразові (x15).

Таблиця 3. Схема організації експерименту - дні застосування дієт та дні лікування ГГЦ комплексами вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}.

№№ груп	Кількість тварин	Види дієт, дні їх застосування	Дні введення комплексу вітамінів I та II	День закінчення експерименту (З), кількість тварин	
				16	26
1	10 (5+5)	ОД (інтактний контроль) (1-15)		З (5)	З (5)
2	10	ОД+мет (контроль метіоніну) (1-25)			З (10)
3	10	ОД+мет-віт (контроль ГГЦ) 1-15		З (10)	
4	10	ОД+мет-віт (1-15). ОД+мет (16-25)			З (10)
5	9	ОД+мет-віт (1-15) ОД+мет (16-25)	x5 (16-25)		З (9)
6	10	ОД+мет-віт (1-15) ОД+мет (16-25)	x15 (16-25)		З (10)

Примітка: тут і в подальшому: "x5" або "x15" - щоденне введення через рот суміші вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} у дозах, що перевищують фізіологічну потребу в 5 або 15 разів.

з 16 дня і до кінця експерименту отримували повноцінну по всім вітамінам дієту, але збагачену метіоніном. Тобто протягом 16-25 днів продовжував діяти один з двох гіпергомоцистеїнемічних факторів - підвищений рівень метіоніну в дієті.

Проведено тестування забезпечення організму вітамінами B_6, B_9, B_{12}, яке показало розвиток на 15 день експерименту помірного гіповітамінозу всіх трьох вітамінів, як описано раніше [Постовітенко, 2006].

Печінку перфузували 1,15% (холодним) розчином калію хлориду, після чого гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі калію хлориду (1,15%) у співвідношенні 1:3. Гомогенати центрифугували протягом 30 хв при 600 g. Аліквоти постядерного супернатанту відбирали в мікропробірки і до проведення досліджень зберігали при -20°С. Загальний білок в гомогенатах печінки визначали уніфікованим біуретовим методом [Меньшиков, 1987], Вміст ГЦ у плазмі крові визначався за допомогою імуноферментативного методу з використанням набору фірми "Axis-Shield (UK)" на імуноферментному аналізаторі "Santinaile". Активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) визначали за поглинанням NADPH при 340 нм. Малоновий діальдегід (МДА) визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти [Орехович, 1977], гідроперекиси (ГП) за методикою Гаврилова та Мишкорудной [1983], карбонільні групи білків (КГБ) реакцією з фенілгідразином [Refsgaard, 2000].

Водні розчини вітамінних комплексів I та II готували таким чином, щоб у 1 мл дистильованиї води містилися кількості вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}, що у 5 та 15 разів перевищують фізіологічні (див. табл. 2). Кристалічні форми всіх вітамінів були надані нам Державною установою інститут фармакології та токсикології НАМН України (ДУ ІФТ НАМН України) згідно договору про науково-технічну співпрацю між ВНМУ ім.М.І.Пирогова та ДУ ІФТ НАМН України. Вказані комплекси вводили внутрішньошлунково через рот щурам груп 5 та 6 за допомогою зонду по 1 мл на 200 г маси тіла, вранці до годування тварин, 1 раз на день із 16 по 25 день досліду (табл. 3). Контрольні тварини отримували в указаний спосіб дистильовану воду.

Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики [Гублер, 1978] з вираховуванням M±m та p. Різницю показників між групами вважали достовірною за $p<0,05$.

Результати. Обговорення

Результати досліджень представлені в таблиці 4. Дані, наведені в таблиці 4 свідчать, що годування тварин (група 2) метіоніновою (ОД+мет) дієтою протягом 25 діб призвело до двохразового підвищення рівня загального ГЦ у плазмі крові. Особливо різко, в 9,1 рази, підвищився рівень ГЦ у тварин (група 3) з ГМ ГГЦ, що отримували протягом 15 діб дієту (ОД+мет-віт). Цей показник був дещо нижчим, ніж отриманий за оригінальною [Чехун та ін., 2004] методикою (збільшення в 10-13 разів). Харчування тварнин групи 4 з 16 по 25 дні експерименту повноцінною за всіма вітамінами дієтою, але збагаченою метіоніном, призвело до значного (приблизно у 3 рази) зниження рівня ГЦ у крові (у порівнянні з тваринами з ГМ ГГЦ), але вміст ГЦ виявився значно вищим, ніж у тварин групи 2 (контроль метіоніну). Лікування тварин з ГМ ГГЦ (група 5, 6) шляхом введення

Таблиця 4. Вплив різних доз комплексу вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} на рівень гомоцистеїну в плазмі крові та показники оксидативного стресу в гомогенатах печінки щурів з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією (ГМ ГГЦ) (M±m, p).

№№ груп	Характеристика груп	Показники				
		Рівень ГЦ мкМ /л	Активність НАДФН-оксидази нмоль/хв на 1 г білка	МДА, мкМ/л	КГ, мкг/100 мг білка	ГП, мкМ/л
1	інтактний контроль*	7,60±0,88	1,15±0,14	0,81±0,07	5,32±0,56	9,31±0,85
2	контроль метіоніну	15,4±1,32 P_1<0,05	2,20±0,3 P_1<0,05	1,19±0,08 P_1<0,05	7,85±0,62 P_1<0,05	14,4±1,67 P_1<0,05
3	контроль ГГЦ	68,5±7,12 P_1<0,05	3,43±0,37 P_1<0,05	2.28±0,28 P_1<0,05	9,83±0,85 P_1<0,05	15,1±1,09 P_1 0,05
4	Лікування ГГЦ дієтою (ОД+мет)	22,3±2,17 P_1<0,05	2,87±0,22 P_1<0,05	1,87±0,16 P_1<0,05	8,87±0,72 P_1< 0,05	13,8±1,02 P_1<0,05
5	лікування ГГЦ вітамінним комплексом I (х5) на фоні дієтми (ОД+мет)	11,4±1,0 P_1<0,05	1,79±0,19 P_1>0,05	1,21±0,18; P_1<0,05	7,34±0,71 P_1<0,05	11,7±1,68 P_1>0,05
6	лікування ГГЦ вітамінним комплексом II (х15) на фоні дієти (ОД+мет)	7,0±0,78 P_1>0,05 P_5<0,05	1,13±0,16 P_1>0,05 P_5<0,05	0,88±0,078 P_1>0,05 P_5<0,05	5,60±0,73 P_1>0,05 P_5<0,05	9,78±0,98 P_1>0,05 P_5<0,05

Примітки: * - оскільки біохімічні показники 5 інтактних тварин на 16 день та 5 інтакних тварин на 26 день експерименту були близькими між собою, в цій таблиці наведені об'єднані дані 10 інтактних тварин.

вітамінних комплексів I та II протягом 16-25 діб привело до суттєвого, статистично достовірного зниження (але не нормалізації) концентрації ГЦ комплексом I та до повної нормалізації - комплексом II. Таким чином, обидва коплекси вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} володіють значною гіпогомоцистеїнемічною дією, але ця дія є дозозалежною і проявляється сильніше при збільшені дози вказаних вітамінів.

Результати визначення показників оксидативного стресу в печінці щурів показали їх практично повну залежність від рівня ГЦ в плазмі крові: на фоні як метіонінової ГГЦ, так і ГМ ГГЦ всі досліджувані показники оксидатавного стресу продемонстрували зростання, особливо за ГМ ГГЦ. Перехід тварин групи 4 на дієту з нормальним вмістом всіх вітамінів, але збагаченої метіоніном, хоч суттєво зменшив рівень ГЦ у плазмі крові, але не нормалізував жоден з 4 показників оксидативного стресу. Так, активність НАДФН-окидази та рівень МДА в печінці виявилися у цих тварин вищими більш як удвічі порівняно з інтактним контролем. Ці дані свідчать про те, що у тварин 4 групи ГМ ГГЦ залишає в організмі зміни, що не нормалізуються протягом 10 діб дієтою з вмістом фізіологічних доз вітамінів B_6, B_9 та B_{12}. Лікування тварин з ГМ ГГЦ з 16 по 25 день досліду вітамінним комплексом I знизило до нормального рівня активність НАДФН-окидази та вміст гідропероксидів, але не нормалізувало інші показники - концентрацію малонового диальдегіду та кетогрупи білків. Застосування в ці ж терміни вітамінного комплексу II, що містив збільшені в 15 разів дози вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}, нормалізувало всі показники оксидативного стресу (табл. 4).

Отримані нами результати експериментальних досліджень відповідають даним, опублкованим в закордонній та вітчизняній літературі і частково наведеним вище даним щодо гіпогомоцистеїнемічної здатності високих доз вітамінів, котрі беруть участь у метаболізмі ГЦ. Так, у роботах співробітників ВНМУ ім. М.І.Пирогова показана висока гіпогомоцистеїнемічна, антиоксидантна активність препарату ВМК (вітамінно-мікроелементного комплексу), що складається з високих доз вітамінів В6, В9, В12 та мікроелементів цинку, хрому та ванадію [Артемчук, 2008] та його здатність нормалізувати порушений за ГГЦ гемостаз [Заічко, Артемчук, 2010]. У клінічних дослідженнях високі дози фолієвої кислоти - 6 мг/добу протягом 8 тижнів - забезпечує зниження рівня загального ГЦ в плазмі крові та активності оксидативного стресу, що супроводжується покращенням функції ендотелію плечової артерії у діалізних хворих [Постовітенко, 2006].

Вважаємо, що результати нащих досліджень свідчать про доцільність застосування описаних вище комплексів вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12} за ГГЦ, особливо викликаної надходженням в організм високих доз харчового метіоніну.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На моделі гіповітамінозно-метіонінової гіпергомоцистеїнемії (ГМ ГГЦ) отримано значну гомоцистеїнемію та активацію процесів оксидативного стресу в печінці піддослідних щурів: підвищення активності НАДФН-оксидази та вмісту малонового діальдегіду, кетогруп білків та гідропероксидів ліпідів.

2. Дієта, що містить фізіологічні дози всіх вітамінів, не здатна протягом 10 діб її застосування нормалізувати рівень ГЦ у плазмі крові та біохімічні показники оксидативного стресу в печінці піддослідних щурів, ініційованих ГМ ГГЦ.

3. Введення тваринам через рот вітамінного комплексу I, що містить 5-кратні (у порівнянні з фізіологічними) дози вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}, лише частково, а введення вітамінного комплексу II (містить 15-кратні

дози вказаних вітамінів) повністю нормалізувало протягом 10 діб як рівень ГЦ в плазмі крові, так і всі показники оксидативного стресу, викликаних ГМ ГГЦ у печінці щурів.

Перспективи подальших розробок полягають у доцільності подальшого вивчення впливу запропонованих вітамінних комплексів I та II на інші види гіпергомоцистеїнемії та визначенні вкладу кожного з вітамінів, що входять до складу цих комплексів у гіпогомоцистеїнемічну та антиокстидантну дію.

Список літератури

Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості / І.І.Андрушко //Укр. кардіол. журнал.- 2008.- №5.- С.89-95.

Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... к. мед. н. : спец. 14.03.05 "Фармакологія" /М.А-.Артемчук.- Київ, 2008.- 20с.

Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете /А.В.Власенко //Новости медицины и фармации.- 2013.- №1.- С.3-7.

Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперикисей липидов в плазме крови / В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная / /Лаб. дело.- 1983.- №3.- С.33-35.

Гіпергомоцистеїнемія: медико-соціальні та фармацевтичні аспекти /Н.В.аічко, М.Б.Луцюк, Г.С.Григор'єва [та ін.] //Фармацевт. кур'єр.- 2012.- №9.- С.30-35.

Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов /Е.В.Гублер.- Л.: Медицина, 1978.- 296с.

Губский Ю.И. Смерть клетки, свободные радикал некроз, апоптоз /Ю.И.Губський.- Киев - Винница, 2015.- 360с.

Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії потенційних лікарських засобів /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, М.А.Артемчук [та ін.].- К.: ДФЦ МОЗ України, 2007.- 30с.

Заічко Н.В. Вплив вітамінно-мікроелементного комплексу та бетаїну на стан системи гемостазу в щурів з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією /Н.В.Заічко, М.А.Артемчук //Мед. хімія.- 2010.- Т.12, №4.- С.72-78.

Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте /М.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария [и др.].- К.: Вища школа, 1983.- 246с.

Меньшиков В.В. Справочник. Лабораторные методы исследования / В.В.Меньшиков.- М.: Медицина, 1987.- 365с.

Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] //Укр. біохім. журнал.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.

Орехович В.Н. Современные методы в биохимии /Орехович В.Н.- М.: Медицина, 1977.- С.66-68.

Пентюк Н.О. Активація печінкового фіброгенезу за умов високожирової дієти у щурів. Роль гіпергомоцистеїнемії та вазоактивних медіаторів / Н.О.Пентюк //Вісник проблем біол. та мед.- 2010.- №1.- С.164-169.

Постовітенко К.П. Гіпергомоцистеїнемія у хворих з хронічною нирковою недостатністю: зв'язок з ураженням серцево-судинної системи, вітамінним статусом та дисліпідемією (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... к. мед. н. : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / К.П.Постовітенко.- Київ, 2006.- 19с.

Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування /М.Б.Луцюк, Н.В.Заічко, Г.С.Григор'єва [та ін.] //Рациональная фармакотерапия.- 2013.- №4 (29).- С.55-60.

Неалкогольний стеатогепатит. Уніфікований клін. протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги /М.К.Хабзей, О.М.Ліщишина, Н.В.Харченко [та ін.]. Затв. Наказом МОЗ України від 06 листопада 2014 р.-№826.

Експериментальна модель гіпергомоцистеїнемії /В.Ф.Чехун, М.Б.Луцюк, О.О.Пентюк [та ін.]. Декл. патент на винахід. Україна. 2004. UA 66134 A.

Экспериментальная витаминология: Справочное рук-во /под ред. Ю.М.-Островского.- Минск: Наука и техника, 1979.- 552с.

Baggott J.E. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis / J.E.Baggott, T.Tamura //Nutrients.- 2015.- Vol.7, №2.- P.108-118.

Metabolic risk factors of sporadic Alzheimer's disease: implications in the pathology, pathogenesis and treatment /S.Chakrabarti, V.K.Khemka, A.Banerjee [et al.] / /Aging Dis.- 2015.- Vol.6, №4.- P.282-299.

Jakubowski H. Quality control in tRNA charging - editing of homocysteine / H.Jakubowski //Acta Biochim. Pol.- 2011.- Vol.58, №2.- P.149-163.

Lai W.K. Homocysteine-induced endothelial dysfunction /W.K.Lai, M.Y.Kan //Ann. Nutr. Metab.- 2015.- Vol.67, №1.- P.1-12.

Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis /N.V.Leach, E.Dronca, S.C.Vesa [et al.] //Eur. J. Intern. Med.- 2014.- Vol.25, №8.- P.762-767.

Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review /R.Ansari, A.Mahta, E.Mallack [et al.] //J. Clin. Neurol.- 2014.- Vol.10, №4.- P.281-288.

Refsgaard H.H.F. Modification of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products /H.H.F.Refsgaard, L.Tsai, E.R.Stadtman //Biochemistry.- 2000.- Vol. 97, №2.- P.611-616.

Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses /J.P.van Wijngaarden, E.L.Doets, A.Szczecinska [et al.] //J. Nutr. Metab.- 2013.- Vol.10, №3.- P.832-841.

Постовитенко Е.П.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ B_2, B_6, B_9, B_{12} НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПЕЧЕНИ КРЫС С ГИПОВИТАМИНОЗНО-МЕТИОНИНОВОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Резюме. *В статье приведены результаты экспериментальных исследований, проведенных на 59 нелинейных белых крысах-самцах, на которых создана модель гиповитаминозно-метиониновой гипергомоцистеинемии (ГМ ГГЦ) путем содержания на диете, лишенной витаминов B_6, B_9, B_{12}, но обогащенной L-метиионином. У животных обнаружена значительная гомоцистеинемия и активация процессов оксидативного стресса в печени - повышение активности НАДФН-оксидазы и содержания малонового диальдегида, кетогрупп белков и гидропероксидов липидов. Крыс лечили полноценной диетой и витаминными комплесами I и II, содержащими 5-кратные (по сравнению с физиологическими) или 15-кратные дозы витаминов B_2, B_6, B_9, B_{12}. Выявлено, что только витаминный комплекс II полностью нормализовал уровень ГЦ в плазме крови и все показатели оксидативного стресса в печени, спровоцированные ГМ ГГЦ.*

Ключевые слова: *гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, комплекс витаминов.*

Postovitenko K.P.

EFFECT OF VARIOUS DOSES OF COMPLEX OF VITAMINS B_2, B_6, B_9, B_{12}, ON BIOCHEMICAL VALUES OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF RATS WITH HYPOVITAMINOSIS-METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Summary. *The article presents results of experimental studies conducted in 59 nonlinear white male rats, which are a model with hypovitaminosis-methionine hyperhomocysteinemia (HM HHC), by keeping a diet without vitamins B_6, B_9, B_{12},, but enriched with L-methionine. Animals have significantl homocysteinemia and activation of oxidative stress in the liver - increased activity of NADPH-oxidase and level of malondialdehyde, keto group of proteins and lipid hydroperoxides. Rats were treated with a complete diet and vitamin complexes I and II, containing 5 (compared with physiological) or 15 multiple doses of vitamins B_2, B_6, B_9, B_{12},. It was found out that only vitamin complex II completely normalized HC level in blood plasma and all indicators of oxidative stress in the liver, provoked by HM HHC.*

Key words: *hyperhomocysteinemia, oxidative stress, vitamin complex.*

Рецензент: д.м.н., професор Луцюк М.Б

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Постовітенко Катерина Павлівна - к.мед.н., доцент кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 066 651-09-52; zayazdoc@yahoo.com

© Стахурська І.О.

УДК: 611.126-091.8-02:616-099:546.33'173]-092.9

Стахурська І.О.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" кафедра медичної біоетики та деонтології (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КАМЕР СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРИТОМ НАТРІЮ

Резюме. *Досліджені серця 64 білих безпородних статевозрілих щурів, які були розділені на 4 групи. Виявлені статеві особливості масометричних, просторових та об'ємних характеристик камер серця в контрольних та в експериментальних групах тварин. Стабільність органного структурного гомеостазу відображали морфологічні параметри контрольних тварин. Встановлено, що масометричні та планіметричні показники лівого та правого шлуночків серця при токсичному ураженні тварин зазнавали змін не в однаковій мірі. Так, масометричні показники як лівого, так і правого шлуночків серця щурів-самців збільшувались інтенсивніше порівняно з аналогічними показниками щурів-самок. Виявлено більш істотне збільшення площі правого шлуночка у тварин-самців, яким вводили нітрит натрію у порівнянні з аналогічною групою тварин-самок. Спостерігали зменшення резервних об'ємів камер серця, які проявлялися більшою мірою у лівому шлуночку і у тварин самців.*

Ключові слова: *морфометрія, серце, різна стать, нітрит натрію.*

Вступ

За даними ВООЗ захворювання серцево-судинної системи протягом останніх десятиліть займають перше місце в структурі причин смертності населення в Європі, в тому числі і в Україні. Останнім часом в європейських країнах питома вага смертності від захворювань системи кровообігу склала близько 50%, у той час як в Україні - 63% [Жуковський, 2004; Мохаммед, 2013]. Вагому ланку в генезисі цих захворювань займають екологічні фактори, зокрема малі дози ксенобіотиків, які порушують гомеостаз і призводять до патологічних станів [Жуковський, 2004].

Через тенденцію до збільшення різниці між чоловіками і жінками за тривалістю життя проблема статевих відмінностей набуває актуальності [Хара, Бандрівська, 2011]. Попри різнобічність досліджень серцевого м'язу, анатомія серця, ураженого натрієм нітритом, у статевому аспекті є не до кінця дослідженою. З'ясовано, що зміни морфологічних показників, що призводять до розвитку патології серця жінок, відрізняються від чоловіків [Гуменна, Погоріла, 2014; Шумаков та ін., 2001]. Вивчення морфометричних та планіметричних особливостей серця, ураженого токсикантом, і порівняння у статевому аспекті дає теоретичне підґрунтя для подальшого практичного застосування цих знань з метою оцінки та діагностики стану серцево-судинної системи.

Метою даної роботи було дослідити морфометричні та просторові параметри ураженого серця тварин різної статі та порівняти з такими у нормі.

Матеріали та методи

Досліджені серця 68 білих безпородних статевозрілих здорових щурів вагою 185,0-200,0 г, які були розділені на 4 групи: 1 група нараховувала 18 контрольних щурів-самок, 2 - складала 16 контрольних тварин-самців, 3 група нараховувала 18 щурів-самок, котрим вводили нітрит натрію, 4 - складала 16 тварин-самців, котрим вводили нітрит натрію. Інтоксикацію викликали внутрішньошлунковим введенням нітриту натрію щоденно в дозі 5 мг/кг маси тіла протягом 21 дня [Акоева и др., 2012]. Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами у відповідності з положенням "Європейської конвенції про за-

хист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [Денисенко та ін., 2009].

Серце вивчали за методикою Г.Г.Автанділова у модифікації І.К.Єсипової зі співавторами [Автандилов, 2002; Гнатюк, Пришляк, 2002]. Окремо зважували частини серця, застосовували планіметрію ендокардіальних поверхонь камер серця, визначали приносний, виносний та резервний об'єми шлуночків. При вивченні кількісних величин серця визначали: чисту масу м'яза серця (ЧМС), абсолютну масу правого (МПШ) і лівого (МЛШ) шлуночків, шлуночковий індекс (ШІ), масу правого (МПП) та лівого (МЛП) передсердь, індекс передсердь (ІПр), відсоток мас шлуночків (% ЛШ,% ПШ) та передсердь (% ЛП,% ПП), площу ендокардіальної поверхні стінки лівого (ПСЛШ) і правого (ПСПШ) шлуночків і передсердь (ПСЛП, ПСПП), планіметричний індекс (ПІ), планіметричний індекс передсердь (ПІПр).

При вимірюванні об'ємів порожнин серця визначали об'єми притоку (ОПЛШ, ОППШ), відтоку (ОВЛШ, ОВПШ) і резервні (ОРЛШ, ОРПШ) лівого та правого шлуночків. Результати дослідження піддавали математичній обробці з визначенням критерію Уітні-Манна.

Результати. Обговорення

Отримані масометричні, планіметричні та об'ємні кардіопараметри дещо відносні, але строге дотримання правил та рекомендацій морфометричних досліджень створює достатньо високу інформативність та достовірність отриманих результатів, що дозволяє застосовувати їх в якості кількісних морфологічних порівняльних показників [Автандилов, 2002].

Серцевий м'яз вивчали методом окремого зважування. Встановлено різницю між показниками щурів-самок і щурів-самців в умовах довготривалого введення нітриту натрію (табл. 1).

Чиста маса серця у щурів-самок в умовах патології порівняно з контрольними тваринами достовірно ($p<0,05$) збільшилась на 17,19%, тобто з (1045,2±5,0) мг до (1262,2±5,3) мг. У щурів-самців цей морфометричний показник достовірно збільшився на 24,16%, тобто з (1096,4±5,3) мг до (1445,95±4,2) мг ($p<0,05$).

Показник абсолютної маси лівого шлуночка у тварин-самців збільшився з (717,8±5,0) мг до (998,1±40) мг, тобто на 28,08%. У щурів-самок абсолютна маса лівого шлуночка збільшилася з (685,20±4,7) мг до (849,5±5,1) мг. Збільшення склало 19,43%. Масометричні показники лівого шлуночка щурів-самців та щурів-самок достовірно ($p<0,05$) між собою відрізняються. У щурів-самок в експериментальних умовах достовірно ($p<0,05$) зросла абсолютна маса правого шлуночка з (279,8±2,9) мг до (325,2±2,1) мг, тобто на 13,96%. У щурів-самців цей морфометричний показник збільшився з (295,2±2,2) мг до (351,7±3,4) мг, тобто на 16,06%.

Проведеним аналізом вказаних масометричних даних лівого та правого шлуночка серця токсично уражених тварин обох груп виявлені неоднакові зміни. Так, масометричні показники як лівого, так і правого шлуночків серця щурів-самців збільшувались інтенсивніше, порівняно з подібними показниками щурів-самок. Встановлено переважання збільшення маси лівого шлуночка порівняно з правим. Встановлена статистично достовірна різниця ($p<0,05$) між абсолютними масами лівого шлуночка щурів-самок та щурів-самців, а також різниця ($p<0,05$) між абсолютними масами правого шлуночка вказаних тварин.

Виявлено зміни маси також і передсердь, хоч у менший мірі порівняно з масометричними показниками шлуночків. У 3 та 4 групах тварин, уражених нітритом натрію, показник маси лівого передсердя зріс з (34,85±0,60) до (39,1±0,80) мг та з (36,4±0,90) до (42,95±0,70) мг відповідно. Різниця між величинами маси лівого передсердя складала 10,87% у щурів-самок, а у щурів-самців -15,25%. За патологічних умов в експерименті змінювалася маса правого передсердя, яка досягала (48,40±0,85) мг у щурів-самок, перевищуючи контрольний показник на 6,20%, що складав (45,40±0,80) мг. В умовах токсичного впливу на організм нітриту натрію спостерігали зростання маси правого передсердя на 11,28% у щурів протилежної статі. Цей показник у тварин 4 групи змінився з (47,20±0,95) мг до (53,2±0,62) мг.

Відсоток маси лівого шлуночка у білих щурів-самок у процесі експерименту зріс з (65,55±1,3) до (67,30±1,1), тобто на 1,75%. Досліджуване зростання відсотка маси лівого шлуночка при токсичному впливі ксенобіотика на організм тварини-самця з (65,46±1,2) до (69,03±1,2) склало 3,57%.

В умовах експерименту відсотки мас правого шлуночка ставали меншими: у тварин-самок цей показник зменшився з (26,77±0,60) до (25,76±0,65)%, тобто на 1,01%. У дослідних білих щурів-самців в умовах токсичного ураження цей морфометричний показник зменшився з (26,92±0,40) до (24,32±0,53)%, тобто на 2,60%.

Спостерігалися зміни відсотків мас як лівого, так і правого передсердь при дії на організм щурів нітриту натрію. Ці зміни були дещо меншими порівняно з відсотками мас кожного з шлуночків. Відсоток маси лівого передсердя у дослідних білих щурів-самок зменшився з (3,34±0,02)% до (3,10±0,02)%, тобто на 0,24%, а у щурів-самців - з (3,32±0,03)% до (2,97±0,02)%, тобто на 0,35%. Відсоток маси правого передсердя у дослідних тварин 3 групи зменшився з (4,34±0,05)% до (3,84±0,03)%, тобто на 0,50%. В експериментальних тварин 4 групи відсоток маси правого передсердя знизився з (4,30±0,04)% до (3,68±0,05)%. Виявлене зменшення показника складає 0,62%.

Динаміка змін відсотків мас кожної з камер серця щурів різної статі в умовах токсичного ураження ксенобіотиком свідчить, що їх морфологічна перебудова

Таблиця 1. Масометрична характеристика частин серця дослідних тварин (M±m).

Показник	Групи тварин					
	1 ♀	2 ♂	p1-2	3 ♀	4 ♂	p3-4
ЧМС, мг	1045,25±5,0	1096,6±5,3	<0,05	1262,20±5,3*	1445,95±4,2*	<0,05
МЛШ, мг	685,20±4,7	717,80±5,0	<0,05	849,50±5,1*	998,10±4,0*	<0,05
МПШ, мг	279,8±2,9	295,20±2,2	<0,05	325,20±2,1*	351,70±3,4*	<0,05
МЛП, мг	34,85±0,60	36,40±0,90	<0,05	39,10±0,80*	42,95±0,70*	<0,05
МПП, мг	45,40±0,80	47,20±0,95	<0,05	48,40±0,85*	53,20±0,62*	<0,05
Ш І	0,408±0,002	0,411±0,003	<0,05	0,383±0,003*	0,352±0,003*	<0,05
І Пр	0,768±0,002	0,771±0,004	<0,05	0,808±0,004*	0,807±0,004*	<0,05
% ЛШ	65,55±1,3	65,46±1,2	<0,05	67,30±1,1*	69,03±1,2*	<0,05
% ПШ	26,77±0,60	26,92±0,40	<0,05	25,76±0,65*	24,32±0,53*	<0,05
% ЛП	3,34±0,02	3,32±0,03	<0,05	3,10±0,02*	2,97±0,02*	<0,05
% ПП	4,34±0,05	4,30±0,04	<0,05	3,84±0,03*	3,68± 0,04*	<0,05

Примітки (тут і надалі): зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольних параметрів (* - p<0,05); p1-2 - різниця між показниками 1 та 2 груп спостережень (p<0,05); p3-4 - різниця між морфометричними параметрами 3 та 4 груп (p<0,05).

Таблиця 2. Просторові характеристики частин серця дослідних тварин (M±m).

Показник	Групи тварин					
	1 ♀	2 ♂	p1-2	3 ♀	4 ♂	p3-4
ПСЛШ, мм^2	145,2±1,5	154,2±1,7	<0,05	197,2±2,2*	249,9±2,5*	<0,05
ПСПШ, мм^2	176,8±1,9	186,3±1,8	<0,01	354,6±3,3*	412,6±4,5*	<0,05
П І	0,821±0,008	0,828±0,009	>0,05	0,555±0,009*	0,521±0,007*	<0,05
ПСЛП, мм^2	45,2±0,6	48,1±0,7	<0,05	50,8±0,8 *	56,7±0,7*	<0,05
ПСПП, мм^2	51,60±1,01	55,4±1,2	<0,05	56,90±1,02*	63,4± 0,3*	<0,05
П І Пр	0,876±0,09	0,868±0,008	>0,05	0,890±0,008*	0,893±0,09*	>0,05
ОПЛШ, мм^3	16,50±0,14	17,90±0,16	<0,05	22,20±0,17*	26,75±0,16*	<0,05
ОВЛШ, мм^3	8,30±0,11	8,80±0,015	<0,05	16,30±0,10*	21,23±0,11*	<0,05
ОРЛШ, мм^3	8,20±0,7	9,10±0,11	<0,05	5,90±0,8*	5,52±0,80*	<0,05
ОППШ, мм^3	24,80±0,22	27,10±0,34	<0,05	40,11± 0,43*	40,90±0,38*	<0,05
ОВПШ, мм^3	8,40±0,12	9,20±0,14	<0,05	27,80±0,18*	34,30±0,16*	<0,05
ОРПШ, мм^3	16,40±0,15	17,90±0,13	<0,05	7,10±0,11*	6,60±0,12*	<0,05

різна і складна: найбільша динаміка росту морфометричних параметрів лівого шлуночка; дещо меншими виявлені зміни масометричних параметрів правого шлуночка; найменші зміни спостерігали у лівому та правому передсердях. Переважали виявлені морфологічні зміни серцевого м'яза камер в умовах хімічного навантаження у білих щурів-самців.

В процесі проведеного дослідження виявлені зміни серцевого індексу. Даний масометричний показник при дії на організм нітриту натрію у дослідних тварин самок зменшився з (0,408±0,002) до (0,383±0,003). Наведені цифрові величини статистично достовірно (p<0,05) відрізнялися між собою. При цьому останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 6,53%. У змодельованих патологічних умовах шлуночковий індекс у білих дослідних щурів-самців знизився з (0,411±0,003) до (0,352±0,003), тобто на 16,76%. Між шлуночковими індексами контрольних білих щурів-самців та дослідних аналогічних тварин існувала статистично достовірна (p<0,05) різниця. Шлуночковий індекс у більшому ступені змінювався у білих щурів-самці. Зниження шлуночкового індексу в умовах змодельованої патології вказувало на те, що при встановленій гіпертрофії частин серця суттєво домінувало зростання маси лівого шлуночка.

Виражені зміни шлуночкового індексу при змодельованих патологічних умовах вказували, що вони призводять до вираженої структурної перебудови шлуночків серця, при якій порушувалися співвідношення між їх масометричними параметрами. Знайдена структурна перебудова камер серця свідчить про зниження адаптаційних резервів ураженого нітритом натрію серцевого м'яза.

Майже аналогічні зміни в змодельованих експериментальних умовах виявилися при дослідженні динаміки масометричних параметрів передсердь. Зростання при цьому індексу передсердь свідчило про істотне порушення співвідношень між масами лівого та правого передсердь. При цьому варто зазначити, що знайдені співвідношення між масометричними параметрами лівого та правого шлуночків серця виявилися більш вираженими порівняно з аналогічними змінами передсердь.

Індекс передсердь у змодельованих патологічних умовах зростав. Так, у 3 групі спостережень він збільшився з (0,768±0,002) до (0,808±0,004), тобто на 4,95%. Наведені цифрові величини статистично достовірно (p<0,05) відрізнялися між собою. У 4 групі експериментальних білих щурів досліджуваний масометричний параметр зріс з (0,77±0,004) до (0,807±0,004), тобто всього на 4,46%.

При визначенні особливостей ремоделювання камер серця дослідних білих щурів під впливом нітриту натрію проводили їх планіметрію, а також обраховували приносні, виносні та резервні об'єми лівого та правого шлуночків. Отримані характеристики частин серця

при дії на організм токсичної речовини представлені в таблиці 2.

У змодельованих патологічних умовах камери серця розширювалися. Площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка щурів-самок зростала з (145,2±1,5) до (197,2±2,2) мм^2, різниця показників склала 26,37%. У щурів-самців досліджувані показники змінювалися аналогічно. Площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка дорівнювала (154,2±1,7) мм^2, а при тривалій дії нітриту натрію вона досягала (249,9±2,5) мм^2 і перевищувала попередній морфометричний параметр на 61,70%.

У досліджуваних патологічних умовах площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка у тварин 3 групи зросла з (176,8±1,9) до (354,6±3,3) мм^2, тобто у 2 рази. У білих щурів-самців досліджуваний кількісний показник правого шлуночка збільшився з (186,3±1,8) до (412,6±4,5) мм2. При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній у 2,2 рази.

Нерівномірне диспропорційне розширення камер лівого та правого шлуночків при тривалій дії на організм нітриту нарію призводило до порушення співвідношень між їхніми просторовими характеристиками. Цей процес відображався динамікою планіметричного індексу. Планіметричний індекс у щурів-самок зменшувався з (0,821±0,08) до (0,555±0,009), тобто на 47,93%. У щурів-самців цей показник зменшувався з (0,828±0,09), до (0,521±0,007), різниця складала 58,93%. В цих умовах експерименту у більшому ступені виявився змінений досліджуваний морфометричний показник щурів-самців.

Площа ендокардіальної поверхні лівого передсердя у тварин самок в умовах інтоксикації зростала з (45,2±0,6) мм2 до (50,8±0,8) мм^2, тобто 11,02%,а у щурів-самців змінювалась з (48,1±0,7) до (56,7±0,7) мм2, а саме - зростала на 15,17%. Площа ендокардіальної поверхні правого передсердя у тварин самок зростала на 9,31%, а у щурів самців - на 12,62%. У змодельованих патологічних умовах планіметричний індекс передсердь дослідних тварин 3 групи збільшився на 1,57%, а у 4-й групі спостережень на 2,80%.

Планіметричні показники лівого та правого передсердь дослідних тварин у досліджуваних патологічних умовах розширювалися, але в меншому ступені, порівняно зі шлуночками серця.

У процесі експерименту виявлені відмінності між об'ємними параметрами шлуночків серця тварин різної статі. Є роботи, що вказують на важливість визначення об'ємів порожнин серця, які мають важливе значення для визначення адаптаційних можливостей органа при різних навантаженнях [Автандилов, 2002].

Цінним інформативним діагностичним та прогностичним критерієм при визначенні об'ємних параметрів є резервні об'єми шлуночків. Деякі автори вважають, що останній є характеристикою залишкового об'єму камери, за рахунок якого лівий та правий шлуночки серця в момент функціонального навантаження можуть викинути додаткову підвищену кількість крові, не чекаючи наступної діастоли. Наведене вказує, що резервним об'ємам шлуночків належить важлива роль у забезпеченні нормального кровообігу і саме вони є важливими показниками резерву гемодинаміки [Allender et al., 2008].

Тривала дія на організм нітриту натрію призводила до істотних змін об'ємних параметрів шлуночків серця експериментальних щурів. У тварин-самок приносний об'єм лівого шлуночка у патологічних умовах зріс із (16,50±0,14) до (22,20±0,17) мм^3, тобто на 25,68%. У щурів протилежної статі даний морфометричний параметр у 4 групі спостережень досягав (26,75±0,16) мм3. Він на 66,92% перевищував аналогічний контрольний показник (17,90±0,16) мм^3. У 4 групі білих щурів-самців зміни даного морфометричного параметра були більш вираженими, порівняно зі спостереженнями 3 групи.

Виносний об'єм лівого шлуночка у 3 групі тварин зріс майже у 2 рази, а у 4-й - у 2,4 рази порівняно з аналогічними контрольними величинами. Істотно знижувався при цьому резервний об'єм шлуночків серця. Так, у контрольних щурів-самок даний морфометричний параметр дорівнював (8,20±0,7) мм^3, а при тривалій дії нітриту натрію - (5,90±0,8) мм3. Досліджуваний морфометричний показник у дослідних тварин 4 групи змінювався у більшому ступені. При цьому він зменшився з (9,10±0,11) до (5,52±0,80) мм^3, тобто на 64,86%.

Під впливом нітриту натрію проходила подібна зміна досліджуваних об'ємних параметрів правого шлуночка. Так, приносний об'єм правого шлуночка в умовах змодельованої патології у щурів-самок зріс з (24,80±0,22) мм^3 до (40,11±0,43) мм^3, а саме на 38,17%. Виносний об'єм правого шлуночка у цих же дослідних тварин під впливом нітриту натрію був змінений у більшому ступені. Так, у контрольних щурів-самок він складав (8,40±0,12) мм^3, а в експериментальних спостереженнях 3 групи - (27,80±0,18) мм^3. Виявлено, що між цими морфометричними параметрами існувала статистично достовірна ($p<0,05$) різниця, і останній показник перевищував попередній у 3,3 рази.

Резервний об'єм правого шлуночка у тварин самок суттєво зменшувався. Так, у контрольній групі досліджуваних тварин він складав (16,40±0,15) мм^3, а у спостереженнях 3 групи - (7,10±0,11) мм3, тобто він зменшився у 2,3 рази. В той же час, слід зазначити, що резервний об'єм лівого шлуночка дослідних тварин 1 групи зменшувався з (8,20±0,12) мм3 до (5,90±0,8) мм^3 у щурів 3 групи. Різниця цих папараметрів складала 38,98%.

У щурів-самців досліджувані об'ємні параметри шлуночків серця змінювалися аналогічно описаним, але дещо у більшому ступені. Так, приносний об'єм лівого шлуночка у цих щурів зріс з (17,90±0,24) до (26,75±0,27) мм3, тобто на 66,92%, а виносний - на

58,55%. Резервний об'єм лівого шлуночка дослідних тварин 4 групи спостережень досягав найменшої величини (5,52±0,12) мм^3 і виявився зменшеним на 64,86% порівняно з аналогічним контрольним показником. В даних експериментальних умовах приносний об'єм правого шлуночка збільшився на 33,74%, а виносний - у 3,7 рази. Резервний об'єм правого шлуночка при цьому досягав (6,60±0,15) мм^3, тобто він виявився зниженим у 2,7 рази порівняно з аналогічною контрольною величиною (17,9±0,24) мм^3. Такі зміни морфологічних параметрів вказують на те, що лівий шлуночок при змодельованій патології знаходився у гірших умовах функціонування порівняно з правим шлуночком.

Результати планіметричних та об'ємних вимірів шлуночків серця вказують на дилятацію камер серця, як наслідок довготривалої дії нітриту натрію на організм білих щурів. При цьому найбільш розширеним виявився правий шлуночок порівняно з лівим. В той же час, останній знаходився в найгірших умовах функціонування, що підтверджувалося найнижчими резервними об'ємами цієї камери серця. Просторові характеристики камер серця дослідних тварин-самців зазнавали більш виражених змін, порівняно зі щурами-самками.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Довготривала інтоксикація нітритом натрію щурів різної статі призводить до виражених змін морфологічних показників камер серця.

2. В умовах інтоксикації виявлено зростання масометричних параметрів в умовах нітритної інтоксикації у наступній послідовності: найбільших змін зазнає абсолютна маса лівого шлуночка, на другому місці - маса правого шлуночка, найменших змін зазнають передсердя. Зміни шлуночкового індексу, індексу передсердь, а також відсотків мас шлуночків та передсердь переважали у щурів-самців.

3. Довготривала дія нітриту натрію на організм тварин призводить до дилятації камер серця. При цьому найбільш розширеним виявився правий шлуночок, порівняно з лівим. В той же час, останній знаходився в найгірших умовах функціонування, що підтверджувалося найнижчими резервними об'ємами цієї камери серця. Просторові характеристики камер серця дослідних тварин-самців зазнавали більш виражених змін, порівняно зі щурами-самками.

4. Знайдена структурна перебудова камер серця свідчить про зниження адаптаційних резервів ураженого нітритом натрію серцевого м'яза. Тривалий вплив на організм дослідних тварин нітриту натрію призводить до змін масометричних та планіметричних та об'ємних показників серцевого м'язу, які домінують у лівому шлуночку і більше виражені у щурів-самців, як наслідок гемічної та тканинної гіпоксії.

Всебічне та детальне вивчення морфометричних, планіметричних, а також об'ємних параметрів серця, дозволить отримати більш ширше уявлення про патоморфогенез кардіотоксичних уражень міокарда, що допоможе при діагностиці, лікуванні та профілактиці даної патології у гендерному аспекті.

Список літератури

Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 2002.- 268с.

Гнатюк М.С. Адаптаційні зміни просторових параметрів камер серця при токсичному ураженні /М.С.Гнатюк, А.М.Пришляк //Вісник наук. досл.- 2002.- №2.- С.123-126.

Денисенко С.В. Біоетичні особливості використання лабораторних тварин в експерименті /С.В.Денисенко, М.В.Денисенко, С.Б.Передера // Вісник Укр. мед. стоматології.- 2009.- Т.9, Вип. 2 (26).- С.39-44.

Динамика диуреза и гистоморфологических изменений почек у белых крыс при хронической интоксикации нитритом натрия /Л.А.Акоева, Л.А.Гиреева, И.Г.Джиоев [и др.] // Журнал анатомии и гистопатол.- 2012.- Т.1, №4.- С.63-65.

Жуковський Я.З. Вплив ксенобіотиків на розвиток гострих форм ішемічної хвороби серця у осіб молодого і зрілого віку: автореф. дис. ... к. мед. н.: 14.01.11 /Я.З.Жуковський.- Івано-Франківськ, 2004.- 22с.

Мохаммед А.Х. Фізична реабілітація хворих ішемічною хворобою серця зі стабільною стенокардією напруги: автореф. дис. ... к. н. з фіз. виховання та спорту: 24.00.03 /А.Х.Мохаммед.- К., 2013.- 23с.

Світові тенденції розвитку кардіальної патології: скориговані аспекти за статтю і віком /В.О.Шумаков, В.К.Тащук, В.П.Пішак //Буковинський мед. вісник.- 2001.- №4.- С.3-7.

Хара М.Р. Зміни морфологічного стану міокарда щурів при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті залежно від статі /М.Р.Хара, О.О.Бандрівська //Здобутки клін. та эксперим. мед.- 2011.- №2.- С.138-141.

Гуменна І.С. Тривалість життя та проблеми довголіття /І.С.Гуменна, І.О.Погоріла //Біологічні дослідження - 2014: Зб. наук. праць V Всеукр. науково-практ. конф. молодих учених і студентів. - Житомир: Вид-во ЖДУ ім.І.Франка, 2014.- С.320-323.

European cardiovascular disease statistics 2008 /S.Allender, P.Scarborough, V.Peto [et. al.].- Department of Public Heals, University of Oxford, 2008.- 168p.

Стахурская И.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КАМЕРЫ СЕРДЦА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ НАТРИЯ НИТРИТОМ

Резюме. *Исследованы сердца 64 белых беспородных половозрелых крыс, которые были разделены на 4 группы. Выявлены половые различия массометрических, пространственных и объемных характеристик камер сердца в контрольных и экспериментальных группах животных. Стабильность органного структурного гомеостаза отражали морфологические параметры контрольных животных. Установлено, что массометрическиє и планиметрическиє показатели левого и правого желудочков сердца при токсическом поражении изменялись не в одинаковой степени. Массометрическиє показатели как левого, так и правого желудочков сердца крыс-самцов увеличивались интенсивнее по сравнению с аналогичными*

показателями крыс-самок. Установлено более существенное увеличение площади правого желудочка у крыс-самцов, которым вводили нитрит натрия по сравнению с аналогичной группой животных-самок. Наблюдали уменьшение резервных объемов камер сердца, которые проявлялись в большей степени в левом желудочке и у крыс-самцов, которым вводили нитрит натрия.

Ключевые слова: *морфометрия, сердце, разний пол, нитрит натрия.*

Stakhurska I.O.

THE CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE HEART CHAMBERS IN RATS OF DIFFERENT SEX UNDER SODIUM NITRITE INTOXICATION

Summary. *Researched hearts of 64 white non-breed mature rats which were divided into 4 groups. Identified gender peculiarities of - massmetric, spatial and volumetric characteristics of the heart chambers in the control and experimental groups of animals. Stability of organ-structural homeostasis reflected morphological parameters of control animals. Established that massmetric and planymetric figures of the left and right ventricles of the heart in the affected animals subjected toxic changes not equally. So, massmetric indicators of the left and right ventricular of heart in male rats were increased more intensive in comparison with analogical indexes in rats females. Founded a significant increasing of the square of the right ventricle in male animals which were injected by sodium nitrite in comparison with analogical group of animals females. Observed a decreasing of reserved volumes of heart chambers which are manifested more in the left ventricle and in animal males.*

Key words: *morphometry, heart, different genders, sodium nitrite.*

Рецензент: д. біол. н., професор І.М.Кліщ

Стаття надійшла до редакції 7.04.2015 р.

Стахурська Ірина Олегівна - (здобувач) асистент кафедри медичної біоетики та деонтології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; +38 097 939-84-89; stakhurskaio@tdmu.edu.ua

© Гриб В.В., Вернигородський С.В., Степанюк Г.І.

УДК: 616.72-002: 615.276

Гриб В.В., Вернигородський С.В., Степанюк Г.І.

Кафедра фармакології, кафедра патологічної анатомії з курсом судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СУГЛОБІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ (СПОЛУКИ DSK-38) ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

Резюме. *На моделі ад'ювантного артриту встановлено наявність у натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) протизапальних властивостей, які за своєю ефективністю не поступалися диклофенаку натрію. Поряд з антипроліферативними властивостями у сполуки DSK-38 на відміну від диклофенаку натрію спостерігали також і антисклерогенний ефект.*

Ключові слова: *натрієва сіль 4-(3-метил-2-оксо-2н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти, патоморфологічні зміни, диклофенак натрію, ад'ювантний артрит.*

Вступ

У теперішній час експериментальна модель ад'ювантного артриту (АА), викликаного введенням повного ад'юванта Фрейнда, залишається загальноприйнятою та найзручнішою, так як дозволяє ефективно оцінити протизапальну активність лікарських препаратів та нових сполук щодо таких патологічних станів як: ревматоїдний артрит, артроз та інших хронічних запальних захворювань опорно-рухової системи [Стефанов, 2001; Snekhalatha, 2013].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) відносяться до числа найбільш часто вживаних в даний час лікарських засобів [Зборовская, 2005; Lanza, 2009]. За даними Американської асоціації ревматологів НПЗП приймає більше 5% населення планети [Минушкин и др., 2006; Conaghan, 2012]. Однак, поряд із достатнім ступенем клінічної ефективності препарати даної групи не завжди задовільняють клініцистів через ряд побічних ефектів, серед яких на першому плані виступають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту [Зборовская, 2005]. У зв'язку з цим актуальним залишається пошук нових молекул з протизапальною дією та мінімальними побічними ефектами.

У цьому плані нашу увагу привернула натрієва сіль 4-(3-метил-2-оксо-2н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38), комплекс фармакологічних властивостей якої (анальгетична, протигіпоксична, протиішемічна, антиоксидантна) [Семененко, 2014] дає підставу сподіватись на наявність у неї протизапального ефекту. В якості препарату-порівняння обрано диклофенак-натрію - "золотий стандарт"

НПЗП.

Мета роботи: на основі патоморфологічного дослідження дати порівняльну оцінку лікувальної дії сполуки DSK-38 та диклофенаку на моделі експериментального ад'ювантного артриту.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 35 нелінійних щурах-самцях масою 140-205 г, розбитих на 5 груп по 7 особин в кожній: 1 група - інтактні щурі; 2- щурі з АА без лікування (контрольна патологія, евтаназія на 14 добу); 3- щурі з АА без лікування (контрольна патологія, евтаназія на 28 добу); 4- щурі з АА, ліковані сполукою DSK-38 (2 мг/кг, в/оч); 5- щурі з АА, ліковані диклофенаком (4 мг/кг, в/оч). Дози обох речовин дорівнювали 1/2 їх ЕД 50 за попереднім дослідженнням [Чорноіван та ін., 2013]. Тварини 2 та 3 груп отримували еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину NaCl. АА моделювали щляхом одноразового субплантарного введення в праву задню кінцівку щурів 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (Thermo scientific, USA). Лікування проводили з 14 по 28 день експерименту. Ступінь лікувальної дії оцінювали на 28 добу експерименту через 5-6 год після останнього введення досліджуваних речовин.

Для оцінки морфологічних змін синовіальної оболонки (СО) суглобів експериментальних тварин з АА гомілковостопні суглоби фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та піддавали декальцинації. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім [Автандилов, 2002, 2007].

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3". Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1мм^2). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Г.Г.Автандилова [2002].

Результати. Обговорення

При гістологічному аналізі гомілковостопних суглобів контрольних тварин з АА без лікування на 14 добу експерименту в синовіальній оболонці (СО) спостерігали картину хронічного запалення з різним ступенем виразності ексудативної та проліферативної реакції, склерозом та дегенеративними змінами у волокнистій сполучній тканині. Як у поверхневих, так і глибоких зонах потовщеної СО відмічено осередкове розростання грануляційної тканини з великою кількістю судин з вогнищевою, місцями з дифузною інфільтрацією лімфоїдними, плазматичними клітинами та макрофагами. Проліферація сіновіцитів на внутрішній поверхні синовія наростала відповідно наявності клітинного інфільтрату у товщі суглобової сумки з формуванням сосочків із проліферуючих клітин (рис. 1).

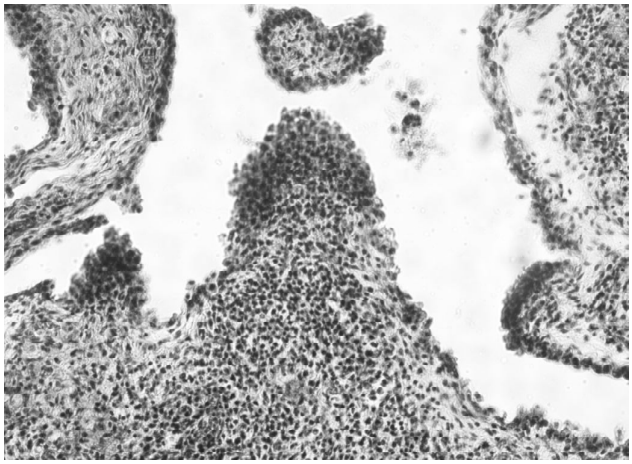


Рис. 1. Проліферація синовіцитів з утворенням сосочків, виражена лімфоцитарна інфільтрація строми синовіальної ворсини, десквамація ворсин. АА без лікування. 14 доба. Гематоксилін-еозин. х200.

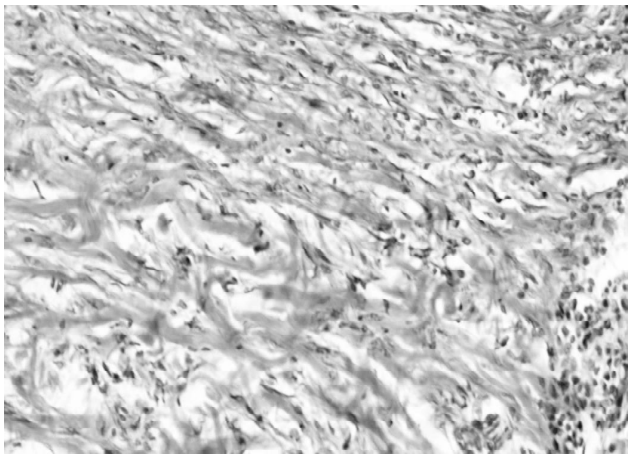


Рис. 2. Розростання сполучнотканинних волокон у стромі синовіальної ворсини. АА без лікування. 28 доба. Ван-Гізон. х400.

Суглобова поверхня кістки мала нерівну вистилку з наявністю дефектів, утворених за рахунок острівків паннусу з деструкцією хряща, які чергувалися з ділянками проліферації хрящової тканини. Структура її, як правило, не визначалася через тотальну інфільтрацію її лімфоцитами, плазмоцитами і клітинами макрофагального ряду. При гістологічному дослідженні гомілковостопних суглобів у всіх тварин з АА виявляли морфологічні ознаки розвитку запальних, гіперпластичних та деструктивно-дистрофічних процесів.

На 28 добу експерименту у тварин контрольної групи в проміжних і глибоких зонах СО зустрічалися широкі поля грануляційної тканини різного ступеня зрілості, вони складалися головним чином з капілярів, фібробластів, гістіоцитів та лімфоцитів. В центральних відділах

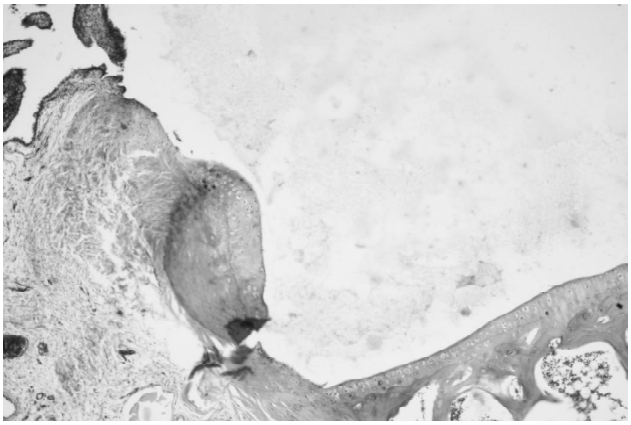


Рис. 3. Розростання грануляційної та фіброзної тканини в поверхневих та проміжних відділах хряща. Диклофенак натрію. 28 доба. Гематоксилін-еозин. х100.

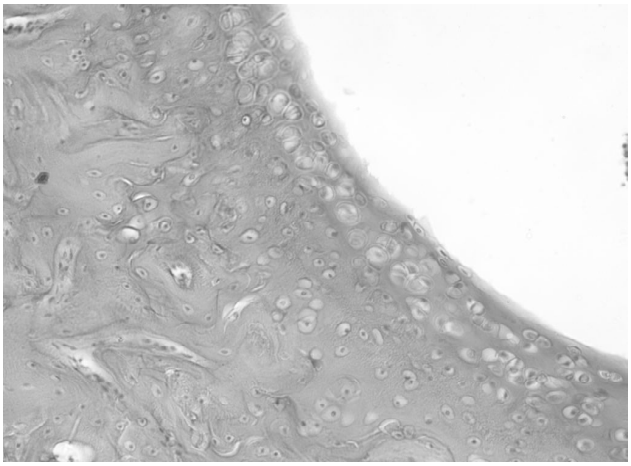


Рис. 4. Поява кислих глікозаміногліканів (синього кольору) в дисоційованих хондроцитах суглобового хряща. DSK-38. 28 доба. Комбінована ШИК-реакція - альціановий синій. х200.

таких інфільтратів відмічали дегенеративні зміни основної речовини, яка була оточена сполучнотканинними волокнами. При забарвленні зрізів за ван-Гізоном склеротично змінені ділянки фарбувалися в червоний колір (рис. 2) та були осередково позитивні при використанні ШИК-реакції.

На 28 добу експерименту в суглобовому хрящі піддослідних тварин з АА, які отримували окремо диклофенак натрію та сполуку DSK-38, найбільш виражених змін зазнавали поверхневі відділи хряща (поверхнева та проміжна зони), куди вростала грануляційна тканина паннуса та руйнувала суглобовий хрящ (рис. 3).

Але, на відміну від нелікованих тварин, повної інвазії синовія до хрящової тканини не спостерігалось. Застосування сполуки DSK-38 у щурів з АА призводило до зменшення або відсутності запалення як у суглобі, так і в периартикулярних тканинах. Шкірний покрив мав звичайну гістологічну структуру у переважної більшості (у 6 із 7) експериментальних тварин. Хрящова поверхня була гладкою, з чітко обумовленими зонами і наявністю незмінених хондроцитів. Прилегла кісткова тканина представлена компактною кісткою з наявністю невеликих грубоволокнистих фрагментів балкової будови. На тлі лікування сполукою DSK-38 деструкція кістки, в результаті запальної реакції, супроводжувалася відновленням кісткової тканини та вогнищевим відновленням функції синовіальної та хрящової тканини, про що свідчило поява кислих глікозаміногліканів в дисоційованих хондроцитах (рис. 4).

Відновлення кісткової тканини реалізувалося шляхом розростання сполучної тканини і трансформації її в хрящ. СО була гіперплазованою з проліферуючими синовіцитами як макрофагального, так і секреторного типів. Тільки в поодиноких випадках зберігалися явища помірного набряку і незначна вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація. Достовірне зменшення на тлі DSK-38 кількості фібробластів в групі тварин з АА (1350±152,93, $p<0,05$ у порівнянні з нелікованим та лікованим диклофенаком натрію, відповідно 1930±198,91 та 1630±226,1), свідчить про властивість даної речовини інгібувати синтез колагену фібробластами грануляційної тканини та пригнічувати проліферативну фазу запалення.

Таким чином, за результатами патоморфологічного дослідження встановлено наявність протизапальних властивостей у сполуки DSK-38, які за своєю ефективністю не поступаються диклофенаку натрію.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Сполука DSK-38 зменшує запальний процес синовіальної оболонки гомілковостопних суглобів і по ефективності не поступається препарату порівняння диклофенаку натрію, про що свідчить наявність у даної сполуки антипроліферативних властивостей.

2. Поряд з антипроліферативними властивостями на відміну від диклофенаку натрію у нової сполуки DSK-38 спостерігали також і антисклерогенний ефект, про що свідчила низька ступінь фібробластичної реакції (1350±152,93, $p<0,05$).

Результати проведеного дослідженння обґрунтовують можливість профілактики й терапії хронічного запалення шляхом застосування натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38), що дозволить у подальшому досягти санації та зниження активності запального процесу та обумовлюють перспективи подальшого вивчення її фармакологічних властивостей та безпечності, зокрема щодо ШКТ, печінки та нирок, на предмет придатності для створення на її основі нового НПЗП.

Список літератури

Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 2002.- 240с.

Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Рук-во (изд. 3 дополненное) /Г.Г.Автандилов.- М.: Российская мед. академия последипломного образования.- 2007.- 480с.

Зборовская И.А. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами. Метод. пособие /И.А.Зборовская.- Волгоград. 2005.- 16с.
Минушкин О.Н. Профилактика НПВС-гастропатий у больных с факторами риска желудочно-кишечных повреждений /О.Н.Минушкин, Л.В.Масловский, В.М.Леонов //Лечащий врач.- 2006.- №2.- С.92-94.
Семененко Н.О. Церебропротекторні властивості похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот: Автореф. дис. ... канд. мед. н.- Одеса, 2014.- 20с.
Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / О.В.Стефанов.- К.: Авіцена, 2001.- 528с.
Порівняльна оцінка анальгетичного ефекту похідного хіназоліну (сполука DSK-38) та диклофенаку на моделі вісцерального болю /Н.Г.Чорноіван, В.В.Гриб, О.М.Дорошенко [та ін.] //Клінічна фармація: 20 років в Україні: Матер. нац. конгресу.- Харків, 2013.- С.236-237.
Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity / P.G.Conaghan //Rheumatol. Int.- 2012.- Vol.32, №6.- P.1491-1502.
Snekhalatha U. Evaluation of complete Freund's adjuvant-induced arthritis in a Wistar rat model /U.Snekhalatha // Zeitschrift fur Rheumatologie.- 2013.- Vol.72, Issue 4.- P.375-382.
Lanza F.L. Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications /F.L.Lanza //Am. J. Gastroenterol.- 2009.- Vol.104.- P.728-738.

Гриб В.В., Вернигородский С.В., Степанюк Г.И.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-(3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХИНАЗОЛИН-6ИЛ) БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ (СОЕДИНЕНИЯ DSK-38) И ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА

Резюме. *На модели адъювантного артрита установлено наличие у натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6ил) бутановой кислоты (соединения DSK-38) противовоспалительных свойств, которые по своей эффективности не уступали диклофенаку натрия. Вместе с антипролиферативными свойствами, в отличии от диклофенака натрия, у соединения DSK-38, наблюдали также противосклеротический эффект.*

Ключевые слова: *патоморфологические изменения, диклофенак натрия, натриева соль 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6ил) бутановой кислоты , адъювантный артрит.*

Grib V.V., Vernigorodskiy S.V., Stepanyuk G.I.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE JOINTS WHEN USING THE SODIUM SALT OF 4- (3-METHYL-2-OXO-2H- [1,2,4] TRIAZINO [2,3-C] QUINAZOLIN -6-YL) BUTYRIC ACID (COMPOUND DSK-38) AND DICLOFENAC ON ADJUVANT ARTHRITIS MODEL

Summary. *On the model of adjuvant arthritis found the presence of the sodium salt 4- (3-methyl-2-oxo-2H- [1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin -6-yl) butyric acid (compound DSK-38) anti-inflammatory properties, which by their effectiveness is not received diclofenac sodium. Together with antiproliferative properties, unlike diclofenac sodium in the compound DSK-38 anti-sclerotic effect was also observed.*

Key words: *pathological changes, sodium salt of 4- (3-methyl-2-oxo-2H- [1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin -6-yl) butyric acid, diclofenac sodium, adjuvant arthritis.*

Рецензент - д.біол.н., проф. Піскун Р.П.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2015 р.

Гриб Вікторія Володимирівна - лікар-стоматолог Вороновицького психо-неврологічного інтернату Вінницької області, +38 093 065-08-06; pharmacology@vnmu.edu.ua
Вернигородський Сергій Вікторович - д.мед.н., професор кафедри патологічної анатомії з курсом судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31
Степанюк Георгій Іванович - д.мед.н., професор кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 61-14-00; pharmacology@vnmu.edu.ua

© Фелештинський Я.П., Сміщук В.В., Іркін І.В., Заріцька В.І.

УДК: 617.55-007.43-089.168.1-089.844

Фелештинський Я.П.[1], Сміщук В.В.[1], Іркін І.В.[2], Заріцька В.І.[2]
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, [1]кафедра хірургії та проктології; [2]кафедра патологічної та топографічної анатомії2 (вул.Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ АЛОПЛАСТИКИ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГРИЖАХ ЖИВОТА

Резюме. *З метою обґрунтування інтраперитонеальної алопластики при післяопераційних грижах живота було виконано експериментально-морфологічне дослідження на 80 щурах. Вивчали реакцію тканин передньої черевної стінки та внутрішніх органів при алопластиці грижових дефектів різними способами. В залежності від способу алопластики тварини розділені на 4 групи. В I групі тварин виконували інтраперитонеальну алопластику з використанням сітки Parietex composite з антиадгезивним покриттям, у II групі - інтраперитонеальна алопластика з поліпропіленовою сіткою, в III групі - розміщення поліпропіленової сітки у підшкірному просторі над зшитим м'язево-апоневротичним дефектом, в IV групі - контактне зшивання дефекту без сітчастого імплантату. Результати показали, що інтраперитонеальне розміщення композитного сітчастого імплантату з*

антиадгезивним покриттям зменшує частоту виникнення місцевих ранових ускладнень, не викликає зрощень сітки з внутрішніми органами, забезпечує оптимальне проростання сполучною тканиною сітчастого імплантату за рахунок його контакту із парієтальною очеревиною, яке стимулює активне утворення неоперитонеума. Це підтверджує більш високу ефективність інтраперитонеальної алогерніопластики у порівнянні з методикою розміщення сітчастого імплантату в підшкірній основі.
Ключові слова: *післяопераційна грижа живота, інтраперитонеальна алопластика, методика onlay (підшкірне розміщення сітчастого імплантату), мезотелій, неоперитонеум.*

Вступ

Лікування післяопераційних гриж живота (ПГЖ), особливо великого та гігантського розмірів, не дивлячись на впровадження сучасних алопластичних та лапароскопічних операцій, продовжує залишатись складною проблемою [Паршиков и др., 2011; Фелештинський, 2012; Паршиков и др., 2013; Ghazi et al., 2011; Harth, Rosen, 2011; Sanders, Kingsnorth, 2012; Schreinemacher et al., 2013]. Використання класичних методик алопластики, зокрема "onlay", "sublay", "inlay" у поєднанні з методикою роз'єднання анатомічних компонентів передньої черевної стінки супроводжується досить високою частотою виникнення таких місцевих ранових ускладнень як серома (30,8-60,4%), нагноєння (1,5-4,8%), лігатурні нориці (1,2-3%), мешома (0,06-1,6%), що призводить до виникнення рецидивів гриж (10-15%) [Фелештинський, 2012; Itani et al., 2010; Jenkins et al., 2010; Hawn et al., 2010; Ghazi et al., 2011; Harth, Rosen, 2011; Sanchez et al., 2011]. Це зумовлено тим, що при таких методиках виконується широка дисекція тканин, пошкоджується велика кількість кровоносних та лімфатичних судин [Фелештинський, 2012; Konarzewski et al., 2009; Yildirim et al., 2010]. Крім цього, при методиці "onlay" сітчастий імплантат контактує з підшкірною основою. Використання інтраперитонеальної алопластики зі спеціальною сіткою з антиадгезивним покриттям сприяє зниженню післяопераційних ускладнень з боку післяопераційної рани [Фелештинський, 2012; Gaertner et al., 2010; Aellen et al., 2011; Zhang et al., 2015]. Морфологічні зміни у тканинах черевної стінки при інтраперитонеальному розміщенні сітчастих імплантатів у порівнянні їх з класичними алопластичними методиками не вивчали.

Мета роботи: обгрунтувати доцільність інтраперитонеального розміщення сітчастого імплантата при ПГЖ.

Матеріали та методи

Експериментально-морфологічне дослідження було проведено на 80 статевозрілих щурах лінії Wistar, масою 226±4,6 г. В залежності від варіанту розміщення сітчастого імплантату та його типу тварини були розподілені на 4 групи. У I групі (20 щурів) використовували інтраперитонеальне розміщення двошарового композитного сітчастого імплантату (Parietex composite) з антиадгезивним покриттям. Перший шар - поліестерова сітка контактувала з тканинами передньої черевної стінки (м'язи, парієтальна очеревина). Другий шар - колагенова плівка, яка контактувала з внутрішніми органами. У II групі (20 щурів) - інтраперитонеальне розміщення поліпропіленового сітчастого імплантату, тобто сітка розміщувалася в черевній порожнині, її пришивали до передньої черевної стінки і вона контактувала з м'язами, парієтальною очеревиною та внутрішніми органами. У III групі (20 щурів) - підшкірне розміщення поліпропіленового сітчастого імплантату (методика "onlay"), тобто сітка мала контакт з одного боку з м'язево-апоневротичними тканинами, а з іншого - з підшкірною клітковиною та шкірою. У IV контрольній групі (20 щурів) дефект передньої черевної стінки ушивали без сітки.

Всім тваринам в умовах хронічного експерименту був змодельований дефект тканин шляхом висікання м'язево-апоневротичних тканин в обсязі більше 20% від вихідної поверхні передньої черевної стінки. Тварин утримували на стандартному повноцінному харчуванні, температуру повітря в приміщенні підтримували на рівні 20-24°С, режим освітлення: з 800 до 2000 - світло, з 2000 до 800 - сутінкове освітлення. У післяопераційному періоді кожну групу утримували в окремій клітці при однакових умовах. Анестезію проводили інтраперитонеальним введенням 5% розчином кетаміну із розрахунку 0,3 мл на 100 грам ваги. Глибока анестезія наступала через 3-5 хвилин і тривала в середньому 30 хв. Тварин фіксували до хірургічної дощечки в положенні лежачи на спині, операційне поле вибривали, обробляли розчином кутасепту та спирту, обкладали стерильними серветками, після чого виконували лапаротомію та моделювали дефект черевної стінки шляхом висічення м'язево-апоневротичних тканин розміром 0,5х1,5 см. Потім виконували алопластику дефекту з використанням сіток розмірами 2х2 см.

З експерименту тварин виводили у рівній кількості з кожної групи шляхом передозування тіопенталу натрію через 30, 60 та 120 діб після імплантації.

Вивчали наявність зрощень петель кишечника та чепця з сітчастим імплантатом та оцінювали проростання сполучною тканиною на ділянках імплантації сітки. Висікали ділянки черевної стінки з імплантованою сіткою розмірами 1х1,5 см та проводили їх гістологічне дослідження на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО ім. П.Л.Шупика.

Шматочки тканини фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (pH 7,4) протягом 24 годин. З фіксованих у формаліні шматочків після промивання в проточній воді вирізали відповідні ділянки, препарати зневоднювалися шляхом проводки через спирти зростаючої міцності і заливали в парафін. Надалі фіксовані шматочки проводили через спиртово-хлороформовий розчин зростаючої концентрації і заливали парафіном. З парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5±1 мкм, які

потім забарвлювали гематоксиліном, еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, на еластику за Вейгертом, толуїдиновим синім, ставили шик-реакцію з обробкою контрольних зрізів амілазою. Мікроскопічне дослідження проводили із використанням світлооптичного мікроскопу "Carl Zeiss" (Німеччина) та системи обробки даних "Axiovision" при збільшенні об'єктиву 10, 20, 40, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10.

Результати. Обговорення

В ранньому післяопераційному періоді 11 щурів померли: 2 із I групи та 1 із IV групи (передозування наркозних засобів), 6 із II групи (розвиток перитоніту через ранню спайкову хворобу із-за зрощень кишечника з сіткою, що спричинило кишкову непрохідність, некроз петель кишечника), 2 із III групи (нагноєння післяопераційної рани, утворення абсцесів).

Макроскопічна оцінка черевної порожнини на 30, 60, 120 добу показала, що в I групі наявні тонкі спайки між краями сітки та внутрішніми органами, сітка добре проросла зі сторони черевної стінки; в II групі - грубі спайки між всією поверхнею сітки та внутрішніми органами, сітка з черевною стінкою утворює грубий запальний інфільтрат; в III групі - поодинокі спайки між внутрішніми органами, сітка частково проросла зі сторони шкіри та зі сторони апоневрозу, у всіх випадках виявлені ознаки хронічного запалення, у 2 випадках - абсцеси в черевній стінці з відторгненням сітки, що імплантувалася; в IV групі - поодинокі спайки в черевній порожнині.

Результати гістологічного дослідження найбільш показові у тварин, яким виконали евтаназію на 120 добу, що зумовлено найкращим проростанням сітки сполучною тканиною та утворенням зрілого післяопераційного рубця.

При гістологічному дослідженні на 120 добу у I групі тварин - грануляційна тканина повністю заміщена зрілою сполучною тканиною, представленою пучками колагенових, ретикулярних та еластичних волокон із утворенням сполучнотканинного рубця, навколо імплантату місцями спостерігали поодинокі фібробласти, що втратили ядро та ніжні колагенові волокна, орієнтовані в різних напрямках, в більшості випадків відмічається відносна упорядкованість волокон сполучної тканини, зі сторони черевної порожнини сітка вкрита клітинами мезотелію (неуперитонеум), будова м'язової тканини збережена та повноцінна (рис. 1).

У II групі тварин відзначається виражене продуктивне запалення навколо сітки і шовного матеріалу з гігантськими клітинами сторонніх тіл та розростанням грубої сполучної тканини. В 2 випадках навколо сітки спостерігали сформовані грубоволокнисті вогнища склерозу з ділянками хронічного запалення та поодинокими гігантоклітинними гранульомами чужорідних тіл. У 2 випадках відзначається виражене продуктивне запалення на сітку з гігантськими багатоядерними клітинами чужорідних тіл в значній кількості і ділянками лейкоцитарного



Рис. 1. Навколо імплантатів поодинокі фібробласти, що втратили ядро та колагенові волокна, орієнтовані в різних напрямках, зі сторони черевної порожнини сітка вкрита клітинами мезотелію. Гематоксилін-еозин. х100.

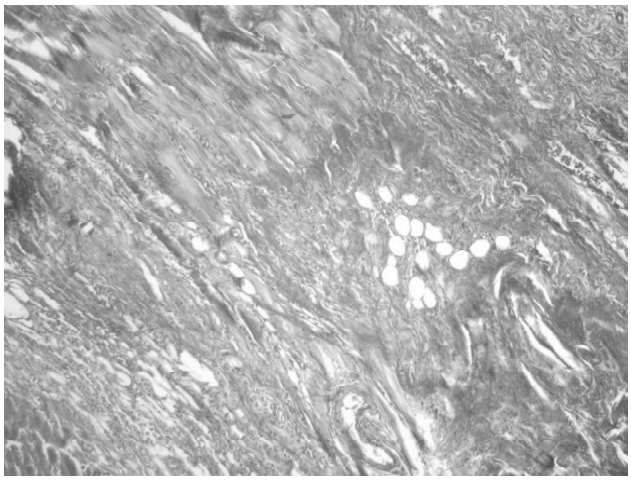


Рис. 2. Стінка кишки з вираженим продуктивним запаленням, формуванням абсцесу. ван Гізон. х100.

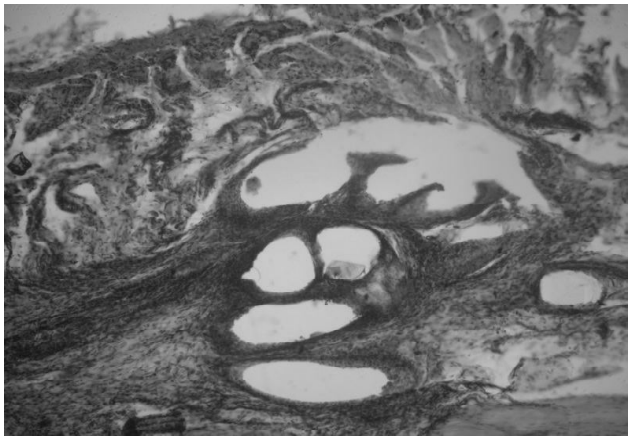


Рис. 3. Склероз та хронічне запалення навколо сітки. Гематоксилін-еозин. х100.

скупчення. Кишка, що прилягає до сітки з вираженим продуктивним запаленням та формуванням абсцесів (рис. 2). Судини повнокровні, відзначається запальна



Рис. 4. Рівномірне співвідношення еластичних і колагенових волокон. Гематоксилін-еозин. х100.

судинна реакція у всіх препаратах. Спостерігається грубий спайковий процес між петлями кишечника, вростання стінки кишки в стінку черевної порожнини, виражені грубі спайки в ділянці післяопераційного рубця. Спостерігаються в більшості випадків вогнища нагноєння та кишкові нориці.

У тварин III групи відзначається не рівномірне розростання зі сторони апоневрозу грубої сполучної тканини з дрібними ділянками хронічного запалення. Помірне продуктивне запалення навколо сітки і шовного матеріалу та розростання грубої сполучної тканини з дрібними ділянками хронічного запалення. М'язові волокна з дистрофічними змінами. В 2 випадках навколо сітки та шовного матеріалу виражений склероз та поодинокі вогнища хронічного запалення (рис. 3). У 3 випадках відзначається виражене продуктивне запалення на сітку з гігантськими багатоядерними клітинами чужорідних тіл в значній кількості і ділянками нагноєння, місцями з вогнищами абсцедування та сформованими норицями. Судини повнокровні, відзначається запальна судинна реакція у всіх препаратах.

У IV групі тварин в зоні пластики сполучна тканина не відрізняється від апоневрозу м'язу живота, співвідношення еластичних і колагенових волокон майже скрізь однакове, м'язова тканина без патологічних змін (рис. 4).

Результати дослідження показали, що у тварин I групи з інтраперитонеальним розміщення композитного сітчастого імплантату з антиадгезивним покриттям спостерігається рівномірне проростання сітки сполучною тканиною з мінімальними ознаками запалення, формуванням неоперитонеуму (сітка покривається шаром мезотелію зі сторони черевної порожнини), що попереджує зрощення сітчастого імплантату з внутрішніми органами. Тоді як інтраперитонеальне розміщення поліпропіленової сітки супроводжується хронічним запаленням, формуванням абсцесів, вираженими зрощеннями кишечника з сіткою, що призводить до кишкової непрохідності. Це підтверджує необхідність використання для інтраперитонеальної алогерніопластики лише спеціальної сітки з антиадгезивним покриттям.

Використання інтраперитонеальної алопластики в порівнянні з методикою "onlay" має значну перевагу. Це підтверджується вираженим запаленням м'язево-апоневротичних тканин, підшкірної клітковини та шкіри, нагноєнням післяопераційної рани, формуванням абсцесів, відторгненням поліпропіленового сітчастого імплантату при його підшкірному розміщенні.

В Українському центрі хірургічного лікування гриж живота з 2009 по 2014 рр. було прооперовано 82 хворих з ПГЖ гігантських розмірів з використанням інтраперитонеальної алопластики. Вік хворих від 30 до 80 років. Результати показали, що внутрішньочеревний тиск у післяопераційному періоді був на рівні 5±2,1 мм рт. ст., абдомінального компартмент синдрому не спостерігали. Серома виникла у 6 (7,3±2,9)% хворих, нагноєння післяопераційної рани - у 2 (2,4±1,7)%, хронічний інфільтрат - у 2 (2,4±1,7)%, лігатурні нориці передньої черевної стінки - у 1 (1,2±1,2)%, мешома не спостерігалася, строки перебування на стаціонарному лікуванні склали 7±1,2 діб. Хронічний біль в області імплантації сітки впродовж 6-8 місяців після операції спостерігався у 1 (1,6±1,6)% хворого і був ліквідований шляхом призначення фізіотерапевтичних процедур та нестероїдних протизапальних препаратів. Рецидиви грижі виявлені у 1 (1,6±1,6)% хворого. Такі результати свідчать про те, що інтраперитонеальна алопластика при гігантських ПГЖ має суттєві переваги над класичними методиками алопластики.

Висновки та перспективи подальших розробок

Інтраперитонеальне розміщення композитного сітчастого імплантату з антиадгезивним покриттям у тварин I групи має найменшу запальну реакцію з боку органів черевної порожнини та тканин черевної стінки, забезпечує оптимальне проростання сполучною тканиною сітчастого імплантату, не викликає зрощень з внутрішніми органами за рахунок формування неоперитонеуму, що підтверджує високу ефективність інтраперитонеальної алогерніопластики.

У подальшому планується широке впровадження в хірургічну практику відкритої та лапароскопічної інтраперитонеальної алопластики.

Список літератури

Атензионная пластика: современное состояние вопроса, проблемы и перспективы /В.В.Паршиков, В.В.Петров, В.А.Ходак [и др.] //Вестник эксперим. и клин. хирургии.- 2011.- Т.4, №3.- С.612-618.

Морфологические особенности течения репаративного процесса после интраперитонеальной пластики брюшной стенки сеткой в зависимости от материала и структуры эндопротеза в эксперименте /В.В.Паршиков, Л.Б.Снопова, Н.В.Жемарина [и др.] //СТМ.- 2013.- Т.5, №3.- С.23-30.

Фелештинський Я.П. Післяопераційні грижі живота: Монографія //Фелештинський Я.П.- К.: ТОВ "Бізнес-Логіка".- 2012.- 200с.

A comparative experimental study of the influence of different meshes on the structure of vas deferens in rat models / Z.L.Zhang, B.J.Zhou, Y.Q.Li [et al.] // Hernia. Abstract book. 1st World conference on abdominal wall hernia surgery.- Milan, 2015.- Vol.19 (Suppl 1).- P.71.

Coated meshes for hernia repair provide comparable intraperitoneal adhesion prevention /Marc H.F. Schreinemacher, Kevin W.Y. van Barneveld, Rieky E.G.Dikmans [et al.] //Surg. Endosc.- 2013.- Vol.27.- P.4202-4209.

Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia:a randomized trial / K.M.F.Itani, K.Hur, L.T.Kim [et al.] // Arch. Surg.- 2010.- Vol.145, №4.- P.322-328.

Comparison of three separate antiadhesive barriers for intraperitoneal onlay mesh hernia repair in an experimental model /S.Aellen, M.Cotton, N.Demartines [et al.] //Br. J. Surg.- 2011.- Vol.98.- P.442-449.

Current options in the management of complex abdominal wall defects / B.Ghazi, O.Deigni, M.Yezhelyev [et al.] //Ann. Plast. Surg.- 2011.- Vol.66 (5).- P.488-492.

Evaluation of intraperitoneal adhesions associated with the double layer mesh PTFEe/polypropylene in the ventral hernia repair - an experimental study in rats /N.S.Konarzewski, A.Bigolin, J.Montes [et al.] //Bras. J. Video-Sur.- 2009.- Vol.2, №1.- P.2-10.

Harth K. Major complications associated with xenograft biologic mesh implantation in abdominal wall reconstruction /K.Harth, J.Rosen // Surg Innov.- 2011.- Vol.16 (4).- P.324-329.

Is repair of incisional hernias by polypropylene mesh a safe procedure? /M.Yildirim, O.Engin, M.Karademir [et al.] //Med. Princ. Pract.- 2010.- Vol.19, №2.- P.129-132.

Long-term follow-up of technical outcomes for incisional hernia repair // M.T.Hawn, C.W.Snyder, L.A.Graham [et al.] //J. Am. Coll. Surg.- 2010.- Vol.210.- P.648-657.

Mantelou A.G. Giant pseudocyst of the anterior abdominal wall after incisional hernia mesh repair: a rare case report / A.G.Mantelou, G.K.Georgiou, H.V.Harissis //Hernia.- 2013.- P.1144-1146.

Prospective evaluation of adhesion characteristics to intraperitoneal mesh and adhesiolysis-related complications during laparoscopic reexploration after prior ventral hernia repair / E.D.Jenkins, V.Yom, L.Melman [et al.] //Surg Endosc.- 2010.- Vol.24.- P.3002-3007.

Sanchez V.M. Mesh infection in ventral incisional hernia repair: incidence, contributing factors and treatment / V.M.Sanchez, Y.E.Abi-Haidar, K.M.F.Itani //Surg. Infect. Larchmt.- 2011.- Vol.12.- P.205-210.

Sanders D.L. From ancient to contemporary times: a concise history of incisional hernia repair /D.L.Sanders, A.N.Kingsnorth //Hernia.- 2012.- Vol.16.- P.1-7.

Visceral adhesions to hernia prostheses / W.B.Gaertner, M.E.Bonsack, J.P.Delaney //Hernia.- 2010.- Vol.14.- P.375-381.

Фелештинский Я.П., Смищук В.В., Иркин И.В., Зарицкая В.И.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ АЛЛОПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЫЖ ЖИВОТА

Резюме. *С целью обоснования интраперитонеальной аллопластики при послеоперационных грыжах живота было выполнено экспериментально-морфологическое исследование на 80 крысах. Изучали реакцию тканей передней брюшной стенки и внутренних органов при аллопластике грыжевых дефектов разными способами. В зависимости от способа аллопластики животных разделили на 4 группы. В I группе животных использовали интраперитонеальную аллопластику сеткой Parietex composite с антиадгезивным покрытием, во II группе - интраперитонеальная аллопластика полипропиленовой сеткой, в III группе - размещение полипропиленовой сетки в подкожном пространстве над зашитым мышечно-апоневротическим дефектом, в IV группе - контактное зашивание дефекта без сеточного имплантата. Результаты показали, что интраперитонеальное размещение композитного сеточного имплантата с антиадгезивным покрытием уменьшает частоту возникновения местных раневых осложнений, не вызывает сращений сетки с внутренними органами, обеспечивает оптимальное прорастание соединительной тканью сеточного имплантата за счет его контакта с париетальной брюшиной, которая стимулирует активное образование неоперитонеума. Это подтверждает более высокую эффективность интраперитонеальной аллогерниопластики по сравнению с методикой размещения сеточного имплантата в подкожную клетчатку.*

Ключевые слова: *послеоперационная грыжа живота, интраперитонеальная аллопластика, методика onlay (подкожное размещение сеточного имплантата), мезотелий, неоперитонеум.*

Feleshtynskyi Ia.P., Smishchuk V.V., Irkin I.V., Zaricka V.I.

EXPERIMENTAL AND MORPHOLOGICAL GROUNDING OF INTRAPERITONEAL ALLOPLASTY OF INCISIONAL ABDOMINAL HERNIA

Summary. *In order to justify intraperitoneal alloplasty of incisional abdominal hernia was performed experimentally-morphological study of 80 rats. We studied the reaction of the anterior abdominal wall tissue and internal organs at alloplasty hernia defects on 80 rats were divided into 4 groups. In the I group of animals was used intraperitoneal alloplasty by Parietex composite mesh with an anti-adhesive coating, in the II group - intraperitoneal alloplasty by polypropylene mesh, in the III group - placement of polypropylene mesh in the subcutaneous space over wired musculoaponeurotic defect, in IV group - contact stitching defect without mesh implant. The results showed that intraperitoneal placement of composite mesh coated with anti-adhesive coating reduces the incidence of local wound complications, it does not cause adhesions mesh with the internal organs and provides optimum germination connective tissue mesh implant due to its contact with the parietal peritoneum, which stimulates the active formation of neoperitoneum. It confirms the highest efficiency of intraperitoneal allohernioplasty compared to the method of placement of the implant in the grid.*

Key words: *incisional abdominal hernia, intraperitoneal alloplasty, onlay method (subcutaneous placement of the mesh implant), mesothelium, neoperitoneum.*

Рецензент: д.мед.н., професор Іоффе О.Ю.

Стаття надійшла до друку 14.04.2015 р.

Фелештинський Ярослав Петрович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика; feleshtynsky@yahoo.com

Сміщук Віталій Володимирович - аспірант кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, лікар-хірург; +38 063 262-04-19; smvitaliy@i.ua
Іркін Ігор Васильович - д.мед.н., професор кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика; +38 044 483-86-83; patholog-nmapo@ukr.net
Заріцька Валентина Іванівна - к.мед.н., асистент кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика; +38 044 483-86-83; patholog-nmapo@ukr.net

© Небесна З.М., Волков К.С.
УДК: 616.131/141-091.8-02:616.17-085.324]-092.9
Небесна З.М., Волков К.С.
Кафедра гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" (вул. Руська, 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

СТРУКТУРНА ТА МОРФОМЕТРИЧНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ СУДИН ЛЕГЕНЬ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ТА В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТРАТУ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

Резюме. *В експерименті на статевозрілих білих щурах-самцях проведені гістологічні та морфометричні дослідження судин легень в стадіях ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії після експериментальної термічної травми в умовах проведення ранньої некректомії та застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Встановлено, що використання даного препарату запобігає розвитку деструктивних змін в стінці судин і компонентах аерогематичного бар'єру легень та позитивно впливає на перебіг в них регенераторних процесів. Це сприяє відносній нормалізації судинного русла та їх морфометричних показників в пізні терміни досліду.*
Ключові слова: *судини легень, аерогематичний бар'єр, гістологічні і морфометричні зміни, термічна травма, субстрат ліофілізованої ксеношкіри.*

Вступ

Патогенез термічної травми та розробка нових методів її корекції є актуальною проблемою теоретичної і практичної медицини. За останніми даними ВООЗ опіки займають третє місце серед інших видів травм. В останні роки кількість опіків в Україні не зменшилась і складає в середньому 145 тис. випадків на рік [Клименко, Нетюхайло, 2009]. При обширних і глибоких опіках відбуваються значні зміни структурної організації і функції всіх органів і систем опеченого організму, що формують окрему нозологічну одиницю - опікову хворобу, яка призводить до поліорганної недостатності [Нетюхайло, 2007; Galani et al., 2010; Fang et al., 2011]. Проте судинна система легень в динаміці після термічної травми досліджена недостатньо [Norbert et al., 2013].

За останні роки в комбустіології у комплексному лікуванні термічних уражень для тимчасового закриття опікової рани застосовується подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри. Цей ефективний препарат має велику поверхню дотику тому адсорбує в значній кількості з ділянки пошкодження шкіри продукти розпаду тканин, токсини, мікроорганізми, зменшуючи поступлення їх у кров. Підвищує репаративну регенерацію та зменшує прояви опікової хвороби [П'ятницький та ін., 2013; Цимбалюк та ін., 2013].

Метою цієї роботи було встановлення гістологічної та морфометричної реорганізації судин легень тварин після термічного ураження при застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри.

Матеріали та методи

Експеримент проведено на 30 статевозрілих білих щурах-самцях. Тварин утримували у віварії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України". Догляд за тваринами і всі маніпуляції проводили у відповідності з положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою", (Страсбург, 1986 р.), а також у відповідності до положень "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.).

Опік III ступеня наносили під ефірним наркозом мідними пластинами нагрітими у кип'яченій воді до температури 97-100°С. Розміри ділянки ураження складали 18-20% епільованої поверхні тіла щурів. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри проводили через 1 добу після нанесення опіку. Закриття рани, яка утворилась, здійснювали подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри, виготовленим підприємством "Комбустіолог" (м.Тернопіль), який дозволений до клінічного застосування МОЗ України. Оскільки тварини з опіками після ранньої некректомії гинули, провести дослідження без закриття рани було неможливим. Піддослідних тварин декапітували на 7, 14 та 21 доби, що відповідає стадіям ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби.

Забір матеріалу для мікроскопічних досліджень проводили згідно загальноприйнятої методики [Горальський та ін., 2011]. Шматочки легень фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну, проводили дегідратацію в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафінові блоки. Виготовлені зрізи, товщиною 5-6

мкм, забарвлювали гематоксиліном-еозином та трьохкольоровим методом MSB (ОКГ) [Горальський та ін., 2011].

Морфологічні та морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопу MICROmed SEO SCAN за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні вимірювання проводили за допомогою програм ВидеоТест-5.0, KAAPA Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Дослідження здійснювали у визначені терміни експерименту в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином та трьохкольоровим методом MSB (ОКГ). Морфометрично досліджували артерії середнього та малого калібру. Вимірювали величини зовнішнього (d) і внутрішнього (d1) діаметрів. Товщину стінки (ТСт) розраховували за формулою:

$TC_т = (d-d_1)/2$

Функціональний стан судин проводили шляхом вирахування ІВ - індекса Вогенворта, тобто відношення площі стінки артерій до площі їх просвіту:

ІВ = (SСт/ SПр)100 %,

де SСт - площа стінки, а SПр - площа просвіту судини.

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної величини та її похибки (m±m), критерію Стьюдента (t) та показника достовірності (p). Достовірними вважаються відмінності при $p \leq 0,05$ (95,0%) [Автандилов, 2002; Гумецький та ін., 2004].

Результати. Обговорення

Проведені гістологічні і морфометричні дослідження на 7 добу показали, що вже в цей термін менше виражені деструктивні зміни та прояви судинної проникності стінок судин, особливо мікроциркуляторного русла (рис. 1). Морфометрично встановлено достовірне збільшення зовнішнього діаметру та звуження внутрішнього в артеріях середнього калібру, тому індекс Вогенворта менше в 1,33 рази показника групи тварин, яким корекцію термічної травми не здійснювали. Аналогічно змінюються морфометричні дані артерій малого калібру (табл. 1).

Субмікроскопічно в цей термін досліду встановлені менш виразні зміни гемокапілярів стінок альвеол легень, ніж у судин органу тварин яким корекцію термічної травми субстратом ліофілізованої ксеношкіри не проводили. Вони не так значно розширені та кровонаповнені. Для базальної мембрани характерний набряк на більшому протязі, наявні ділянки на яких вона не чітко контурована. В ендотеліоцитах виявляються округло-овальні ядра, з неглибокими інвагінаціями каріолеми, в їх каріоплазмі переважає еухроматин та наявне незначне маргінальне скупчення грудок гетерохроматину. Перинуклеарний простір в окремих ділянках розширений. Цитоплазма едотеліальних клітин помірно набрякла, в ній канальці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі помірно розширені. В невеликих мітохондріях частково пошкоджені кристи та просвітлений матрикс. В периферичних цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів спостерігається збільшення кількості піноцитозних пухирців та кавеол.

Гістологічно на 14 добу цього досліду спостерігається, що кровоносні судини легень помірно кровонаповнені. Морфометрично встановлено зниження зовнішнього діаметру артерій середнього калібру в 1,08 рази та зростання внутрішнього в 1,07 рази порівняно із показниками у групі тварин без корекції опіку. Значення товщини стінки судин відповідно в 1,22 рази менше від аналогічного показника у контрольній групі тварин. Тому індекс Вогенворта таких артерій менше в 1,43 рази, відносно показника групи тварин без корекції (див. табл. 1). Подібні морфометричні показники виявлені в артеріях малого калібру.

В цей термін досліду частина вен та венул мають розширені і кровонаповнені просвіти та незначну перивазальну лейкоцитарну інфільтрацію (рис. 2). Судини

Таблиця. 1. Морфометричні параметри артерій легень та індекс Вогенворта в різні терміни після термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри (M±m).

Тривалість спостереження		Калібр судин, мкм							
		Середні				Малі			
		Дз	Дв	ТСт	ІВ	Дз	Дв	ТСт	ІВ
Інтактні		107,01±4,12	65,40±2,27	20,81±0,73	167,8±5,3	56,20±1,93	35,16±0,95	10,52±0,37	155,5±4,7
Опік	1 доба	113,45±3,97	57,11±2,01	28,12±0,94	293,3±8,1	59,73±2,17	32,40±1,06	13,66±0,42	239,9±8.4
	7 доба	117,14±4,08	52,14±1,95	32,50±1,09	404,7±12,9	63,41±2,34	28,07±0,91	17,67±0,51	410,3±13,5
	14 доба	118,07±4,15	53,47±1,87	32,30±1,17	387,6±11,5	64,12±2,40	27,34±0,84	18,39±0,65	450,0±14,1
	21 доба	115,61±3,50	54,08±1,72	30,77±0,95	357,0±10,2	60,81±1,98	29,25±1,08	15,78±0,63	332,2±9,8
Опік +корекція	7 доба	112,8±3,74	56,12±1,98	28,34±0,83	304,0±9,7	60,71±2,65	29,12±0,96	15,80±0,54	334,6±10,2
	14 доба	110,3±4,10*	57,25±2,01	26,53±0,79	271,2±9,3	59,01±2,07*	32,40±1,17*	13,31±0,45	231,7±8,6
	21 доба	109,1±3,71*	62,40±2,36*	23,35±0,62	205,7±7,8	57,62±2,31*	33,72±1,25*	11,95±0,37*	192,0±7,3

Примітки: * ($p>0,05$), у всіх інших випадках ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

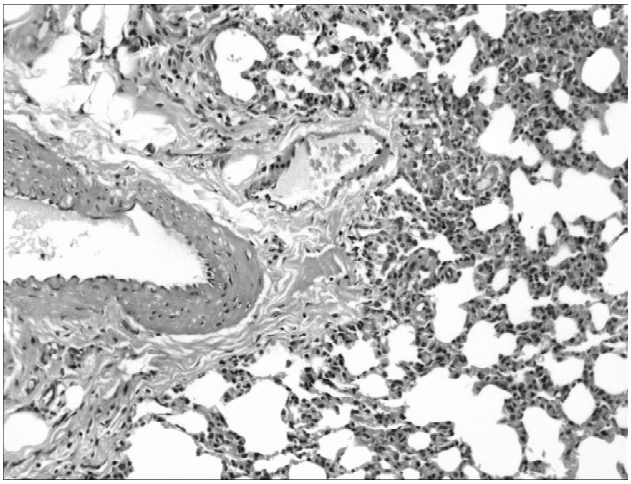


Рис. 1. Гістологічний стан легені тварини на 7 добу після термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Фрагмент стінки артерії та кровонаповнена вена, помірна лейкоцитарна інфільтрація строми органу. Гематоксилін-еозин. х100.

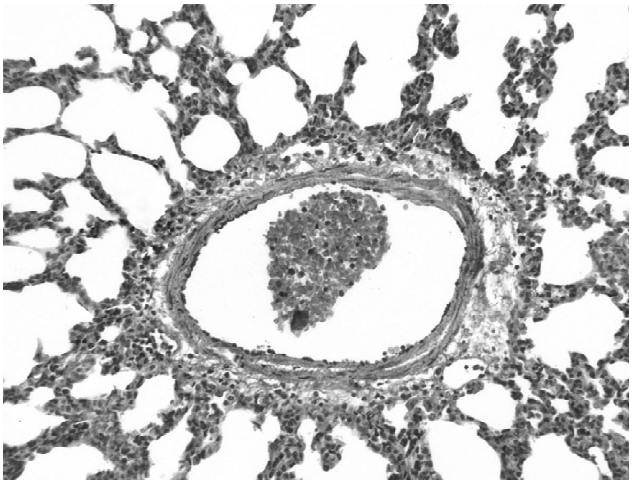


Рис. 2. Мікроскопічний стан легені тварини на 14 добу після термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Помірно кровонаповнений просвіт вени середнього калібру та незначний набряк адвентиційної оболонки. Забарвлення методом MSB (ОКГ). х10.

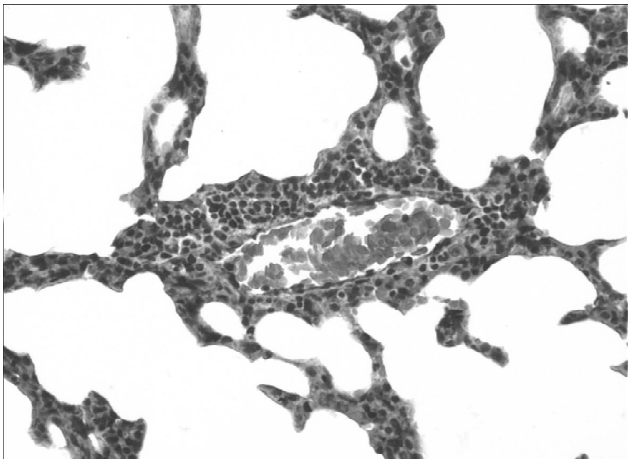


Рис. 3. Гістологічний стан легені тварини на 14 добу після термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Кровонаповнена венула, перивазальна, лейкоцитарна інфільтрація. Забарвлення методом MSB (ОКГ). х200.

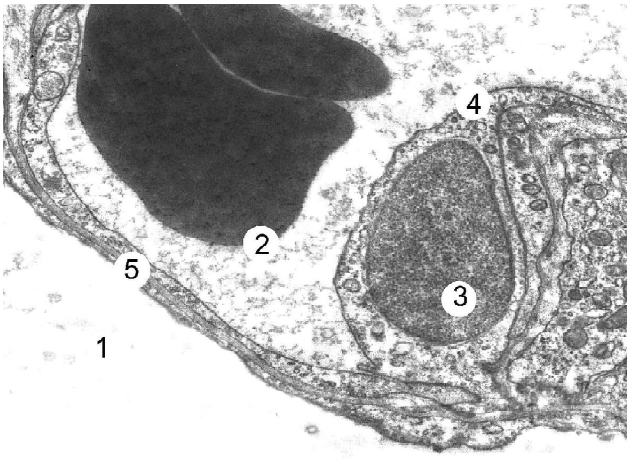


Рис. 4. Субмікроскопічна організація стінки альвеоли респіраторного відділу легені на 14 добу після експериментальної термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Просвіт альвеоли (1), просвіт капіляра з еритроцитами (2), ядро (3), цитоплазма ендотеліоцита (4), аерогематичний бар'єр (5). х9000.

мікроциркуляторного русла, менше кровонаповнені, незначно набряклі їх стінки, в адвентиційній оболонці спостерігається помірна інфільтрація лейкоцитами, макрофагами (рис. 3).

Субмікроскопічно в цей термін досліду в ендотеліоцитах капілярів стінки альвеол спостерігаються менш пошкоджені компоненти ядер та цитоплазми. Базальна мембрана збережена, чітко контурована проте має локально потовщені ділянки порівняно із попереднім терміном спостереження. В гіалоплазмі ендотеліальних клітин наявний незначний набряк. В периферичних їх ділянках збільшується число кавеол та мікропухирців (рис. 4).

Мікроскопічно за умов застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри на 21 добу експерименту структурна організація судин легень значно покращується порівняно із попередніми термінами. Морфометрично це зміни підтверджуються достовірним зниженням значення індексу Вогенворта артерій середнього калібру в 1,74 рази та малого - в 1,73 рази порівняно із значеннями у групі тварин без корекції опіку та наближенням їх до інтактних показників (див. табл. 1). Зменшується кровонаповнення судин, набряк їх стінки, в адвентиції знижена гістолейкоцитарна інфільтрація (рис. 5).

На ультраструктурному рівні в цей термін досліду в більшості гемокапілярів стінок альвеол легень виявляється менший ступінь пошкодження його складових компонентів. В помірних їх просвітах наявні формені елементи крові, переважно еритроцити. Еліпсоподібної форми ядра мають чіткі контури та незначні інваг-

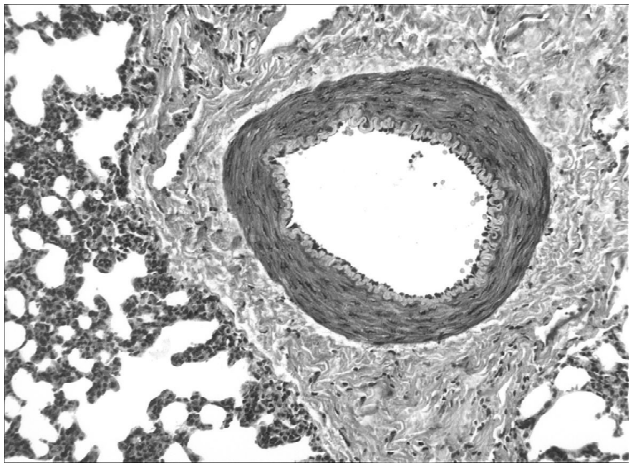


Рис. 5. Мікроскопічний стан легені тварини на 21 добу після термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Артерія середнього калібру, потовщена м'язова оболонка, помірний набряк та адвентиції, альвеоли респіраторного відділу. Забарвлення методом MSB (ОКГ). х100.

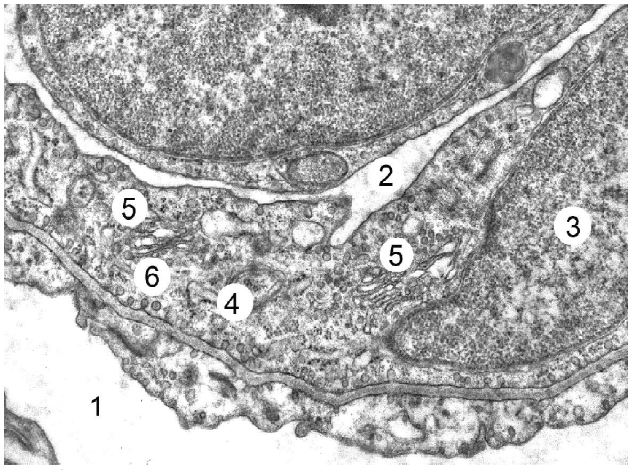


Рис. 6. Субмікроскопічна організація альвеолярної стінки респіраторного відділу легені на 21 добу після експериментальної термічної травми та в умовах застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Просвіт альвеоли (1), просвіт капіляра (2), ядро (3), цитоплазма ендотеліоцита (4), диктіосоми комплексу Гольджі (5), мікропухирці та кавеоли (6). х15000.

інації мембран каріолеми. Цитоплазма ендотеліальних клітин помірної електронної щільності, в її навколоядерній зоні виявляється гіпертрофований комплекс Гольджі, вогнищево розширені канальці ендоплазматичної сітки, вільні рибосоми та полісоми. Для мітохондрій характерні чіткі кристи і помірної електронної щільності матрикс. Тонкі периферичні ділянки ендотеліальних клітин містять чисельні піноцитозні пухирці та кавеоли. В цей термін експерименту збережена цілісність базальної мембрани в складі аерогематичного бар'єру (рис. 6).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані результати гістологічних та морфометричних досліджень легень свідчать, що закриття опікової рани подрібненим субстратом ліофілізованих ксенодермотрансплантатів після проведення ранньої некректомії уражених ділянок шкіри запобігає дії патогенного фактора на судинну систему органу, зменшує ступінь їх пошкодження.

2. Застосований препарат створює умови для активного протікання регенераторних процесів в судинах легень, що забезпечує поступове покращення їх мікроскопічної та субмікроскопічної будови. Тому, в кінці досліду відбувається відносна нормалізація структурної організації та їх морфометричних показників. Достовірно зменшується зовнішній і внутрішній діаметри та товщини стінки артерій середнього та малого калібру, індексу Вогенворта порівняно із показниками групи тварин, яким корекцію термічної травми не проводили.

У подальших дослідженнях планується вивчити перебіг морфологічних та морфометричних змін судин легень при термічній травмі в умовах застосування інших коригуючих чинників.

Список літератури

Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: учеб. пособие для слушателей системы последиплом. образования /Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 2002.- 238с.

Гоpальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології /Гоpальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І.- Житомир: Полісся, 2011.- 288с.

Гумецький Р.Я. Математичні методи в біології : теоретичні відомості, програмований практикум, комп'ютерні тести /Р.Я.Гумецький, Б.М.Паляниця, М.Є.Чабан.- Львів : Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2004.- 122с.

Клименко М.О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) /М.О.Клименко, Л.Г.Нетюхайло.- Полтава, 2009.- 118с.

Нетюхайло Л.Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату "Кріофор" для її лікування: автореф. дис. ... д. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" /Л.Г.Нетюхайло.- Харків, 2007.- 34с.

П'ятницький О.Ю. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині /Ю.С.П'ятницький, Л.В.Яковлєва, О.Ю.Кошова // Клін. фармація.- 2013.- Т.17, №1.- С.56-62.

Цимбалюк А.В. Використання подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата для місцевого лікування опікових хворих з інфікованими ранами III-IV ступенів /А.В-.Цимбалюк, Н.В.Гуда, О.О.Кирик / /Шпитальна хірургія.- 2013.- №1.- С.81-84.

Norbert F.Voelkel The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective /Norbert F.Voelkel, Shiro Mizuno, Harm J.Bogaard //American J. of Physiology.- Lung Cellular and Molecular Physiology.- 2013.- Vol.304, №7.- P.L457-L465.

The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review /V.Galani, E.Tatsaki, M.Bai [et al.] //Pathology, research and practice.-

2010.- Vol.206.- P.145-150.
Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response /Y.Fang, P.Xu, C.Gu [et al.] //The J. of trauma.- 2011.- Vol.71.- P.1297-1304.

Небесна З. М., Волков К.С.

СТРУКТУРНАЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СОСУДОВ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ И В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТРАТА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ

Резюме. *В эксперименте на половозрелых белых крысах-самцах проведены гистологические и морфометрические исследования сосудов легких в стадиях ранней и поздней токсемии и септикотоксемии после экспериментальной термической травмы в условиях проведения ранней некрэктомии и применении измельченного субстрата лиофилизированной ксенокожи. Установлено, что использование указанного препарата предотвращает развитие деструктивных изменений в стенке сосудов и компонентах аэрогематического барьера легких и положительно влияет на течение в них регенераторных процессов. Это способствует относительной нормализации сосудистого русла и их морфометрических показателей в поздние сроки эксперимента.*

Ключевые слова: *сосуды легких, аэрогематический барьер, гистологические и морфометрические изменения, термическая травма, субстрат лиофилизированной ксенокожи.*

Nebesna Z.M., Volkov K.S.

STRUCTURAL AND MORPHOMETRIC REORGANIZATION OF THE LUNG VESSELS AFTER EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA AND APPLICATION OF LYOPHILIZED XENOGRAFT SUBSTRATE

Summary. *In the experiment on mature white male rats histological and morphometric study of vessels of the lungs was performed in early and late stages of toxemia and septicotoxemia after experimental thermal trauma in terms of early necrectomy and lyophilized xenograft substrate application. It was established that the use of this method prevents the development of destructive changes in the vascular wall components and aero-hematic barrier of the lungs and positive impact on the course they regenerative processes. This contributes to the relative normalization of the microcirculatory bed and their morphometric parameters in the later stages of the experiment.*

Key words: *vessels of the lungs, aero-hematic barrier, histologic and morphometric changes, thermal trauma, lyophilized xenograft substrate.*

Рецензент: д.мед.н., професор Герасимюк І.Є.

Стаття надійшла до редакції 1.06.2015 р.

Небесна Зоя Михайлівна - к.біол.н., доцент кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; Zoyadacenko@gmail.com
Волков Константин Степанович - д.біол.н., професор, завідувач кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; +38 0322 25-17-80

© Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П.

УДК: 576.8.083.1:591.3:591.81:616-006.484-092.9

Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П.
ДУ "Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова НАМН України" (вул.Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна)

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ КУЛЬТИВУВАННЯ ДЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ВПЛИВУ СУПЕРНАТАНТУ ФЕТАЛЬНИХ НЕЙРОГЕННИХ КЛІТИН НА КЛІТИНИ ГЛІОМИ С6

Резюме. *Мета роботи полягала в оцінці впливу супернатанту фетальних нейрогенних клітин (СНК) щура на культивовані клітини гліоми щура С6. СНК, отримані з суспензій нейрогенних клітин мозку щура на 9 (Е9) та 14 (Е14) добу гестації (0,01, 0,10 мг/мл) додавали до суспензії клітин гліоми щура С6; через 24 год інкубації в суспензіях визначали кількість життєздатних клітин та вираховували цитотоксичний індекс. СНК (0,01, 0,10 мг/мл) додавали до первинних культур гліоми щура С6, через 24 і 48 год інкубації аналізували цитологічні препарати та визначали мітотичний індекс. СНК фетального мозку щура різних строків гестації виявили цитотоксичний та антимітотичний ефект на культивовані клітини гліоми С6, який посилювався зі збільшенням терміну гестації мозку щура, подовженням тривалості інкубації та був дозозалежним. Первинні культури гліом головного мозку щура є адекватною експериментальною моделлю для оцінки протипухлинної дії фетальних нейрогенних клітин щура.*

Ключові слова: *прогеніторні нейрогенні клітини щура, супернатант, гліома С6 щура, цитотоксичний індекс, мітотичний індекс.*

Вступ

Успішна розробка фундаментальних проблем сучасної нейробіології та нейроонкології значною мірою обумовлена застосуванням методу культивування нервової тканини, перевагою якого є можливість протягом тривалого часу прижиттєво спостерігати культивовані нейроклітини в різних експериментальних умовах та проводити електрофізіологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні та інші дослідження для з'ясування механізмів функціонування живих нейронів та гліоцитів [Пинаев и др., 2008; 2011]. У культурі нервової тканини продовжується диференціювання нейроцитів та гліальних клітин, відбувається реалізація запрограмованих в

онтогенезі структурно-цитохімічних властивостей, утворюються нові синаптичні зв'язки між клітинами [Пинаев и др., 2011].

У нейроонкології первинні та дисоційовані культури клітин, отримані з різних пухлин, широко застосовуються у дослідженні проліферативного потенціалу та механізмів канцерогенезу, а також для первісної апробації нових підходів у терапії пухлин [Розуменко, 2007].

Серед пухлин ЦНС найбільшу групу складають пухлини гліального гістогенезу. Первинна культура гліальних пухлин є найбільш доступною моделлю для порівняльного вивчення їх проліферативного потенціалу. В динаміці росту експлантованих гліом відтворюються просторова архітектоніка та фенотипові особливості клітинного складу вихідних пухлин, а також простежуються різні за активністю міграційні та проліферативні властивості гліом різного ступеня анаплазії. Це надає можливість вивчати морфологічні реакції пухлинних клітин на прямий вплив різних антибластичних препаратів та біологічно активних речовин.

Незважаючи на інтенсивні дослідження злоякісних гліом у всьому світі, на сьогодні значного прогресу в їх лікуванні не досягнуто через інвазивність і високу рецидивність гліом. Поєднання у комплексному лікуванні цих пухлин хірургії, променевої та хіміотерапії є золотим стандартом, але не забезпечує його ефективності. Одним з альтернативних підходів для вирішення цієї проблеми є використання нейрогенних стовбурових клітин та прогеніторних клітин (НСК/НПК [Лисяный и др., 1999; Семенова и др., 1999; Лісяний та ін., 2008; Ahmed et al., 2012; Bovenberg et al., 2013].

Відомо, що НПК виявляють протипухлинні властивості у мишей та щурів [Achanta et al., 2010; Ito et al., 2010]. Мультипотентні НПК людини, щура і миші експресують як прозапальні, так і супресорні цитокіни [Jeon et al., 2008; Kim 2011]. Однак механізм протипухлинних властивостей НПК залишається нез'ясованим.

Згідно з попередніми дослідженнями, фетальні нервові клітини щурів 18-20 доби гестації виявляють протипухлинний вплив на клітини експериментальної гліоми 101.8 in vitro [Walzlein et al., 2008; Liu et al., 2013] та in vivo при сумісній гетеротрансплантації під капсулу нирки мишей [Walzlein et al., 2008]. Показано протипухлинний вплив супернатанту фетальних клітин мозку щура у щурів з гліомою 101.8 in vivo [Chen et al., 2010].

Метою даної роботи є оцінка впливу супернатанту фетальних нейрогенних клітин (СНК) щура на культивовані клітини гліоми щура С6.

Матеріали та методи

Матеріалом для культивування слугували клітини гліоми головного мозку щурів - клітинна лінія С6 ("Клітинний банк ліній тканин людини та тварин", Інститут екпериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є.Кавецького НАН України, м.Київ) (n=16).

Супернатант нейроклітин (СНК) отримували із суспензії нейрогенних клітин мозку щура на 9 (Е9) та 14 (Е14) добу гестації. Нативну тканину мозку щура, отриману у зазначені строки, звільняли у фізіологічному розчині від оболонок, переносили до середовище DMEM ("Sigma", Німеччина) і суспендували за допомогою шприца з товстою голкою. Клітини осаджували центрифугуванням протягом 5 хв при 1500 об/хв, відмивали у середовищі DMEM, до осаду клітин додавали свіже середовище DMEM та ресуспендували. Життєздатність клітин у суспензії визначали у стандартному цитотоксичному тесті з 0,2% трипановим синім ("Merch", Німеччина). Концентрацію клітин доводили до 6,0х106/мл, до отриманої клітинної суспензії додавали мітоген конканавалін А (0,10 мг/мл) та інкубували 2 год в CO_2-інкубаторі при температурі (37,0±0,5)˚С, постійній вологості 95% та 5% CO_2. Після інкубації клітини осаджували центрифугуванням протягом 5 хв при 1500 об/хв, відмивали у середовищі DMEM, до осаду клітин додавали свіже середовище DMEM, ресуспендували та інкубували протягом 24 год. Після інкубації клітини повторно осаджували центрифугуванням протягом 5 хв при 1500 об/хв, відбирали супернатант, визначали у ньому концентрацію білка, стандартизували до концентрації 0,1 мг/мл, аліквотизували і зберігали при (-20±0,5)˚С.

Вивчення впливу СНК на короткострокові культури клітин гліоми С6. СНК (0,01, 0,10 мг/мл) додавали до суспензій клітин С6 ($2,0x10^6$, n=12), які в об'ємі 2 мл інкубували у скляних біологічно інертних центрифужних пробірках при періодичному струшуванні протягом 24 год в CO_2-інкубаторі при температурі (37,0±0,5)˚С, постійній вологості 95% та 5% CO_2. В суспензіях визначали кількість життєздатних клітин до та після інкубації з СНК. Життєздатність клітин у суспензіях визначали за проникністю плазматичної мембрани для 0,2% трипанового синього ("Merch", Німеччина). Цитотоксичну дію СНК оцінювали за цитотоксичним індексом (ЦІ):

$$ЦІ = \frac{ЖК_п - ЖК_{п+снк}}{ЖК_п} \cdot 100\%,$$

де ЖКп - кількість життєздатних клітин у початковій суспензії;

ЖКп+снк - кількість життєздатних клітин у суспензії після інкубації з СНК.

Для отримання первинних культур клітини гліоми С6 в кількості $1x10^6$ наносили на покрівні адгезивні скельця, вкриті поліетиленіміном ("Sigma", Німеччина), які поміщали у чашки Петрі і культивували в середовищі 199 та DMEM (1:1) із додаванням 10% ембріональної телячої сироватки, 400 мг% глюкози та 0,2 од/мл інсуліну. Культури клітин тримали в CO_2-інкубаторі (37˚С, 95% вологості та 5% CO_2) та прижиттєво спостерігали в інвертованому мікроскопі (Eclips TS 100, Японія).

Вивчення впливу СНК у первинних культурах. Для дослідження відбирали культури з рівномірною зоною росту, додавали СНК (0,01, 0,10 мг/мл) та інкубували протягом 24 та 48 год. Для цитологічного дослідження культури фіксували 10% формаліном і фарбували

гематоксиліном Караччі.

Мікроскопічне дослідження та фотореєстрацію цитологічних препаратів первинних культур здійснювали на світлооптичному фотомікроскопі Axiophot ("OPTON", Німеччина) з об'єкт-мікрометром ("Carl Zeiss", Німеччина), який атестований для калібрування збільшення зображень при морфометричних дослідженнях (об'єктив х40, окуляр х10, перехідник х2). У препаратах аналізували цитологічні зміни клітинного складу та визначали мітотичний індекс (МІ).

У цитологічних препаратах культур аналізували цитологічні зміни клітинного складу та визначали мітотичний індекс (МІ). Підрахунок мітозів проводили у трьох спостереженнях культур кожного зразка в 10 випадково вибраних полях зору мікроскопу (х400). У кожному препараті підраховували не менше 1000 клітин. МІ вираховували за формулою:

МІ=(кількість клітин з наявністю мітозів/1000) х 100%.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету статистичних програм "Statistica 6.0", програмне забезпечення StatSoft, Inc. (2003). Достовірність різниці оцінювали із застосуванням t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$, статистично високозначущими - при $p<0,01$.

Результати. Обговорення

Вплив СНК на короткострокові культури гліоми С6. Супернатанти фетального мозку щурів обох досліджених термінів гестації (Е9, Е14) виявили цитотоксичну дію на всі зразки клітин гліоми С6 у короткострокових культурах. Рівень цитотоксичного впливу характеризувався дозозалежністю та посилювався зі збільшенням тривалості інкубації клітин із супернатантами. Зі зростанням концентрації СНК (Е9) від 0,01 до 0,10 мг/мл ЦІ у суспензіях клітин гліоми С6 підвищувався і сягав (37,61±2,57)% та (50,12±4,55)% (рис. 1) відповідно при 24-год. та 48-год. інкубації. За умов впливу СНК (Е14) зі збільшенням концентрації від 0,01 до 0,10 мг/мл ЦІ у суспензіях клітин гліоми С6 статично високозначуще зростав до (73,35±2,10)% та (91,41±3,66)% ($p=0,0043$; $p=0,0015$) відповідно при 24-год. та 48-год. інкубації.

Таким чином, СНК (Е14) виявив більш виражену цитотоксичну дію на клітини гліоми С6, порівняно з СНК (Е9): показники ЦІ статистично високозначуще відрізнялись за умов впливу концентрації 0,01 мг/мл ($p=0,0022$ при 48-год. інкубації) та 0,10 мг/мл ($p=0,0098$ та $p=0,013$ відповідно при 24-год. та 48-год. інкубації) (рис. 2).

Характеристика первинних культур гліоми С6 головного мозку щурів (контрольні спостереження). Протягом 1-2 доби культивування в зоні росту відзначались поширені розростання пухлинних клітин з високою щільністю розподілу та утворенням множинних багатошарових мікроагрегатів (рис. 2а), які містили переважно недиференційовані пухлинні клітини з вузькими цитоплазматичними тілами та ядрами з ознаками помірної атипії. Середній МІ культивованих пухлинних

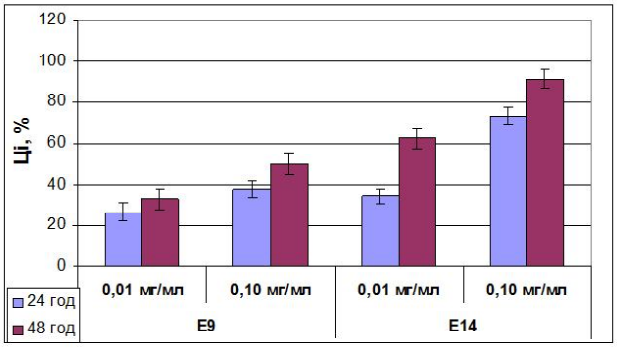


Рис. 1. Показники впливу СНК щура в короткострокових культурах (цитотоксичний індекс (ЦІ),%.

клітин складав 4,9%. Серед клітин у стані мітотичного поділу зустрічались цитологічні ознаки патології мітозів, що є притаманним для злоякісних пухлин. Між ущільненими мікроагрегатами в ділянках моношарового розташування пухлинних клітин відзначались розростання відростчатих клітин астроцитарного фенотипу, які утворювали сіткоподібні структури (рис. 2б).

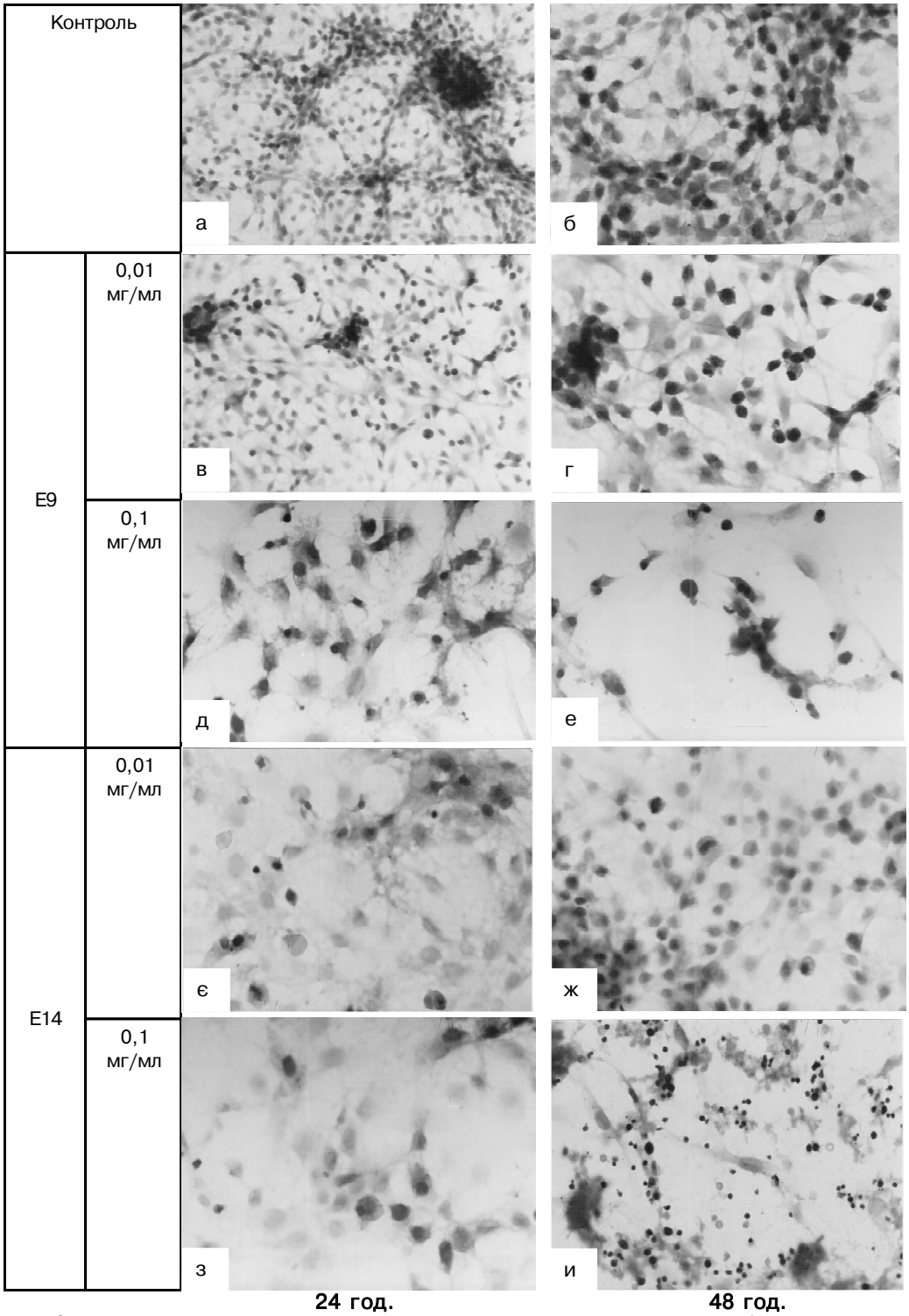
На 4-5 добу культивування спостерігалось поступове розрихлення клітинних мікроексплантатів з утворенням моношарових розрощень пухлинних клітин уніполярної, трикутної або ромбоподібної форми з досить довгими відростками. В таких ділянках зони росту культур виявлялись більш поширені ділянки сіткоподібної архітектоніки внаслідок утворення міжклітинних зв'язків.

У наступні строки спостереження (8-9 доба) в культурах гліоми С6 відбувалось подальше розрідження клітинних масивів зони росту у зв'язку з десквамацією частки спонтанно загиблих клітин, з'являлась значна кількість апоптозних тілець, що відображує спонтанну загибель культивованих клітин. Некробіотичні процеси спонтанної загибелі охоплювали переважну кількість клітин зони росту, збереженими залишались окремі ділянки сіткоподібних структур та клітинні сфероїдні мікроагрегати, оточені моношаровими розростаннями недиференційованих клітин епітеліоїдного типу.

Таким чином, в умовах культивування клітини гліоми С6 головного мозку щурів виявляли високу міграційну та проліферативну активність з переважанням клітинної популяції недиференційованого фенотипу. В той же час частка пухлинних клітин демонструвала прояви генетично детермінованого гістотипового астроцитарного диференціювання, що відображує астроцитарний генез експериментальної гліоми С6.

Вплив СНК на первинні культури гліоми С6. Через 24 год інкубації культур гліоми С6 з СНК (Е9) у концентрації 0,01 мг/мл у зоні росту культур з'являлись дистрофовані або некробіотично змінені пухлинні клітини із закругленими цитоплазматичними тілами та гіперхромними ядрами, дифузно розташовані на моношарових клітинних розрощеннях (рис. 2в). Мітотичний індекс зменшувався до 1,9% ($p=0,01$ у порівнянні з контролем).

Подовження строку інкубації культур з СНК (Е9, 0,01



мг/мл) до 48 год призводило до збільшення вмісту пухлинних клітин з цитологічними ознаками дистрофії та некробіозу (рис. 2г). Мітотичний індекс складав 1,4% (p=0,01 у порівнянні з контролем).

За умов інкубації з СНК (Е9) збільшеної концентрації (0,10 мг/мл) протягом 24 год у більшості зразків культур гліоми С6 спостерігалось розрідження клітинних масивів за рахунок ретракції зони росту у зв'язку з редукцією відростків у пошкоджених клітинах (рис. 2д), яке супроводжувалось пригніченням мітотичної активності пухлинних клітин (MI=1,4%, p=0,01 у порівнянні з контролем).

Збільшення тривалості інкубації культур гліоми С6 з СНК (Е9, 0,10 мг/мл) до 48 год викликало подальше зростання дистрофічних та некробіотичних змін у пухлинних клітинах зони росту культур. Відбувалась десквамація значної кількості пошкоджених клітин, внаслідок чого прикріпленими до підложки залишались окремі клітинні скупчення різної щільності (рис. 2е). У збереже-

Рис. 2. Морфоструктурні зміни у первинних культурах за умов впливу СНК. Фарбування гематоксиліном Караччі: а - культура гліоми С6 на 2-у добу росту. Загальний вигляд зони росту. х400; б - культура гліоми С6. Сіткоподібні розростання відростчатих клітин астроцитарного фенотипу. х800; в - культура гліоми С6, інкубація з СНК (9), 0,01 мг/мл, 24 год. х400; г - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е9), 0,01 мг/мл, 48 год. х800; д - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е9), 0,10 мг/мл, 24 год. Редукція відростків у пухлинних клітинах. х800; е - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е9), 0,10 мг/мл, 48 год. Дистрофічні та некробіотичні зміни у пухлинних клітинах. х800; є - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е14), 0,01 мг/мл, 24 год. Клітини-тіні. х800; ж - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е14), 0,01 мг/мл, 48 год. Редукція відростків, заокруглення цитоплазматичних тіл пухлинних клітин. х800; з - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е14), 0,10 мг/мл, 24 год. Клітини-тіні. х800; и - культура гліоми С6, інкубація з СНК (Е14), 0,10 мг/мл, 48 год. Голі ядра зруйнованих пухлинних клітин. х800.

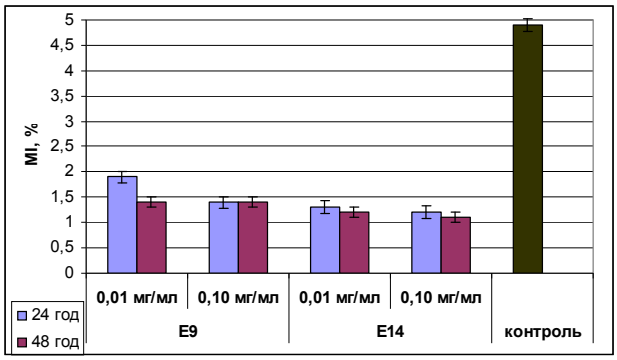


Рис. 3. Динаміка зміни мітотичного індексу (MI) в первинних культурах гліоми С6 за умов впливу СНК щура.

них ділянках пухлинних клітин мітотична активність утримувалась на рівні 1,4% (p=0,01 у порівнянні з контролем).

За умов впливу СНК, отриманого з фетальних нейрогенних клітин більш пізнього терміну гестації (Е14, 0,01 мг/мл), у культурах гліоми С6 головного мозку щурів через 24 год інкубації з'являлась значна кількість клітин-тіней, що переважали в зоні росту (рис. 2є). MI знижувався до 1,3% (p=0,01 у порівнянні з контролем).

При збільшенні тривалості інкубації до 48 год у зоні росту культури визначались ознаки розрідження структури з наростанням частки пошкоджених пухлинних клітин (редукція відростків, заокруглення цитоплазматичних тіл) (рис. 2ж). У збережених клітинних ділянках зони росту культур MI становив 1,2% (p=0,01 у порівнянні з контролем). Важливо відзначити наявність блокованих форм К-мітозів серед фігур мітотичного поділу пухлинних клітин.

За умов впливу СНК (Е14) збільшеної концентрації (0,10 мг/мл) через 24 год інкубації дистрофічні зміни у пухлинних клітинах поглиблювались (рис. 2з). При подовженні строку інкубації до 48 год відбувалось значне розрідження клітинної щільності з майже субтотальним руйнуванням пухлинних клітин, які набували вигляду голих ядер внаслідок деструкції цитоплазми. Залишались збереженими дифузно розташовані окремі пухлинні клітини з наявністю відростків (рис. 2и). MI знижувався до 1,1% (p=0,01 у порівнянні з контролем).

Таким чином, результати тестування чутливості культивованих пухлинних клітин гліоми С6 до впливу СНК (Е14) у концентраціях 0,01 та 0,10 мг/мл протягом 24 та 48 год свідчать про дозозалежну цитотоксичну дію СНК. Порівняльна цитологічна оцінка ступеня виразності протипухлинних властивостей СНК (Е9) та СНК (Е14) виявила більш виразний пошкоджуючий ефект в умовах культивування з супернатантом клітин більш пізнього строку гестації (СНК (Е14)): більш рання поява цитодеструктивних змін (через 24 год інкубації) при застосуванні меншої концентрації СНК (0,01 мг/мл); кількісно достовірно більш значуще зниження мітотичної активності культур (p=0,01 у порівнянні з контролем, p<0,05 у порівнянні з показниками впливу СНК (Е9)) (рис. 3).

Таким чином, на моделі культивованої гліоми С6 при дослідженні прямого впливу СНК, отриманих з фетальних НКП різних термінів гестації, виявлено дозозалежний цитотоксичний та цитостатичний ефект, який посилюється зі збільшенням строків інкубації культур з препаратом. Важливо підкреслити, що більший ступінь прояву цитотоксичного впливу є характерним для СНК від НПК більш пізнього терміну гестації (Е14). Раніше нами показано протипухлинні властивості СНК фетального мозку щура in vitro на первинних культурах гліом людини [Любич та ін., 2014].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. СНК фетального мозку щура різних строків гестації виявили цитотоксичний та антимітотичний ефект на культивовані клітини гліоми С6, який посилювався зі збільшенням терміну гестації мозку щура, подовженням тривалості інкубації та був дозозалежним.

2. Первинні культури гліом головного мозку щура є адекватною експериментальною моделлю для оцінки протипухлинної дії фетальних нейрогенних клітин щура.

3. Використання первинних культур гліом головного мозку щура дозволяє оцінити індивідуальну чутливість пухлинних клітин до досліджуваного біопрепарату.

Отримані результати можуть стати теоретичним підґрунтям для подальшої розробки оптимізованих схем альтернативного лікування цих пухлин з використанням біопрепаратів фетоплацентарного комплексу.

Список літератури

Влияние клеток головного мозга на рост опухолей под капсулой почки in vivo /Н.И.Лисяный, Г.М.Олейник, О.В.-Маркова [и др.] //Иммунная система головного мозга; под ред. Н.И.-Лисяного.- К., 1999.- С.116-135.

Дослідження дії супернатанту прогеніторних нейроклітин щура на клітини культивованих гліом людини / Л.Д.Любич, В.М.Семенова, Л.П.Стайно [та ін.] //Вісник морфології.- 2014.- Т.20, №1.- С.192-197.

Изучение противоопухолевых свойств различных популяций клеток мозга в культуре нервной ткани / В.М.Семенова, В.И.Цимбалюк, Л.П.Стайно [и др.] //Иммунная система головного мозга; под ред. Н.И.-Лисяного.- К., 1999.- С.136-146.

Лісяний М.І. Дослідження протипухлинної дії прогеніторних нейроклітин (НК) при експериментальній гліомі головного мозку у щурів /М.І.Ліся-ний, Л.Д.Любич, О.Г.Хохлов //Імунологія та алергологія.- 2008.- №3.- С.61-66.

Пинаев Г.П. Клеточные культуры в фундаментальных и прикладных исследованиях /Пинаев Г.П. //Методы культивирования клеток; под ред. Г.П.Пинаева, М.С.Богдановой.- С-Пб.: Изд-во политехн. ун-та, 2008.- С.7-21.

Пинаев Г.П. Проблемы и перспективы развития клеточных технологий / Г.П.Пинаев //Клеточные технологии для регенеративной медицины; под ред. Г.П.Пинаева, М.С.Богдановой, А.М.Кольцовой.- С-Пб.: Изд-во политехн.ун-та, 2011.- С.8-24.

Розуменко В.Д. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга /Глиомы головного мозга; под ред. Ю.А.Зозули.- К.:УИПК "ЕксОб".- 2007.- С.495-501.

Achanta P. Gliomagenesis and the use of neural stem cells in brain tumor treatment /P.Achanta, R.N.I.Sedora, A.Qui?ones-Hinojosa //Anticancer agents med. chem.- 2010.- Vol.10(2).- P.121-130.

Bovenberg M.S. Advances in stem cell therapy against gliomas / M.S.Bovenberg, M.H.Degeling, B.A.Tannous //Trends mol. med.- 2013.- Vol.19 (5).- P.281-291.

Maintaining and loading neural stem cells for delivery of oncolytic adenovirus to brain tumors /A.U.Ahmed, I.V.Ulasov, R.W.Mercer [et al.] //Methods mol. biol.- 2012.- Vol.797.- P.97-109.

Human neural stem cells transduced with IFN-beta and cytosine deaminase genes intensify bystander effect in experimental glioma /S.Ito, A.Natsume, S.Shimato [et al.] // Cancer Gene Ther.- 2010.- Vol.17(5).- P.299-306.

Human neural stem/progenitor cells derived from embryonic stem cells and fetal nervous system present differences in immunogenicity and immunomodulatory potentials in vitro /J.Liu, C.G□therstr□m, M.Forsberg [et al.] // Stem Cell. Res.- 2013.- Vol.10 (3).- P.325-337.

Kim S.U. Neural stem cell-based gene therapy for brain tumors /S.U.Kim // Stem Cell. Rev.- 2011.- Vol.7(1)- P.130-140.

Migration of human neural stem cells toward an intracranial glioma / J.Y.Jeon, J.H.An, S.U.Kim [et al.] // Exp. mol. med.- 2008.- Vol.40 (1).- P.84-91.

Neural stem cells secrete factors that promote auditory cell proliferation via a leukemia inhibitory factor signaling pathway / H.C.Chen, H.I.Ma, H.K. [et al.] //J. Neurosc. Res.- 2010.- Vol.88 (15).- P.3308-3318.

The antitumorigenic response of neural precursors depends on subventricular proliferation and age /J.H.Walzlein, M.Synowitz, Engels B. [et al.] //Stem Cells.- 2008.- Vol.26(11).- P.2945-2954.

Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ СУПЕРНАТАНТА ФЕТАЛЬНЫХ НЕЙРОГЕННЫХ КЛЕТОК НА КЛЕТКИ ГЛИОМЫ С6

Резюме. *Цель работы состояла в оценке влияния супернатанта фетальных нейрогенных клеток (СНК) крысы на культивированные клетки глиомы крысы С6. СНК, полученные из суспензий нейрогенных клеток мозга крысы на 9-е на 9-е (Е9) и 14-е (Е14) сутки гестации (0,01, 0,10 мг/мл) добавляли к суспензии клеток глиомы крысы С6; через 24 часа инкубации в суспензиях определяли количество жизнеспособных клеток и высчитывали цитотоксический индекс. СНК (0,01, 0,10 мг/мл) добавляли к первичным культурам глиомы крысы С6, через 24 и 48 часов инкубации анализировали цитологические препараты и определяли митотический индекс. СНК фетального мозга крысы разных сроков гестации выявили цитотоксический и антимитотический эффект на культивированные клетки глиомы С6, усиливавшийся с увеличением срока гестации мозга крысы, продлением срока инкубации и был дозозависимым. Первичные культуры глиом головного мозга крысы являются адекватной экспериментальной моделью для оценки противоопухолевого действия фетальных нейрогенных клеток крысы.*

Ключевые слова: *прогениторные нейрогенные клетки крысы, супернатант, глиома С6 крысы, цитотоксический индекс, митотический индекс.*

Lyubich L.D., Semenova V.M., Stayno L.P.

APPLICATION OF CULTIVATION FOR EXPERIMENTAL IMPACT ASSESMENT OF FETAL NEUROGENIC CELLS' SUPERNATANT ON C6 GLIOMA CELLS

Summary. *The purpose of the study was to evaluate the effect of rat fetal neurogenic cells supernatant (RFNS) on cultured cells of rat glioma C6. RFNS from suspensions of neurogenic cells of rat brain of 9-th (E9) and 14-th (T14) days of gestation (0,01, 0,10 mg/ml) were added to cell suspensions of rat glioma C6; after 24 h of incubation cell suspensions were analyzed for number of viable cells, cytotoxic index (CI) was calculated. RFNS (0,01, 0,10 mg/ml) were added to primary cultures of rat glioma C6, after 24 and 48 h of incubation cytological preparations were analized and mitotic index was determined. RFNS of fetal rat brain of different terms of gestation revealed cytotoxic and antimitotic effect on cultured C6 glioma cells, which intensified with increasing gestational age of rat brain, lengthening the duration of incubation and was dose-dependent. Primary cultures of rat brain gliomas are adequate experimental model for the evaluation of the antitumor action of fetal rat neurogenic cells.*

Key words: *rat progenitor neurogenic cells, supernatant, rat glioma C6, cytotoxic index, mitotic index.*

Рецензент: д.біол.н., професор Стеченко Л.О.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2015 р.

Любич Лариса Дмитрівна - к.біол.н., ст. наук. сп. ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-36-84

Семенова Віра Михайлівна - д.мед.н., професор, завідувач лабораторією культивування тканин ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-92-08

Стайно Лариса Петрівна - наук. сп. лабораторії культивування тканин ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-92-08

© Алексевич К.О., Кузів О.Є., Фіра Л.С., Грималюк О.І.

УДК 612.17-089:612.35+616.36-002]-085

Алексевич К.О., Кузів О.Є., Фіра Л.С., Грималюк О.І.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського" МОЗ України (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ТА ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ ЗА КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ АДРЕНАЛІНУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ МЕКСИДОЛОМ

Резюме. *Доведено, що поєднане ураження експериментальних тварин тетрахлорметаном та адреналіном поглиблює структурно-функціональну перебудову печінки та міокарда, що супроводжується наростанням дистрофічних і некробіотичних змін гепатоцитів та різким пригніченням у ній репараційних процесів, в міокарді - порушенням мікроциркуляторного русла та некрозом кардіоміоцитів, які наростають впродовж досліду. Мексидол пригнічує процеси альтерації за одночасної стимуляції відновлення структури гепатоцитів та зменшує некрози кардіоміоцитів міокарда лише через 48 год експерименту.*
Ключові слова: *морфологія, міокард, печінка, тетрахлорметановий гепатит, адреналінове пошкодження міокарда, мексидол.*

Вступ

Серцево-судинні захворювання залишаються важливою як соціальною, так і економічною проблемою у всьому світі. В цілому серцево-судинна патологія коштує європейській економіці майже 196 більйонів євро кожного року. Вона є причиною 1,9 мільйона смертей в Європейському союзі і понад 4 мільйонів смертей в Європі щорічно [European convention ... , 1986]. Важливим визначальним фактором для прогнозу гострих коронарних станів, є наявність супутньої патології. В умовах зростаючого техногенного токсичного впливу на організм людини все частіше в практиці лікаря зустрічається поєднання серцево-судинної патології та токсичного ураження печінки. Наявність ураження печінки впливає як на патогенез серцево-судинних захворювань, так і на ефективність та особливості застосовуваної корекції. Саме тому виправдовують себе численні дослідження даної коморбідної патології та пошуки ефективних коригуючих чинників таких станів.

Мета: визначити динаміку структурного пошкодження міокарда, викликаного введенням підвищених доз адреналіну, на тлі тетрахлорметанового гепатиту та ефективність корекції цих змін мексидолом.

Матеріали та методи

Експерименти виконано на 36 нелінійних білих щурах-самцях масою 170-200 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

Токсичне ураження печінки викликали внутрішньоочеревинним введеням 50% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 1,0 мл/кг [Афанасьєв, Юрина, 1999]. Гостре адреналінове пошкодження міокарда спричиняли шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18% розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) у дозі 0,5 мг/кг [Етика лікаря та права людини ..., 2003].

З метою корекції застосовувався препарат з групи антиоксидантів та антигіпоксантів - мексидол (ТОВ Медичний центр "Еллара", м.Покров, Російська Федерація). Значення дози препарату обирали, опираючись на інструкцію до застосування та використовуючи коефіцієнти видової чутливості Риболовлєва Ю.Р. і його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура [Рыболовлев, Рыболовлев, 1979]. Препарат вводили внутрішньоочеревино у дозі 50 мг/кг триразово - одночасно із введенням адреналіну, через 24 та 48 годин після введення адреналіну гідротартрату.

Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію через 3, 24 та 48 год від початку введення адреналіну на тлі 7 доби гострого токсичного гепатиту. Тварин розділено на 3 групи: 1 - інтактні тварини, 2 - уражені тварини, 3 - уражені тварини, котрим з метою корекції застосовували мексидол.

Для гістологічних досліджень [Афанасьєв, Юрина, 1999] брали печінку та серце піддослідних тварин на 7 добу розвитку гепатиту через 3, 24 і 48 годин після введення адреналіну та після корекції мексидолом у відповідні терміни. Зразки органів фіксували у 10% розчині формаліну, дегідратували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у целоїдин-парафіном за загальноприйнятими методиками. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [Улумбекова, Челышев, 1997]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень виконували цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500.

Усі експерименти виконано з дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ,2001) [Етика лікаря та права людини ... , 2003; European convention ... , 1986; Nichols et al., 2012].

Результати. Обговорення

Проведений аналіз отриманих даних показав, що на 7 добу після внутрішньоочеревинного введення тетрахлорметану в експериментальних тварин розвивається-



Рис. 1. Печінка щура. 7 доба після внутрішньоочеревинного введення тетрахлорметану. Виражена гідропічна дистрофія гепатоцитів, некроз, каріопікноз і каріорексис. Розширення синусоїдних гемокапілярів.

ся токсичний гепатит, який морфологічно характеризується дистрофією та некрозом переважної більшості гепатоцитів часточки і наростає від центру до периферії, викликаючи дискомплексацію її пластинок (рис. 1).

Дистрофія і некроз центролобулярних та інтрамедіальних гепатоцитів поєднуються із проявам регенерації. Про це свідчить поява по периферії часточок двоядерних та великих темних гепатоцитів. Виявляються гістолімфоцитарні інфільтрати в центролобулярних ділянках. Водночас спостерігається розвиток фібропластичних процесів, що веде до капіляризації синусоїді та закріплює ішемію [Кузів, 2002].

Нашими експериментальними дослідженнями [Алексевич та ін., 2015] встановлено, що пошкодження міокарда підвищеними дозами адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту викликає активацію ПОЛ за одночасного пригнічення АОЗ і, таким чином, реалізує потенціюючий токсичний вплив адреналіну на печінку.

Провідними змінами у печінці на тлі тетрахлорметанового гепатиту після введення кардіотоксичної дози адреналіну через 3, 24 і 48 годин є порушення мікроциркуляції та наростання дистрофічно-некротичних змін з боку гепатоцитів. Так, відмічено повнокрів'я центральних вен часточок та судин портальних трактів, синусоїдних гемокапілярів та периваскулярний набряк. У гепатоцитах наростає жирова і гідропічна дистрофія, некроз у всіх відділах часточок, проте пошкодження гепатоцитів домінує в перипортальних ділянках, яке поєднується з гістіолімфоцитарною інфільтрацією (рис. 3).

Через 48 годин після введення кардіотоксичної дози адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту явища розладу кровоплину в часточках печінки наростають, що поглиблює ішемію клітин і посилює альтерацію гепатоцитів (рис. 4), знижує компенсаторно-адаптаційні можливості печінки.

Пошкодження міокарда експериментальних тварин підвищеними дозами адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалось насамперед ураженням мікроциркуляторного русла, периваскулярним та інтерстеціальними набряками, некротичними та некробіотичними змінами кардіоміоцитів, які виявлялись уже через 3 год (рис. 5) після введення адреналіну і наростали до 48 годин експерименту (рис. 6), що можна пояснити пошкодженням біомембран кардіоміоцитів внаслідок активації ПОЛ і прогресуванням метаболічних змін у серцевому м'язі на тлі порушення функції печінки [Лепявко, Хара, 2009].

Встановлені нами порушення структурно-метаболічних функцій гепатоцитів за умов пошкодження міокарда підвищеними дозами адреналіну спонукало до пошуку нових методів ефективної корекції поєднаної патології. Таким препаратом виявився мексидол, який має як антиоксидантну, так і антигіпоксантну дію. Так, світлооптичне дослідження печінки на тлі тетрахлорметанового гепатиту після введення кардіотоксичної дози адреналіну через 3, 24 та 48 годин після корекції

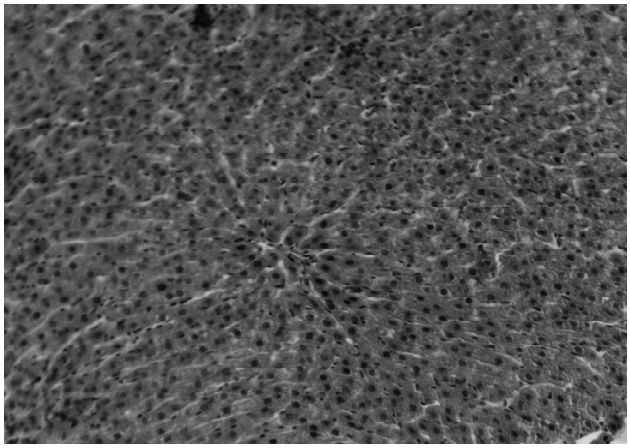


Рис. 2. Печінка інтактного щура. Гепатоцити формують печінкові пластинки, між якими локалізуються внутрішньочасточкові синусоїдні гемокапіляри. Гепатоцити полігональної форми з чіткими межами і великими ядрами, локалізованими в центрі базофільної цитоплазми. В перипортальній зоні виявляються двоядерні печінкові клітини. Гематоксилін-еозин. х100.



Рис. 3. Печінка щура через 3 год після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Розширення синусоїдних гемокапілярів, виражена гістіолімфоцитарна інфільтрація перипортальних трактів. Гематоксилін-еозин. х100.

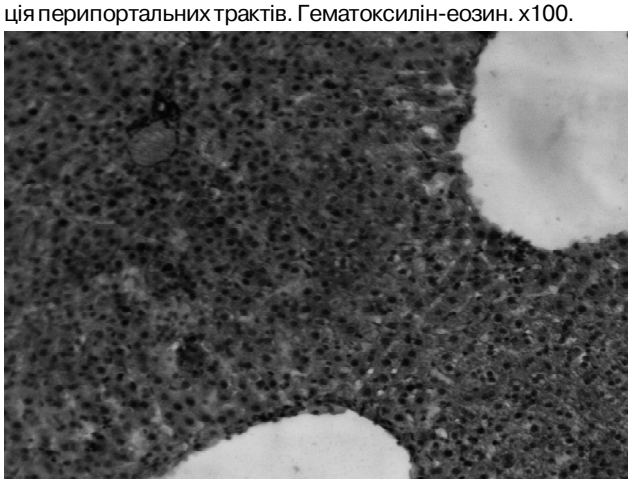


Рис. 4. Печінка щура через 48 годин після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Різке розширення центральної вени часточки, дискомплексація пластинок, дистрофія та некроз гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х100.

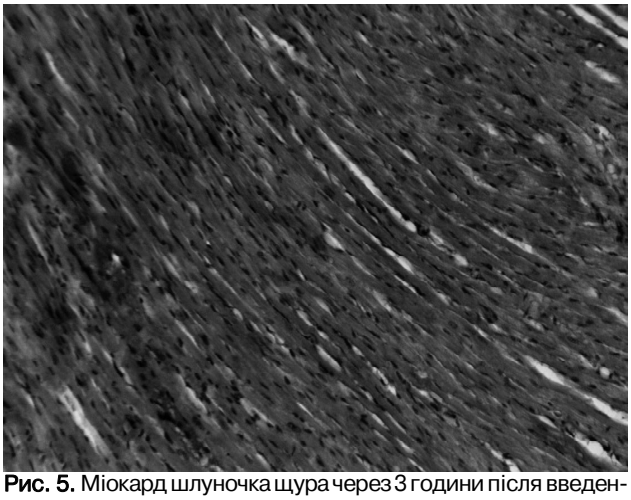


Рис. 5. Міокард шлуночка щура через 3 години після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Перваскулярний та інтерстиціальний набряки, некрози кардіоміоцитів дрібновогнищевого характеру. Гематоксилін-еозин. х100.

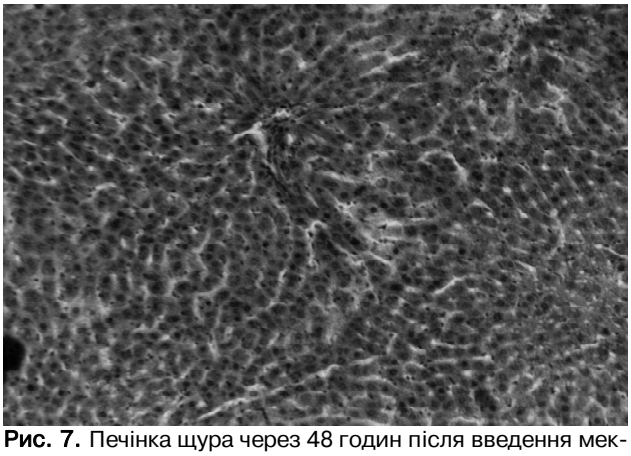


Рис. 7. Печінка щура через 48 годин після введення мексидолу на тлі тетрахлорметанового гепатиту та ураження міокарда адреналіном. Лімфо-гістіоцитарні інфільтрати в ділянці перипортальних трактів, розширення синусоїдних гемокапілярів. Наявність двоядерних гепатоцитів у центролобулярних ділянках. Гематоксилін-еозин. х100.

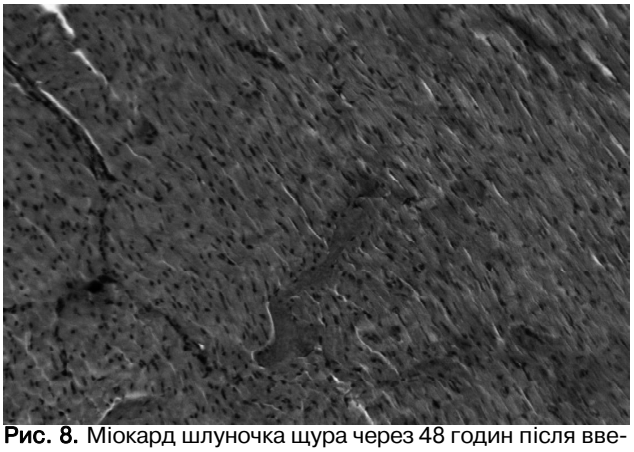


Рис. 8. Міокард шлуночка щура через 48 годин після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту за корекції мексидолом. Некроз окремих кардіоміоцитів дрібновогнищевого характеру. Гематоксилін-еозин. х100.

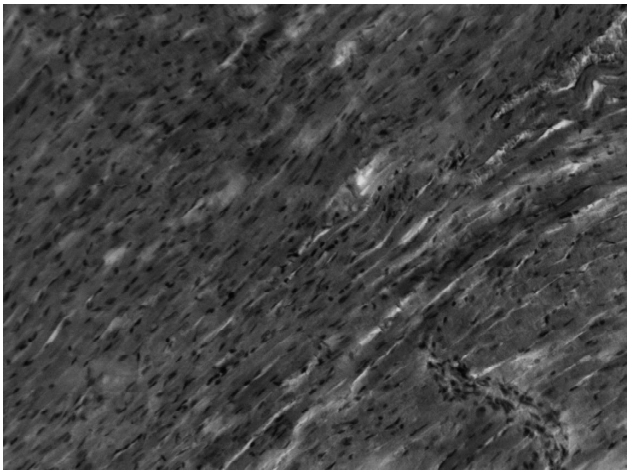


Рис. 6. Міокард шлуночка щура через 48 годин після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Дифузні некрози кардіоміоцитів. Гематоксилін-еозин. х100.

мексидолом показало, що в часточках зберігається порушення мікроциркуляції, дискомплексація печінкових пластинок, виражена гістіолімфоцитарна інфільтрація портальних трактів. Однак, необхідно зазначити, що лише через 48 годин після введення адреналіну під впливом мексидолу в печінковій часточці експериментальних тварин виявляється мозаїчність ураження гепатоцитів. Поряд із печінковими клітинами в стадії некрозу, гідропічної та жирової дистрофії в центролобулярних зонах збільшується кількість двоядерних гепатоцитів та клітин із збільшеним об'ємом цитоплазми, що свідчить про активацію репараційних процесів (рис. 7).

Мікроскопічне дослідження міокарду після введення адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту за корекції мексидолом через 3год, 24 год і 48 годин показало, що мексидол мало впливав на структуру міокарду на 3 і 24 год експерименту, лише через 48 годин виявлено зменшення некротизованих кардіоміоцитів та їх дрібновогнищевий характер (рис. 8).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тетрахлорметановий гепатит характеризується структурно-функціональною перебудовою печінки, яка проявляється у поєднанні масивної жирової та гідропічної дистрофії, некрозу, які супроводжуються зниженням функціональної активності гепатоцитів. Альтеративні зміни гепатоцитів посилювалися розвитком ішемії та проліферації лімфо-гістіоцитарного інфільтрату в перипортальних трактах.

2. Кардіотоксична доза адреналіну посилює метаболічні розлади в печінці, що супроводжується наростанням дистрофічних і некробіотичних змін гепатоцитів та подальшим пригніченням репараційних процесів на різних рівнях її структурно-функціональної організації.

3. Морфологічне дослідження міокарда шлуночків експериментальних тварин після введення токсичної

дози адреналіну на тлі тетрахлорметанового гепатиту показали порушення мікроциркуляторного русла та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, які наростали до 48 годин спостереження. Позитивний вплив мексидолу на морфо-функціональний стан печінки та міокарда проявляється лише через 48 годин від початку експерименту.

Перспективи подальших досліджень перебігу дистрофічних процесів у міокарді на тлі токсичного гепатиту полягають у більш детальному вивченні патогенетичних особливостей, а також оцінці ефективності мексидолу при виявлених порушеннях, що дозволить пропонувати його застосування у клініці при комплексному лікуванні поєднаного ураження серця та печінки.

Список літератури

Алексевич К.О. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення та стан антиоксидантної системи щурів, одночасно уражених адреналіном та тетрахлорметаном /К.О.Алексевич, Л.С.Фіра, А.Л.Штробля // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. серія: Медицина.- 2015.- Вип. 1 (51).- С.5-9.

Афанасьев Ю.И. Гистология / [Под. ред. Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной].- М.: Медицина, 1999.- 744с.

Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах //Эксперим. та клін. фізіологія та біохімія.- 2003.- Т.22, №2.- С.108-109.

Кузів О.І. Морфологічні зміни в печінці за токсичного гепатозу /О.І.Кузів // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- Вип.7.- С.153.

Лепявко А.А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / /А.А.Лепявко, М.Р.Хара //Клін. та эксперим. патологія.- 2009.- Т.8, №1.- С.29-31.

Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности /Ю.Р.-Рыболовлев, Р.С.Рыболовлев // Докл. АН СССР.- 1979.- Т.247, №6.- С.1513-1516.

Улумбеков Е.Г. Гистология. Введение в патологию /[под ред. Е.Г.Улумбекова, Ю.А.Челышева].- М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.- 950с.

European Cardiovascular Disease Statistics /M.Nichols, N.Townsend, P.Scarborough [et al.] //European Heart Network and European Society of Cardiology.- 2012- 125p.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experiment and other scientific purposes.- Council of Europe.- Strasburg, 1986.- 56 p.

Алексевич К.А., Кузив А.Е., Фира Л.С., Грималюк О.И.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА ПРИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕКСИДОЛОМ

Резюме. *Доказано, что сочетанное поражение экспериментальных животных тетрахлорметаном и адреналином углубляет структурно-функциональную перестройку печени и миокарда, сопровождается нарастанием дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов и резким угнетением в ней репарационных процессов, в миокарде - нарушением микроциркуляторного русла и некрозом кардиомиоцитов, которые нарастают в течение опыта. Мексидол подавляет процессы альтерации при одновременной стимуляции восстановления структуры гепатоцитов и уменьшает некрозы кардиомиоцитов миокарда только через 48 ч эксперимента.*

Ключевые слова: *морфология, миокард, печень, тетрахлорметанового гепатит, адреналиновое повреждение миокарда, мексидол.*

Aleksevych K.O., Kyziv O.E., Fira L.S., Hrymalyuk O.I.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF MYOCARDIUM AND LIVER ON THE BACKGROUND OF TETRACHLORMETANE HEPATITIS AND CARDIOTOXIC ADRENALINE ACTION AND THEIR CORRECTION WITH MEKSYDOL

Summary. *It is proved that a combined damage of experimental animals with tetrachloride and epinephrine enhances structural and functional reorganization of the liver and myocardium, that accompanied by the increase of degenerative and necrobiotic changes of hepatocytes and sharp oppression of reparatory processes in liver, in the myocardium - a violation of the microcirculation and necrosis of cardiomyocytes that grow over experiment. Meksydol inhibits processes of alteration with simultaneous stimulation of restore hepatocyte structure and reduces necrosis of cardiomyocytes only after 48 h of the experiment.*

Key words: *morphology, myocardium, liver, tetrahlormetane hepatitis, adrenalin myocardial injury, Meksydol.*

Рецензент: д.мед.н., професор Герасимюк І.Є.

Стаття надійшла до друку 6.04.2015 р.

Алексевич Катерина Олегівна - пошукач кафедри фармації ННІ післядипломної освіти, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського; +38 097 951-72-91; kate_hrymaluck@yahoo.com

Кузів Оксана Євстахіївна - д.мед.н., професор кафедри психології у виробничій сфері, Тернопільський національний технічний університет імені І.Пулюя; +38 0352 42-79-63; kaf_ps@tu.edu.te.ua

Фіра Людмила Степанівна - д.біол.н., професор кафедри фармації ННІ післядипломної освіти, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського; + 38 096 377-63-90; ludafira@mail.ru

Грималюк Олег Ігорович - к.біол.н., доцент кафедри медичної біології, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського; +38 0352 25-25-84; hrymalyukn@ukr.net

© Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В.
УДК: 602.6:633.34:591.16:599.731.1

Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна),
Інститут кормів та сільського господарства Поділля НААН (просп. Юності 16, м. Вінниця, 21100, Україна)

ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВІДТВОРЮВАЛЬНОЇ ЗДАТНОСТІ СВИНЕЙ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ЗГОДОВУВАННІ РАУНДАПОСТІЙКОЇ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНОЇ СОЇ

Резюме. *Довготривале згодовування свиням раундапостійкої генетично модифікованої сої у кількості 15-20% за сирим протеїном у раціоні досить негативно впливає на репродуктивну здатність кнурів, особливо у третьому поколінні: у них пригнічується статевий потяг. При гістологічному дослідженні тканини яєчок виявлено вогнищеві, але досить глибокі зміни кровопостачання, некродистрофічні, запальні та пухлиноподібні диспластичні процеси. Біохімічно встановлено, що жирнокислотний склад тканини піддослідних тварин достовірно від контролю не відрізняється.*
Ключові слова: *раундапостійка генетично модифікована соя, свині, відтворювальна здатність, яєчки.*

Вступ

Генетично модифікована (ГМ) соя характеризується найвищим вмістом білку (38-42%), в якому присутні всі незамінні амінокислоти. В ній багато поліненасичених жирних кислот, вітамінів, макро- та мікроелементів, тому її включають до складу багатьох харчових продуктів: хліб, печиво, маргарин, ковбаси, сосиски, цукерки, соєве молоко, кефір, морозиво, продукти дитячого харчування й інші [Закревський, 2006; Михайлов, Щербина, 2013]. Не дивлячись на те, що з моменту відкриття ГМО пройшло більше 20 років, цього терміну виявилось недостатньо для того, щоб сформулювати остаточну думку щодо використання їх в якості продуктів харчування. Ця проблема не перестає турбувати науковців всього світу і взагалі людей, тому що вплив ГМ продуктів харчування вивчений недостатньо. Зростає кількість наукової інформації про їх негативний вплив на організм експериментальних тварин та людини [Закревський, 2006; Ермакова, 2011; Schubert, 1994, 1998; Malatesta, 2002, 2003].

Останнім часом у засобах інформації з'явились повідомлення американської компанії "Епіціт" про створення сорту кукурудзи, котрий містить людські антитіла на поверхневі білки сперми. На думку авторів використання такого продукту загрожує розвитком демографічних проблем. Що стосується раундапостійкої ГМ сої доведено, що довготривале згодовування її хом'ячкам Кемпбелла та іншим гризунам негативно впливає на репродуктивну функцію, особливо в другому та третьому поколіннях [Ермакова, Барсков, 2008; Малыгин, 2008; Ермакова, 2009; Кулик, 2013; Vecchio, 2003; Siepmann, 2011]. Як відомо [Долайчук, 2010], до складу сої входять також антипоживні речовини (інгібітори трипсину і хімотрипсину, лектини, сапоніни, антивітаміни, уреаза), які інактивуються при високій температурі, але деякі залишаються активними, наприклад, ізофлафони. Вони у процесі свого метаболізму можуть спричиняти синтез фітоестрогенів подібних до ендогенних естрогенів тварин, можуть розпізнавати і зв'язуватись з естрогенними рецепторами і впливати на гонади, статевий цикл та репродуктивну функцію тварин і людини. Чужорідні ГМ вставки - плазміди Agrobakterium tumefaciens можуть захоплюватись мікрофлорою кишечника. Вони виявлені в клітинах різних органів мишей і їх потомства, в тому числі і в сім'яниках [Малыгин, 2008]. Дослідження, проведені Хорхе Чеварро з Гарварда, показали, що чоловіки, які регулярно споживають продукти з ГМ соєю ризикують залишитись безплідними. При обстеженні більше 100 сімейних пар, які звернулися в клініку з приводу неплідності, аналіз сперми показав, що у чоловіків, які споживали соєві продукти, спостерігається зменшення вмісту сперматозоїдів до 65 млн./мл., тобто на 40%. Зроблено висновок, що ГМ соя пригнічує чоловічу репродуктивну функцію. Все вище вказане диктує необхідність, крім загальних медико-біологічних досліджень безпеки раундапостійкої ГМ сої, вивчити в експерименті специфічні види токсичності, такі як гонадотропний та репродуктивний вплив. Вивчення в експерименті специфічних видів токсичності вважається факультативними методами, але дозволяють виявити можливі незапрограмовані ефекти генетичної модифікації.

Метою даного експериментального дослідження було вивчення змін репродуктивної здатності трьох поколінь свиней, яким постійно згодовували раундапостійку генетично модифіковану сою.

Матеріали та методи

Дослідження проводили протягом 2012-2013 рр. Починали з двох груп поросят (I покоління) по 2 свинки і 2 кнурці в кожній, котрі з перебігом 2 місяці після опоросу були відокремлені від свиноматки, після чого контрольна група (четверо поросят) одержувала раціон, у складі котрого окрім зернової групи злакових культур (15-20% за сирим протеїном) використовували соняшниковий шрот і горохову дерть. Дослідна група (також четверо поросят) окрім зерна злакових культур отримувала 15-20% за сирим протеїном термічно оброблену, мелену раундапостійку ГМ сою. Раціони тварин та умови утримування відповідали вимогам норм і прийнятих стандартів середньодобових приростів маси

тіла [Калашников, 2003]. Піддослідні свинки I, II та III поколінь під час супоросності продовжували отримувати у раціоні раундапостійку ГМ сою в тій же кількості.

Репродуктивну здатність свинок оцінювали за живою масою тіла при появі охоти і природному паруванні та за кількістю живих і мертвонароджених поросят після опоросу. Кнурів оцінювали за живою масою тіла, розвитком сім'яників та статевою активністю. Враховуючи, що ГМ соя вміщує багато жирів, проби тканини яєчок всіх поколінь піддослідних та шести контрольних самців відбирали для визначення жирнокислотного складу, який визначали на газовому хроматографі ХРОМ 5 [Кулик та ін., 2003].

Метою дослідження жирнокислотного складу сім'яників було виявлення впливу на них поліненасичених жирних кислот ГМ сої, так як із цих кислот синтезуються простагландини, які регулюють фізіологічні процеси в статевих органах.

Для гістологічного дослідження шматочки тканини яєчок (по 4 з кожного яєчка) 4-х піддослідних кнурів III покоління та 2-х контрольних вирізали і фіксували у 10% розчині формаліну, потім проводили через батарею спиртів та заключали в парафін за загальновизнаною методикою. Зрізи тканини фарбували гематоксилін-еозином і досліджували під звичайним мікроскопом.

Результати. Обговорення

Обидві свинки контрольної групи за досягненням живої маси 95-100 кг (фізіологічна норма) виявили ознаки охоти і були спаровані кнурами цієї ж групи (тісний імбридинг). Вони мали нормальну живу масу, добре розвинуті сім'яники і проявляли високу статеву активність. Після опоросу від кожної контрольної свиноматки одержано по 8 поросят. Одне із них в перший тиждень після опоросу загинуло. Із 2-х свинок дослідної групи (I покоління) при досягненні живої маси 95-100 кг жодна не проявляла статевої охоти. Лише одна із них при досягненні живої маси 130 кг ввійшла в охоту і була спарована з активним кнуром цієї ж групи. Друга свинка при досягненні живої маси 126 кг виявляла слабкі ознаки охоти, але повний цикл був відсутній, тому вона залишилась не спарованою і була виведена з експерименту. У кнурців цієї дослідної групи жива маса на час статевого дозрівання відповідала стандартним нормам, яєчка були добре розвинутими. Що стосується статевої активності, то в одного вона була високою (він і був спарований із самкою), а у другого менш виражена, тому він був виведений з експерименту. Супоросність контрольних і піддослідної свиноматок I покоління протікала в межах фізіологічних норм, лише опорос у піддослідної свиноматки відбувся на 7 діб пізніше, ніж у контрольних. Після опоросу піддослідної свиноматки I покоління одержано 7 здорових поросят і 2 мертвонароджених. Із 7 здорових поросят II покоління двоє отримали травму під час вирощування і були виведені з експерименту. П'ятеро (3 свинки і 2 кнурці II покоління) з 2-х місячного віку були відлучені, їм до раціону було включено раундапостійку термічно оброблену ГМ сою в тій же кількості (15-20% за сирим протеїном). За досягнення живої маси 115 і 120 кг (тобто статевої зрілості) 2 свинки II покоління були спаровані з кнуром цієї ж групи, який проявляв високу статеву активність. Другий кнур, хоча і мав добре розвинуті сім'я-

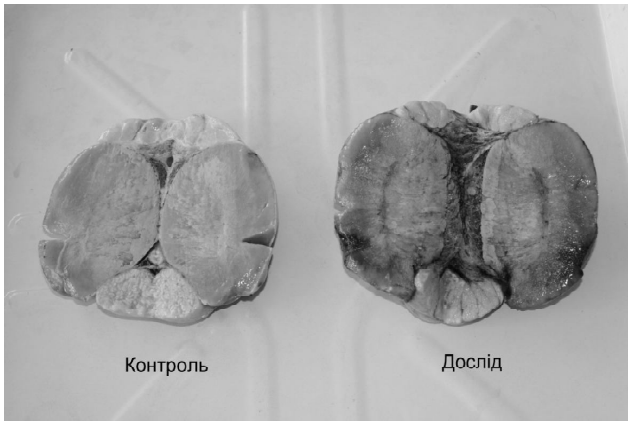


Рис. 1. Сім'яники кнурів контрольної та дослідної груп. Нерівномірне повнокрів'я тканини на розрізі збільшеного в об'ємі яєчка піддослідного кнура III покоління у порівняні з контрольним.

Таблиця 1. Жирнокислотний склад тканини сім'яників піддослідних кнурів, %.

Код ВЖК	Назва жирної кислоти	Група		± до контролю
		Контрольна	Дослідна	
12:0	Лауринова	0,01	0,02	0,01
14:0	Миристинова	0,88	1,22	0,34
15:0	Пентадецилова	0,11	0,06	-0,05
16:0	Пальмітинова	24,52	22,40	-2,12
16:1(n-7)	Пальмітолеїнова	1,29	1,52	0,24
17:0	Маргаринова	0,52	0,30	-0,21
17:1(n-8)	Маргаринолеїнова	0,08	0,02	-0,06
18:0	Стеаринова	9,96	10,71	0,75
18:1(n-9)	Олеїнова	11,65	9,55	-2,09
18:2(n-6)	Лінолева	5,98	6,39	0,41
18:3(n-3)	α-Ліноленова	0,07	0,07	0,00
20:0	Арахінова	0,04	0,04	0,00
20:1(n-9)	Гондоїнова	0,24	0,29	0,04
20:2(n-6)	Дигомолінолева	0,70	0,91	0,22
20:3(n-6)	Дигомо-гама-лінолева	4,93	5,81	0,88
20:4(n-6)	Арахідонова	16,04	17,29	1,25
22:4(n-6)	Докозатетраєнова	3,29	3,50	0,20
22:5(n-6)	Докозапентаєнова	11,18	10,50	-0,68
22:5(n-3)	Клупанодонова(ДПК)	0,62	0,31	-0,32
22:6(n-3)	Докозагексаєнова(ДГК)	7,90	9,09	1,19
Насичені		36,05	34,76	-1,28
Мононенасичені		13,26	11,39	-1,87
Поліненасичені		50,71	53,87	3,16
n-6/n-3		4,90	4,69	0,21



Рис. 2. Набряк та значне повнокрів'я капсули яєчка піддослідного кнура III покоління. Гематоксилін-еозин. х400.



Рис. 3. Набряк та геморагічна інфільтрація в ділянці розсіяного розміщення гіпертрофованих гормонпродукуючих клітин Лейдига. Гематоксилін-еозин. х400.

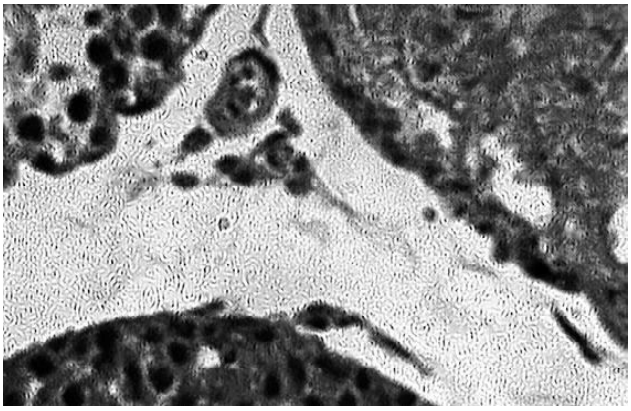


Рис. 4. Серед різних за гістологічною будовою фрагментів сім'яних канальців малоклітинне скупчення клітин Лейдига, асоційованих з кровоносними судинами, ендотеліоцити яких набухлі. Гематоксилін-еозин. х400

ники, але статевого потягу не проявляв. Обидва після спаровування кастровані. Від двох свиноматок II покоління народилось по 9 поросят, тобто всього 18. Із них відібрано 4 свинки і 4 кнурці, яких годувала одна свиноматка, тому що у другої було відсутнє молоко. Вона була виведена із експерименту. З досягненням двохмісячного віку поросят відлучили від свиноматки і перевели на раціон, в якому 15-20% становила термічно оброблена раундапостійка ГМ соя. За досягнення живої маси 110-120 кг (тобто статевого дозрівання) виявилось, що із 4-х кнурів у 3-х статевий потяг не проявлявся взагалі при тому, що яєчка у них були розвинутими, навіть збільшеними. Всі четверо кнурів III покоління були кастрованими.

При огляді тканини на розрізі обох сім'яників кнурів III покоління, яким згодовували раундапостійку ГМ сою встановлено, що вони м'якші, повнокрівні і темнуваті у порівнянні з контролем (рис. 1). Середня маса яєчок піддослідних кнурів III покоління дорівнювала 764±4 г, контрольних - 610±2 г. Шматочки тканини яєчок кнурів III покоління відбирали для гістологічного і біохімічного досліджень. Проби тканини яєчок, призначених для біохімічних досліджень, подрібнювали і поміщали в сушильну шафу для визначення маси сухого залишку. Встановлено, що проби яєчок піддослідних тварин сушились на одну добу довше, ніж контрольні, через більший на 2,5±0,5% вміст вологи. При висушуванні проб яєчок піддослідних тварин спостерігали неприємний запах при відсутності такого у контролі. При дослідженні жирнокислотного складу тканини яєчок піддослідних кнурів виявлено, що вплив раундапостійкої ГМ сої у порівняні з контролем незначний. Як видно з даних таблиці 1, спостерігається підвищення вмісту поліненасичених жирних кислот на 3,16% при зменшенні кількості мононенасичених на 1,87% і насичених на 1,28% жирних кислот. Підвищення вмісту поліненасичених жирних кислот відбувається за рахунок арахідонової (на 1,25%) та докозагексаєнової (на 1,19%) жирних кислот. Із насичених жирних кислот максимальне зниження торкається пальмітинової кислоти (на 2,12%), а із мононенасичених - олеїнової (на 2,09%).

При гістологічному дослідженні тканини яєчок 4 кнурів III покоління виявлені значні відхилення від нормальної структури. Практично у всіх тварин визначалось нерівномірне повнокрів'я і набряк строми.

На тлі набряку значним було кровонаповнення вен

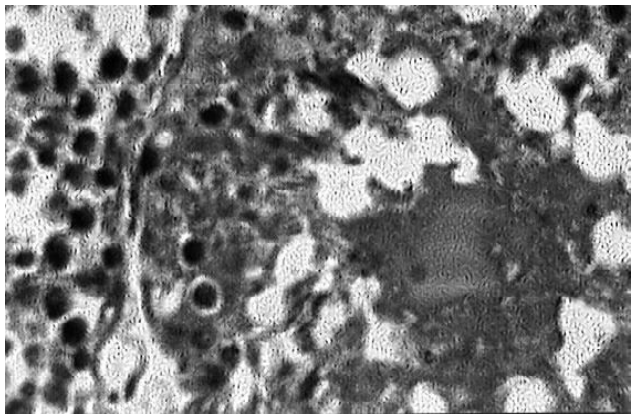


Рис. 5. Просвіт сім'яного канальця, виповнений щільними еозинофільними масами, які фагоцитуються клітинами Сертолі. Гематоксилін-еозин. х400.

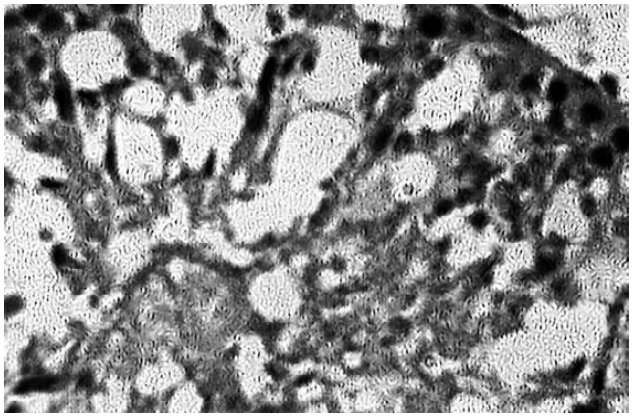


Рис. 6. У просвіті сім'яного канальця яєчка піддослідного кнура рихлі неструктуровані еозинофільні маси, обмежені набухлими клітинами Сертолі, між якими спостерігаються щільні міжмембранні контакти. Гематоксилін-еозин. х400.



Рис. 7. Пухлиноподібне розростання гіпертрофованих із зернистою цитоплазмою клітин Лейдига. Гематоксилін-еозин. х400.



Рис. 8. Значна мононуклеарна інфільтрація відгалужень середостіння яєчка та підепітеліальний набряк із колапсом сім'яних канальців, базальна мембрана яких несуцільна. Гематоксилін-еозин. х100.

капсули, часто зі стазом крові та еритродіапедезом (рис. 2). У підкапсулярних зонах між сім'яними канальцями місцями виявлялась еозинофільна рідина без клітинних елементів місцями з вакуолями розсмоктування. В розширених набряковою рідиною міжканальцевих просторах траплялись дрібні геморагічні екстравазати, в яких визначалась досить велика кількість поодиноко розміщених, тобто розсіяних, набухлих з зернистою цитоплазмою гормонпродукуючих клітин Лейдига (рис. 3). Поряд мали місце поля зору, де кровонаповнення судин незначне, а поодинокі клітини Лейдига невеликих розмірів мають гіперхромні овальні ядра і вузьку зону цитоплазми (рис. 4). Що стосується сім'яних канальців, то в основному вони чітко обмежені міоїдними клітинами та базальною мембраною сперматогенного епітелію. Клітинний склад епітелію канальців вздовж мембрани дуже різноманітний, що, як і в нормі, залежить від клітинного складу асоціацій, зумовлених стадійністю сперматогенезу та від нашарування некродистрофічних процесів у гонадоцитах. Трапляються поодинокі сім'яні канальці, рідко групи, просвіт яких щільно заповнений інтенсивно зафарбованими еозином гомогенними масами, які обмежені компактно розміщеними клітинами сперматогенезу. В окремих, зазвичай із зменшеним діаметром канальцях, нерівномірно ущільнені гомогенні еозинофільні маси обмежені набухлими клітинами Сертолі, що може бути ознакою підвищення їх фагоцитарної функції. Епітеліоцити базальної та адлюмінальної областей компактно прилягають один до одного (рис. 5). В адлюмінальній області таких сім'яних канальців диференційовані сперматозоїди не виявлялися. Утворення щільних мас в просвіті може свідчити про їх непрохідність. Поряд трапляються сім'яні канальці, просвіт яких заповнений глибчасто-фібрилярними масами. В базальній та адлюмінальній областях визначається велика кількість набухлих клітин Сертолі, місцями щільні мембранозні контакти, між якими вони не визначаються, що може бути ознакою пошкодження гематотестикулярного бар'єру. Зниження висоти епітелію і кількості клітин, як в базальній, так і адлюмінальній областях свідчить про вогнищеве пригнічення сперматогенезу (рис. 6). Серед подібно змінених канальців іноді виявляються великі (пухлиноподібні) скупчення гіпертрофованих, з великою кількістю зернистої ци-

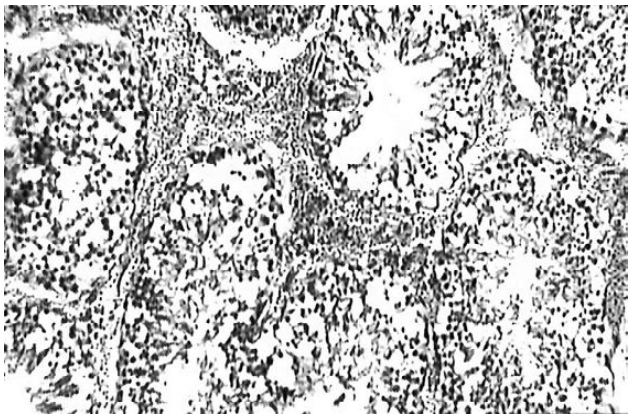


Рис. 9. Геморагічна інфільтрація міжканальцевої строми яєчка піддослідного кнура III покоління. Гематоксилін-еозин. х100.



Рис. 10. Стаз крові з ознаками тромбозу в кровоносних судинах та запальна інфільтрація міжканальцевої строми яєчка. Гематоксилін-еозин. х100.

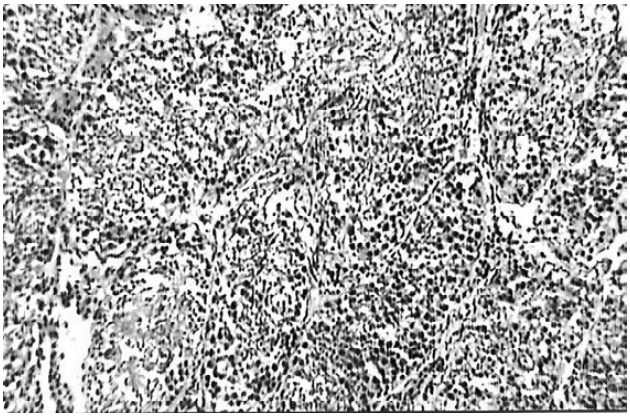


Рис. 11. Дисплазія епітелія яєчка піддослідного кнура III покоління, яка нагадує дизгерміному. Гематоксилін-еозин. х100.

топлазми андрогенпродукуючих клітин Лейдига, що можливо є компенсаторним процесом (рис. 7). В одного кнура III покоління виявлені ознаки гострого вогнищевого аутоімунного орхіту, який проявлявся значним підепітеліальним набряком, колапсом сім'яних канальців, що мали дефекти в базальній мембрані епітелію. Просвіт таких канальців виповнений еозинофільними масами, а клітинні асоціації дезінтегровані. Клітини Сертолі місцями сполучаються з позаканальцевою тканинною рідиною. В сполучнотканинних відгалуженнях середостіння яєчок визначається значна інфільтрація мононуклеарами, переважно лімфоцитами (рис. 8). Характерна геморагічна інфільтрація строми та набухання епітелію канальців з дезінтеграцією клітин різного ступеня диференціювання (рис. 9). В деяких ділянках яєчка, крім значного нерівномірного повнокрів'я та крововиливів, у кровоносних судинах виявлялись ознаки стазу та тромбозу (рис. 10). В 1 кнура виявлено пухлиноподібні вогнища дисплазії епітелію без чітких меж, які за гістологічною будовою нагадують дизгерміному (рис. 11).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При довготривалому згодовуванні свиням раундапостійкої ГМ сої у кнурів пригнічується статевий потяг, особливо у третьому поколінні.

2. Гістологічно в яєчках піддослідних самців III покоління виявлені значні порушення кровопостачання, некродистрофічні, запальні та пухлиноподібні - диспластичні процеси.

3. Біохімічно встановлено, що жирнокислотний склад тканини яєчок кнурів, які у раціоні отримували раундапостійку ГМ сою, вірогідно не відрізняється від контролю.

Для підтвердження отриманих результатів у перспективі планується повторити експеримент з використанням великої кількості білих щурів лінії Вістар.

Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкиене В.Т., Химич О.В.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ СВИНЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СКАРМЛИВАНИИ РАУНДАПОУСТОЙЧИВОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СОИ

Резюме. *Длительное скармливание свиньям раундапоустойчивой генетически модифицированной сои в количестве 15-20% по сырому протеину в рационе существенно влияет негативно на репродуктивную способность самцов, особенно в третьем поколении: у них исчезает половая активность. При гистологическом исследовании ткани яичек выявлены очаговые, но достаточно выраженные изменения кровоснабжения, некродистрофические, воспалительные и опухолеподобные дисплатические процессы. Биохимически установлено, что жирнокислотный состав ткани яичек экспериментальных животных достоверно от контроля не отличается.*

Ключевые слова: *раундапоустойчивая генетически модифицированная соя, свиньи, репродуктивная способность, яички.*

Kulik Y.M., Gavriluk A.A., Rautskiene V.T., Khimich O.V.

PATHOLOGICAL CHANGES OF REPRODUCTIVE ABILITY OF PIGS WHICH WERE LONGTERM FEEDING BY RAUNDAPSTABLE GENETICALLY MODIFIED SOYBEAN

Summary. *Long-term feeding pigs with raundap-resistent genetically modified soy in an amount of 15-20% for crude protein rather significantly negative impact on reproductive ability of pigs, especially in the third generation: they inhibited sexual desire. Histological examination of testicular tissue revealed focal, but rather profound changes of blood supplying, necrotic, degenerative, inflammatory and tumor- like dysplastic processes. Biochemically was found that the lipido-acid composition of tissue of experimental animals not differs from control.*

Key words: *raundap-resistent genetically modified soy, pigs, reproductive ability, testis.*

Рецензент: д.мед.н., професор Вернигородський С.В.

Стаття надійшла до редакції 7.05.2015 р.

Кулик Ярослава Михайлівна - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 43-77-85; kulikmf@mail.ru

Гаврилюк Алла Олександрівна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 791-28-63; patanatomy@vnmu.edu.ua
Рауцкієне Варвара Тихонівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 43-79-92
Хіміч Олександр Володимирович - к.с-г.н., завідувач лабораторії зоотехнічної оцінки кормів інституту кормів та сільського господарства Поділля НААН; +38 0432 43-81-94; zoolab@.ukr.net

© Усенко О.Ю., Радьога Я.В., Гребенюк Д.І., Таран І.В., Стукан О.К.

УДК: 616.33:59.085:59.086:59.089

Усенко О.Ю.[1], Радьога Я.В.[2], Гребенюк Д.І.[2], Таран І.В.[2], Стукан О.К.
[1]Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова НАМН України (вул. Героїв Севастополя, 30, м.Київ, 03680, Україна); [2]Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, курс "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ У КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКУ

Резюме. *У статті наведено результати морфологічного дослідження перебігу загоєння ацетатної виразки шлунку у щурів в умовах корекції процесу репарації локальним застосуванням аутологічного очищеного ліпоаспірату та плазми, збагаченої тромбоцитами. Плазма, збагачена тромбоцитами, достовірно краще, ніж ліпоаспірат, зменшувала запальну відповідь та стимулювала проліферацію шлункових епітеліоцитів на 7 добу з відновленням секреторної активності та епітелізацією виразок у 71,4% експериментальних тварин на 14 добу, а також активацією фібробластичної реакції впродовж всього терміну експерименту.*

Ключові слова: *виразка шлунку, ацетатна виразка, ліпоаспірат, плазма, збагачена тромбоцитами.*

Вступ

Незважаючи на досягнення медичної науки, виразка шлунку протягом багатьох десятиліть залишається актуальною проблемою хірургії та гастроентерології. Її частота розвитку та кількість випадків важкого та ускладненого перебігу постійно зростають, не зважаючи на постійну оптимізацію підходів щодо її консервативного лікування, а також розвиток та впровадження в практику нових фармакологічних засобів [Багненко и др.., 2006; Тутченко, Клюзько, 2009; Уніфікований клінічний протокол ..., 2014].

Сучасні методи лікування виразок шлунку, як консервативні, так і хірургічні, направлені на створення оптимального балансу між факторами "захисту" та "агресії" слизової оболонки, що веде до загоєння виразкових дефектів [Chai, 2011]. Проте, дані підходи ніяким чином не впливають власне на репаративні процеси у стінці шлунку, що негативно впливає на перебіг захворювання в цілому. Вирішення даної проблеми потребує виходу за рамки традиційних методів лікування.

Можливість локальної стимуляції репарації з використанням клітинних технологій активно обговорюється в сучасній літературі та підтверджується великою кількістю рандомізованих досліджень [Abego et al., 2015; Cakmak et al., 2015; Caruana et al., 2015; Coleman, Katzel, 2015; Strong et al., 2015]. Найбільш перспективними напрямками є застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, як джерела факторів росту, та/або аутологічного очищеного ліпоаспірату як донатора стромальних мезенхімальних поліпотентних стовбурових клітин.

Мета дослідження: оцінити морфологічні особливості загоєння експериментальних виразкових уражень шлунку в умовах застосування аутологічного очищеного ліпоаспірату та плазми збагаченої тромбоцитами.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проводилося на базі віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Всі досліди виконували з дозволу комітету з біоетики з дотриманням основних положень Хельсинської декларації про гуманне ставлення до тварин (1964-2000 р.), GLP (1981 р.), Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Експериментальне дослідження проводили на базі віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Всі досліди виконувалися згідно "Положення про використання тварин в біомедичних дослідах" з дозволу комітету з біоетики. До дослідження було включено 48 білих лабораторних щурів обох статей віком до 1 року і вагою від 120 до 220 г (186±17 г). Контрольну групу склали 12 щурів, на котрих було змодельовано симетричні виразкові ураження шлунку. В інші 2 групи ввійшли по 18 щурів зі змодельованими симетричними виразками шлунку та наступною стимуляцією репаративних процесів у виразці передньої стінки шлунка. Першу дослідну групу склали щури, котрим з метою прискорення репарації локально вводили аутологічний очищений ліпоаспірат, 2

дослідну групу - щури, котрим локально вводили плазму, збагачену тромбоцитами.

Всіх тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі в умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

Перед проведенням експерименту тварин попередньо залишали на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води з метою забезпечення спорожнення шлунку. Всі досліди виконували в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини з верхньо-серединного лапаротомного доступу.

Моделювання симетричних виразкових уражень шлунку за модифікованою методикою Susumu Okabe із використанням авторського пристрою було виконано всім 48 щурам. Оцінку стану сформованих виразкових дефектів проводили на 3 добу з моменту моделювання, коли (згідно літературних даних) повністю сформовані виразкові дефекти. Для цього вибірково відбирали по 4 щури з кожної із 3 груп.

Макроскопічно оцінювали стан стінок шлунку та черевної порожнини. Після цього прижиттєво вимірювали площу сформованих виразкових дефектів передньої та задньої стінок шлунку за авторською методикою. Після фіксування показників площі виразок тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців. Видаляли шлунок, виконували гастротомію та макроскопічно оцінювали стан слизової оболонки. Матеріал забирали для подальшого морфологічного дослідження.

Досліди з прискорення репарації виконували на 3 добу після моделювання симетричних виразкових уражень, коли (за даними морфологічного дослідження) формувалися виразкові дефекти із характерними морфологічними ознаками. Виконували ін'єкційне введення стимуляторів репарації в стінку шлунка. Ін'єкції виконували з використанням ін'єкційної голки калібру 30G по периметру виразкового дефекту передньої стінки шлунку у 5 точках, розподіляючи весь об'єм (0,1 мл), що вводився, порівну між ними. Стимуляцію виразки задньої стінки шлунку не виконували, тобто мав місце подвійний контроль за чистотою експерименту - порівняння із контрольною групою та порівняння в межах кожної окремої піддослідної тварини.

В 1 групі (14 щурів) в якості стимулятора репарації використовували аутологічний очищений ліпоаспірат, як донатор поліпотентних мезенхімальних стовбурових клітин, який готували наступним чином. Забір жирової тканини виконували у пахових ділянках щурів. Отриману жирову тканину in vitro інфільтрували розчином Klein, який готували за стандартною методикою, а саме: на 500 мл 0,9% натрію хлориду брали 20 мл 2% лідокаїну та 1 мл адреналіну (1:1000). Після механічного подрібнення жирової тканини за допомогою ножиців до пробірки додавали фізіологічний розчин в об'ємі 2 мл та центрифугували на центрифузі ОПН-3 зі швидкістю 2500 обертів на хвилину (700g) протягом 4 хвилин. У результаті центрифугування отримували розподіл вмісту пробірки на 3 шари: верхній, що містив ліпіди, середній - клітинні елементи (аутологічний очищений ліпоаспірат), нижній - строму та клітинні елементи крові. Середній шар відбирався в окремий шприц. Одразу після приготування ліпоаспірату виконували трансплантацію його в об'ємі 0,1 мл, решту матеріалу відправляли на морфологічне дослідження для забарвлення гематоксиліном та еозином із наступним підрахунком кількості клітинних елементів. Середня кількість клітинних елементів становила (1,7±0,3)*105 /мл.

В 2 групі (14 щурів) в якості стимулятора репарації використовували плазму, збагачену тромбоцитами, як донатор факторів росту, яку готували наступним чином. Для розширення хвостових вен, хвіст піддослідної тварини обробляли ксилолом. В стерильні пробірки з гепарином натрію із розрахунку 10 ОД на 1 мл досліджуваної крові проводили забір 0,5 мл крові. Кров центрифугували на центрифузі ОПН-3 зі швидкістю 2500 обертів на хвилину (700g) протягом 8 хвилин. В результаті центрифугування отримували розподіл вмісту пробірки на 2 шари: верхній, що містив плазму збагачену тромбоцитами, нижній - інші клітинні елементи крові. Верхній шар відбирали в окремий шприц. Одразу після приготування плазми, збагаченої тромбоцитами, виконували трансплантацію її в об'ємі 0,1 мл, решту матеріалу відправляли на морфологічне дослідження для підрахунку кількості клітинних елементів. Середня кількість тромбоцитів у трансплантованому матеріалі становила (1250±375)*109 /л, тобто перевищувала кількість тромбоцитів у цільній крові в нормі у 3-5 разів.

Результати експериментів оцінювали на 7 та 14 добу з моменту стимуляції репарації - вимірювали показники площі виразок, а також забирали матеріал для морфологічного дослідження. Для оцінки патоморфологічних змін слизової оболонки шлунка експериментальний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном, еозином, суданом III, пікрофуксином за Ван-Гізон, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів.

Результати. Обговорення

Всі морфологічні зміни нами оцінювали на 7 та 14 добу з моменту стимуляції репарації, що відповідало 10 та 17 добі (з моменту моделювання ацетатної виразки) експерименту, відповідно. Для зручності, у подальшому викладенні матеріалу ми будемо описувати зміни саме на 7 та 14 добу, для більш наглядного охарактеризування процесу репарації.

При гістологічному аналізі ацетатної виразки шлунка після 7 доби експерименту виявлено перевагу деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці шлунку. Так, поверхневий епітелій слизової оболонки в зоні виразкового дефекту був некротизований та десквамований, в прилеглих до виразки субепітеліальних відділах слизовій оболонці виявлено інфільтрацію сегментоядерними лейкоцитами та лімфоцитами, місцями з фовеолярною гіперплазією слизової оболонки, набряком власної пластинки та дисциркуляторними змінами у просвітах судин. Морфологічна будова ацетатної виразки була класичною: на поперечному розрізі виразка мала форму усіченої піраміди, край виразки, звернений до стравоходу, був підритий, слизова оболонка нависала над дефектом.

Край, звернений до воротаря - пологий. Такий вид країв обумовлений зсувом шарів при перистальтиці шлунку.

Мікроскопічний аналіз виявляв характерну поверховість на даному терміні спостереження: зовнішній шар у дні та краях виразки представлений фібринозно-гнійним або гнійним ексудатом. За ним іде зона фібриноїдного некрозу, глибше якої розташовується шар грануляційної тканини, а ще глибше - фібробласти.

На дні виразки виявлялися безструктурні маси, злущені епітеліоцити з домішками лімфоцитодоподібних клітин. Під некротизованими ділянками спостерігалися, серед грануляційної тканини, дрібні переривчасті зони фібриноїдного некрозу.

Найбільш постійним морфологічним проявом регенераторних процесів в області виразок є розростання грануляційної тканини. Ця тканина подібна до тканини, що вистилає поверхню ран, які загоюються. В дні ацетатної виразки вона складалася з вузького поверхневого шару, що містить судинні петлі і тісно розташовані запальні елементи, переважно лейкоцити, густої сітки фібрину та ряду горизонтальних фібробластів, що лежать на поверхні судинних петель.

У цьому шарі постійно зустрічалися наступні зміни судин: набухання ендотелію, просочування стінок судин фібринозними масами та лейкоцитами, випадіння в просвіті судин згортків фібрину, закриття просвіту. Контури судин при цьому іноді були нечіткі, розпливчасті, стінка їх дифузно фарбувалася, була некротизованою.

Найбільш глибоким був шар горизонтально розташованих фібробластів, що скаладався з вертикально розташованих судин та дрібних одноядерних клітини моноцитарного ряду місцями у вигляді скупчень. Шар цей тонкий і на поперечних зрізах виглядав в кілька разів тонше шару вертикальних судин.

Серозна оболонка в зоні виразки стовщена, в частині зразків спаяна з печінкою або сальником.

В дослідних групах, де виконували стимуляцію репаративних процесів із використанням ліпоаспірату та плазми збагаченої тромбоцитами, виразки за своєю морфологічною будовою на сьому добу були схожі з ацетатною виразкою: проксимальний край виразки нависав над її кратером, дистальний край плавно переходив до слизової оболонки. Шари гнійного ексудату та фібриноїдного некрозу звернені в просвіт шлунка, під ними формувалася грануляційна тканини.

Проте, в кожній групі виявлені певні морфологічні особливості. Так, у групі щурів, яким вводили ліпоаспірат, на 7 добу експерименту за морфомертичними показниками глибина виразки, що включала в себе шар гнійного ексудату та фібриноїдного некрозу, складала 0,221±0,007 та була достовірно менша ($p<0,001$), ніж у тварин з ацетатною виразкою (0,262±0,007). Ступінь запальної інфільтрації у щурів, яким застосовували ліпоаспірат на фоні ацетатної виразки також був менший, ніж у контрольній групі.

У щурів, яким вводили плазму, збагачену тромбоцитами, як глибина, так і ступінь запальної інфільтрації у порівнянні з ацетатною виразкою без корекції була достовірно менша (0,189±0,010 та 407±11,45 відповідно, $p<0,001$).

На 14 добу експерименту у щурів з ацетатною виразкою без корекції біологічними стимуляторами виразковий дефект прогресував та загоєння не спостерігали в жодної тварини. Патоморфологічні зміни ацетатної виразки шлунка суттєво не відрізнялися від 7 доби та характеризувалися збереженням поверховості: зовнішній шар в дні та краях виразки представлений фібринозно-гнійним або гнійним ексудатом, за ним заходиться зона фібриноїдного некрозу, глибше якої розташовується шар грануляційної тканини, а ще глибше - грубоволокниста фіброзна тканина. Проте, слід зазначити, що ступінь запальної реакції дещо зменшувалися у порівнянні з попереднім терміном. У близько половини зразків у рубцевій тканині зустрічалися ділянки фібриноїдного некрозу, що свідчило про прогресування ацетатної виразки. Також характерним було розростання міофібробластів у власній пластинці та в серозній оболонці з початковими явищами атрофії слизової оболонки шлунка та подальшим збільшенням кількості фібробластів, що підтверджувалося даними морфометричного дослідження - 195±15,51.

Глибина виразки зменшувалася за рахунок потоншення зони гнійного ексудату та фібриноїдного некрозу. Під тонким шаром фібриноїдного некрозу виявлялася грануляційна тканина з типовим розташуванням її капілярів (переважно перпендикулярно до поверхні виразки), з різко набряклими ендотеліальними клітинами.

Епітелій, що оточує виразкову поверхню з незначно регенеративною активністю, у, приблизно, половині зразків - із атрофією, фовеолярною гіперплазією та утворенням кіст.

Під грануляційною тканиною в межах підслизового шару визначалася сполучна тканина, здебільшого ніжно волокниста, а в окремих ділянках грубоволокниста, місцями значної товщини, що в 2 та більше разів перевищувала товщину м'язової оболонки. Кровоносні судини підслизового сполучнотканинного шару були нерівномірно повнокровні.

М'язова оболонка в ділянці виразки частково або повністю зруйнована, частково заміщена сполучною тканиною, в краях - склерозована. По мірі віддалення від дефекту міофіброз зменшувався аж до повного його зникнення. Переважання деструктивних змін із майже повністю зруйнованим шаром грануляційної тканини та поширенням некрозу на рубцеву тканину та, навіть, безпосередньо на тканину жирової клітковини сальника свідчить про гальмування репаративних процесів та прогресування ацетатної виразки.

У підсерозному шарі відповідно дну завжди виявлялося розростання волокнистої сполучної тканини, головним чином досить зрілої. Також часто під серозною оболонкою можна було визначити нашарування дуже молодої сполучної тканини, що складалася в основному з пухко розташованих фібробластів із соковитими ядрами, досить багатою тонкостінними судинами.

У групі щурів, яким було застосовано ліпоаспірат на 14 добу експерименту у виразці, що загоюється, шар грануляційної тканини був найбільш виражений, шар некрозу практично повністю зникав.

Поряд зі склеротичними змінами підслизової основи у частини щурів групи ліпоаспірату на даному терміні дослідження відмічали розростання жирової тканини, що свідчить про повне приживлення аутотрансплантату. У підслизовій основі сполучна тканина була більш зрілою, ніж у попередні терміни, відмічалася деяка нерівномірність її диференціювання, окремі фібробласти містили велику кількість жиру, що підтверджувалося при забарвленні препаратів Суданом III.

За даними морфометричного дослідження середня глибина виразки в групі застосування ліпоаспірату на даному терміні дослідження складала 0,155±0,007 мм. У групі щурів, яким вводили плазму, збагачену тромбоцитами, епітелій ямок на 14 добу експерименту, навпаки, мав у цілому життєздатний вигляд. Цитоплазма його клітин помірно заповнена секретом, базофільна, що свідчить про велику кількість рибонуклеїдів. Зустрічалися фігури мітотичного поділу. Проліферація клітин в глибоких частинах ямок призводила до їх подовження та набуття ними звивистого або штопороподібного вигляду. У частини тварин при використанні плазми в зоні епітелізованого дефекту спостерігали вогнищеву кишкову метаплазію.

В групі експериментальних тварин, яким вводили ліпоаспірат повну епітелізацію виразки спостерігали у 2 (28,6%) випадках, плазму збагачену тромбоцитами - 5 (71,4%).У групі ацетатних виразок жодна виразка не загоїлася упродовж експерименту.

Морфометричні дослідження встановили, що на 14 добу експерименту число макрофагів практично не змінюється у всіх досліджуваних групах, проте кількість фібробластів у разі використання плазми (209±18,10) чисельно перевищує показники, отримані в групі ацетатної виразки без корекції. Кількісний склад плазматичних клітин та лімфоцитів мав протилежну тенденцію та характеризувався їх перевагою в групі ацетатної виразки без корекції, що може свідчить про пролонгацію хронічного запалення у даних щурів. Подібна динаміка змін кількості характерна і для лейкоцитів з достовірною ($p<0,05$) їх перевагою в групі з ацетатною виразкою (397±20,66). Кількість дегранулюючих тканинних базофілів, що беруть участь у викиді медіаторів запалення, в досліджуваних ділянках експериментальних груп істотно не відрізнялася від даних у контрольній групі, проте мала тенденцію до зменшення в групі застосування плазми збагаченої тромбоцитами.

Таким чином, гістологічні дослідження свідчать про те, що використання плазми збагаченої тромбоцитами при лікуванні ацетатної виразки призводить до швидкого пригнічення гнійного запалення та прискорює процеси репаративної регенерації. При застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами, швидше формується грануляційна тканина, а використання є більш ефективним, ніж застосування ліпоаспірату.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При застосуванні ліпоаспірату морфологічні зміни через 7 та 14 діб експерименту не забезпечували протинабрякового та протизапального впливу, проте глибина виразкового дефекту та ступінь запальних змін була достовірно меншою у порівнянні з ацетатною виразкою без корекції ($p<0,001$), а епітелізація на 14 добу експерименту визначалася у 28,6% експериментальних тварин.

2. Плазма, збагачена тромбоцитами, зменшує запальну відповідь та стимулює проліферацію шлункових епітеліоцитів на 7 добу з відновленням секреторної активності та епітелізацією виразок у 71,4% експериментальних тварин на 14 добу, а також активацією фібробластичної реакції упродовж всього терміну експерименту.

Використання плазми, збагаченої тромбоцитами, є перспективним методом прискорення репаративних процесів у виразкових дефектах стінки шлунку і може бути рекомендовано в комбінації з мініінвазивними хірургічними методиками для застосування в клініці.

Список літератури

Багненко С.Ф. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных кровотечениях в клинической практике /С.Ф.Багненко, Г.И.Синенченко, В.Г.Вербицкий //Вестник хирургической гастроэнтерологии.- 2006.- №1.- С.57.

Тутченко Н.И. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки /Н.И.Тутченко, И.В.Клюзько.- К.: Лыбидь, 2009.- 208с.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги - Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 вересня 2014 р.- №613.

Adipose stromal cells repair pressure ulcers in both young and elderly mice: potential role of adipogenesis in skin repair / A.L.Strong, A.C.Bowles, C.P.Mac Crimmon [et al.] //Stem cells trans-

lational medicine.- 2015.- №4.- C. 632-642.
Chai J. Peptic Ulcer Disease //J. Chai.- Rijeka: InTech, 2011.- 486c.
Coleman S.R. Fat Grafting for Facial Filling and Regeneration /S.R.Coleman, E.B.Katzel //Clinics in plastic surgery.- 2015.- №3.- C.289-300.
Effects of heterologous platelet-rich plasma gel on standardized dermal wound healing in rabbits /K.G.Abegło, B.N.Bracale, I.G.Delfim [et al.] //Acta cirúrgica brasileira.- 2015.- №3.- C.209-215.
Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing / G.Caruana, N.Bertozzi, E.Boschi [et al.] //Annali italiani di chirurgia.- 2015.- №1.- C.1-4.
The effect of penile urethral fat graft application on urethral angiogenesis / M.Cakmak, I.Yazici, O.Boybeyi [та ін.]. //J. of pediatric urology.- 2015.- №5.- C.258.

Усенко А.Ю., Радёга Я.В., Гребенюк Д.И., Таран И.В., Стукан О.К.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

Резюме. *В статье приведены результаты морфологического исследования процесса заживления ацетатной язвы желудка у крыс в условиях коррекции репарации локальным применением аутологического очищенного липоаспирата и плазмы, обогащенной тромбоцитами. Плазма, обогащенная тромбоцитами, достоверно лучше, чем липоаспират, уменьшала воспалительный ответ и стимулировала пролиферацию желудочных эпителиоцитов на 7 сутки с восстановлением секреторной активности и эпителизацией язв у 71,4% экспериментальных животных на 14 сутки, а также активацией фибробластической реакции в течение всего срока эксперимента.*

Ключевые слова: *язва желудка, ацетатная язва, липоаспират, плазма, обогащённая тромбоцитами.*

Usenko O.Yu., Radoha Ya.V., Hrebeniuk D.I., Taran I.V., Stukan O.K.

MORPHOLOGICAL STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF CELL TECHNOLOGIES IN CORRECTION OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

Summary. *The results of morphological studies of acetic acid gastric ulcers healing in rats with correction of the reparation process with local use of autologous purified lipoaspirate and platelet rich plasma are shown in this article. Platelet rich plasma significantly better than lipoaspirate reduces inflammatory response and stimulates proliferation of gastric epithelial cells on 7th day with the restoration of secretory activity and epithelialization of ulcers in 71.4% of experimental animals on 14th day, and the activation of the fibroblastic reaction during the all experiment.*

Key words: *ulcer of stomach, acetic acid ulcer, lipoaspirate, platelet rich plasma.*

Рецензент: д.мед.н., професор Петрушенко В.В.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2015 р.

Усенко Олександр Юрійович - д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності "Хірургія", керівник відділу хірургії шлунково-кишкового тракту та реконструктивної гастроентерології, директор Національного інституту хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалімова НАМН України; o.usenko@shalimov.org
Радьога Ярослав Володимирович - асистент курсу "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38 097 998-95-25; radega09@mail.ru
Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент курсу "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 067 595-44-83; Doctor.Svo@gmail.com
Таран Ілля Васильович - асистент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 097 450-97-70; scienceandroid@gmail.com
Стукан Оксана Константинівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології і імунології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; recipient@mail.ru

© Холодкова О.Л., Кулєшова О.А., Шухтін В.В.

УДК: 616.681-099:612.017.1:577.112]-092.4/9

Холодкова О.Л., Кулєшова О.А., Шухтін В.В.
Одеський національний медичний університет (Валіхівський пров., 2, Одеса, 65082, Україна)

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЯЄЧОК ТА ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. *Відомо, що ціла низка цитокінів залучена до процесу регуляції репродуктивної системи, а прозапальні цитокіни ІЛ-1 та ІЛ-6 мають безпосередній вплив на диференціацію сперматогенних клітин та стероїдогенез. На моделі токсичного ураження яєчок мишей лінії ICR було показано, що відбуваються суттєві коливання вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-6 протягом хронічного експерименту: спочатку відбувається різке зниження, а потім - поступове підвищення концентрації досліджуваних цитокінів. Проведене дослідження демонструє значущість цитокінового впливу на перебіг патологічного процесу в яєчках самців мишей за умов токсичного впливу.*

Ключові слова: *прозапальні цитокіни, токсичне ураження, яєчки, експеримент.*

Вступ

Відомо, що цитокіни відіграють важливу роль в здійсненні зв'язку між різними системами організму, регулюють ембріогенез, регенерацію клітин, здійснюють протипухлинний захист [Ершов, 2006]. Цитокіни

реалізують взаємодію імунної системи з іншими системами організму, забезпечуючи підтримку гомеостазу. Доведено, що ціла низка цитокінів залучена в процес регуляції репродуктивної системи [Dozio et al., 2009; Ingman, Robertson, 2009]. ІЛ-6, ІЛ-10 та Фактор некрозу пухлини (ФНП) регулюють сперматогенез та його порушення [Воробьева и др., 2005; Bialas et al., 2009]. Прозапальні цитокіни ІЛ-1 та ІЛ-6 мають безпосередній вплив на диференціацію сперматогенних клітин і стероїдогенез [Hedger, Meinhardt, 2003].

Беручи до уваги той факт, що складовою контролю протікання процесів адаптивної відповіді на токсичне ураження є система цитокінів, *метою* нашого дослідження стало вивчення динаміки змін її прозапальної ланки у самців експериментальних тварин під впливом доксорубоміцину гідрохлориду (ДГ).

Матеріали та методи

Дослідження проведено на статевозрілих самцях мишей лінії ICR. Моделювання токсичного ураження яєчок здійснювали шляхом інтраперітонеального введення ДГ, двічі з інтервалом 7 днів (разова доза 2 мг/кг). Тварин розподілили на 2 групи: I група - самці з модельованим токсичним ураженням яєчок; II група - інтактний контроль.

Початком експерименту вважали перший день після останньої ін'єкції ДГ. Проводили патоморфологічне дослідження яєчок із забарвленням за стандартними методиками [Ухов, Астраханцев 1983; Саркисов, Петров, 1996]; вміст цитокінів вимірювали шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням стандартних наборів для кількісного виявлення інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-13 (IL-13) ELISA (виробник "Bender MedSystems").

Тварин виводили з експерименту на 1, 7, 14 та 35 добу експерименту. Підготування тварин до експерименту, всі інвазивні втручання, знеболювання та виведення з експерименту проводили згідно Закону України "Про захист тварин від жорсткого поводження" №27, ст.230 від 2006 р., зі змінами, внесеними відповідно Закону №1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, №9, Ст.76.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету програмного забезпечення "Статистика-6" для "Windows 11.0", достовірною вважали різницю при $p<0,05$.

Результати. Обговорення

У тварин контрольної групи спостерігається розподіл клітин сперматогенного епітелію за стадіями дозрівання: виявляються шари сперматогоніїв та сперматоцитів, рівномірно розташовані клітини Сертолі, просвіт звивистих сім'яних канальців заповнений сперматозоїдами (рис. 1). Вміст ІЛ-2 становив 17, 44 пг/мл, ІЛ-6 - 80,21 пг/мл.

У перший день експерименту сперматогенний епі-

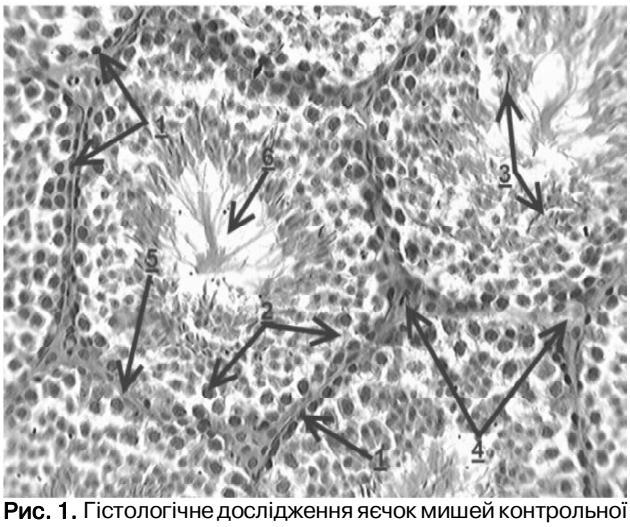


Рис. 1. Гістологічне дослідження яєчок мишей контрольної групи. Гематоксилін-еозін. х400. 1 - сперматогонії; 2 - сперматоцити 1 порядку; 3 - сперматоцити 2 порядку; 4 - протоки звивистих канальців; 5 - сперматозоїди; 6 - базальна мембрана; 7 - інтерстицій.

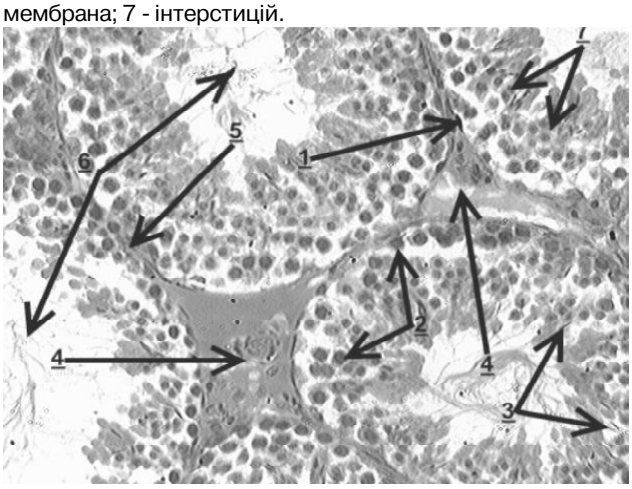


Рис. 2. Гістологічне дослідження яєчок мишей експериментальної групи на 28-й день експерименту. Гематоксилін-еозін. х400. 1 - сперматогонії; 2 - сперматоцити 1 порядку; 3 - сперматозоїди; 4 - інтерстицій; 5 - базальна мембрана; 6 - протоки звивистих канальців; 7 - сперматоцити 2 порядку.

телій великої кількості звивистих канальців виявляється дещо дезорганізованим: в просвіті спостерігаються сформовані сперматозоїди, висота епітелію нерівномірна, місцями виявлене його відшарування. Вміст ІЛ-2 знижується майже втричі, в той же час відбувається зниження вмісту ІЛ-6 практично на 20% .

На 7-й день експерименту в більшості звивистих канальців яєчок спостерігається порушення організації сперматогенного епітелію: кількість сперматогоній виразно зменшена, поширюються міжклітинні простори, діаметр канальців здається більшим внаслідок зниження висоти епітелію, просвіт канальців заповнений поодинокими сперматозоїдами, суттєво скорочується кількість клітин Сертолі. Вміст ІЛ-2 залишається на рівні попереднього терміну, а ІЛ-6 - знижується як у порівнянні

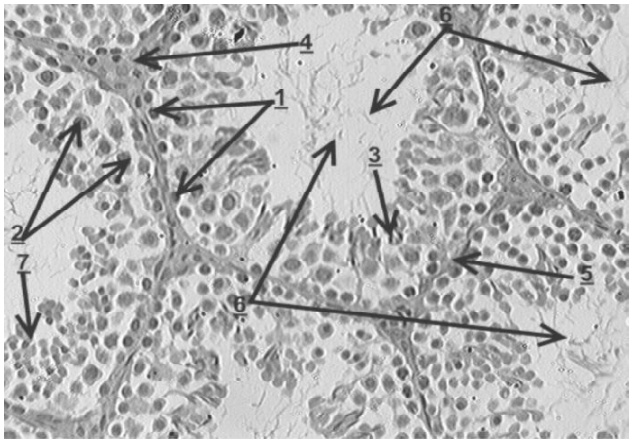


Рис. 3. Гістологічне дослідження яєчок мишей експериментальної групи на 35 день експерименту. Гематоксилін-еозін. х400. 1 - сперматогонії; 2 - сперматоцити 1 порядку; 3 - сперматозоїди; 4 - інтерстицій; 5 - базальна мембрана; 6 - протоки звивистих канальців; 7 - сперматоцити 2 порядку.

з контролем, так і порівняно з попереднім терміном.

На 28-й день експерименту патологічні зміни в звивистих канальцях яєчок підсилюються: кількість сперматогоній різко зменшена, міжклітинні простори значно розширені, більшість канальців виглядає зпустілою, у просвіті окремих канальців зустрічаються поодинокі сперматозоїди, кількість клітин Сертолі суттєво знижена, інтерстицій набряклий (рис. 2). Спостерігається виразне підвищення вмісту ІЛ-2 (у 2,3 рази порівняно з попереднім терміном), але у порівнянні з тваринами контрольної групи його вміст залишається нижчим на 44%. Подібна тенденція характерна також і для ІЛ-6: відбувається підвищення його вмісту на 12,4% порівняно з попереднім терміном, але він на 13,6% залишається нижчим за дані контролю.

На 35-й день експерименту просвіти звивистих канальців залишаються значно розширеними, заповненими білковим детритом, кількість сперматогоніїв різко знижена, сперматозоїди майже відстутні, базальна мембрана потовщена, гіперхромна, в багатьох випадках сперматогенний епітелій виявляється відшарованим (рис. 3). Вміст ІЛ-2 хоча й дещо зростає відносно попереднього терміну, але сягає лише 66, 5% рівня контрольного показника. Вміст ІЛ-6 також продовжує зростати, але залишається на 11% нижчим за показник контрольної групи.

Введення ДГ призводить до токсичного ураження клітин яєчок [Gambacorti-Passerini et al., 2003] та пригнічення процесів клітинного поділу [Sparano, 1999], що ми й спостерігали при проведенні експерименту. Нами було виявлене різке пригнічення сперматогенезу, розвиток запальної реакції в інтерстиції та в базальній мембрані яєчок.

Ми спостерігали, що одразу після припинення токсичного впливу ДГ відбувається різке падіння рівня ІЛ-2 та значне зниження вмісту ІЛ-6, але вже на 7 день експерименту їх вміст зростає і це зростання триває протягом всього періоду спостереження до 35 доби. Такі коливання вмісту прозапальних цитокінів призводять до додаткового навантаження на метаболічні процеси уражених органів. Деякі автори припускають, що локальний чи системний вплив цитокінів при пошкодженні, захворюванні та інфекції призводить до дизрупції функції яєчок та фертильності [Hedger, Meinhardt, 2003]. При дослідженні системи цитокінів у різних паренхіматозних органах виявили також, що у стадії загострення рівні усіх цитокінів значно підвищені, збільшується продукція як прозапальних, так і протизапальних цитокінів [Клименко, Шелест, 2014]. Також ці автори припускають існування щільного зв'язку рівнів цитокінів між собою до і після лікування, особливо це стосується ІЛ-1? та ІЛ-2.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведене дослідження демонструє значущість цитокінового впливу на перебіг патологічного процесу в яєчках самців мишей за умов токсичного ураження.

2. Відбуваються суттєві коливання вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-6 протягом хронічного експерименту: спочатку відбувається різке зниження, а потім - поступове підвищення концентрації досліджуваних цитокінів.

Отримані дані щодо вмісту прозапальних цитокінів вимагають подальшого дослідження протизапальної ланки системи цитокінів з метою виявлення особливості їх взаємодії за умов патологічного процесу та при його корекції.

Список літератури

Ершов Ф.И. Цитокины - новое поколение биотерапевтических препаратов /Ф.И.Ершов //Вестник росс. АМН.- 2006.- Т.10, №9-10.- С.45-50.

Клименко М.О. Вміст інтерлейкінів 1?, 2 та 10 у крові при запальних захворюваннях різного перебігу і локалізації патологічного процесу /М.О.-Клименко, М.О.Шелест //Бюлл. XIII чтений им.В.В.Подвысоцкого. 19-20 июня 2014 г., Одеса, 2014.- С.127-128.

Микроскопическая техника: Руководство; под ред. Д.С.Саркисова и Ю.Л-.Петрова.- М.: Медицина, 1996.- 544с.

Мужское бесплодие и нарушения структурной организации хроматина сперматозоидов. Существует ли связь? /О.В.Воробьева, А.В.Воскресенская, А.А.Одинцов [и др.] //Проблемы репродукции.- 2005.- №6.- С.56-62.

Ухов Ю.И. Морфологические методы в оценке функционального состояния семенников /Ю.И.Ухов, А.Ф.Астраханцев //Архив анат., гистол. и эмбриологии.- 1983.- Т.34, №3.- С.66-73.

Cytokines involved in the neuroendocrine regulation of the reproductive function / E.Dozio, M.Ruscics, E.Galliera [et. al.] / /Curr. Protein Pept. Sci.- 2009.- Vol.10, №6.- P.577-584.

Gambacorti-Passerini C. Gynecomastia in men with chronic myeloid leukemia after imatinib /C.Gambacorti-Passerini, L.Tornaghi, F.Cavagnini //Lancet.-

2003.- Vol.36.- P.1954-1956.
Hedger M.P. Cytokines and the immune-testicular axis /M.P.Hedger, A.Meinhardt //J. Reprod. Immunol.- 2003.- Vol.58 (1).- P.1-26.
Ingman W.V. The essencial roles of TGFB 1 in reproduction /W.V.Ingman, S.A.Robertson //Cytokine Growth Factor Rev.- 2009.- Vol.20, №3.- P.233-239.
Sparano J.A. Doxorubicin/taxane combinations: Cardiac toxicity and pharmacokinetics /J.A.Sarano //Semin. Oncol.- 1999.- Vol.26.- P.14-19.
The role of IL-6, IL-10, TNF-alfa and its receptors TNFR1 and TNFR2 in the local regulatory system of normal and impaired human spermatogenesis / M.Bialas, D.Fiszer, N.Rozwadowska [et al.] //Am. J. Reprod. Immunol.- 2009.- Vol.62, №1.- P.51-59.

Холодкова Е.Л., Кулешова Е.А., Шухтин В.В.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧЕК И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. *Известно, что целый ряд цитокинов вовлечен в процесс регуляции репродуктивной системы, а провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6 имеют непосредственное влияние на дифференциацию сперматогенных клеток и стероидогенез. На модели токсического поражения яичек мышей линии ICR было показано, что происходят существенные колебания содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6 в процессе хронического эксперимента: сначала происходит резкое снижение, а затем - постепенное повышение концентрации исследуемых цитокинов. Проведенное исследование демонстрирует значимость цитокинового воздействия на ход патологического процесса в яичках самцов мышей в условиях токсического поражения.*

Ключевые слова: *провоспалительные цитокины; токсическое поражение; яички; эксперимент.*

Kholodkova O.L., Kuleshova O.A., Shukhtin V.V.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE TESTICLES AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN EXPERIMENTAL TOXIC INJURY CONDITION

Summary. *It's known a number of cytokines involved in the process of regulation of the reproductive system, and proinflammatory cytokines IL-1 and IL-6 have a direct action on the spermatogenic cell differentiation and steroidogenesis. On the model of toxic damage of the ICR mice testicles was shown there are significant fluctuations in the content of pro-inflammatory cytokines IL-2 and IL-6 during the chronic experiment: first, there is a sharp depression with the consequent gradual increase of the cytokines concentration. The study demonstrates the importance of cytokine influence on the pathological process in the testes of male mice under the toxic influence condition.*

Key words: *proinflammatory cytokines; toxic damage; testicles; experiment.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015 р.

Холодкова Олена Леонідівна - д.мед.н., професор, завідувачка кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету; +38 0482 32-92-97
Кулешова Олена Анатоліївна - асистент кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету; +38 0482 32-92-97
Шухтін Вадим Вікторович - д.мед.н., професор кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету

© Дмитриев Н.А., Марченко А.В., Филимонов В.Ю., Ясько В.В.

УДК: 616.716.8-071-084:613.956: 617.52:62-408

Дмитриев Н.А., Марченко А.В.*, Филимонов В.Ю., Ясько В.В.
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина);
*ВГУУ Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия" (ул. Шевченка, 23, г. Полтава, 36011, Украина)

ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕКТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ МЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРЕХМЕРНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ КОСТНЫХ ОБЪЕКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ КОНУСНО-ЛУЧЕВОГО КОМПЬЮТЕРНОГО ТОМОГРАФА MORITA VERAVIEWEPOCS 3D

Резюме. *В статье представленные данные сравнения двух методов измерений, произведенных на черепе с помощью штангенциркуля и соответствующего программного обеспечения на трехмерной реконструкции, полученной с помощью компьютерного томографа Morita Veraviewepocs 3D. Результаты исследования подтвердили возможность проведения метрического анализа реконструированных трехмерных костных анатомических объектов, что позволяет рекомендовать томограф Morita Veraviewepocs 3D для проведения достоверных метрических исследований костных структур in vivo.*

Ключевые слова: *морфометрия, череп, компьютерная томография.*

Введение

Уровень обследования пациента всегда напрямую зависел от технического прогресса цивилизации. Основными методами диагностического исследования в ортодонтии является метрический анализ гипсовых моделей, кефалометрия, фотометрия. К доступным регулярным ключевым диагностическим методикам в последние десятилетия относится телерентгенография, позволяющая получить 2-х мерное стандартизирован-

ное изображение черепа пациента, которое позволяет оценить линейные и угловые характеристики зубочелюстного комплекса и оценить его положение и пропорции относительно стабильных черепных структур. Врач производит соответствующие измерения для определения типа роста челюстно-лицевой области, соответствие размеров верхней и нижней челюсти, наклон зубов, оценивается профиль пациента. Несмотря на то что на сегодня этот метод является одним из ведущих в ортодонтических диагностических исследованиях он содержит ряд недостатков [Athanasiou, 1997] среди которых - серьезные проекционные искажения объемной анатомии на двухмерный снимок, сложную трактовку анатомических точек при наличии асимметрии и вследствие неточность вычислений, довольно часто плохую визуализацию ключевых образований. Венцом современной диагностической технологии в стоматологической практике является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), позволяющая получить трехмерное виртуальное изображение краниальных структур. Несмотря на широчайшие диагностические возможности, до недавнего времени компьютерная томография как метод обследования крайне редко применялась с целью изучения анатомии in vivo для постановки диагноза и создания плана лечения. Связано это было с недоступностью, высокой стоимостью, да и немалой лучевой нагрузкой. Благодаря техническому прогрессу появилась возможность получить довольно детализированную трехмерную визуализация костных структур краниомаксилярного комплекса без значительной лучевой нагрузки. В основном свое развитие данная технология получила в стоматологической практике, что и послужило развитию целой ветки специализированных стоматологических томографов которые отличаются от "классических" - последовательных и спиральных КТ во-первых, в том, что, в данном случае для сканирования вместо тысяч точечных детекторов используется один плоскостной сенсор, похожий на сенсор ортопантомографа, и во-вторых, в том, что генерируемый луч коллимируется в виде конуса. Затем информация обрабатывается в компьютере и восстанавливается виртуальная трехмерная модель сканированной области. После этого трехмерный реформат "нарезается" слоями в виде аксиальных срезов определенной толщины и каждый слой сохраняется в памяти компьютера в виде файла в формате DICOM. Специализированные челюстно-лицевые томографы рассчитаны на детальное исследование костной ткани и твердых тканей зубов. Мягкие ткани дифференцируются лишь конфигуративно [Рогацкин, 2008]. В то же время, благодаря использованию новых технологий согласно данным многих исследований, лучевая нагрузка при исследовании по сравнению с другими видами КТ значительно снижена [Ludlow, Ivanovic, 2008; Silva et al., 2008, Loubele et al., 2009].

Положительным фактором следует также считать при использовании КЛКТ отпадает необходимость применения нескольких методов рентгенографии (ортопантомографии с обзорной рентгенографией и прицельной внутриротовой рентгенографии зубов) [Варжапетян, 2013], суммарная доза облучения которых сопоставима с КЛКТ. Появление чувствительных цифровых матриц, позволяет сегодня использовать полученные высоко детализированные трехмерные объекты для проведения метрического анализа. Для характеристики детализации виртуальной модели используется единица объема, или воксель, который представляет собой трехмерный набор данных, которые можно также изобразить в виде 3D пикселей. Реконструированная область изображения состоит из ряда вокселей, которые являются изотропными. Размер воксела в системах КЛКТ может варьировать от менее чем 0,1 мм до 0,4 мм и более. Протоколы сканирования с меньшим размером воксела обеспечивают лучшее пространственное разрешение, но дают более высокую дозу облучения для пациентов [Kwong et al., 2008], хотя в исследованиях J.Damstra с соавторами [2010] указывается об отсутствии увеличения точности поверхностных измерений с увеличением воксельной разрешающей способности.

Зависимость детализации и четкости изображения от дозы облучения обуславливает стремление с одной стороны сделать исследование максимально безопасным а с другой стороны вызывает необходимость понимания возможности измерения данного объекта и степень погрешности результатов для диагностических и практических целей.

Такое положение дел обусловливает необходимость изучения возможности проведения метрических исследования с четко оговоренными условиями. Анализ литературы показывает что основные современные КЛКТ-исследования направлены на исследование возможности проведения достоверных измерений трехмерных виртуальных объектов [Baumgaertel et al., 2009], анализ точности виртуальных моделей и возможные дисторсии при реконструировании анатомических структур различными системами [Brown et al., 2009], сравнение точности и пространственных искажений КЛКТ черепа и искусственных метрически выверенных сложных геометрических объектов [Lund et al., 2009], изучение сопоставимости и проведения сравнительного анализа классической 2-х мерной телерентгенографии и аналогичной 3-х мерной [Berco et al., 2009; Olmeza et al., 2011], сравнения качества отцифрованых зубных моделей и реконструированных с помощью КЛКТ [Chung How Kaua et al., 2010]. Рядом авторов [Oberoi et al., 2009; Molen, 2010] предложены и обоснованы методы использования КЛКТ для определения степени изменения в тканях пародонта, позволяющие объективно метрически оценить изменения в периодонтальных костных структурах при патологиях, а также после реабилитационной костной терапии. Ряд работ описывают

возможность оценки степени резорбции таких небольших по размерам анатомических объектов как зубы [Ericson et al., 2005; Cernochova et al., 2011].

Сформировавшаяся глобальная тенденция определяет необходимость накопления трехмерных базовых фундаментальных анатомических норм и закономерностей, формирования единых протоколов анализа и измерений, и оценки качества и возможности современных цифровых инструментов, для решения поставленных задач.

Целью данного исследования было определение корректности использования конусно-лучевого компьютерного томографа Morita Veraviewepocs 3D для проведения достоверных метрических измерений черепных структур, а также определение различий между традиционными измерениями непосредственно анатомического объекта и его виртуальным цифровым двойником.

Материалы и методы

В настоящем исследовании произведено сравнение вертикальных, горизонтальных, трансверзальных характеристик полученных путем традиционного эталонного измерения маркерных точек на сухом черепе с помощью поверенного штангенциркуля с данными, полученными в програмной оболочке i-Dixel One Volume Viewer (Ver.1.5.0) J Morita Mfg Corp при анализе i-Dixel базы данных полученных на конусно-лучевом компьютерном томографе Morita Veraviewepocs 3D. Сухой череп с закрепленными зубами (рис. 1) предварительно был измерен штангенциркулем в соответствии с отмеченными маркерными точками. Для избегания возможной неточности измерений из-за недостаточной контрастности верхушек костных ориентиров дополнительно были зафиксированы на термоклей металлические шарики диаметрами 4 и 1,3 мм. Измерения проводились с наружной стороны шариков, между шариками и между центрами шариков.



Рис. 1. Череп с фиксированными зубами и маркерными рентгеноконтрастными точками.

Параметрами компьютерной томографии черепа были: 73 kV, 2 mA интервал между срезами составлял 1 мм, толщина среза 1,5 мм, разрешение снимка 0,125vox, размер исследуемого поля 8*8*7.6 см. Лазерная разметка использовалась для сопоставления горизонтальных и вертикальных срединных линий, предварительно размеченных на черепе, с центральными осями аппарата. Вся информация была сохранена на рабочей станции, которая была представлена Dell computer (Precision 370; Dell AB, Stockholm, Sweden) с графической картой (NVIDIA Quadro FX1400 32-bit) и 20-inch цветным плоским монитором (Olorin, VistaLine, VL191D, Olorin AB, Go□teborg, Sweden) с разрешением экрана 1280*1024 pixels.

23 идентичных измерений было произведено непосредственно на анатомическом объекте штангенциркулем и на трехмерном реконструированном аналоге программным путем.

В программной оболочке i-Dixel One Volume Viewer проводили измерения в вертикальной, горизонтальной и сагиттальной плоскостях. Проводилась линия между интересующими точками и программа автоматически рассчитывала искомую дистанцию в миллиметрах. При необходимости исследуемую проекцию увеличивали в 2-4 раза для более точной постановки курсора относительно интересующего объекта. Два, независимо друг от друга, исследователя дважды производили КТ измерения в программной оболочке с интервалом в день. Измерения штангенциркулем на черепе производились теми же исследователями дважды через день. Для измерений использовали поверенный штангенциркуль с точностью 0,1 мм.

Принцип вычислений. Изначально для каждого измеренного параметра определялась средняя величина. Потом из средних величин полученных в первый и второй дни получали новые средние величины. В итоге из полученных величин одного и второго исследователя получали новые средние эталонные величины, которые и сравнивали со средними величинами, полученными из измерений цифрового трехмерного объекта.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных была проведена с использованием программного статистического пакета Statistica 6.1. Достоверность измерений производимых одним исследователем, а также сравнение результатов между исследователями были оценены с помощью описательной статистики Уилкоксона. W критерий Уилкоксона - это непараметрический аналог парного критерия Стьюдента (t-критерий для зависимых выборок). Этот непараметрический критерий основан на рангах и применяется для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых. Он позволяет установить не только направленность изменений, но и их выраженность. С его помощью мы оп-

Таблица 1. Эталонные измерения произведенные на черепе с помощью штангенциркуля.

Дистанции	a-b	b-c	a-c	d-e	c-e	e-b	e-a	e-f	g-h	j-k	e-g	e-h	m1`-m2	l-m	dvbl-dvbp	bdl-mnl	volm	mdlm	vkdbl	bdp-mnp	Bmp-dnp	n-o	q-r
mean	48,8	37,7	38,67	19,87	34,83	42,73	42	45,7	54	56,27	56,07	55,97	9,23	20,93	50,37	8,93	12,17	11,57	7,3	6,57	7,4	43,37	11,3
SD	0,13	0,2	0,16	0,18	0,16	0,22	0,13	0,07	0,2	0,09	0,09	0,04	0,09	0,09	0,42	0,09	0,04	0,09	0	0,29	0,13	0,04	0,13
min	48,6	37,4	38,5	19,6	34,6	42,4	41,8	45,6	53,7	56,2	56	55,9	9,1	20,8	50	8,8	12,1	11,5	7,3	6,2	7,2	43,3	11,2
max	49	37,9	38,9	20	35	43	42,2	45,8	54,3	56,4	56,2	56	9,3	21	51	9	12,2	11,7	7,3	7	7,5	43,4	11,5

Таблица 2. Измерения трехмерной цифровой реконструкции черепа проведенные с помощью программной оболочки i-Dixel One Volume Viewer(Ver.1.5.0) J Morita Mfg Corp.

Дистанции	a-b	b-c	a-c	d-e	c-e	e-b	e-a	e-f	g-h	j-k	e-g	e-h	m1`-m2	l-m	dvbl-dvbp	bdl-mnl	volm	mdlm	vkdbl	bdp-mnp	Bmp-dnp	n-o	q-r
mean	49,38	37,64	38,71	20,3	35,49	43,47	42,37	46,38	54,56	57,06	56,62	56,14	9,32	20,97	52,01	8,68	12,28	11,48	6,36	7,09	6,79	43,4	11,59
SD	0,13	0,12	0,09	0,1	0,13	0,16	0,16	0,1	0,09	0,15	0,35	0,4	0,1	0,23	0,13	0,19	0,33	0,2	0,45	0,16	0,04	0,52	0,15
min	49,25	37,53	38,62	20,2	35,37	43,28	42,25	46,29	54,51	56,95	56,23	55,87	9,2	20,8	51,86	8,51	12	11,25	5,9	6,9	6,74	42,8	11,47
max	49,5	37,76	38,8	20,39	35,63	43,58	42,55	46,48	54,66	57,23	56,88	56,6	9,38	21,23	52,1	8,88	12,65	11,63	6,8	7,19	6,82	43,7	11,76

ределяем, является ли сдвиг показателей в каком-то одном направлении более интенсивным, чем в другом. Результаты, принимаемые в исследование, имели статистическую достоверность при $p<0,05$.

Оценку связей между двумя группами измерений проводили с помощью корреляции Спирмена. Для оценки согласованности измерений, выполненных двумя способами, ни один из которых не является абсолютно надежным, мы использовали описательный метод Блэнда-Альтмана. Для каждой - выполненной одним и другим способами - пары измерений вычисляли их разность. Находили среднюю величину и стандартное отклонение разности. Средняя разность и характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение - степень разброса результатов. Далее, в качестве оценки измеряемого признака брали среднее значение пары измерений, и определяли, зависимость расхождения от величины признака. Этот подход также показывает графическое представление согласованности, нанесение на график различий и позволяет рассмотреть величины различий между двумя измерениями в клиническом контексте [Bland, Altman, 1999].

Результаты. Обсуждение

Средние результаты измерений полученные с помощью штангенциркуля и в программной оболочке i-Dixel One Volume Viewer их характеристики представлены соответственно в таблицах 1 и 2.

Для качественной характеристики проведенных измерений и выявления возможных системных ошибок было проанализировано наличие достоверности различий между измерениями различных исследователей. Для этих целей был использован непараметрический W критерий Уилкоксона, который основан на рангах и применяется для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых. Результаты статистического анализа для измерений проведенных штангенциркулем и в программной оболочке i-Dixel One Volume Viewer подтвердили нулевую гипотезу, т.е не были найдены достоверные различия между измерениями проводимыми разными исследователями.

Для понимания характера связи между двумя группами измерений удобно использовать коэффициент корреляции Спирмена, как меру линейной связи между случайными величинами. Корреляция Спирмена является ранговой, то есть для оценки силы связи используются не численные значения, а соответствующие им ранги. Коэффициент инвариантен по отношению к любому монотонному преобразованию шкалы измерения. Высокое значение коэффициента корреляции Спирмена - 0,99 говорит о тесной линейной связи, однако для оценки согласованности этого недостаточно.

В таблице 3 представлена детальная характеристика согласованности двух типов измерения между собой по методу Блэнда-Альтмана. Ее данные позволяют сделать ряд выводов. Во-первых, средняя разность между измерениями равна всего лишь -0,28, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило 0,51, что невелико по сравнению с самими значениями. В-третьих, отсутствует зависимость разности измерений от величины показателя. Таким образом, измерения, по-

Таблица 3. Характеристика согласованности двух методов измерения по методу Блэнда-Альтмана.

	Difference between CT and Shtangen
Valid N	23,00
Bias	-0,28
Std. Dev.	0,51
Std. Error	0,11
Lower Agr. Limit	-1,28
Upper Agr. Limit	0,72
Lower Agr. Limit - 95%CL	-1,67
Lower Agr. Limit + 95%CL	-0,90
Upper Agr.	0,34
Upper Agr. Limit + 95%CL	1,10

лученные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Результаты исследования подтверждают достаточно точное метрическое воспроизведение виртуальной трехмерной цифровой модели костных черепных структур, полученной с помощью конусно-лучевого компьютерного томографа Morita Veraviewepocs 3D, и программной оболочки i-Dixel One Volume Viewer (Ver.1.5.0) J Morita Mfg Corp.

Трехмерные технологии широко входят в медицину и требуют дальнейшего изучения, развития и формирования единых протоколов исследования и анализа. Данная технология с успехом может применяться для проведения трехмерных базовых фундаментальных анатомических исследований *in vivo*.

Список литературы

Варжапетян С.Д. Сравнительная оценка информативности обзорной рентгенографии в подбородочно-носовой проекции и конусно-лучевой компьютерной томографии при хронических гайморитах /С.Д.Варжапетян / /Совр. стоматология.- 2013.- №3.- С.86-91.

Рогацкин Д.В. Современная компьютерная томография для стоматологии / Д.В.Рогацкин //Институт стоматологии.- 2008.- №1.- С.121-125.

Accuracy and reliability of linear cephalometric measurements from cone-beam computed tomography scans of a dry human skull /M.Berco, P.H.Rigali, R.M.Miner [et al.] //Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.- 2009.- Vol.136, №1.- P.17-18.

Accuracy of linear measurements from cone-beam computed tomography-derived surface models of different voxel sizes /J.Damstra, Z.Fourie, J.J.Huddleston [et al.] //Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.- 2010.- Vol.137, №1.- P.16-17.

Athanasiou A.E. Orthodontic cephalometry / A.E. Athanasiou // London. osby-Wolfe, 1997. - P. 241-292.

Bland J.M. Measuring Agr. in method comparison studies / J.M. Bland, D.G. Altman // Stat. Methods Med. Res. - 1999. - № 8. - P. 135-160.

Cernochova P. Root resorption associated with ectopically erupting maxillary permanent canines: a computed tomography study / P. Cernochova, P. Krupa, L. Izakovicova-Holla // Eur. J. Orthod. - 2011. - Vol. 33, № 5. - P. 483-491.

Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications / M. Loubele, R. Bogaerts, E. Van Dijck [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2009. - № 71. - P. 461-468.

Cone-beam computed tomography for routine orthodontic treatment planning: a radiation dose evaluation / M. Silva, U. Wolf, F. Heinicke [et al.] //Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. - 2008. - Vol. 133, № 5. - P. 640-645.

Ericson S. Does the canine dental follicle cause resorption of permanent incisor roots? A computed tomographic study of erupting maxillary canines / S.Ericson, K.Bjerklin, B.Falahat // Angle Orthod.- 2005.- Vol.72, №2.- P.95-104.

Evaluation of CBCT Digital Models and Traditional Models Using the Little's Index / Chung How Kaua, Jay Littlefield, Neal Rainyc [et al.] //Angle Orthodontist.- 2010.- Vol. 80, № 3. - P. 435-439.

Image quality produced by different cone-beam computed tomography settings / J.C. Kwong, J.M. Palomo, M.A. Landers [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. - 2008. - Vol. 133. - P. 317-327.

Linear accuracy of cone beam CT derived 3D images / A.A. Brown, W.C. Scarfe, J.P. Scheetz [et al.] // Angle Orthod. - 2009. - № 79. - P. 150-157.

Ludlow J.B. Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology / J.B. Ludlow, M. Ivanovic // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2008. - Vol. 106. - P. 106-114.

Lund H. Accuracy and precision of linear measurements in cone beam computed tomography Accuitomo tomograms obtained with different reconstruction techniques / H. Lund, K. Grondahl, H. Grondahl // Dentomaxillofacial Radiology. - 2009. - Vol. 38. - P. 379-386.

Measurement accuracy of a computer-assisted three-dimensional analysis and a conventional two-dimensional method /H.Olmeza, S.Gorgulub, E.Akina [et al.] //Angle Orthodontist.- 2011.- Vol.81, №3.- P.375-382.

Molen A.D. Considerations in the use of cone-beam computed tomography for buccal bone measurements / A.D.Molen //Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.- 2010.- Vol.137, №4.- P.130-135.

Reliability and accuracy of cone-beam computed tomography dental measurements /S.Baumgaertel, J.M. Palomo, L.Palomo [et al.] //Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.- 2009.- Vol.136, № 2.- P.19-25.

Volumetric assessment of secondary alveolar bone graft using cone beam computed tomography /S.Oberoi, R.Chigurupati, P.Gill [et al.] //Cleft Palate Craniofac J.- 2009.- Vol.46, №5.- P.503-511.

Дмітрієв М.О., Марченко А.В., Філімонов В.Ю., Ясько В.В.

ВИВЧЕННЯ КОРЕКТНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ МЕТРИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТРИВИМІРНИХ АНАТОМІЧНИХ КІСТКОВИХ ОБ'ЄКТІВ ОТРИМАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ КОНУСНО-ПРОМІНЕВОГО КОМП'ЮТЕРНОГО ТОМОГРАФА MORITA VERAVIEWEPOCS 3D

Резюме. *У статті представлені дані порівняння двох методів вимірювань, проведених на черепі за допомогою штангенциркуля і відповідного програмного забезпечення на тривимірній реконструкції, отриманої за допомогою комп'ютерного томографа Morita Veraviewepocs 3D. Результати дослідження підтвердили можливість проведення метричного аналізу реконструйованих тривимірних кісткових анатомічних об'єктів, що дозволяє рекомендувати томограф для проведення достовірних метричних досліджень кісткових структур in vivo.*

Ключові слова: *морфометрія, череп, комп'ютерна томографія.*

Dmitriev N.A., Marchenko A.V., Filimonov V.Y., Iasko V.V.

EXPLORE THE CORRECTNESS OF THREE-DIMENSIONAL ANATOMICAL METRIC STUDIES OF BONE OBJECTS OBTAINED BY CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY MORITA VERAVIEWEPOCS 3D

Summary. *The article presented data comparing the two methods of measurements made on the skull with calipers and the corresponding software on the three-dimensional reconstruction obtained using computed tomography Morita Veraviewepocs 3D. The results of study confirmed the feasibility of the metric analysis of the reconstructed three-dimensional anatomical bone objects,*

which allows to recommend Morita Veraviewepocs 3D for reliable metric studies of bone structures in vivo.
Key words: *morphometry, skull, computer tomography.*

Рецензент: д.мед.н., проф. Гунас И.В.

Стаття надійшла до редакції 2.06.2015 р.

Дмитриев Николай Александрович - к.мед.н., доц., доцент кафедры стоматологии детского возраста ВНМУ им. Н.И. Пирогова; +38 063 628-31-78
Марченко Алла Владимировна - к.мед.н., доц., доцент кафедры терапевтической стоматологии ВГУУ Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия"; +38 097 071-91-14
Филимонов Валерий Юрьевич - ассистент кафедры стоматологии детского возраста ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 063 628-31-78
Ясько Владимир Васильевич - к.мед.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ВНМУ им. Н.И. Пирогова; +38 067 782-78-88

© Черешнюк І.Л., Комнацька К.М., Повх В.Л., Ходаківський О.А.
УДК: 615.216.8: 615.032

Черешнюк І.Л.[1], Комнацька К.М.[1], Повх В.Л.[2], Ходаківський О.А.[3]
[1]Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); [2]ПП "Лікарня Святого Луки" (вул. Велика Перспективна, 65, м. Кіровоград, 25006, Україна); [3]Фармацевтична фірма "Дарниця" (вул. Бориспільська, 13, м. Київ, 02093, Україна)

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ДОКЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРІВ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ВВЕДЕННЯ

Резюме. *У наведеній статі за допомогою комплексного підходу оцінки функціональних показників внутрішньоклітинного метаболізму різних структур ока (сітківка, зоровий нерв та передній епітелій рогівки) доведено можливість токсикологічної оцінки безпечності нейроретинопротекторних засобів на прикладі адемолу при різних шляхах його введення. Встановлено фізіологічні норми для активності нейрон-специфічної енолази, показників клітинного циклу за даними протокової цитометрії, маркерів оксидативного та нітрозативного стресу (рівень малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, активність глутатіонпероксидази, баланс нітритів і нітратів та вміст аденозинтрифосфорної кислоти, як показника енергетичних процесів), а також їх зміни на тлі застосування нейроцитопротекторного засобу адемолу. Встановлені фізіологічні норми можуть бути використані іншими дослідниками для порівняльної оцінки перебігу метаболічних процесів в клітинах сітківки при різних патологічних станах.*
Ключові слова: *нейрон-специфічна енолаза, протокова цитометрія, сітківка, зоровий нерв, рогівка, адемол.*

Вступ

Згідно сучасних настанов щодо доклінічної оцінки ефективності нових лікарських засобів тієї чи іншої фармакологічної групи є поглиблене вивчення токсикологічних характеристик, зокрема токсичного впливу на різні органи та системи [Стефанов, 2001]. Впровадження у клінічну офтальмологічну практику препаратів із нейроретинопротекторною дією у цьому аспекті не є виключенням. Проблематика подібної оцінки полягає у значній коштовності та недосконалості існуючих методів специфічної оцінки впливу нового препарату на функціональний стан зорового аналізатору. Крім того, аналіз доступної нам літератури показав відсутність уніфікованих методів щодо доклінічної оцінки безпечності препаратів які впливають на функції органу зору. Віддаленим наслідком цього є поява та реєстрація тяжких побічних ефектів у препаратів які впродовж тривалого часу присутні на фармацевтичному ринку [Ферфильфайн, Числова, 2001; Белик и др., 2015]. Саме тому комплексна розробка алгоритму критеріїв діагностики основних маркерів, активність або рівень яких віддзеркалює функціональний гомеостаз клітин різних структур ока, є актуальною. Для впровадження цих засад необхідно чітко обґрунтувати вибір маркерів і методів токсикологічної оцінки та встановити їх фізіологічні значення у тварин.

Мета - встановити фізіологічні норми нейрон-специфічної енолази, вмісту ядерної ДНК клітин сітківки та переднього епітелію рогівки (показники клітинного циклу, фрагментації ДНК, плоїдності), біохімічних показників оксидативного стресу, енергетичного балансу та обміну монооксиду азоту. Обґрунтувати можливість використання біохімічної та цитометричної діагностики для токсикологічної оцінки впливу цитопротекторів на сітківку, рогівку та зоровий нерв на прикладі модулятора активності NMDA-рецепторів - адемолу.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на кролях породи Шиншила масою 3,0-3,9 кг. Усі тварини знаходились у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (ВНМУ) на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Тварини перебували в умовах: 12 годин темрява, 12 годин освітлення. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій державного фармацевтичного центру Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України і вимог біоетики згідно до Національних "Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах" (2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [Ляпунов и др., 1999; Simone, Serratosa, 2005]. Дослідження проводили у науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І.Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №003/10 від 11 січня 2010 р.) та на базі клініко-діагностичної лабораторії кафедри біохімії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.).

Досліджували промисловий зразок ампульного розчину адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адемол", Дарниця, Україна) для внутрішньовенних ін'єкцій (1,0%).

Для з'ясування наявності функціональних змін внутрішньоклітинного метаболізму в сітківці, зоровому нерві та рогівці кролів без офтальмологічної патології на тлі курсового застосування адемолу одній групі тварин його вводили внутрішньом'язево (в/м) дозою 2 мг/кг, а іншій інстилювали у кон'юктивальний мішок виготовлений Ex tempore 0,5% водний розчин адемолу з 1,0% розчину через кожні 12 год впродовж 30 діб.

Групою порівняння слугували інтактні тварини без офтальмопатології, яким не вводили жодних фармакологічних препаратів.

Евтаназію тварин виконували в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг внутрішньовенно (в/в) ("FreseniusKabi", Австрія)) [Ходаківський, 2014].

Оцінку процесів нейроретинодеструкції (активність нейрон-специфічної енолази (NSE)) у сироватці крові тварин вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору NSE ELISA KIT (DAI, США) на приладі фірми "Hipson" (Чехія) [Ходаківський, 2014].

Для проведення цитометричних та біохімічних досліджень сітківки, інтраокулярної частини зорового нерву та переднього епітелію рогівки очі швидко підлягали енуклеації з подальшим промиванням холодним розчином 0,9% NaCl (+4°C - +8°C). Очні яблука кролів позбавляли кон'юнктиви та м'язів і за допомогою мікрохірургічного інструментарію видаляли передній відділ ока з кришталиком. На залишку очного яблука робили 4 надрізи, розправляли для доступного огляду очного дна і видаляли ділянки сітківки [Kaskel et al., 1976; Wang et al., 1993] (рис. 1).

Забір переднього епітелію рогівки (ПЕР) проводили наступним чином: лезом одноразового мікрохірургічного ножа-кератома під контролем бінокулярного мікроскопу МБС-10 отримували зіскрібки усього ПЕР, обмеженого лімбом. З метою зменшення впливу циркадного ритму на показники клітинного циклу клітин ПЕР забір матеріалу здійснювали у ранковий час - з 10:00 до 11:00.

Стан енергетичного та вуглеводного обміну в сітківці оцінювали за вмістом аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). Вміст АТФ визначали в безбілковому трихлороцтовому екстракті сітківки ока 1:5 (10% розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом [Прохорова, 1982]. Вміст загального білка визначали мікробіуретовим методом з реактивом Бенедикта [Кочетов, 1980]. Інтенсивність оксидативного стресу в сітківці визначали за кінцевим продуктами цього процесу - малоновим діальдегідом (МДА) та показником окисної модифікації білка (ОМБ) - карбонільними групами протеїнів (КГП). Про кількість NO в сітківці судили за рівнем у гомогенатах стабільних метаболітів нітритів та нітратів.

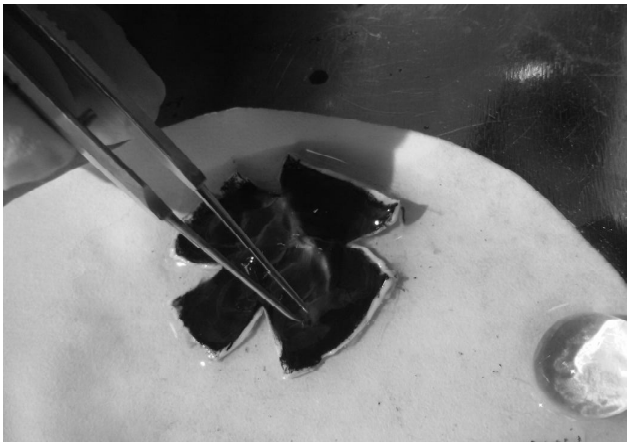


Рис. 1. Зовнішній вигляд очного дна під час препарування і забору сітківки для дослідження.

Стан системи антиоксидантного захисту в сітківці оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПО). Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Владимиров, Арчаков, 1972], КГП - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [Заічко, 2003]. Сумарний вміст нітритів та нітратів визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині амоніаку [Коренман, 1975]. Активність ГПО визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [Власова и др., 1990].

Вміст ДНК в ядрах клітин сітківки щурів визначали методом проточної цитометрії. Суспензії ядер з клітин сітківки або ПЕР отримували за допомогою наборів для дослідження ядерної ДНК, відповідно, CyStain DNA Step 1 та CyStain DNA Step 2 (Partec, Німеччина), до складу яких входить діамідинофеніліндол (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовувались одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина).

Проточний аналіз виконували на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" (Partec, Німеччина). Для збудження флуоресценції DAPI застосовували ультрафіолетове випромінювання. Із кожного зразка нуклеарної суспензії аналізували 20 тис. об'єктів, що містять ДНК. Визначали наступні показники: G0G1 - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G0G1 клітинного циклу із вмістом ДНК = 2c (c - content - "вміст") до їх загальної дослідної кількості; S - відсоткове співвідношення ядер, які пе-

ребувають у фазі синтезу ДНК із її вмістом > 2с та < 4с до їх загальної дослідної кількості; G2 + M - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G2 + M клітинного циклу із вмістом ДНК = 4с до їх загальної дослідної кількості; IPr - індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + G2 + M; BP - блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню S/(G2 + M) (збільшення кількості клітин, які перебувають у фазі G2 + M клітинного циклу при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку проліферації в стадії G2 + M [Шмаров, Козинец, 2004]. Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта - за його відсутності, парний критерій Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Аналіз ДНК гістограм виконували засобами програмного забезпечення проточного цитометру FloMax (Partec, Німеччина). Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$ та $p<0,01$.

Результати. Обговорення

Проведене дослідження активності маркера нейродеструктивних процесів - NSE показало, що її фонове значення у венозній крові дорівнює 0,35±0,021 нг/мл, що цілком співставляється із показниками активності, які отримували інші дослідники, і вказує на відсутність процесів руйнування мембран нейроцитів [Dunker et al., 2001; Quintyn et al., 2005; Yee et al., 2012].

У зв'язку з тим, що після інстиляцій 1,0% розчину адемолу спостерігались виражені гіперемія кон'юнктиви та блефароспазм, у своїх подальших дослідах ми вирішили оцінити вплив закрапування в око даного засобу кролям у більш перспективній терапевтичній концентрації - 0,5% розчину адемолу (при кратності і тривалості застосування двічі на добу впродовж одного місяця).

На 30 добу після курсового в/м введення кролям без офтальмопатології 1,0% розчину адемолу (2 мг/кг) або інстиляції в око 0,5% розчину крапель адемолу достовірного підвищення активності маркера нейродеструкції NSE відносно інтактних тварин не відмічено (табл. 1).

Отримані дані вказують на те, що курсове місцеве (очні краплі) або парантеральне (в/м) введення адемолу не спричиняє та не супроводжується розвитком нейдеструктивних змін в сітківці, і свідчить про відсутність у нього нейроретинотоксичної дії при тривалому застосуванні.

В результаті проточно-цитометричного дослідження суспензій клітин сітківки кролів було встановлено, що фонові показники G0G1, фази синтезу ДНК - S та G2 + M (або ядер з вмістом ДНК = 4с) становили відповідно в середньому 95,73±1,13, 0,17±0,07, 4,11±1,14%, а середнє значення інтервалу SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) дорівнювало 0,95±0,24% (табл. 2). Отримані дані практично співставляються з результатами раніше проведеного дослідження за аналогічною методикою, щодо визначення вмісту ДНК в клітинах сітківки і в інтактних щурів [Черешнюк, 2015].

Таблиця 1. Аналіз активності нейрон-специфічної енолази в крові кролів без офтальмопатології (фізіологічна норма) на тлі курсового 30-денного внутрішньом'язевого введення адемолу або інстиляції очних крапель (0,5% розчин)(n=8, M±m).

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл)
Інтактні кролі (фізіологічна норма)	0,35±0,021
адемол очні краплі	0,34±0,019
адемол, 2 мг/кг в/м	0,41±0,020

Примітка: NSE - нейрон-специфічна енолаза.

Таблиця 2. Аналіз ядерних ДНК-гістограм клітин сітківки кролів без офтальмопатології (фізіологічна норма) на тлі окремого курсового 30-денного внутрішньом'язевого введення адемолу (2 мг/кг) або інстиляції очних крапель (0,5% розчин) (n=8, M±σ).

Показник	Інтактні кролі	Адемол очні краплі	Адемол
SUB-G0G1,%	0,95±0,24	0,91±0,31	0,99±0,25
G0G1,%	95,73±1,13	94,29±1,16	94,32±1,96
S-фаза,%	0,17±0,07	0,14±0,03	0,13±0,02
G2 + M,%	4,11±1,14	5,58±1,16	5,55±1,97

Примітка: в/м - внутрішньом'язево, SUB-G0G1 - фрагментація ДНК (апоптоз); G0G1 - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G0G1 клітинного циклу із вмістом ДНК = 2с до їх загальної дослідної кількості; S - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі синтезу ДНК із її вмістом > 2с та < 4с до їх загальної дослідної кількості; G2 + M - відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с або поліплоїдні).

При аналізі вмісту ядерної ДНК клітин сітківки кролів на тлі курсового (упродовж 30 діб) щоденного введення адемолу (в/м, 2 мг/кг або при закрапуванні в очі 0,5% розчину), встановлено, що в кінці експерименту при обох способах введення препарату показники ДНК-гістограм клітин сітківки не мали достовірних відмінностей порівняно із аналогічними значеннями визначеними в інтактних тварин (табл. 2; рис. 2 - 4).

Всі значення порівнювали з даними інтактних кролів без офтальмопатології, яким не вводили жодні фармакологічні засоби. Порівняльна оцінка отриманих даних свідчить про відсутність будь-якого небажаного впливу курсового застосування адемолу на ядерну ДНК клітин сітківки кролів (фрагментацію ДНК та проліферативну активність) як при місцевому (очні краплі), так і системному (в/м введення) застосуванні цього лікарського засобу.

Оцінка процесів оксидативного стресу в сітківці за маркерами перекисного окиснення ліпідів - МДА, окисної модифікації білків - КГП та активністю ферменту антиоксидантного захисту показало, що фонове зна-

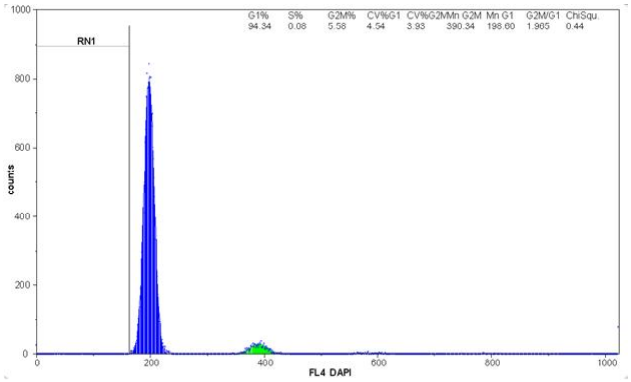


Рис. 2. Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин сітківки інтактного кроля. RN1 - фрагментація ДНК (SUB-G0G1, апоптоз) = 0,60 %. Синтез ДНК (S %) =0,08 %.

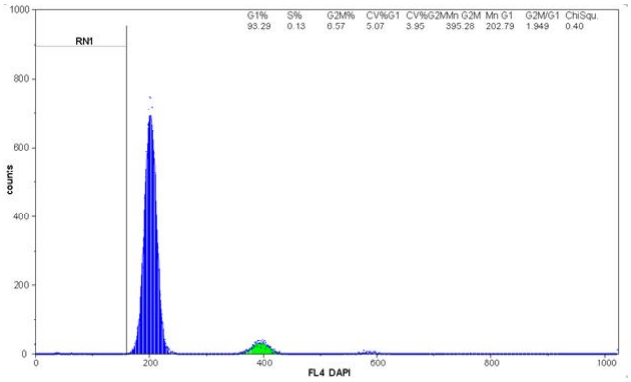


Рис. 4. Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензій клітин сітківки кроля на тлі 30 денного внутрішньом-`язевого застосування адемолу. RN1 - фрагментація ДНК (SUB-G0G1, апоптоз) =0,76 %. Синтез ДНК (S %) = 0,13 %.

Таблиця 3. Перебіг метаболічних процесів у сітківці кролів без офтальмопатології на тлі курсового 30-денного внутрішньом'язевого введення адемолу (2 мг/кг) або інстиляції очних крапель (0,5% розчин), M±m, n=10.

Показники	Групи тварин		
	Інтактні кролі	Адемол очні краплі	Адемол
МДА, нмоль / мг протеїну	3,40±0,13	3,45±0,19	3,32±0,17
КГП, нмоль / мг протеїну	1,10±0,04	1,05±0,06	0,995±0,051
ГПО, мкмоль/хв. на 1 мг протеїну	5,71±0,19	5,65±0,22	5,78±0,24
Нітрити та нітрати, нмоль/мг протеїну	5,42±0,21	5,32±0,49	5,28±0,47
АТФ, нмоль/мг протеїну	50,40±1,50	51,6±1,63	54,1±1,52

Примітки: МДА - малоновий діальдегід; КГП - карбонільні групи протеїнів; ГПО - глутатіонпероксидаза; АТФ - аденозинтрифосфорна кислота.

чення досліджуваних показників у інтактних кролів дорівнювало 3,40±0,13 і 1,10±0,04 нмоль/мг протеїну та 5,71±0,19, мкмоль/хв на 1 мг протеїну відповідно, що свідчить про збалансованість процесів оксидантно-ан-

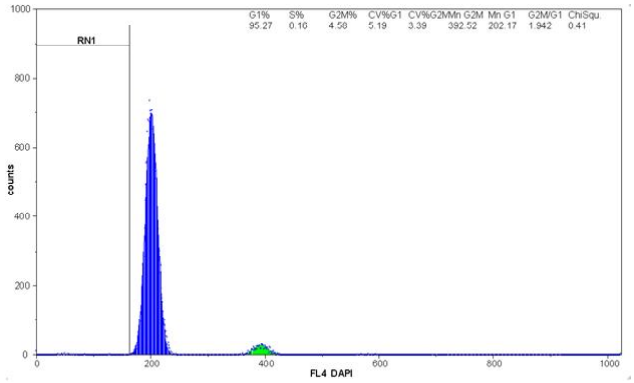


Рис. 3. Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензій клітин сітківки кроля на тлі 30 денного застосування крапель адемолу. RN1 - фрагментація ДНК (SUB-G0G1, апоптоз) = 0,81 %. Синтез ДНК (S %) = 0,16 %.

тиоксидантної рівноваги (табл. 3). Дослідження енергетичного метаболізму за рівнем макроергів (АТФ), показало, що у інтактних тварин його вміст в сітківці становив 50,40±1,50 нмоль/мг протеїну, що вказує на наявність аеробного гліколізу і вказує про достатнє енергозабезпечення сітківки (табл. 3). У інтактних тварин відсутні дані про розвиток нітрозативного стресу та наявний дисбаланс у обміні монооксиду азоту: рівень нітритів та нітратів становив в середньому 5,42±0,21 нмоль/мг протеїну (табл. 3).

Щоденне в/м введення адемолу впродовж 30 діб, а також його застосування у вигляді очних крапель, не викликає метаболічних змін в сітківці. За цих умов вміст продуктів ліпопероксидації, оксдидативного стресу, рівень стабільних метаболітів нітроген монооксиду, АТФ, а також активність ГПО, достовірно не відрізнялись від таких показників інтактних тварин.

Майже повний цикл зміни клітин переднього епітелію рогівки у кролів відбувається за 14 - 21 добу [Haddad, 2000]. Таким чином, 30-денна інстиляція препарату є достатньою для верифікації можливих порушень у проліферативній активності ПЕР. Оцінюючи розподіл клітин по стадіям клітинного циклу можна зробити висновок стосовно впливу препарату на функціонування рогівки. Будь-які підвищення або зниження проліферативної активності ПЕР, підвищення рівня фрагментації ядерної ДНК клітин епітелію вказують на несприятливий вплив лікарського засобу на морфофункціональний стан рогівки, що віддзеркалюється на можливості його безпечного використання в офтальмологічній практиці.

У результаті проведення протокової ДНК-цитометрії суспензій ядер клітин ПЕР, як і в попередніх дослідженнях на сітківці, у всіх випадках були отримані прийнятної якості ДНК-гістограми, що засвідчує коефіцієнт варіації піків G0G1 (табл. 4). Так, за думкою провідних спеціалістів із проточної цитометрії вважається, що значення коефіцієнту варіації (CV) піку G0G1 не мають перевищувати 6-8% [Шмаров, Козинец, 2004; Brotherick, 2005], в іншому випадку стає неможливим

Таблиця 4. Показники ядерних ДНК-гістограм клітин переднього епітелію рогівки кролів на тлі курсового закрапування в око крапель 0,5% розчину адемолу (n=7, M±σ).

Показники	Інтактні кролі	Адемол
SUB-G0G1,%	19,09±4,76	19,18±3,98
G0G1,%	90,42±3,48	89,61±3,35
S-фаза,%	5,66±2,32	6,39±2,10
G2 + M,%	3,92±1,30	4,00± 1,36
IPr,%	9,58±3,47	10,39±3,35
BP	1,42±0,42	1,62±0,32
CV	5,30±0,90	5,16±0,70

Примітки: SUB-G0G1 - фрагментація ДНК (апоптоз); G0G1 - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G0G1 клітинного циклу із вмістом ДНК = 2c до їх загальної дослідної кількості; S - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі синтезу ДНК із її вмістом > 2c та < 4c до їх загальної дослідної кількості; G2 + M - відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G2 + M клітинного циклу із вмістом ДНК = 4c до їх загальної дослідної кількості; IPr - індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + G2 + M; BP - блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню S/(G2 + M); CV - коефіцієнт варіації.

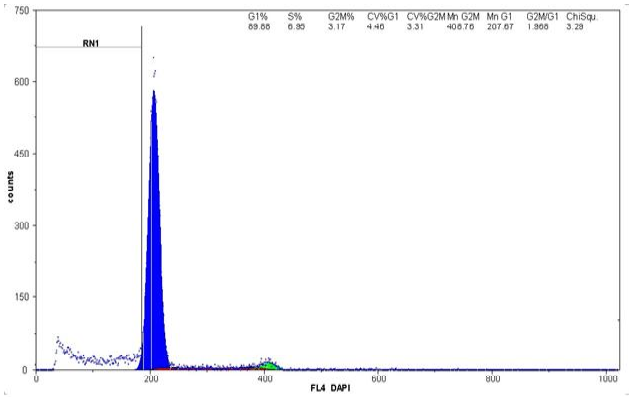


Рис. 5. Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензій клітин переднього епітелія рогівки інтактного кроля. RN1 - фрагментація ДНК (SUB-G0G1, апоптоз) = 21,05 %. Синтез ДНК (S %) = 6,95 %.

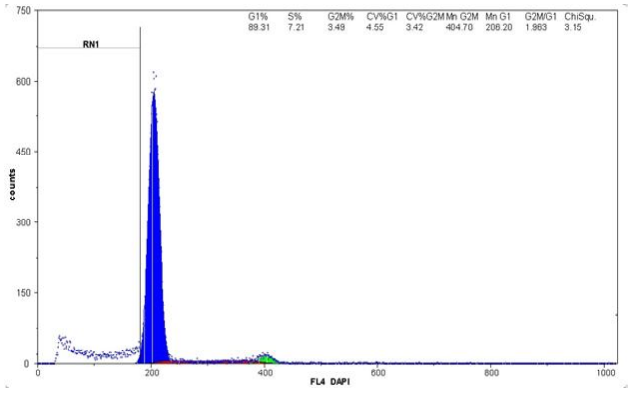


Рис. 6. Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензій клітин переднього епітелія рогівки кроля, якому упродовж 30 діб закрапували 0,5 % розчин адемолу. RN1 - фрагментація ДНК (SUB-G0G1, апоптоз) = 19,98 %. Синтез ДНК (S %) = 7,21 %.

достовірно оцінити показники клітинного циклу, або така оцінка вважається сумнівною. Отже, середнє значення коефіцієнту варіації (CV) піку G0G1 ДНК-гістограм ядерних суспензій клітин ПЕР інтактних та дослідних кролів становило відповідно 5,30±0,90 та 5,16±0,70%, що дає змогу проводити порівняльну оцінку отриманих показників (чим менше значення CV, тим краще).

На ДНК-гістограмах ядер клітин ПЕР інтактних кролів чітко візуалізувалось два піки, які відповідно вказували на ядра клітин з вмістом ДНК = 2c та 4c. При цьому фонові показники клітинного циклу ПЕР тварин: G0G1, S-фази та G2 + M становили відповідно в середньому 90,42±3,48%, 5,66±2,32, 3,92±1,30%, а середнє значення інтервалу SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) дорівнювало 19,09±4,76%. Середнє значення індексу проліферації становило 9,58±3,47% (табл. 4).

На рис. 5 та 6 представлені приклади типових, оброблених засобами програмного забезпечення FloMax, ДНК-гістограм ядерних суспензій клітин ПЕР відповідно інтактного кроля та тварини, якій упродовж 30 діб закрапували 0,5% розчин адемолу.

Показники аналізу ядерних ДНК-гістограм клітин переднього епітелію рогівки кролів на фоні застосування крапель 0,5% водного розчину адемолу представлено в табл. 4.

Достовірної різниці між усіма, без виключення, показниками ДНК-гістограм (фази G0G1, фази синтезу ДНК, фази G2 + M, індексами проліферації та блоку проліферації) отриманих з ядерних суспензій клітин ПЕР очей інтактних кролів та тварин, яким упродовж 30 діб закрапували 0,5% розчин адемолу встановлено не було. Також не було встановлено достовірної різниці і між середніми значеннями показників інтервалу SUB-G0G1 (рівень фрагментації ДНК) клітин ПЕР очей інтактних кролів та тварин, яким упродовж 30 діб закрапували 0,5% розчин адемолу, що свідчить про відсутність апоптотичного пошкодження клітин ПЕР при тривалому місцевому застосуванні даного препарату у вказаній концентрації. Все це свідчить, що застосування 0,5% адемолу у вигляді очних інстиляцій не впливає на клітинний цикл ПЕР і, відповідно, не порушує нормальні процеси проліферації та апоптозу у цій структурі.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлені фізіологічні рівні та межі активності біохімічних та ДНК-цитометричних маркерів клітинного гомеостазу сітківки, зорового нерву та переднього епітелію рогівки кролів. Так, активність NSE складала 0,35±0,021 нг/мл; рівень малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, аденозинтрифосфорної кислоти, нітритів і нітратів, а також активність глутатіонпероксидази в сітківці відповідно 3,40±0,13; 1,10±0,04; 50,40±1,50; 5,42±0,21 нмоль/мг протеїну та

5,71±0,19 мкмоль/хв. на 1 мг протеїну. При цьому, відсоткове співвідношення ядер у різних періодах клітинного циклу сітківки складає: у фазах G0G1, S, G2 + M, SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) відповідно 95,73±1,13; 0,17±0,07; 4,11±1,14 та0,95±0,24%. Аналогічно до перерахованих показників, відсоткове співвідношення ядер клітин переднього епітелію рогівки у цих фазах наступний - 90,42±3,48; 5,66±2,32; 3,92±1,30 та 19,09±4,76% при IPr 9,58±3,47%.

2. Дослідження впливу курсового щоденного внутрішньом'язевого введення кролям без офтальмопатології 1,0% розчину адемолу (2 мг/кг) або інстиляції в очі його 0,5% розчину показало відсутність негативної дії подібної терапії на вміст ДНК (клітинний цикл, фрагменація ДНК, плоїдність) та біохімічний гомеостаз клітин сітківки, зорового нерву та переднього епітелію рогівки за критеріями активності нейромаркерів, цитометричного аналізу та перебігу метаболічних процесів (енергетичний обмін та оксидантно-антиоксидантний баланс).

Запропоновані методи токсикологічної оцінки функціонального стану метаболізму сітківки, зорового нерву та епітелію рогівки з урахуванням визначених фізіологічних рівнів та меж активності запропонованих маркерів можна рекомендувати як для доклінічної оцінки нейроретинопротекторної активності нових біологічних речовин, так і для встановлення їх можливого токсичного впливу на орган зору.

Подяка. Автори статті висловлюють щиру подяку Загорію Глібу Володимировичу, доктору фармацевтичних наук, доценту кафедри організації та економіки фармації НМАПО ім. П.Л. Шупика та колективу фармацевтичної фірми "Дарниця" (завод розробник промислового зразка ампульної форми розчину "Адемолу") за матеріально-технічне сприяння при виконанні окремих фрагментів досліджень.

Список літератури

Владимиров Ю.В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах /Ю.В.Владимиров, А.И.Арчаков.- М.: Наука, 1972.- 252с.

Власова С.Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей /С.Н.Власова, Е.И.Шабунина, И.А.Перслегина //Лаб. дело.- 1990.- №8.- С.19-22.

Заічко Н.В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом /Н.В.Заічко //Вісник Вінницького держ. мед. унів.- 2003.- №7 (2/2).- С.664-666.

Коренман И.М. Методы определения органических соединений.- М.:Химия, 1975.- 360с.

Кочетов Г.А. Практиктич. рук-во по энзимологии.- М.: Высшая школа, 1980.- 272с.

Лекарственная токсикология: ученик-справочник / [Белик Г.В., Бутко Я.А., Бухтиарова Т.А. и др.]; под ред. С.М.Дроговоз, В.Д.Лукьянчук, Б.С.Штейман.- Харьков: Титул, 2015.- 592с.

Надлежащая производственная практика лекарственных средств /ред.Н.-А.Ляпунов.- К.: МОРИОН, 1999.- С.508-545.

Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований / М.И.Прохорова. Л.: Из-во Ленинградского ун-та, 1982. - 272 с.

Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / за ред. О.В.Стефанова.- К. : Авіценна, 2001.- 528с.

Ферфильфайн И. Л. Глаз и побочное действие лекарств /И.Л.Ферфильфайн, Т. Д. Числова.- Д.: Пороги, 2001.- 175с.

Ходаківський О.А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда: автореф. дис. ... д. мед. н. / О.А.Ходаківський.- Одеса., 2014.- 32с.

Черешнюк І. Л. Застосування проточної цитометрії для скринінгової оцінки вмісту ДНК в ядрах клітин нейрональної сітківки в щурів /І.Л.Черешнюк //Вісник морфології.- 2015.- Т.21, №1.- С.222-226.

Шмаров Д.А. Лабораторно-клиническое значение проточно-цитометрического анализа крови /Д.А.Шмаров, Г.И.Козинец.- М.: Мед. информагенство, 2004.- 128с.

A method for the isolation of retinal pigment epithelial cells from adult rats /N.Wang, C.A.Koutz, R.E.Anderson //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 1993.- Vol.34(1).- P.101-107.

Brotherick I. Basic DNA Measurement by Flow Cytometry /Ian Brotherick // Guide_to_flow_cytometry.- 2005.- Ch.16.- P.99-106.

Concentration of neuron-specific enolase and S100 protein in the subretinal fluid of rhegmatogenous retinal detachment /J.C.Quintyn, F.Pereira, M. F.Hellot [et al.] //Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.- 2005.- Vol.243(11).- P.1167-1174.

Dunker S. Neuron specific enolase in retinal detachment /S.Dunker, A.A.Sadun, J.Sebag //Curr. Eye Res.- 2001.- Vol.23(5).- P.382-385.

Enzymologic and histologic investigations in normal and pressure-Ischemic retina of rabbits /D.Kaskel, H.Valenzuela, O.Hockwin [et al.] // Schedtler Graefes Archiv und experimentelle ophthalmologie.- 1976.- Vol.200.- P.71-78.

Haddad A. Renewal of the rabbit corneal epithelium as investigated by autoradiography after intravitreal injection of 3H-thymidine /A.Haddad //Cornea.- 2000.- Vol.19(3).- P.378-383.

Simone F. Biotechnology, animal health and animal welf are within the framework of European Unionlegislation / F.Simone; J.Serratosa //Rev. Sci. Tech. Oie.- 2005.- Vol.24, №1.- P.89-99.

Yee K.M. Neuron-specific enolase is elevated in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy /K.M.Yee, F.N.Ross-Cisneros, J.G.Lee [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 2012.- Vol.21;53(10).- P.6389-6392.

Черешнюк И.Л., Комнацкая Е.Н., Повх В.Л., Ходаковський А.А.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРОВ ПРИ РАЗНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕННЯ

Резюме. *В данной статье при помощи комплексного подхода оценки функциональных показателей внутриклеточного метаболизма различных структур глаза (сетчатка, зрительный нерв и передний эпителий роговицы) доказана возможность токсикологической оценки безопасности нейроретинопротекторных средств на примере Адемола при разных путях его введения. Установлено физиологические нормы для активности нейрон-специфической энолазы, показателей клеточного цикла по данным проточной цитометрии, маркеров оксидативного и нитрозативного стресса (уровень малонового*

диальдегида, карбонильных групп протеинов, активность глутатионпероксидазы, баланс нитритов и нитратов, содержание аденозинтрифосфорной кислоты, как показателя энергетических процессов), а также их изменения на фоне применения нейроцитопротекторного средства Адемола. Установлены физиологические нормы могут быть использованы другими исследователями для сравнительной оценки метаболических процессов в клетках сетчатки при разных патологических состояниях.

Ключевые слова: *нейрон-специфическая энолаза, проточная цитометрия, сетчатка, зрительный нерв, роговица, адемол.*

Chereshnyuk I.L., Komnatska K.M., Povkh V.L., Khodakivskyi O.A.

A COMPREHENSIVE APPROACH TO CLINICAL SAFETY ASSESSMENT OF NEURORETINOPROTECTORS ADMINISTERED IN VARIOUS ROUTES

Summary. *In the present article we proved the possibility of toxicological safety assessment for neuroretinoprotective drugs, using the complex approach to evaluation of intracellular metabolic functional parameters in different ophthalmic structures (retina, optic nerve and anterior corneal epithelium), by the example of ademol administered in various routes. The physiological normal ranges have been determined for neuronal specific enolase activity, cell cycle metrics based on flow cytometry data, oxidative and nitrosative stress markers (malondialdehyde level, carbonyl groups of protein, glutathioneperoxidase activity, nitrite and nitrate balance and adenosine triphosphoric acid content as an indicator of energy processes). We also identified the changes of mentioned above parameters on the background of neuroretinoprotective drug ademol. The other researches may use the physiological normal ranges determined by us for comparative assessment of metabolic processes in the retinal cells under different pathological conditions.*

Key words: *neuron specific enolase, flow cytometry, retina, optic nerve, cornea, ademol.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 1.06.2015 р.

Черешнюк Ігор Леонідович - к. мед.н., ст. н. співроб. науково-дослідного центру ВНМУ ім.М.І.Пирогова, лікар-офтальмолог вищої категорії; +38 068 210-21-01; vin19@yandex.ru

Комнацька Катерина Миколаївна - асистент кафедри очних хвороб ВНМУ ім.М.І.Пирогова, лікар-офтальмолог; +38 098 385-62-73; komnatskaya88@mail.ru

Повх Вячеслав Леонідович - лікар-офтальмолог вищої категорії ПП "Лікарня Святого Луки"; +38 097 440-66-46; slaomed@ukr.net

Ходаківський Олексій Анатолійович - д. мед. н., доцент, Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця"; +38 098 791-05-33; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

© Парунян Л.М.
УДК: 616.37-002.2-07
Парунян Л.М.
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца (бул. Т.Шевченка, 13, г.Киев, 01601, Украина)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ И ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Резюме. *В статье приведены данные относительно влияния использования изометрических физических упражнений на показатели цитолиза, углеводного и липидного обмена. Улучшение показателей цитолиза, холестаза, углеводного и липидного обмена при использовании двухмесячного курса изометрических физических упражнений в сравнении с использованием только гепатопротекторов было статистически значимым.*
Ключевые слова: *хронические диффузные заболевания печени, гепатопротекторы, изометрические физические нагрузки.*

Введение

На сегодняшний день хронические диффузные заболевания печени являются чрезвычайно актуальной и сложной проблемой. Причинами возникновения этих заболеваний являются токсические вещества (алкоголь, наркотики, промышленные токсины, лекарственные препараты - ацетаминофен, нимесулид, тетрациклины и другие антибиотики, метотрексат и др.), вирусы гепатитов B, C, D, G. Широкое распространение вирусных гепатитов, частая хронизация, высокая частота и тяжесть осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, делают эту проблему более чем актуальной [Фадеенко и др., 2006; Sherlock, Dooley, 1997]. Результаты научных исследований, проведенных в последние годы позволили пересмотреть многие вопросы этиологии и патогенеза хронических диффузных заболеваний печени. В практическую медицину были внедрены многие высокочувствительные методы лабораторной и инструментальной диагностики, чаще стали использовать биопсию печени и 13С-метацетиновый дыхательный тест, ультразвуковую эластометрию. Все это обеспечило возможность проведения дифференциальной диагностики стеатоза, хронического гепатита и цирроза печени с учетом этиологического фактора, обусловившего возникновение заболевания.

Несмотря на определенные успехи в разработке методов диагностики и лечения хронических диффузных заболеваний печени, частота вирусного гепатита остается высокой, кроме того, отмечено увеличение частоты циррозов печени [Голубчиков, 2000].

Жировая дистрофия гепатоцитов является неспецифическим начальным этапом алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В настоящее время чрезвычайно актуальной проблемой внутренней медицины является метаболический синдром, печеночным проявлением которого считается НАЖБП, четко ассоциированная с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией.

При хроническом заболевании печени возникают той или иной степени нарушения протекающих в ней метаболических процессов. Нарушения синтеза белка приводит к изменению аминокислотного состава крови, разладу процессов обезвреживания аммиака и гемокоагуляции. Воспалительно-некротические процессы в печени сопровождаются нарушением перекисного окисления липидов, истощением антиоксидантных ресурсов, в результате чего повреждается фосфолипидный слой мембран гепатоцитов. Все это обосновывает применение такой группы препаратов, как гепатопротекторы в комплексном лечении больных с хроническими гепатитами и циррозом печени, а для больных со стеатозом алкогольного и неалкогольного генеза применение этих препаратов является основой лечения [Lieber, 2000]. Гепатопротекторные средства улучшают обменные процессы в печени, повышают устойчивость печеночных клеток к воздействию внешних повреждающих факторов, способствуют восстановлению паренхимы печени и ее физиологических функций [Садыков, 2003; Sherlock, Dooley, 1997].

Перед практикующим врачом всегда стоит выбор: какой препарат применить для того или иного пациента. Гепатопротекторов на фармацевтическом рынке достаточно много, но можно ли говорить об их полной взаимозаменяемости? Тем более, что в последние годы к гепатопротекторам отношение в практической медицине к некоторым из них несколько изменилось, как к препаратам, не до конца оправдывающим возлагаемую на них надежду [Tome, Lucei, 2004; Zhang et al., 2005]. А данных о влиянии тех или иных гепатопротекторов на детоксикационную функцию печени недостаточно, поскольку методы ее оценки в клинической практике используются редко [Petrolati et al., 2003]. Единственно подтвержденным методом лечения жировой болезни печени является снижение массы тела. Однако, в последнее время в литературе появились данные о позитивном влиянии изометрических физических упражнений на сте-

пень выраженности жировой инфильтрации печени без существенного снижения веса.

В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование, *целью* которого было: сравнить эффективность гепатопроктеторов и изометрических физических упражнений в восстановлении детоксикационной функции печени, динамике показателей цитолитического синдрома и клинических проявлений при хронических диффузных заболеваниях печени.

Материалы и методы

В исследование было включено 53 пациента (34 мужчины и 19 женщин) с хроническими диффузными заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит С (ХГС) с умеренной активностью - 10 человек, стеатоз - 43 человек). Все больные были обследованы с использованием лабораторных и инструментальных методик (УЗИ, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, тимоловая проба, альбумин). Для определения детоксикационной функции печени у больных с ХГС печени был использован 13С-метацетиновый дыхательный тест (13С-МДТ) [Кляритская, 2006; Petrolati et al., 2003].

Изометрические упражнения выполняли 3 раза в неделю на протяжении 8 недель. Программа состояла из 8 упражнений: сокращение бицепсов, икроножных мышц, трицепсов, жим от груди, сгибание бедер сидя, жим от плечей, разгибание и боковые сгибания ног. Длительность каждого сеанса 45-60 минут и состоял из 10-минутной разминки при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60% от максимальной при велоэргометрии с дальнейшим выполнением изометрических упражнений согласно схеме, заканчивается сеанс повторением разминки.

Простым слепым методом больные были рандомизированы на 2 группы. В первую группу (n=28) вошли 6 человек с ХГС, 22 со стеатозом. Группа 2 (n=25) включала 4 пациентов с ХГС, 21 со стеатозом. Пациенты группы 1 получали силимарин в дозе 90 мг по капсуле 3 р/д в течение 2 месяцев. Пациенты 2 группы наряду с гепатопротектором в вышеуказанной дозе выполняли изометрические физические упражнения. Биохимическое исследование крови выполняли еженедельно в группах сравнения, УЗИ и 13С-МДТ были проведены всем пациентам до лечения и через 2 месяца терапии.

Результаты. Обсуждение

Динамика биохимических показателей в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют, что в результате лечения достоверно улучшились показатели общего билирубина и щелочной фосфатазы в обеих клинических группах. Динамика АЛТ, ГГТ, тощакового уровня глюкозы и общего холестерина

Таблица 1. Изменение биохимических показателей в процессе лечения.

Показатель	Величина показателя, M+m			
	Группа 1 (силимарин)		Группа 2 (силимарин + физические упражнения)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Билирубин, мкмоль/л	30,2±2,0	20,2±1,8*	28,7±2,1	16,3±1,8*
АЛТ, ммоль/лч	72,1±20,2	59,2±12,1	83,4±19,6	37,4±12,1*
АСТ, ммоль/лч	58,1±16,4	45,4±11,3	56,5±11,2	44,4±12,1
ГГТ, МЕ	78,8±5,0	56,8±3,7	82,6±5,0	46,2±3,0*
ЩФ, МЕ	342±21,5	262±18,1*	331±19,9	232±12,9*
Тимол. пр., ед	5,9±0,8	5,7±0,8	6,2±0,8	5,5±0,8
Альбумин, г/л	50,9±5,0	52,7±5,0	50,6±5,0	51,3±5,0
Глюкоза, ммоль/л	5,8±2,3	5,3±2,7	6,0±2,5	5,2±0,9*
Общий холестерин моль/л	5,5±1,2	51±0,9	5,7±1,4	4,6±0,8*

Примечание: * - $p<0,05$.

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у пациентов 2 группы.

Симптом	До лечения, чел. (%)	Через 7 суток, чел. (%)	Через 2 месяца, чел. (%)
Общая слабость	18 (58,0%)	10 (32,2%)	2 (6,5%)
Снижение аппетита	20 (64,5%)	9 (29%)	2 (6,5%)
Тошнота	12 (38,7%)	5 (16,1%)	0
Тяжесть в подреберье	14 (45,1%)	7 (22,5%)	0
Желтушность	10 (32,2%)	7 (22,5%)	1 (3,2%)
Повышение температуры	5 (16,1%)	2 (6,5%)	0

была положительной в группе пациентов, получавших силимарин и выполнявших комплекс физических упражнений. Следует отметить, что нормализация биохимических показателей быстрее происходила во 2-й группе. По данным 13С-МДТ, проведенном до начала терапии, среднее значение суммарной концентрации С13 на 120 минуте в первой группе составило 13,78±1,84%, во второй - 14,26±1,72%. Достоверных отличий по этому показателю между группами не было ($p<0,05$). Использование изометрических физических упражнений одновременно с гепатопротекторами, назначенных с целью восстановления функции гепатоцитов, оказывает достоверно положительное влияние на липидный обмен и уровень глюкозы. Изометрические упражнения (как альтернатива аэробным нагрузкам) увеличивают мышечную силу и мышечную массу, влияют на метаболизм,

независимо от потери массы тела. Они являются безопасными эффективными для пациентов, которым аэробные нагрузки противопоказаны. Данный вид упражнений в меньшей степени влияет на кардиореспираторную систему и, таким образом, доступен большему количеству пациентов. Кроме того, в процессе лечения у пациентов 2-й группы была отмечена хорошая динамика клинических симптомов (табл. 2).

Таким образом, наш опыт показал, что комплекс физических упражнений в сочетании с гепатопротекторами может использоваться при лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Двухмесячный курс изометрических физических упражнений в сочетании с лечением силимарином в исследуемых группах привел к достоверному улучшению биохимических показателей и положительной клинической динамике.

2. Достоверного улучшения детоксикационной функции печени при лечении силимарином не произошло, что ставит под сомнение обоснованность его применения в качестве гепатопротекторов.

3. Изометрические физические упражнения в сочетании с силимарином достоверно улучшили показатели углеводного и липидного обмена без существенного снижения массы тела, что позволяет использовать их в комплексном лечении пациентов с противопоказаниями к интенсивным аэробным нагрузкам.

Результаты исследования позволяют в дальнейшем рассматривать применение комплекса физических упражнений в сочетании с гепатопротекторами для лечения больных с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Список литературы

Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів /М.В.Голубчиков //Сучасна гастроентерол. і гематол.- 2000.- №2.- С.53-55.

Кляритская И.Л. Диагностическая ценность 13С-метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени /И.Л.Кляритская //Сучасна гастроентерол.- 2006.- №5 (31).- С.4-8.

Садыков К.Б. Клинические испытания гепадифа при хронических вирусных гепатитах В и С /К.Б.Садыков.- Закл. отчет.- Алмати, 2003.-.- С.3-11.

Фадеенко Г.Д. Связь генетических факторов с прогрессированием фиброза печени при вирусных гепатитах В и С /Г.Д.Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В.Виноградова //Сучасна гастроентерол.- 2006.- №6 (32).- С.82-87.

13C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation / D.Petrolati, G.Festi, L. De Berardinis [et al.] //Alimentary Pharmacol. and Therapeutics.- 2003.- Vol.18, №8.- P.785-790.

Lieber C. Alcoholic liver disease: new insight in pathogenesis lead to new treatments /C.Lieber //J. Hepatol.- 2000.- Vol.32, №1.- P.113-128.

Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary system /S.Sherlock, J.Dooley //Tent. edition.- 1997.- P.385-400.

Tome S. Review article: current management of alcoholic liver disease /S.Tome, M.R.Lucei //Aliment. Pharmacol. Ther.- 2004.- Vol.19, №1 (7).- P.707-714.

Zhang F.K. Treatment of patients with alcoholic liver disease /F.K.Zhang, J.Y.Zhang, J.D.Jia //Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.- 2005.- №4 (1).- P.12-17.

Парунян Л.М.

ПОРІВНЮВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ТА ФІЗИЧНИХ ВПРАВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Резюме. *В статті наведені дані щодо впливу використання ізометричних фізичних вправ на показники цитолізу, вуглеводного та ліпідного обміну. Покращення показників цитолізу, холестазу, вуглеводного та ліпідного обміну при використанні двохмісячного курсу ізометричних фізичних вправ у порівнянні с використанням тільки гепатопротекторів було статистично значимим.*

Ключові слова: *хронічні дифузні захворюваннях печінки, гепатопротектори, ізометричні фізичні навантаження.*

Parunian L.M.

RELATIVE EFFECTIVENESS OF HEPATIC PROTECTOR USAGE AND PHYSICAL EXERCISES BY PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE

Summary. *The article presents data of effect isometric physical exercises on liver cytolysis, cholestasis, a lipid and carbohydrate metabolism indication Improvement of indicators of cytolysis, cholestasis, carbohydrate and lipid metabolism by using a two-month course of isometric exercise compared with only hepatoprotectors was statistically significant.*

Key words: *chronic diffuse liver disease, hepatic protector, isometric physical exercises.*

Рецензент - д.мед.н., профессор Гунас И.В.

Статья поступила в редакцию 19.06.2015 г.

Парунян Луиза Маисовна - к.мед.н., доцент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины НМУ им. А.А. Богомольца; +38 067 447-63-60; parunyan_luiza@rambler.ru

© Підлубний В.Л.

УДК 616.89-008-072.7:338.45-051

Підлубний В.Л.
Запорізький державний медичний університет, кафедра психіатрії, психотерапії, загальної і медичної психології, наркології та сексології (вул. Сєдова, 31, м. Запоріжжя, 69057, Україна)

КЛІНІКО-ФЕНОМЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І СТРУКТУРА РОЗЛАДІВ ОСОБИСТОСТІ ТА ПОВЕДІНКИ СЕРЕД ПРАЦІВНИКІВ ПРОМИСЛОВОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

Резюме. *У даній статті представлено результати клініко-феноменологічних і психодіагностичних досліджень серед працівників промислових підприємств з виявленими розладами особистості. У дослідженні взяли участь 982 особи переважно чоловічої статі. Виявлені патоперсонологічні особливості обстежених представлені шизоїдним, істеричним, параноїдним і емоційно нестійким розладами особистості. Значно рідше зустрічалися дисоціальний, залежний, ананкастний і тривожно-уникаючий розлади. Встановлено взаємозв'язок між індивідуальними особливостями ряду особистісних рис і соціальним функціонування, що визначає доцільність використання перерахованих характеристик для діагностики та прогнозування зазначених розладів.*

Ключові слова: *психіатрія, психодіагностика, патоперсонологія, розлади особистості, працівники промисловості, психічне здоров'я.*

Вступ

Розлади особистості - одна із значущих, багатоаспектних, але все ще недостатньо вивчених проблем сучасної психіатрії. Розповсюдженість даної патології у популяції становила 4,7% [Горинов, Нохуров, 2004]. За даними інших авторів, серед населення великого промислового міста ця патологія досягала 10 - 12% [Касимова, 2005] і навіть 13,5%. При епідеміологічних дослідженнях розладів особистості серед населення був отриманий дуже великий розкид показників - від 3 до 20-50 на 1000 осіб [Петраков, Цыганков, 1996; Liotti, Pasquini, 2000]. Загалом частка розладів особистості в структурі психічної патології досить велика і коливається від 2,3 до 32,7% [Положий и др., 2000; Смулевич, 2007]. Оцінка значущості тих чи інших факторів ризику є неоднозначною. Що стосується робітників промислових підприємств, то в цьому випадку ризик захворювання є вищим середньостатистичного, обумовлюється, насамперед, виробничими умовами, що визначаються професійною специфікою. При цьому у зв'язку з відчутним дефіцитом досліджень у цій галузі, зробити остаточні висновки щодо пріоритетності впливу тих чи інших факторів ризику на розвиток психічної патології до теперішнього часу не є можливим.

Одним з основних обґрунтувань актуальності даного дослідження є поширеність і недостатнє виявлення психічних розладів, у тому числі і розладів особистості та поведінки серед працівників промислової популяції. У той же час, рішення організаційних, профілактичних проблем, вимагає чіткого уявлення про клініко-епідеміологічну та медико-психологічну ситуації по відношенню до тієї чи іншої популяційної групи. Крім того, сучасний рівень психіатрії, що характеризується зміною парадигми психічного здоров'я, розробкою нових підходів до оцінки психічного стану і створенню організаційних програм, припускає багатофакторний аналіз психічного стану, що включає в себе показники соціального характеру, адекватність реагування індивідуума на об'єктивну реальність, суб'єктивну оцінку свого стану [Чуркин, Творогова, 2005]. Необхідність багатофакторного аналізу випливає із сучасного уявлення про психічне здоров'я, яке не обмежується лише фактом наявності або відсутності психопатологічних симптомів і синдромів, але включає в себе біологічні, соціальні, психологічні аспекти, що й було метою нашого дослідження.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети ми (за умов інформованої згоди респондентів) обстежували психічний стан 982 працівників промислових підприємств відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України №1465 від 27.12.2000 р. у віці від 20 до 60 років (середній вік - 38,7±7,68 роки). Обстеження проводили на базі диспансерно-поліклінічного відділення Запорізької обласної клінічної психіатричної лікарні протягом 2008 - 2011 років.

У 95 обстежених (9,2±0,83%, на 100 обстежених) при проведені психопрофілактичного огляду було виявлено ознаки розладів особистості та поведінки (F60 - F69, згідно шифрам МКХ-10). За гендерним розподілом переважну більшість обстежених склали чоловіки - 82 (75,79%) та 13 (24,21%) - жінок.

В якості основного інструменту використовували модифіковану для цілей нашого дослідження клініко-епідеміологічну карту, що включала в себе соціально-демографічні відомості, дані анамнезу, клінічну частину з характеристикою симптомів і синдромів. У відповідності зі специфікою обстежених базисна карта була доповнена відомостями про різні форми наявних шкідливостей, пов'язаних з особливостями на виробництві, стажем роботи, даними про наявність соматичних хвороб. Також використовували опитувальник, створений на основі глосарію до "Інструкції про проведення обов'язкових попередніх та періодичних психіатричних оглядів". На підставі відповідей на питання даної карти заповнювали "Реєстраційну картку". Всі зібрані формалізовані

відомості заносили до єдиної комп'ютерної бази даних і піддавали статистико-математичного аналізу.

Методологію дослідження базували на системному підході, принципах доказовості та біоетики медичних досліджень. При обстеженні хворих використовували багатоосьовий підхід який включав: 1) багатовимірну феноменологічну оцінку стану, яка забезпечувалася доповненням нозологічних формулювань уточнюючими синдромальними (а іноді - і симптоматичними) описами; 2) вивчення виразності психічних порушень (рівнева діагностика), 3) аналіз особливостей особистісного реагування (функціональна діагностика), 4) характеристику якості соціальної адаптації, методика проведення якої відповідає, так званій "психосоціальної діагностичної осі". Така структура багатоосьової діагностики, в основному, відповідає загальновизнаним багатовимірним систематикам.

Основними методами були: клініко-феноменологічний - з метою оцінки психічного стану відповідно до сучасної міжнародної класифікації хвороб; психодіагностичний - з метою визначення рівня виразності психічних порушень що базувався на застосуванні "Шкали узагальненої оцінки функціонування" (Global Assessment of Functioning Scale, "GAF"), визначення індивідуальних особливостей, що відображують здатність хворого до цілеспрямованої діяльності з використанням психодіагностичних методик ("Діагностичні тест особистісних розладів" (PDQ-4 в адаптації В.П.Дворщенко)). Статистичний метод використано з метою кількісної оцінки результативності запропонованого діагностичного алгоритму.

Результати. Обговорення

Використання зазначених інструментів дозволило виявити серед працівників промислових підприємств з розладами особистості та поведінки наступні клініко-феноменологічні та соціально-психологічні особливості. Зазначені розлади склали третину (95 осіб - 28,1%) всіх випадків встановлених непсихотичних психічних розладів в організованій популяції працівників промислових підприємств (338 осіб). Серед загальної кількості обстежених чоловіки склали 72 (75,79%), причому інтенсивний показник їх хворобливості у 4 рази перевищував аналогічний показник у жінок.

Максимальні показники хворобливості і захворюваності працівників підприємств з розладами особистості та поведінки виявлені у віковій групі до 30 років, потім вони зменшуються пропорційно віку працюючих, досягаючи мінімальної величини в групі 51 - 60 років.

Серед працівників підприємств, які страждають розладами особистості, тією чи іншою мірою вираженості переважали особи з шизоїдним, емоційно-нестійким, істеричним і параноїдним типами. Як правило, вони займали невисокі посади на підприємствах, будучи не в змозі реалістично сприймати себе і оточуючих, встановлювати з ними конструктивні відносини. Негативні реакції оточуючих замикали порочне коло, та визначали постійну соціальну дезадаптацію хворих. Вони важко адаптувалися до професійної діяльності, відчували складнощі в міжособистісних відносинах, були непередбачувані у своїх вчинках, що особливо небезпечно в умовах позаштатних ситуацій.

Структура патоперсонологічних розладів представлена на рис. 1. Як видно з наведених даних найчастіше зустрічався шизоїдний розлад особистості (F60.1) - 24,3% випадків. Для обстежених було характерно інтровертованість (зверненість до сфери внутрішніх переживань) з тенденцією до способу життя, орієнтованого на самодостатність і встановлення формальних контактів з оточуючими, обмежуючи їх вузьким колом професійних проблем.

Дещо рідше визначали істеричний розлад особистості (F60.4) - у 19,7%, який проявлявся як емоційно заряджене прагнення до оригінальності і вимозі визнання з боку оточуючих, що поєднується з постійною високою внутрішньою напругою, гіперчутливістю до міжособистісних відносин. Вони виявляються малопристосовані до занять, які вимагають гарної організації, ґрунтовних знань, солідної професійної підготовки і тривалої напруги задля цілей, не обіцяючих негайних результатів.

Параноїдний розлад особистості (F60.0) виявлено у 18,7% випадків, які характеризувалися безпідставною недовірливістю, підозрілістю, тенденцією до утворення афективно заряджених ідей, недооцінкою власної особистості. Такі особи, як правило, формували необґрунтовані підозри, що мають відношення до посягання на їхні права. Розглядаючи джерело своїх проблем в оточуючих, вони виявляли високу ступінь нелагідності в колективі.

Емоційно нестійкий розлад особистості (F60.3) виявлено у 16,7% і представлено в основному імпульсивним (збудливим) і прикордонним типами. Спільними патохарактерологічними рисами були імпульсивність з яскраво вираженою тенденцією діяти без урахування наслідків, недостатність самостійності у прийнятті важливих рішень, дефіцит афективного контролю, нестійкість міжособистісних взаємин.

Значно рідше зустрічалися дисоціальний (F60.2) - 5,9%, залежний (F60.7) - 5,7%, тривожний (F60.6) - 4,2% і ананкастний розлад особистості (F60.5) - 4,8%.

Підтвердження виявлених феноменологічних розладів особистості та поведінки обстежених хворих, здійснювали на базі тесту PDQ-4, результати якого наведено в табл. 1.

Як видно з наведених даних, ведучими синдромами у обстежених були параноїдний та тривожний. На другому місці за кількісними показниками знаходилися шизоїдні і шизотипові розлади та синдроми, що відносяться до істероїдного кола - нарцистичний, прикордонний та істероїдний. Досить рідко визначалися показники, пов'язані з дистимними, залежними та ананкастними розладами. Отримані результати психодіагностики підтверджують результати клініко-феноменологічного спостереження. У той же час слід зазначити, що достовірних відмінностей у показниках за гендерною озна-

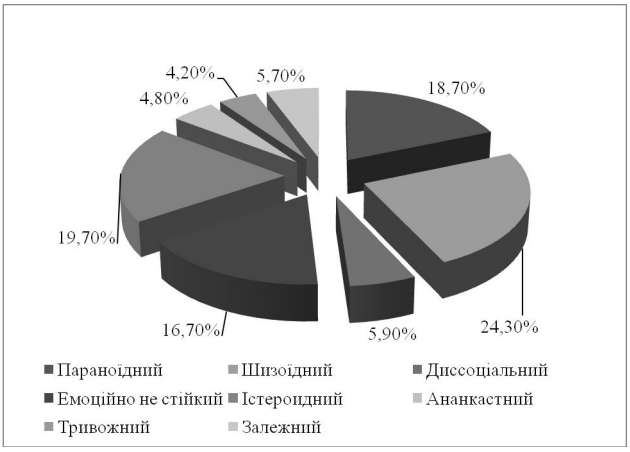


Рис. 1. Структура патоперсонологічних розладів.

Таблиця 1. Частота домінування синдромів у структурі розладів особистості та поведінки (за методикою PDQ-4, у балах).

№	Шкали методики PDQ-4	Чоловіки (M±m)	Жінки (M±m)	Загальна сума (M±m)
1.	Параноїдний	3,7±1,32	4,0±1,53	3,7±1,34
2.	Шизоїдний	3,0 ±1,39	2,6±1,12	3,0±1,35
3.	Шизотиповий	2,2±1,72	2,3±1,12	2,2±1,68
4.	Істероїдний	2,9±1,55	3,4±1,61	2,9±1,55
5.	Нарцистичний	3,2±2,04	3,2±1,01	3,2±1,92
6.	Прикордонний	3,2±2,03	3,2±1,82	3,2±1,97
7.	Дисоціальний	2,5±2,31	1,8±1,30	2,4±2,19
8.	Тривожний	3,7±2,71	3,0±1,78	3,6±2,59
9.	Залежний	2,3±1,61	2,2±1,54	2,3±1,58
10.	Ананкастний	2,1±1,34	2,5±1,27	2,0±1,33
11.	Пасивно-агресивний	3,0±1,52	2,5±1,45	2,9±1,50
12.	Дистимний	2,2±1,20	2,3±1,18	2,3±1,18

Таблиця 2. Розподіл хворих за виразністю психічних розладів за шкалою GAF.

Діапазони виразності психічних розладів за шкалою GAF (бали)	Чоловіки		Жінки		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 31	0	0	0	0	0	0
31 - 40	0	0	0	0	0	0
41 - 50	5	6,2	2	15,4	7	7,3
51 - 60	16	19,5	5	38,5	21	22,1
61 - 70	38	46,3	5	38,5	43	45,3
71 - 80	23	28	1	7,6	24	25,3
> 80	0	0	0	0	0	0
Всього:	82	100	13	100	95	100

кою не встановлено.

Потрібно зазначити, що чисті психопатичні типи, або структура, зустрічались відносно рідко (14,2%). У межах кожного типу розладів особистості спостерігалися змішані, прикордонні варіанти, складні структури, перехідні від одного до іншого типу. Так, при переважно емоційному типі розладів особистості одним була властива виняткова легкість виникнення бурхливих афективних реакцій, їх значна демонстративність, що нагадує істеричних особистостей, іншим - схильність до ригідності, застрягання, накопичення афекту. Вони злопам'ятні, педантичні, дають бурхливі вибухові реакції; іншими словами, ці пацієнти за цими ознаками близькі до параноїдних особистостей. Такі ж змішані варіанти ми спостерігали і при всіх інших типах розладів особистості та поведінки.

Аналіз виразності переважних психопатологічних синдромів у хворих з розладами особистості та поведінки свідчить про певні закономірності їх проявів. Так, для більшості обстежених (51,1% випадків) характерним була наявність симптомів, властивих кластеру А (по DSM-IV), (тобто ексцентричності, підозрілості і тривожно-фобічних рис особистості) причому параноїдні риси мали найбільше значення як за кількісними, так і за якісними ознаками. На другому місці за кількісними показниками (32,3%) знаходяться ознаки кластеру В, такі як ексцентричність, нестійка емоційність, театральність. Кластер С був найменш представленим (16,6%), та відрізнявся від попередніх груп мінімальною виразністю патологічних рис при найбільш гармонійному їх поєднанні з переважанням проявів тривоги і страху.

Також, на підставі багаторівневої діагностики, котру здійснювали за допомогою "Шкали узагальненої оцінки функціонування" (GAF) нами був проаналізований рівень (виразності, тяжкості) розладів особистості та поведінки (табл. 2).

Як можна побачити з табл. 2, для 45,3% обстежених була притаманна помірно виражена симптоматика або виразні труднощі в соціальному функціонуванні (обмежене коло друзів, часті конфлікти на роботі). Значна кількість осіб з розладами особистості та поведінки (25,3%) мали плинні симптоми та очікувані реакції на психотравмуючі впливи, не більше, ніж легке порушення функціонування в міжособистісної та професійної сферах.

У 22,1% обстежених спостерігалась значно виражена симптоматика або певні труднощі в роботі, міжособистісних взаєминах, однак, в цілому, функціонування не потребувало спеціального втручання та були збережені значущі міжособистісні зв'язки. Група хворих (7,3%) мала встановлену чітко виражену симптоматику або порушення функціонування, які, безумовно, вимагали уваги або лікування наприклад, неможливість співпраці в колективі, пияцтво, груба антисоціальна поведінка.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У ході проведеного нами клініко-феноменологічного та психодіагностичного дослідження виявлено клінічні та психологічні прояви розладів особистості та поведінки у 28,1% робітників промислових підприємств, та їх структурні особливості.

2. Патоперсонологічні розлади проявлялися шизоїдним - 24,3%, істеричним - 19,7%, параноїдним - 18,7% і емоційно нестійким розладом - 16,7% пацієнтів. Значно рідше зустрічалися дисоціальний - 5,9%, залежний - 5,7%, ананкастний розлад - 4,8% і тривожно-ухильний - 4,2%.

3. Аналіз виразності переважних психопатологічних синдромів у хворих з розладами особистості та поведінки свідчить що, для більшості обстежених (51,1% випадків) характерним була наявність симптомів, властивих кластеру А - егоцентричність, підозрілість і тривожно-боязкі риси. На другому місці за кількісними показниками (32,3%) знаходяться ознаки кластеру В, такі як ексцентричність, емоційна лабільність та театральність. Кластер С був найменш представленим (16,6%), та відрізнявся від попередніх груп мінімальної виразністю патологічних рис.

4. У 45,3% обстежених була присутня помірно виражена симптоматика або виражені труднощі в соціальному функціонуванні. Значна кількість осіб з розладами особистості та поведінки (25,3%) мали плинні симптоми та очікувані реакції на психотравмуючі впливи, не більше, ніж легке порушення функціонування в міжособистісній та професійній сферах. У 22,1% обстежених спостерігалась значно виражена симптоматика або певні труднощі у роботі, міжособистісних взаєминах. Група хворих (7,3%) мала встановлену чітко виражену симптоматику або порушення функціонування, які, безумовно вимагали уваги або лікування.

5. Встановлено взаємозв'язок між, з одного боку, індивідуальними особливостями ряду особистісних рис, рівнем їхньої задоволеності роботою та соціальним положенням, а з іншого - показниками соціального функціонування, що визначає доцільність використання перерахованих характеристик для діагностики та прогнозування зазначених розладів.

Перспективи подальших розробок будуть полягати у поглибленому вивченні причин виникнення розладів особистості та поведінки і розробкою науково обґрунтованої системи комплексних профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів.

Список літератури

Горинов В.В. Диссоциальное расстройство личности, критерии диагностики, судебно-психиатрическая оценка /В.В.Горинов, Б.А.Нохуров // Росс. психиатрический журнал.- 2004.- №5.- С.57-60.

Касимова Л.Н. Расстройства личности в популяции крупного промышленного центра /Л.Н.Касимова //XIV съезд психиатров России: матер. съезда.- Москва, 2005.- М. : Изд-во Медпрактика- М., 2005.- С.126.

Петраков Б.Д. Эпидемиология психических расстройств: рук-во для врачей /Б.Д.Петраков, Б.Д.Цыганков.- М., 1996.- 133с.

Положий Б.С. Социальные факторы в формировании психических расстройств, связанных со стрессом / Б.С.Положий, А.Д.Посванская, И.О.Хруленко-Варницкий //Акт. пробл. психиатрии, наркологии и неврол.- Хабаровск, 2000.- С.176-181.

Смулевич А.Б. Расстройства личности /А.Б.Смулевич.- М., 2007.- 192с.

Чуркин А.А. Распространённость психических расстройств в РФ в 1999.- 2003 /А.А.Чуркин, Н.А.Творогова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии.- 2005.- Т.36, №2.- С.59-63.

Liotti G. Predictive factors for borderline personality disorder: patients' early traumatic experiences and losses suffered by the attachment figure / G.Liotti, P.Pasquini //Acta psychiatrica scandinavica.- 2000.- Vol.102.- P.282-289.

Подлубный В.Л.

КЛИНИКО-ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРУКТУРА РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ И ПОВЕДЕНИЯ СРЕДИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Резюме. *В данной статье представлены результаты клинико-феноменологических и психодиагностических исследований среди работников промышленных предприятий с выявленными расстройствами личности. В исследовании приняли участие 982 человека преимущественно мужского пола. Выявленные патоперсонологические особенности обследованных представлены шизоидным, истерическим, параноидным и эмоционально неустойчивым расстройствами личности. Значительно реже встречались диссоциальное, зависимое, ананкастное и тревожно-избегающее расстройства. Установлена взаимосвязь между индивидуальными особенностями ряда личностных черт и показателем социального функционирования, что определяет целесообразность использования перечисленных характеристик для диагностики и прогнозирования указанных расстройств.*

Ключевые слова: *психиатрия, психодиагностика, патоперсонология, расстройства личности, работники промышленности, психическое здоровье.*

Podlubnyi V.L.

CLINICAL PHENOMENOLOGICAL FEATURES AND STRUCTURE OF PERSONALITY DISORDERS AND BEHAVIOR AMONG WORKERS OF INDUSTRIAL POPULATION

Summary. *This article presents the results of clinical and psycho-diagnostic and phenomenological studies of industrial workers with identified personality disorders. The study involved 982 people predominantly male. Identified pathopersonology features surveyed are schizoid, hysterical, paranoid and emotionally unstable personality disorder. Much less common dissocial dependent, anankast and anxious-avoidant disorder. The relationship between the number of individual characteristics and personality traits of social functioning, which determines the feasibility of using these characteristics for the diagnosis and prognosis of these disorders are set.*

Key words: *psychiatry, psycho-diagnostics, pathopersonology, personality disorders, industrial workers, mental health.*

Рецензент: д.мед.н., професор Маркова М.В.

Статья поступила в редакцию 19.06.2015 г.

Підлубний Віталій Леонідович - к.мед.н., доцент кафедри психіатрії психотерапії, загальної і медичної психології, наркології та сексології Запорізького державного медичного університету; +38 066 211-84-11; pvl123@mail.ru

© Ксёнз И.В.
УДК: 616.381-053.2-089.193.4./85

Ксёнз И.В.
Высшее государственное учебное заведение Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия" (ул.Шевченко, 23, г.Полтава, 36024, Украина)

К ВОПРОСУ ПРОГРАММИРОВАННЫХ РЕЛАПАРОТОМИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. *В статье проанализированы результаты 43 запланированных релапаротомий 22 детей по поводу перитонита и кишечной непроходимости, что составило 1,95 релапаротомий в среднем на одного ребенка. Всем детям, которым предполагалось проведение санационного оперативного вмешательства, проводили срединную лапаротомию, которая обеспечила полноценный и безопасный доступ ко всем отделам брюшной полости. В исследуемой группе 8 детям (36,36%) было проведено по одной релапаротомии, 4 детям (18,18%) две релапаротомии, 3 детям (13,63%) три релапаротомии. Наибольшее количество релапаротомий у одного ребенка было 5. Двое детей (9,09%) из этой группы умерло. Использование программированных релапаротомий у детей ведет к снижению смертности и позволяет достичь приемлемых результатов в лечении острой хирургической патологии у детей. Тубаж кишечника является обязательной манипуляцией при программированных релапаротомиях у детей. Продолжительность тубажного дренирования кишки и техника его выполнения должны быть адаптированы к интраоперационной ситуации.*
Ключевые слова: *дети, релапаротомия, тубаж кишечника.*

Введение

Высокая летальность при запущенных формах кишечной непроходимости и перитонитах, сложность ведения таких детей в послеоперационном периоде, необходимость повторной санации и ревизии органов брюшной полости обусловили появление такого метода лечения, как программированная релапаротомия [Макоха, 1984].

Релапаротомия - это лечебная манипуляция, когда процесс лечения незавершен [Бобров, 2001]. Без адекватной санации брюшной полости, которую не всегда можно провести во время первой операции, не возможно вылечить больных с помощью антибиотико терапии и инфузионной терапии [Красовская, Дарьина, 1983]. Как правило, повторная операция является неизбежной, но её проводят в худших условиях: тяжесть состояния больного, обусловленная интоксикацией, а также осложнениями в виде абсцессов брюшной полости, некроза участка кишки и т.п. [Карасева и др., 2006].

Проблема программированных релапаротомий была широко изучена "взрослыми" хирургами [Макоха, 1984]. Вместе с тем, одним из первых пропагандистов открытого дренирования брюшной полости у детей является Юдин Я.Б. [1984].

Первоначально методику релапаротомии применяли при развитии послеоперационных осложнений - продолжающемся перитоните с рецедивирующей спаечно-кишечной непроходимостью, с формированием межпетлевых абсцессов [Карасева и др., 2006].

Показания к наложению лапаростомы достаточно разработаны. Однако в отношении технической стороны наложения лапаростомы мнения специалистов разноречивы [Dupre et al., 1979; Schein et al., 1994].

Цель исследования. Определить основные причины и результаты запрограммированных релапаротомий у детей при разлитом гнойно-фибринозном перитоните и кишечной непроходимости у детей.

Материалы и методы

В период с 2003 по 2013 г.г. в отделении детской хирургии детской городской клинической больницы г. Полтавы выполнено 137 релапаротомий 96 детям. Возраст больных был от периода новорождения и до 17 лет, 22 детям было проведено 43 запланированных санационных релапаротомий. В эту группу вошли дети с клинической непроходимостью различной этиологии и сомнительной погруженной кишкой, с закрытой травмой живота и разрывом полого органа, гангренозно-перфоративным аппендицитом, осложненным разлитым перитонитом, один ребёнок из этой группы был с ятрогенным повреждением S-образной кишки.

Мальчиков было 14, что составило 63,64%, девочек было 8 (36,36% соответственно) (табл. 1).

Результаты. Обсуждение

Нами прооперировано 22 ребенка в возрасте от 8 дней до 15 лет. Помимо первичной операции было проведено 43 релапаротомий, что составило 1,95 релапаротомий в среднем на одного ребенка (табл. 2). Всем детям, которым предполагалось проведение санационного оперативного вмешательства, проводилась срединная лапаротомия, которая позволяет обеспечить полноценный и безопасный доступ ко всем отделам брюшной полости, что совпадает с мнением других авторов [Карасева и др., 2006; Харченко и др., 2011].

В исследуемой группе 8 детям (36,36%) было проведено по одной релапаротомии, 4 детям (18,18%) две релапаротомии, 3 детям (13,63%) три релапаротомии. Наибольшее количество релапаротомий у одного ребенка было 5 - больной Ш, 13 лет с так называемым "деревенским перитонитом" (по Л.М.Рошалю, 1996, 2000) по случаю острого гангренозного перфоративного аппендицита, разлитого фибринозно-гнойного перитонита. Двое детей (9,09%) из этой группы умерло. Один ребенок 8 дней от роду с заворотом средней кишки, причина смерти - тромбоз сосудов бры-

Таблица 1. Распределение детей по полу.

Пол	Количество детей	%
Мальчики	14	63,64
Девочки	8	36,36
Всего	22	100,00

Таблица 2. Распределение детей согласно диагноза.

№	Диагноз	Количество детей	Количество релапаротомий
1	Острая кишечная непроходимось	4	4
2	Закрытая травма живота с разрывом полого органа	3	3
3	Острый гангренозно - перфоративный аппендицит, разлитый гнойный перитонит	14	33
4	Ятрогенное повреждение S-образной кишки	1	3
Всего		22	43

жейки, некроз тонкой кишки. И один ребенок 15 лет с разлитым гангренозно-перфоративным аппендицитом, тотальным абсцедирующим фибринозно-гнойным перитонитом, осложненным тяжелой формой сахарного диабета I типа (было проведено 4 релапаротомии).

Все релапаротомии были проведены в сроки от 24 до 48 часов. В 20 случаях из 22 проводился тубаж кишечника.

Дискутабельным остается вопрос о временном закрытии лапаротомной раны, необходимость тубажа кишечника и кратность санации брюшной полости. Предложены различные методы временного закрытия лапаротомной раны, начиная с отказа закрывать рану до использования вентрофилов, уголков, отдельных швов, застежки "молния" и спиц Киршнера и др. [Харченко и др., 2011].

Мы использовали наложение отдельных швов. После 2 релапаротомий с программированием третьей релапаротомии швы накладывали во избежание прорезывания через ПХВ трубку. Анализируя полученые данные, мы пришли к выводу, что достаточно 2-3 санаций, в зависимости от клинической ситуации. Однако, при лечении детей с запущенным перитонитом на фоне синдрома полиорганной недостаточности необходим индивидуальный подход, в зависимости от результата лечения и тяжести течения заболевания возможно увеличение числа санаций до 5 и более.

Что касается вопроса о тубаже кишечника - то сама процедура тубажа достаточно травматична и приводит к: дистрофическим и некробиотическим изменениям слизистой оболочки тонкой кишки; отслойке эпителиальной части верхушек кишечных ворсинок со слущиванием апикальных клеток; надрыву слизистой оболочки с повреждением сосудов подслизистой основы и геморрагическому пропитыванию стенки кишки; часто повторяющемуся смещению слизистой оболочки и подслизистой основы по отношению к мышечной и серозной оболочке, что обусловливает расслоение стенки кишки, повреждению интрамуральных кровеносных сосудов, нервных сплетений и их взаимосвязи с образованием внутристеночных гематом.

Все выше перечисленное способствует углублению транслокации, поступлению в портальное, лимфатическое и кровеносное русло, а также брюшную полость микроорганизмов и токсичных продуктов, что ухудшает состояние больных. С другой стороны, доказанным источником эндотоксикоза при перитоните является просвет тонкой кишки и необходимость ее дренирования при перитоните [Ерюхин, Ханевич, 1994; Андрущенко та ін., 2008]. Мы считаем его применение необходимым условием в успешном лечении в комплексе с запланированными релапаротомиями.

В 20 случаях (кроме новорожденных) проводился тубаж кишечника, предпочтение отдавали трансанальному тотальному тубажу или тубажу кишечника через цеко- или аппендикостому.

Для того, чтобы уменьшить травматизацию кишки и упростить задачу по проведению тубажного зонда, мы практически не применяем назоитестициальный тубаж. Из 20 случаев тубажа кишечника при запрограммированых релапаротомиях было произведено 8 (40%) трансанальных тубажей кишечника, 9 (45%) - через аппендикостому и 5 (25%) - через цекостому. Плюсом таких "ретроградных" тубажей есть еще то, что при появлении даже минимальной перистальтики содержимое просвета кишечника идет по ходу, а не против установленого зонда. Другим преимуществом есть то, что зонд не мешает внешнему дыханию, нет заброса содержимого кишечника в дыхательные пути. В двух случаях по одной цекостоме и одной аппендикостоме (14,28%) были проведены отсроченные операции по закрытию стом, во всех остальных случаях стомы закрылись самостоятельно в сроки от 2 до 22 суток.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Использование программированных релапаротомий у детей ведет к снижению смертности и позволяет достичь приемлемых результатов в лечении острой хирургической патологии у детей.

2. Тубаж кишечника является обязательной манипуляцией при программированных релапаротомиях у детей.

3. Продолжительность тубажа и техника его выполнения должны быть адаптированы к интраоперационной ситуации.

В перспективе планируется разработка бальной системы клинических признаков, определяющих кратность проведения программированных релапаротомий.

Список литературы

Андрющенко В.П. Синдром ентеральної недостатності при гострому панкреатиті: патоморфологічні зміни слизової оболонки тонкої кишки та шляхи її медикаментозної корекції / В.П.Андрющенко, В.В.Куновський, В.А.Магльований //Харківська хірургічна школа.- 2008.- №2(29).- С.72-75.

Бобров О.Є. Релапаротомія в комплексному лікуванні ускладнень після операцій на органах черевної порожнини: автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.03. "Хірургія" /О.Є.Бобров.- К., 2001.- 41с.

Ведение больных при программированной релапаротомии /Д.А.Харченко, Н.В.Дубинский, Б.Ф.Лысенко [и др.] //Клін. хірургія.- 2011.- №8.- С.36-38.

Ерюхин И.А. Механизмы формирования эндотоксикоза при перетоните / И.А.Ерюхин, М.Ф.Ханевич /Профессор Лыткин М.И. и его школа: сб. науч. тр.- СПб., 1994.- С.94-106.

Красовская В.П. Перитониты у детей: Учеб. пособие /В.П.Красовская, А.Н-.Дарьина.- Красноярск: Изд-во Красноярского унив.- 1983.- 160с.

Лапаростомия в лечении тотального абсцедирующего перитонита у детей / О.В.Карасева, А.В.Брянцев, Т.А.-Чернышева [и др.] //Детская хирургия.- 2006.- №2.- С.36-38.

Макоха Н.С. Открытый метол лечения разлитого гнойного перитонита / Н.С.Макоха //Хирургия.- 1984.- №8.- С.124-129.

Юдин Я.Б. О методе открытого дренирования брюшной полости при общем перитоните у детей /Я.Б.Юдин, Ю.Д.Прокопенко, А.Ф.Саховский // Акт. вопр. медицины Кузбасса.- Новокузнецк, 1984.- С.126-129.

Controlled therapeutic "evisceration" in so-called "terminal" peritonitis /A.Dupre, G.Frere, M.Guignier [et al.] //Author's transl Nouv Presse Med.- 1979.- Vol.22, №8(40).- P.3257-3258.

The 'sandwich technique' in the management of the open abdomen / M.Schein, R.Saadia, J.R.Jamieson [et al.] //Br. J. Surg.- 1994.- №73.- P.369-370.

Ксьонз І.В.

ДО ПИТАННЯ ПРОГРАМОВАНИХ РЕЛАПАРОТОМІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. *В статті проаналізовані 43 запланованих релапаротомій 22 дітей з приводу перитоніту кишкової непрохідності, що склало 1,95 релапаротомій на одну дитину. Всім дітям, яким передбачалося проведення санаційного оперативного втручання, проводили серединну лапаротомію, яка забезпечила повноцінний та безпечний доступ до всіх відділів черевної порожнини. У групі, яку досліджували, 8 дітям (36,36%) було проведено по одній релапоротомії, 4 дітям (18,18%) дві релапаротомії, 3 дітям (13,63%) три релапаротомії. Найбільша кількість релапаротомій у однієї дитини було 5. Двоє дітей (9,09%) із цієї групи померли. Проведення програмованих релапаротомій у дітей веде до зниження смертності і дозволяє досягти бажаних результатів в лікуванні гострої хірургічної патології у дітей. Тубаж кишечнику є обов'язковим при проведенні програмованої релапаротомії у дітей. Тривалість тубажного дренування кишки та техніка його виконання повинні бути адаптовані до інтраопераційної ситуації.*

Ключові слова: *діти, релапаротомія, тубаж кишечника.*

Ksonz I.V.

THE ISSUE IN PROGRAMMED RELAPAROTOMY IN CHILDREN

Summary. *The article made an analysis of 43 programmed relaparotomy to 22 children about peritonitis and intestinal obstruction, representing 1.95 relaparotomy an average of one child. All children, which are holding sanation surgery, performed a median laparotomy, which allows for full and secure access to the entire abdomen. In the study group 8 children (36.36%) were held by one relaparotomy, 4 children (18.18%), two relaparotomy, 3 children (13.63%) three relaparotomy. The largest number of relaparotomy one child was 5. Two children (9.09%) in this group died. Using programmed relaparotomy in children leads to a reduction in mortality and allows achieving satisfactory results in the treatment of acute surgical pathology in children. Tubing of intestines is mandatory manipulation during programmed relaparotomy in children. Duration of tubing and technology of its implementation should be adapted to the intraoperative situation.*

Key words: *children, relaparotomy, tubing of intestines.*

Рецензент: д.мед.н., професор Ляховский В.И.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2015 р.

Ксьонз Ігор Володимирович - д.мед.н., доцент, заведующий кафедры детской хирургии с травматологией и ортопедией; +38 050 964-94-99; ivksenz@mail.ru

© Дацишин П.Т., Сучок С.О., Хлипняч Т.М.

УДК: 159.9.07:612.821-056.173-057.87

Дацишин П.Т., Сучок С.О., Хлипняч Т.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра нормальної фізіології (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, 21018, Україна)

ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІНУЮЧОЇ ПІВКУЛІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК РОЗВИТКУ КРИТИЧНОГО МИСЛЕННЯ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Резюме. *У статті висвітлено методи визначення домінантної півкулі головного мозку та розглядається перспективний напрямок розвитку критичного мислення студентів-медиків з урахуванням функціональної асиметрії.*

Ключові слова: *головний мозок, асиметрія півкуль*

Вступ

Стрімкий розвиток основних напрямків дослідження функціональної асиметрії з огляду на статеві відмінності, вивчення її молекулярних основ [Sun, Walsh, 2006] спонукають на детальний аналіз та перс-

пективне застосування з метою покращення розвитку критичного мислення у студентів-медиків.

Функціональна асиметрія півкуль головного мозку (ФАП) - це сформована у процесі їх спеціалізації сукупність відмінних функціональних зон і зв'язків, що забезпечують переважно закріплене виконання певних дій та аналізу із залученням різних категорій оцінки в кожній з півкуль, з подальшим їх спільним синтезом.

Ліва півкуля відповідає за абстрактно знаковий аналіз інформації, складання логічних ланцюжків, розподіл інформації на окремі структурні ланки, логічне мисленя, тоді як права - оперує конкретними образами, узагальнює і синтезує інформацію, забезпечує цілісність сприйняття, просторово образне мислення [Geschwind, Miller 2001; Gazzaniga, 2005]. Тому залежно від домінування певної півкулі виділяють три основні групи осіб: правопівкулеві, лівопівкулеві та амбідекстрів - обидві півкулі еквівалентно значимі у сприйняті та аналізі інформації. Приблизно у 90% населення планети домінуючою є права рука [Cormaip, 2003], проте це не дає підстави стверджувати, що ліва півкуля є більш важливою у процесі формування особистості. Тести для визначення мануальної асиметрії - один з основних показників, що визначає домінування тієї чи іншої півкулі [Sun, Walsh, 2006], з огляду на відмінність між контролем виконання функцій моторною корою протилежної кінцівки та значну ділянку проекції у корі головного мозку. Крім того, для підтвердження домінуючого статусу певної півкулі застосовуються тести для визначення провідного зорового та слухового аналізаторів.

У роботі майбутнього лікаря спеціалізація півкуль посідає особливе місце. Розвиток міжпівкульних зв'язків дозволяє ефективно оцінювати ситуацію, що вимагає швидкого та неординарного рішення; будувати логічні схеми для постановки правильного діагнозу; враховувати особливості кожного пацієнта і застосовувати ефективні заходи профілактики на основі досвіду спостереження.

Метою дослідження являлось виявлення числа асиметрії у студентів-медиків обох статей 1, 2 та 3 курсів медичного та стоматологічного факультетів.

Матеріали та методи

Дослідження функціональної асиметрії півкуль(ФАП) було проведено на базі ВНМУ ім.М.І.Пирогова серед студентів I - III курсів медичного та стоматологічного факультетів шляхом анкетування. Вік респондентів склав 17-20 років, котрий відповідає періоду завершення формування функціональної асиметрії головного мозку, що пов'язано з вибором пріоритетного виду діяльності, який відповідає адекватній оцінці своїх можливостей та типу мислення. Число респондентів становило 1532. Співвідношення статі склало 67,8% (1039/1532) жінок і 32,2% (493/1532) чоловіків.

Для проведення дослідження був розроблений опитувальник, що включав класичні тести для визначення домінуючої півкулі з урахуванням мануальної асиметрії: "поза Наполеона", схрещування пальців, завдання з графічним зображенням кола, уявне аплодування та пріоритетного застосування сенсорних аналізаторів (визначення домінуючого ока та вуха), тест для визначення опорної нижньої кінцівки. До складу опитувальника також входили питання щодо ведучої руки на письмі та зміни її в процесі виховання (для встановлення кількості перевчених шульг). В ході дослідження було створено 3 стандартні групи з визначення функціональної асиметрії: лівопівкулеві, правопівкулеві, амбідекстри та 2 групи за мануальною ознакою: шульги та студенти з домінуючою правою рукою, до складу яких були включені особи, що змінили ведучу руку в процесі виховання у ранньому віці. Розподіл також включав належність до певної статі.

Результати. Обговорення

Серед жінок виявлено: лівопівкулевих(ЛП) - 73,6% (764), амбідекстрів(А) - 17,4% (181), правопівкулевих (ПП) - 9,0% (94).

Серед чоловіків: ЛП - 79,93% (394), А - 11,6% (57), ПП - 8,47% (42). Такі показники спростовують значні відмінності у переважному домінуванні певної півкулі та свідчать про незначну роль статі у формуванні функціональної асиметрії півкуль головного мозку.

Важливу роль у дослідженні посідає аналіз ведучої руки на письмі як суперечливого явища, що лише нещодавно було сприйняте суспільством як показник норми [Тригуб, 2012]. Кількість осіб з ведучою правою рукою - 93,6% (1434/1532); шульг - 6,4% (98/1532); кількість шульг жіночої статі - 32% (31/98), чоловічої - 68% (67/98). Враховуючи перевчених, тобто латентних, шульг, кількість яких становить 6,3% (90/1434) від загального числа правшів, показник ліворукості досягає 12,3% (188/1532) від загального числа вибірки.

Численні дослідження вказують, що асиметрія півкуль у шульг менш виражена, ніж у правшів, нерідко зустрічається наближення функціональних можливостей правої та лівої руки [Хапчаев, 2012]. Тому не можна провести чітку кореляцію між домінуванням правої півкулі та ведучою лівою рукою, крім того важливим зовнішнім фактором є перевчання шульг, що в ранньому віці зумовлює зміни в лабільній системі зв'язків головного мозку. Досить довго права півкуля вважалась "субдомінантною" та недооцінювалась, але нині стало зрозуміло, що її повноцінна функція надзвичайно важлива для формування творчої особистості [Сазонов и др., 2014], зокрема і особистості лікаря.

Оскільки статева структура щодо домінування окремої півкулі не має значних відмінностей, можна припустити ефективність використання спільних методик активізації функцій та підвищення їх взаємодії у осіб обох статей. Кількість шульг у ранньому дитячому віці до перевчання становить 12,3%, що перевищує середньо статистичні показники 10%) [Тригуб, 2012]. Переважання шульг чоловічої статі вказує на роль високого рівня

тестостерону в ембріогенезі як одного з чинників мультифакторіального формування ліворукості.

Спостерігається позитивна динаміка зменшення випадків перенавчання серед шульг, що безумовно є показником обізнаності соціуму з проблемами, що виникають внаслідок цього, а також відкидання стереотипів неповноцінності.

Висновки та перспективи подальших розробок

Дослідження ФАП є важливим тестом, який необхідний для вибору майбутньої професії з урахуванням особливостей, які характерні для переважаючої півкулі, що забезпечить гармонійний розвиток і самореалізацію особи та ефективне використання її здібностей.

Тому перспективним є визначення домінуючої півкулі та впровадження в навчальний процес діяльності, що забезпечує розвиток як просторово-образного, так і логічного мислення у студентів медиків; застосування на практичних заняттях ситуаційних задач, що вимагають цілісного аналізу та обгрунтування дій у певний відрізок часу, для окремих ланок умови. Такий підхід розвиватиме критичне мислення майбутнього лікаря, скорочуючи латентний період аналізу та обробки інформації; дозволить студенту індивідуально удосконалювати та обирати завдання, спрямовані на здобуття необхідних навичок. Слід зауважити, що ведуча рука вказує на домінантну півкулю лише в ідеальних умовах, тому для підтвердження функціональної асиметрії доцільно користуватися загально прийнятими тестами, щоб виключити можливість помилкового віднесення осіб - амбідекстрів до невідповідної їм групи.

Список літератури

Сазонов В.Ф. Влияние функциональной межполушарной асимметрии головного мозга на скорость чтения чисел в цифровом и письменном форматах / В.Ф.Сазонов, М.С.Муравьева, К.В. Козлова //Здоровье и образование в XXI веке.- 2014.- Т.16, №3.- С.45-49.

Тригуб Г.В. Психолінгвістичний аналіз опанування іноземної мови молодшими школярами відповідно до функціональної асиметрії мозку / Г.В.Тригуб //Вісник нац. академії Держ. прикордонної служби України.- 2012.- №2- С.120-128.

Хапчаев И.А. Межполушарная функциональная асимметрия мозга / И.А.Хапчаев //Научн. пробл. гуманитарных исследований.- 2012, №2.- С.311-316.

Cormaip M.C. From mouh to hand: gesture, speech, and the evolution of- right-handedness /M.C.Cormaip //Behav. Brain. Sci.- 2003.- Vol.26.- P.199-208.

Gazzaniga M.S. Forty-five years of split-brain research and still going strong / M.S.Gazzaniga //Nature Rev. Neurosci.- 2005.- Vol.6.- P.653-659.

Geschwind D.H. Molecular approaches to cerebral laterality: development and neurodegeneration /D.H.Geschwind, B.L.Miller //Am. J. Med. Genet.- 2001.- Vol.101.- P.370-381.

Tao Sun. Molecular approaches to brain asymmetry and handedness /Tao Sun, Cristopher A. Walsh //Nature.- 2006.-Vo1.7.- P.655-662.

Дацишин П.Т., Сучок С.А., Хлипняч Т.М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОМИНИРУЮЩЕГО ПОЛУШАРИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЮ КРИТИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Резюме. *В статье освещены методы определения доминантного полушария головного мозга и рассматривается перспективное направление развития критического мышления студентов-медиков с учетом функциональной асимметрии.*

Ключевые слова: *головной мозг, асимметрия полушарий.*

Datsyshyn P.T., Suchok S.O., Hlypnyach T.M.

DETERMINATION OF DOMINANT HEMISPHERE AS A PERSPECTIVE DIRECTION IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL THINKINQ OF MEDICAL STUDENTS

Summary. *The methods of determining of the dominant cerebral hemisphere and a perspective direction of development of critical thinking of medical students considering functional asymmetry are reported in the article.*

Key words: *brain, asymmetry of hemispheres.*

Рецензент: д.мед.н., професор Йолтуховський М.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Дацишин Павло Трохимович - к.мед.н., доцент кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-10
Сучок Світлана Олександрівна - студентка 4 курсу лікувального ф-ту ВНМУ ім. М.І.Пирогова; svitlana_suchok@ukr.net
Хлипняч Тетяна Михайлівна - студентка 4 курсу лікувального ф-ту ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 093 827-98-36; tanya_stud@ukr.net

© Себов Д.М.

УДК: 616.12.008.331+616.12-009.72 (043.3)

Себов Д.М.

Одеський національний медичний університет (Валіховський провулок 2, Одеса, 65082, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРОНАРНОЇ АНАТОМІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ

Резюме. *Вивчали особливості уражень коронарних артерій, виявлених методом коронарної ангіографії у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією I-II функціонального класу. Продемонстрований аналіз проведе-*

них 782 коронарних ангіографій виявив досить варіабельну ступінь коронарних змін: від інтактних судин до присутніх у 13,9% випадків значних коронарних (трьох-, або багатосудинних) уражень. У 1,9% випадків визначені край небезпечні ураження стовбура лівої коронарної артерії і навпаки, у 27,5% пацієнтів виявили чисті коронарні артерії (коронарний синдром Х), що в будь-якому разі потребує кардинальну зміну стратегії та тактики лікування. Доведено необхідність розширення показів до проведення ангіографічної візуалізації вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з I-II функціональним класом стабільної стенокардії та зробити коронарну ангіографію первинно обов`язковим методом дослідженням.
Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, коронарна ангіографія.*

Вступ

На даний час коронарна ангіографія (КАГ) є "золотим" стандартом верифікації ішемічної хвороби серця (ІХС) і в той же час методом для подальшого прийняття рішення про стратегію та тактику лікування - з`ясування необхідності та способу реваскуляризації - аорто-коронарне шунтування чи чрезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Проведення КАГ у хворих із серцево-судинною патологією визначено міжнародними стандартами [Widimsky et al., 2010]. Але при стабільній стенокардії низького (I-II) функціонального класу (ФК) наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006р. виконання КАГ регламентується як необов`язкове (елективне) дослідження [Наказ МОЗ України №436, 2006].

Варто також відзначити, що в сьогоденні розвитку галузі інтервенційної кардіології деякі фахівці-кардіологи допускають "традиційні" помилки. Так, найчастіша помилка полягає в тому, що безпідставно проводиться аналогія між низькими (I-II) ФК стенокардії та гемодинамічно незначущими коронарними ураженнями без проведення ангіографічного підтвердження [Boden et al., 2007].

Можливо, це відбувається завдяки тому, що у практичних лікарів плутається потреба у реваскуляризації коронарного ураження з загальною необхідністю його верифікації. Дійсно, дослідження "COURAGE" показало, що невиборне ЧКВ не є ефективнішим за медикаментозну терапію у пацієнтів зі стабільною ІХС [Kereiakes et al., 2007]. Іншими словами, необхідно доводити гемодинамічну значущість кожного стенозу перед ЧКВ у пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС шляхом виявлення об'єктивних ознак ішемії міокарда. Однак, це зовсім не означає, що у таких пацієнтів проведення діагностичної КАГ є непотрібним, навпаки, методика має бути верифікацією і в даному контексті є лише корисною.

Мета дослідження - виявити особливості уражень коронарних артерій, виявлених методом коронарної ангіографії у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією I-II ФК.

Матеріали та методи

Матеріали статті є фрагментом НДР "Ішемічна хвороба серця при метаболічному синдромі: особливості патогенезу, клініки, діагностики, концептуальна модель лікування і реабілітації", № держреєстрації 0111U003339.

За період з 2008 до 2011 рр. на базі лікувально-діагностичного центру ТОВ "Свята Катерина - Одеса" та кардіохірургічного відділення МКЛ №9 імені професора О.І.Мінакова м.Одеси було обстежено 3234 пацієнтів, яким згодом було проведено КАГ. Серед них 1475 планових КАГ були пов`язані зі стабільною ІХС з клінічними ознаками ішемії міокарда, що склало 45,6% від усіх діагностичних інтервенцій. Ознаки ішемії міокарда оцінювали при появі специфічних ознак за даними стрес-тесту велоергометрії [Боголюбов, 2010].

Для додаткового аналізу було відібрано всі випадки КАГ пацієнтів, яким за клінічними ознаками спочатку було встановлено діагноз стабільної стенокардії I-II ФК, всього 782 пацієнти (24,2% від усіх КАГ). Усім пацієнтам були зіставлені клінічні ознаки стенокардії (ФК) та ступень пошкодження коронарних судин: від інтактних артерій (коронарний синдром Х), початкового атеросклерозу - одиноке чи множинне стенозування просвіту судини до 50%, до значущого ураження коронарних судин (звуження просвіту більше ніж на 50%) з урахуванням кількості уражених судин).

Статистичні методи дослідження: кореляційний аналіз ознаки проводили методом рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнту при рівні значущості α=0,05, статистичну значущість встановлювали за критичною точкою нульової гіпотези.

Результати. Обговорення

Дані розподілу пацієнтів в залежності від ФК стенокардії та особливостей знайденої коронарної анатомії у пацієнтів, хворих на ІХС з I-II ФК стенокардії напруги, представлено у табл. 1. Так, у 215 (27,49±1,60)% пацієнтів встановлено відсутність значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій, тобто більш ніж у чверті випадків хворих на стабільну стенокардію низьких ФК виявляється зовсім інше захворювання, яке називається коронарним синдромом Х та має зовсім інші підходи та стратегію лікування.

Також виявлено, що у 109 (13,94±1,24)% пацієнтів, хворих на ІХС зі стенокардією I-II ФК, на КАГ знайдено значущий атеросклероз коронарних судин, який потребує реваскуляризаційного втручання, без якого прогноз пацієнтів, навіть при незначних клінічних проявах є досить несприятливим.

Звертає на собі увагу достатньо велика кількість гемодинамічно значущих уражень стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) - 15 хворих (1,92±0,49)%, що у даних пацієнтів потребує негайних рішень щодо коронарної реваскуляризації (табл. 2). Ураження стовбура ЛКА зустрічалися при одно- та двохсудинних ураженнях (2 та 3 пацієнти відповідно). Тобто, умова наявності

Таблиця 1. Залежність клінічної картини ангінозних станів від морфологічного ураження коронарних артерії у пацієнтів за стабільною ІХС (дані 2008-2011рр.).

ФК стенокардії / анатомічне ураження	I ФК, n (p±m), %	II ФК, N (p±m), %	Всього, N (p±m), %
Коронарний синдром Х (інтактні артерії)	113 (48,71±3,28)	102 (18,55±1,66)	215 (27,49±1,60)
Початковий атеросклероз	93 (40,09±3,22)	135 (24,55±1,84)	228 (29,16±1,63)
Односудинне ураження	19 (8,19±1,80)	158 (28,73±1,93)	177 (22,63±1,50)
Двохсудинне ураження	5 (2,16±0,95)	48 (8,73±1,20)	53 (6,78±0,90)
Трьох- чи багатосудинне ураження	2 (0,86±0,61)	107 (19,45±1,69)	109 (13,94±1,24)
Всього	232	550	782

Таблиця 2. Частота зустрічальності значущих уражень стовбура лівої коронарної артерії у хворих на стабільну стенокардію I-II ФК.

ФК стенокардії / анатомічне ураження	I ФК	II ФК	Всього
Початковий атеросклероз	93 /0	135 /0	228/ 0
Односудинне ураження	19/ 1	158 / 1	177 / 2
Двохсудинне ураження	5 / -	48 / 3	53 / 2
Трьох- чи багатосудинне ураження	2 /1	107 / 10	109 / 11
Всього	2	13	15

многосудинного ураження для погрожуючих станів стовбурових коронарних уражень не є обов'язковою.

Враховуючи важливість виявлення життєво значущої патології, проведено кореляційні аналізи між зустрічальністю уражень стовбура ЛКА в залежності від ступеня ураження коронарної анатомії.

Проводячи аналіз отриманих даних методом Спірмена, отримано коефіцієнт рангової кореляції r(x,y)=-0,56, що свідчить по помірний оборотний зв`язок між даними ознаками. Значущість коефіцієнту встановлювалась за критичною точкою нульової гіпотези: за таблицею Стюдента знаходимо $t(\alpha/2, k) = (0.05/2;2) = 4.303$. Тоді критична точка Ткр дорівнює:

$$T_{кр} = 4.303\sqrt{\frac{1-0.558^2}{4-2}} = 2.52.$$

Оскільки $T_{кр}$>p, приймається гіпотеза про рівність нулю коефіцієнту Спірмена, іншими словами, він статистично незначущий та ранговий кореляційний зв`язок між ознаками є незначущим.

Таким чином, визначено помірну, статистично незначущу залежність між ступенем ураження коронарних судин та зустрічальністю значущого ураження стовбура ЛКА, що у свою чергу доводить можливу його присутність при будь-якому ступеню ураження, що доводить необхідність проведення ініціальної КАГ щодо виключення погрожуючих уражень навіть при низькому ФК стенокардії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз 782 коронарних ангіографій, котрі виконані у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію низького (I-II) функціонального класу, виявив досить варіабельну ступінь коронарних змін: від інтактних судин до присутніх від 12,7% до 15,2% випадків значних коронарних (трьох-, або багатосудинних) уражень.

2. Методом коронарної ангіографії виявлена зустрічальність у хворих зі стабільною стенокардією I-II функціональних класів край небезпечного атеросклеротичного ураження стовбура лівої коронарної артерії - від 1,5% до 2,4% випадків, і навпаки, інтактні коронарні артерії (коронарний синдром Х) виявився у 25,9% - 29,1% пацієнтів, що в будь-якому разі потребує кардинальну зміну стратегії та тактики лікування.

У перспективі необхідно розширити покази щодо проведення ангіографічної візуалізації вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з I-II функціональним класом стабільної стенокардії та зробити коронарну ангіографію первинно обов'язковим методом дослідження.

Список літератури

Боголюбов В.М. Медицинская реабилитация; под ред. В.М.Боголюбова. Книга I.- М., 2010.- С.34-35.

Наказ №436 від 03.07.2006р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" //Зб. нормативно-правових документів МОЗ України.- 2006.- №2.- С.34-56.

Courage trial research group. Optimal medical treatment with or without PCI for stable coronary disease /W.E.Boden, R.A.O'Rurke, K.K.Teo [et al.] //New Engl. J. Med. 2007.- 356.- P.1503-1516.

Coronary angiography and other intracoronary diagnostic techniques. Catheterization and interventional cardiology in adult patients /P. Widimsky, H.Suryapranata, A.Vahanian [et al.] //OUP.- 2010.- P.45-70.

The Truth and Consequences of the COURAGE Trial /D.J.Kereiakes, P.S.Teirstein, I.J.Sarembock [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.- 2007.- Vol.50(16).- P.1598-1603.

Себов Д.М.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ АНАТОМИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Резюме. *Изучали особенности поражений коронарных артерий, выявленных методом коронарной ангиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией I-II функционального класса. Анализ проведенных 782 коронарных ангиографий показал значительную вариабельность коронарных изменений - от интактных сосудов до присутствующих в 13,9% случаев значительных коронарных (трех- или многососудистых) поражений. В 1,9% случаев определены крайне опасные поражения ствола левой коронарной артерии и наоборот, у 27,5% пациентов обнаружены чистые*

коронарные артерии (коронарный синдром Х), что в любом случае требует кардинальное изменение стратегии и тактики лечения. Доказана необходимость в расширении показаний к проведению ангиографической визуализации коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с I-II функциональным классом стабильной стенокардии и определить коронарную ангиографию в качестве первично обязательного метода исследования.
Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, коронарная ангиография.*

Sebov D.
PATHOMORPHOLOGIC FEATURES OF THE CORONARY ANATOMY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Summary. *The features of coronary lesions identified by coronary angiography in patients with coronary artery disease, a stable angina pectoris of I-II functional class have studied. The analysis of 782 coronary angiographies determined the variability of coronary changes from intact vessels to significant coronary (three- or multi-vessel) lesions in 13,9% of cases. The extremely dangerous destruction of the left main coronary artery identified in 1,9% of cases. On the contrary, the clean coronary arteries (coronary X syndrome) were found in 27,5% of patients, that one requires a radical change of the treatment strategy. It determines the need for the expansion of indications to the coronary angiography as a mandatory primary research method for patients with the coronary artery disease and I-II functional class of the stable angina.*
Key words: *coronary artery disease, coronary angiography.*

Рецензент: д. мед.н., професор Якименко О.О.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2015 р.

Себов Денис Михайлович - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету, почесний діяч асоціації інтервенційних кардіологів України; +38 048 728-15-90; seboff@mail.ru

© Габорець Т.Л.
УДК: 618.3-035.2-06:616.98+616.24-002.5
Габорець Т.Л.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (вулиця Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна)

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Резюме. *Останнім часом частіше спостерігаються випадки вагітності серед жінок з ВІЛ-інфекцією, а серед останніх випадки захворювання на туберкульоз. В статті проаналізовано перебіг вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, визначені основні шляхи щодо оптимізації ведення вагітності у жінок, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз в залежності від наявності активного туберкульозного процесу.*
Ключові слова: *ВІЛ-інфіковані вагітні, ВІЛ-асоційований туберкульоз, алгоритми ведення вагітності.*

Вступ

За даними офіційної статистики МОЗ України рівень поширеності ВІЛ серед вагітних жінок за результатами первинного тестування у 2014 році становив 0,36%. Незважаючи на позитивні тенденції щодо зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних в цілому по Україні, в Одеській, Дніпропетровській, Донецькій, Миколаївській, Київській, Кіровоградській, Чернігівській областях епідемія поки не має ознак уповільнення.

В Україні все ще реєструють випадки вперше діагностованої ВІЛ-інфекції під час повторного обстеження вагітних, що негативно впливає на рівень трансмісії ВІЛ від матері до дитини через несвоєчасність призначення профілактичного лікування.

Враховуючи той факт, що основним СНІД-індикаторним захворюванням лишається туберкульоз, частішають випадки реєстрації хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз.

Захворюваність на туберкульоз, як і на ВІЛ-інфекцію, у жінок найвища в репродуктивному віці, тому закономірно випливає проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу у вагітних і породіль [Савула, 2011].

Туберкульоз на сьогодні залишається найбільш поширеною причиною смерності і захворюваності серед ВІЛ-інфікованих та є провідною причиною материнської смертності в умовах високої поширеності ВІЛ [Martin, Black, 2011].

Найбільший ризик появи або загострення туберкульозу припадає на першу половину вагітності й останні тижні перед пологами. Критичними для жінки є також пологи і післяпологовий період, коли відбувається раптова зміна діяльності організму та гормональних співвідношень [Gupta et al., 2011]. Клініка перебігу вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом обумовлена як наявністю ВІЛ-інфекції так і наявністю захворювання на туберкульоз.

Перебіг туберкульозу у вагітних не відрізняється від клінічних ознак захворювання у невагітних жінок. Небезпечними для вагітних є генералізовані форми туберкульозу, які характеризуються ураженням центральної нервової системи, симптоми яких деколи розцінюються як ознаки гестозу.

Активний поширений туберкульоз негативно впливає на стан функціонування плацентарного комплексу, як наслідок випадки самовільних абортів та мертвона-

роджень у таких жінок трапляються значно частіше ніж у здорових [Савула, Сахелашвілі, 2004].

За даними досліджень проведених в Мексиці, пізня діагностика туберкульозу під час вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок призводить до збільшення частоти акушерських ускладнень у 4 рази та частоти передчасних пологів у 9 разів. Перинатальна смертність при наявності ВІЛ-асоційованого туберкульозу у матері збільшується в 1,6 рази [Adhikari et al., 2011].

Враховуючи високі рівні акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз, на сьогодні нагальним та до кінця не визначеним є питання щодо можливості збереження та виношування вагітності такими жінками, а також визначення тактики ведення вагітності у випадку її збереження.

Матеріали та методи

Проаналізовано перебіг вагітності у 158 ВІЛ-інфікованих вагітних, яких було розподілено на 5 груп. Розроблений дизайн передбачав 2 етапи дослідження:

I етап - це дослідження з оцінки акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз, до якого увійшло три групи вагітних: перша група включала 34 ВІЛ-інфікованих вагітних, хворих на активний туберкульоз легень; друга група включала 30 ВІЛ-інфікованих вагітних, які перенесли активний туберкульоз та отримали курс протитуберкульозної терапії, вагітність у яких настала на фоні залишкових змін перенесеного туберкульозу легень; третя, контрольна група, яка включала 30 ВІЛ-інфікованих вагітних.

II етап - це дослідження з оцінки ефективності запропонованого алгоритму ведення вагітності та методики лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок без наявності активного туберкульозу, але із залишковими змінами перенесеного туберкульозу легень, яке включало дві групи: основну, яку склали 32 ВІЛ-інфіковані вагітні із залишковими змінами перенесеного туберкульозу легень, ведення вагітності у яких здійснювалось за розробленою методикою та група порівняння, до складу якої ввійшли 32 ВІЛ-інфіковані вагітні із залишковими змінами перенесеного туберкульозу легень, ведення вагітності у яких здійснювали відповідно до протоколів МОЗ України.

Метою проведення дослідження стало розроблення алгоритму ведення вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом в залежності від активності туберкульозного процесу.

Результати. Обговорення

За результатами I етапу дослідження було встановлено, що вагітність у жінок з активним туберкульозом супроводжувалась високою частотою акушерських та перинатальних ускладнень порівняно з вагітними, у котрих спостерігали залишкові зміни перенесеного туберкульозу та вагітними, у котрих в анамнезі не було цього захворювання.

Так, загроза переривання вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок з активним туберкульозним процесом була в 1,7 рази вища, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок з наявними залишковими змінами після перенесеного туберкульозу, і в 6,2 рази вища, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок, не хворих на туберкульоз.

Випадки передчасного розриву плодових оболонок у жінок I групи спостерігались у 2,5 рази частіше ніж у вагітних II групи та у 6 разів частіше ніж у вагітних контрольної групи.

Частота передчасних пологів серед вагітних I групи була вища в 11,3 рази, ніж у вагітних II групи та у 22,6 рази, ніж у вагітних контрольної групи. Також, у жінок з активним ВІЛ-асоційованим туберкульозом у 50% випадків вагітність закінчилась передчасними пологами у терміні вагітності до 34 тижнів, і, як наслідок, народженням дітей з більш глибокими ступенями недоношеності та більшою частотою перинатальної патології.

Наявні ускладнення перебігу вагітності впливали на стан плацентарного комплексу, а, відповідно, і на розвиток плода. Слід відмітити, що у жінок I та II груп, на відміну від контрольної групи, мало місце народження дітей з малою вагою при народженні та ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Тільки серед жінок першої групи спостерігались випадки антенатальної та неонатальної смертності, що склали 3,2% та 6,3 % відповідно, та народження у 21% випадків дітей з важким ступенем асфіксії.

За період спостереження відмічено 3 летальні випадки серед жінок I групи, що склало 88,2‰: 1 випадок материнської смертності в післяпологовому періоді від активного ВІЛ-асоційованого туберкульозу (29,4‰); 2 випадки смерті жінок через 3 місяці після пологів від ВІЛ-асоційованого туберкульозу, що склало (58,8‰).

Однак, за даними, отриманими в ході дослідження, нами встановлено високий рівень ускладнень у вагітних



Рис. 1. Частота акушерських ускладнень у жінок основної групи та групи порівняння.

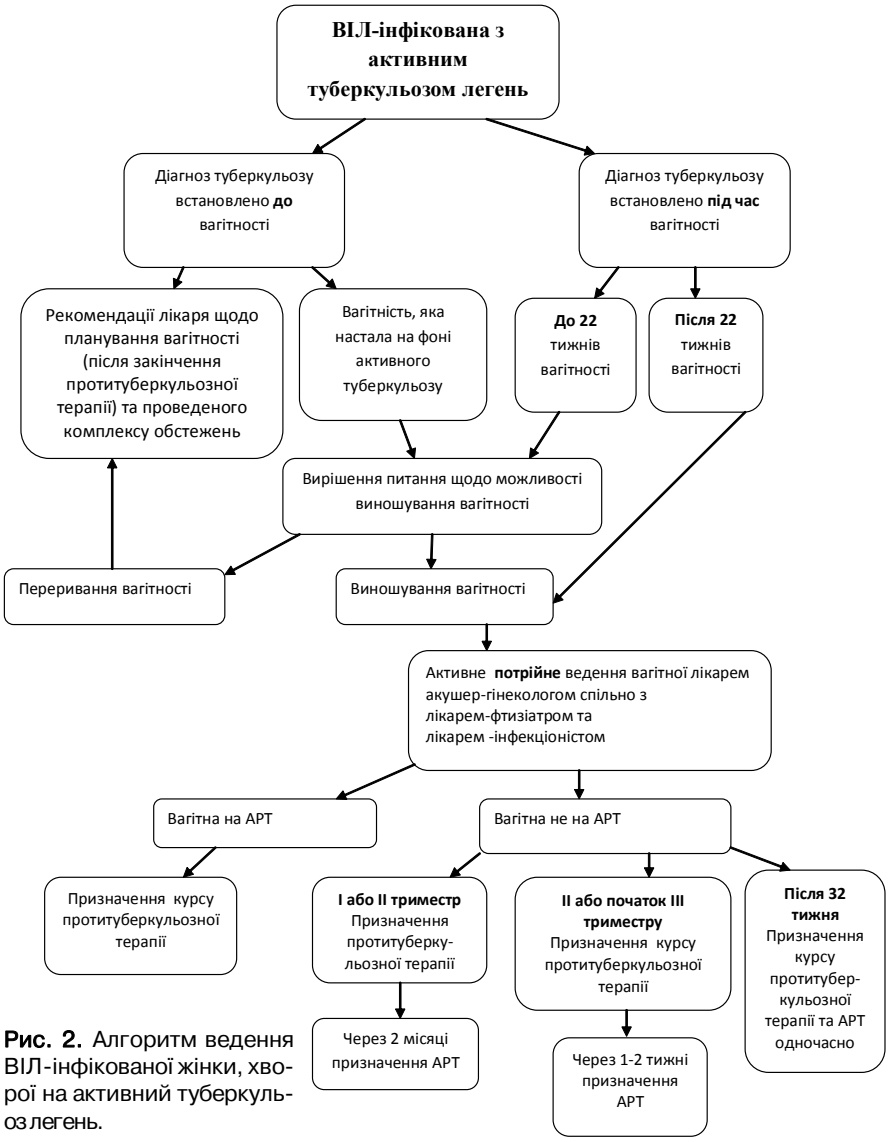


Рис. 2. Алгоритм ведення ВІЛ-інфікованої жінки, хворої на активний туберкульоз легень.

із залишковими змінами перенесеного туберкульозу, що дало підстави для проведення II етапу дослідження із розроблення методики ведення таких вагітних.

II етап дослідження включав основну групу вагітних, ведення яких відбувалось за запропонованою нами методикою, а саме призначення профілактичних курсів лікування в критичні терміни вагітності, які були визначені під час I етапу дослідження: 12-16 тижнів; 26-28 тижнів та 32-36 тижнів вагітності.

Курси профілактичної терапії включали наступні компоненти: 1. Терапію, направлену на збереження вагітності, яка складалась з препарату, який містить прогестерон (утрожестан від 200 до 600 мг, дозування залежало від результатів кольпоцитології), та препарата MgB6; 2. Метаболічну терапію: хофітол, сорбіфер дурулекс; 3. Дезінтоксикаційну терапію (інфузія "Реосорбілакт"); 4. Терапію, направлену на покращення матково-плацентарного кровообігу (інфузія "Тівортин"); 5. Профілактичне лікування протитуберкульозним препаратом "Ізоніазид", за призначенням лікаря-фтизіатра.

Окрім зазначеного лікування, всі жінки з метою профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини отримували антиретровірусну терапію.

В ході дослідження із застосуванням зазначеної методики вдалось знизити частоту наступних акушерських ускладнень (рис.1): анемії вагітних з 53% у групі контролю до 38% в основній групі, загрози переривання вагітності з 44 % до 22% ($p<0,05$), покращити плацентарний кровообіг та знизити ознаки плацентарної дисфункції з 41% до 19% ($p<0,05$) відповідно. Зменшити частоту проявів прееклампсії з 34% до 16% ($p<0,05$) (рис. 1).

Також спостерігалось зменшення частоти ускладнень перебігу пологів: частота передчасних пологів зменшилась з 16% в контрольній групі до 3% в основній ($p<0,05$), частота передчасного розриву плодових оболонок з 32% до 25% та ускладнень третього періоду пологів з 13% до 9% відповідно.

Позитивний вплив застосування даної методики відмічено і на рівень перинатальних ускладнень: ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку плода зменшились від 47% у групі порівняння до 22% в основній групі ($p<0,05$), випадки дистресу плода з 41% до 19% ($p<0,05$) відповідно, маса новонароджених дітей в основній групі була дещо вищою ніж в групі порівняння.

Впровадження розробленої методики лікування ВІЛ-інфікованих вагітних із залишковими змінами перенесеного туберкульозу дозволило зменшити частоту активації туберкульозного процесу під час вагітності, покращити функціонування плацентарного комплексу, зменшити частоту акушерських ускладнень (загрозу переривання вагітності в 2 рази, анемію вагітних в 1,3 рази, передчасні пологи у 5 разів).

В результаті проведення другого етапу дослідження встановлені достовірні відмінності між частотою передчасних пологів основної групи та групи порівняння.

Частота передчасного розриву плодових оболонок та ускладнень третього періоду пологів в основній групі були нижчими, ніж у групі порівняння, однак достовірної відмінності між ними не встановлено.

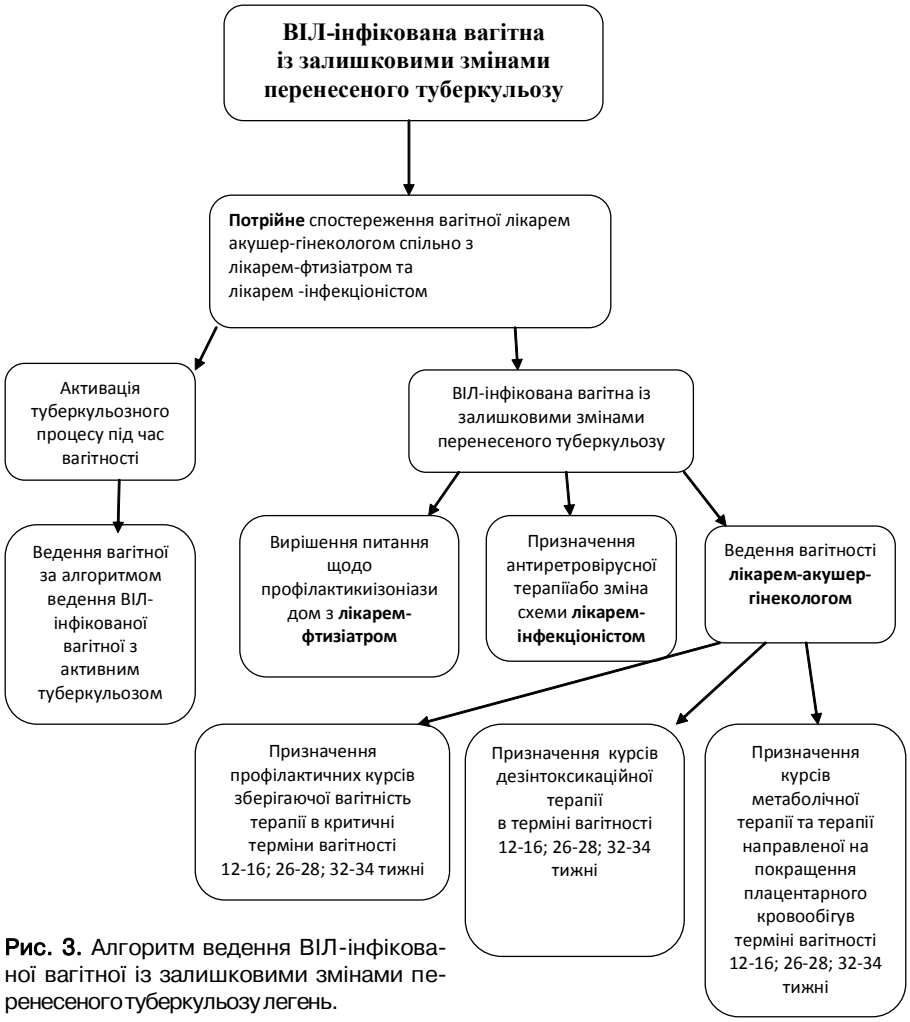


Рис. 3. Алгоритм ведення ВІЛ-інфікованої вагітної із залишковими змінами перенесеного туберкульозу легень.

Позитивний вплив застосування даної методики відмічено і на частоту перинатальних ускладнень: ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку плода та дистрес плода спостерігались майже вдвічі рідше в основній групі, ніж у групі порівняння.

На основі отриманих даних розроблено алгоритми ведення ВІЛ-інфікованої вагітної, хворої на ВІЛ-асоційований туберкульоз (рис. 2,3).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що наявність активного туберкульозного процесу під час вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок є фактором високого ризику ускладнень перебігу вагітності, пологів та перинатальних ускладнень, і, як наслідок, високого ризику материнської та перинатальної смертності.

В свою чергу, вагітність та пологи знижують імунний захист організму, чим погіршують перебіг як ВІЛ-інфекції, так і туберкульозу, сприяючи розвитку більш прогресивної стадії даних захворювань.

2. За результатами, отриманими в ході дослідження, можна стверджувати, що при наявності активного туберкульозного процесу у ВІЛ-інфікованої вагітної, збереження та виношування вагітності не є бажаним через високий ризик розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

3. У випадку наявності залишкових змін перенесеного туберкульозу у ВІЛ-інфікованої вагітної виношування вагітності можливе під спільним наглядом акушер-гінеколога, лікаря-фтизіатра та лікаря-інфекціоніста. Тактика ведення даної категорії жінок повинна включати своєчасний скринінг на активний туберкульоз, призначення протягом вагітності курсів профілактичної терапії, направленої на збереження вагітності, покращення плацентарного кровообігу та метаболічних процесів; попередження рецидиву захворювання на туберкульоз, а також прийому антиретровірусної терапії з метою профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини.

Отже, впровадження алгоритму ведення вагітності у ВІЛ-інфікованої жінки в залежності від наявності у неї активного туберкульозного процесу, дозволить у подальшому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, що в свою чергу покращить показники материнської та перинатальної смертності в Україні.

Список літератури

ВІЛ-інфекція в Україні /Інформ. Бюлетень.- 2014.- №43.- С.7-9.

Савула М.М. ВІЛ-асоційований туберкульоз і вагітність /М.М.Савула // Інфекційні хвороби.- 2011.- №1.- С.92-94.

Савула М.М. Туберкульоз у вагітних: перебіг, лікування /М.М.Савула, М.І.Сахелашвілі //Укр. пульмонол. журнал.- 2004.- №1.- С.60-62.

HIV-Associated Tuberculosis in the Newbornand Young Infant / M.Adhikari, P.Jeena, R.Bobat [et al.] / /Intern. J. of Pediatrics.- 2011.- Vol.108.- P.181-183.

Maternal tuberculosis: a risk factorfor mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus / A.Gupta, R.Bhosale, A.Kinikar //J. of Infectious Diseases.- 2011.- Vol.203.- P.358-362.

Martin C. Tuberculosis preventionin HIV-infected pregnant women in South Africa /C.Martin, V.Black //JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.- 2011.- Vol.57.- P.77-84.

Габорец Т.Л.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ НА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛОЗОМ

Резюме. *В последнее время все чаще наблюдаются случаи беременности среди женщин с ВИЧ-инфекцией, а среди последних случаи заболевания туберкулезом. В статье проанализированы течение беременности у женщин с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, определены основные пути по оптимизации ведения беременности у женщин, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в зависимости от наличия активного туберкулезного процесса.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфицированные беременные, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, алгоритмы ведения беременности.*

Gaborets T.L.

THE PREGNANCY SURVEILLANCE TACTICS FOR WOMEN WITH HIV-RELATED TUBERCULOSIS

Summary. *Recently, there are more pregnant women who are HIV positive, and there are cases of tuberculosis (TB) among them. The paper analyzes the course of pregnancy of women with HIV-related TB, the basic ways to optimize the surveillance of pregnancy of women with HIV-related TB, depending on the presence of active TB.*

Key words: *HIV-infected pregnant women, HIV-related tuberculosis, algorithms for pregnancy surveillance.*

Рецензент: д.мед.н., професор Суслікова Л.В.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2015 р.

Габорець Тетяна Леонідівна - заочний аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика; gaboretst@ukr.net

© Мороз Л.В., Чічірельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В.

УДК: 616.9;616.24-002;616-06;616-022.7

Мороз Л.В., Чічірельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології (вул. Хмельницьке шосе, 96, м.Вінниця, 21030, Україна)

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

Резюме. *В статті представлені дані щодо поширеності цитомегаловірусної інфекції в популяції та серед контингенту хворих на негоспітальну пневмонію за наявністю специфічних антитіл класу імуноглобулінів М та G. Також приведені показники цитомегаловірусної персистенції за ступенем важкості персистенції серед хворих на негоспітальну пневмонію та практично здорових осіб, показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG залежно від важкості перебігу НП за шкалою PORT.*

Ключові слова: *цитомегаловірусна інфекція, персистенція, негоспітальна пневмонія, імуноглобуліни.*

Вступ

Питання щодо вивчення особливостей перебігу гострих та хронічних захворювань на тлі персистуючої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) дотепер залишаються невирішеними серед інфекціоністів, незважаючи на значну кількість робіт, присвячених цьому захворюванню [Чернышова, 1999]. Існують літературні дані, що ЦМВІ може бути як безпосередньою причиною, так і фоном для багатьох соматичних патологій, сприятливим фактором для реалізації патологічних імунних та нейроендокринних реакцій і нерідко обумовлює резистентність терапії патологічних процесів у імуноскомпрометованих осіб [Евстигнеев, 2011]. У той же час, науковий прогрес у діагностиці негоспітальної пневмонії (НП) та розробки високоефективних антибактеріальних препаратів для її лікування не забезпечують повного позитивного ефекту, що може пояснюватись трансформацією умов виникнення НП, змінами вірулентності збудників захворювання та імунною реактивністю організму хворого [Дзюблик, 2013; Дзюблик, Слєсаренко, 2013].

До цього часу ЦМВІ вважалась індикаторним захворюванням імунодефіцитних станів [Евстигнеев, 2011]. Тому і пневмонії, які спостерігались у подібної когорти хворих, розцінювались суто за вірусним етіологічним фактором. А отже, і поширеність латентної ЦМВІ у хворих на НП не вивчали. Однак, існують дослідження про те, що вірус ЦМВІ може самостійно поглиблювати наявні імунологічні розлади без важкого імунодефіциту [National Committee for ... , 1998]. Доведена спорідненість до лімфоцитів, а саме Т-клітин: для цитомегалії характерне пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або підвищенні активності Т-супресорів [Кистенева, 2009]. Також беззаперечним є факт появи різноманітних нетипових імунологічних реакцій у осіб, які часто хворіють за наявності активного або латентного перебігу ЦМВІ [Cytomegalovirus surveillance ... , 2013]. Такі імунологічні реакції є передумовами до ускладнень у перебігу багатьох гострих чи хронічних патологій у осіб з персистуючою ЦМВІ і є обґрунтуванням диференційного підходу до призначення імунокорегуючої терапії [Голубовська, 2012].

Поряд із цим, постійне забруднення навколишнього середовища, застосування цитостатиків та імунодепресантів, постійні стресові ситуації, що призводять до імуносупресії, ймовірно й сприятимуть зростанню частоти

ЦМВІ серед загальної популяції населення та частої реактивації інфекційного процесу [Мороз, 2011], у тому числі і респіраторної системи. Тому питання дослідження поширеності персиситенції ЦМВІ у хворих на НП з подальшою оптимізацією як терапії, так і реабілітації пацієнтів є актуальною і своєчасною, що і обумовило мету нашої роботи: встановити поширеність та особливості персистенції ЦМВІ у хворих НП молодого віку.

Матеріали та методи

Було обстежено 43 хворих на НП (21 (48,8%) чоловіків та 22 (51,2%) жінок), що лікувались стаціонарно у пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні №1 м.Вінниці протягом 2015 р. Для контроля було обстежено 32 (14 (43,8%) чоловіків та 18 (56,2%) жінок) практично здорових осіб. Середній вік у групі хворих на НП склав (40,1±1,7) роки, в групі контролю середній вік пацієнтів становив (36,0±1,7) роки. Діагноз НП встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. (Наказ МОЗ України, 2007) та державної клінічної настанови "Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Фещенко та ін., 2014].

Наявність ЦМВІ в основній та контрольний групах верифіковували шляхом визначення специфічних антитіл імуноглобулінів класу М (Ig M CMV) та імуноглобулінів класу G (IgG CMV) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу [National Committee for ... , 1998; Марданлы, Асратян, 2008]. Ig M CMV відповідають за гострий період ЦМВІ, а також є показником активної її реактивації. Тому титр Ig M CMV до 0,9 од. нами трактувався як негативний (відсутність активної ЦМВІ). В титрі Ig M CMV 0,91-1,1 од. показник розцінювався як сумнівний і потребував контролю в динаміці. При наявності Ig M CMV в титрі 1,11 од. і вище ми впевнено діагностували активний перебіг ЦМВІ. Негативний результат IgG CMV (<0,9 од.) говорив про відсутність більш раннього перебігу ЦМВІ. При наявності IgG CMV у сумнівному титрі (0,91-1,1 од.) пацієнту було рекомендовано дообстеження в динаміці. Позитивний показник IgG CMV (>1,1 од.) підтверджувава наявність персистуючої ЦМВІ. Крім того, ми поділили показник персистенції ЦМВІ за ступенем вираженості. Відтак, до категорії респондентів з легкою персистенцією було віднесено осіб з титром IgG CMV 1,1 - 7,0 од., помірною персистенцією - 7,1-14,0 од., важкою - 14,1 од. і вище.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869) (Бююль, Цефель, 2005, Наследов, 2007).

Результати. Обговорення

Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG представлена в табл. 1. Аналізуючи дані табл. 1, можна сказати, що хворі НП суттєво відрізнялись за своїм вірусологічним статусом (на підставі аналізу вмісту IgM CMV та IgG CMV).

За нашими даними, що були отримані в процесі обстеження, IgM виявлявся в 4 випадках (9,3%) у клінічно незначущому титрі і не було характерним для пацієнтів контрольної групи. З нашої точки зору, відсутність гострого перебігу захворювання ЦМВІ виключає цитомегаловірусну природу як первинного етіологічного чинника НП. Інша картина спостерігалася при аналізі наявності антитіл класу IgG до ЦМВ у хворих НП та осіб контрольної групи.

Середнє значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ у групі хворих на НП складало (6,13±0,87) од. та коливалось від 0 до 27,80 од., у той час як у групі практично здорових показник середнього значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ складало (4,07±0,82) од. і коливалось від 0 до 13,50 од. (різниця була невірогідна, t=1,664, p=0,1). В усій виборці (75 спостережень) середнє значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ складало (5,25±0,85) од.

Також нами було вивчена поширеність ЦМВІ у хворих НП та осіб контрольної групи згідно кількості виробітку анамнестичних антитіл IgG CMV. Інформація щодо поширеності персистенції ЦМВІ згідно рівня титрів IgG CMV в групах порівняння наведена в табл. 2.

Таблиця 1. Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG.

Персистенція ЦМВІ	Хворі НП (n=43)		Здорові (n=32)		χ^2	r (Спір-мена)	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Наявність IgM CMV							
- позитивний	-	-	-	-	3,144	-0,205	0,208
- сумнівний	4	9,3	-	-			
- негативний	39	90,7	-	-			
Наявність IgG CMV							
- позитивний	34	79,1	16	50,0	8,721	-0,341	0,013
- сумнівний	1	2,3	-	-			
- негативний	8	18,6	16	50,0			

Таблиця 2. Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG.

Персистенція ЦМВІ	Хворі НП (n=43)		Здорові (n=32)		χ^2	r (Спір-мена)	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Наявність легкого рівня персистенції (1,1 - 7,0)	23	53,5	8	25,0	14,487	-0,289	0,002
Наявність помірного рівня персистенції (7,1-14,0)	8	18,6	8	25,0			
Наявність високого рівня персистенції (14,1 та більше)	5	11,6	-	-			

Таблиця 3. Показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG залежно від важкості перебігу НП за шкалою PORT.

Показник персистенції ЦМВІ	Тяжкість перебігу НП згідно класу шкали PORT						χ^2	p
	II клас ризику (n=30)		III клас ризику (n=13)		Усього (n=43)			
	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%		
Хворі НП (n=43)								
- Наявність IgG CMV (тест позитивний)	23	53,5	11	25,6	34	79,1	0,610	0,737
- Наявність IgG CMV (тест сумнівний)	1	2,3	-	-	1	2,3		
- Відсутність IgG CMV (тест негативний)	6	14,0	2	4,7	8	18,6		

Як видно з табл. 2, хворі НП з високим рівнем статистичної вірогідності (p=0,002) відрізнялися від здорових осіб за показниками поширеності персистуючої ЦМВІ залежно від рівня вираженості - легкий рівень персистенції 53,5% проти 25,0%, високий рівень персистенції - 11,6% проти 0.

При проведенні аналізу поширеності показника персистенції ЦМВІ залежно від статі, нами не було виявлено статистичної достовірності відмінностей показника вираженості клінічно значущої персистенції ЦМВІ за даними титру антитіл класу IgG залежно від статі в обох групах порівняння (p>0,05).

У ході дослідження при оцінці показника поширеності ЦМВІ за його виразністю статистичної вірогідності показника поширеності згідно його виразності відповідно до статі не виявлено (p>0,05), однак, за нашими даними, особи контрольної групи характеризувались відсутністю важкої персистенції ЦМВІ, в той час, коли у групі хворих на НП на її частку припадає 14%. Дослідження показника середнього значення титру антитіл класу IgG CMV показало, що в групі хворих НП для жінок цей показник був нижчим і склав (5,37±1,05) од., а у чоловіків вищим - відповідно (6,93±1,41) од., при цьому статистична різниця не була знайдена (t=0,888, p=0,379). У групі практично здорових для жінок показник середнього значення титру антитіл класу IgG CMV виявився вищим і склав (4,76±1,17) од., у той час як у чоловіків він був нижчим і склав (3,18±1,13) од., при цьому також відмінності були невірогідні (t=0,950, p=0,350).

При оцінці поширеності показника персистенції ЦМВІ згідно віку статистично значущої відмінності в обох групах порівняння ми не виявили (p>0,05), однак, у групі хворих НП виявлена вірогідно значуще зростання виразності важкості зі збільшенням віку пацієнтів (p=0,047). Це може трактуватись як підвищення з віком вірогідності інфікування вірусом ЦМВ, який через провокацію порушень у імунній системі в подальшому сприятиме приєднанню інфекційних захворювань, в тому числі і НП.

Результати аналізу поширеності клінічно значущого показника поширеності ЦМВ-персистенції та визначення його середнього значення у хворих на НП відповідно до важкості перебігу захворювання, що визначається бальним індексом шкали PORT, представлені у табл. 3.

Розподілення поширеності показника персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП залежно від класу ризику пневмонії за шкалою PORT було невірогідним (p>0,05), однак якщо проводити відповідні розрахунки, приймаючи кількість спостережень в групах порівняння - відповідно важкість II та III класу за шкалою PORT, то отримаємо наступне. Для хворих на НП II класу ризику (30 пацієнтів) показник поширеності склав 76,6% і спостерігався у 23 хворих. Для хворих НП III класу ризику (13 пацієнтів) показник поширеності персистуючої CMV-інфекції склав 84,6% і спостерігався у 11 хворих, що було вірогідно вище порівняно з групою хворих, які мали II клас ризику негативного наслідку за шкалою PORT (p<0,05) та вище середньогрупового показника, який склав по групі в цілому 79,1%. Дана закономірність потребує подальшого вивчення при більшій виборці пацієнтів із III класом ризику летальності за PORT-шкалою. Крім того, дослідження показало, що для хворих, які мали III клас ризику за шкалою PORT, що відповідає більш важкому в клінічному розумінні перебігу НП, показник виразності/важкості персистенції, що відповідає кількісній оцінці наявних антитіл IgG до цитомегаловірусу в крові пацієнтів, склав у середньому (9,40±2,21) од. проти середнього показника (4,71±0,69) од. при p=0,012, що визначався у хворих на НП із II класом ризику за шкалою PORT, і, які характеризуються відповідно більш легким в клінічному розумінні перебігом НП. Це ще раз підтверджує нашу думку про те, що важке інфікування вірусом ЦМВ і, як наслідок, виражена реакція організму щодо збільшення інтенсивності вироблення специфічних АТ, у подальшому може спричинити порушення з боку імунної системи, що призводить до зниження захисного бар'єру та розвитку більш важкого в клінічному розумінні інфекційного ураження нижніх дихальних шляхів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хворі НП суттєво відрізнялись за своїм вірусологічним статусом (на підставі аналізу вмісту IgM CMV та IgG CMV).

2. IgM до вірусу ЦМВІ виявлявся в 4 випадках (9,3%) у клінічно незначущому титрі і не були характерні для контрольної групи, що виключає гострий перебіг ЦМВІ у цих пацієнтів, а отже, й спростовує цитомегаловірусну природу як первинного етіологічного чинника НП.

3. Спостерігалась тенденція щодо збільшення абсолютного показника середнього значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ в групі хворих на НП (складало (6,13±0,87)

од. порівняно з контрольною групою (складало (4,07±0,82) од. Різниця була невірогідна (t=1,664, p=0,1), що можна пояснити невеликою кількістю спостережень.

4. Хворі НП з високим рівнем статистичної вірогідності (p=0,002) відрізнялися від здорових осіб за показниками поширеності персистуючої ЦМВІ залежно від рівня вираженості - легкий рівень персистенції 53,5% проти 25,0%, високий рівень персистенції - 11,6% проти 0. Отже, наявність в організмі персистенції ЦМВІ є обтяжуючим фактором для приєднання супутньої патології нижніх дихальних шляхів, що, ймовірно, обумовлено зрушеннями в імунному статусі, які провокує ЦМВІ.

5. Не знайдено вірогідної різниці при аналізі поширеності персистуючої ЦМВ-інфекції залежно від віку та статі респондентів.

6. Для хворих, які мали III клас ризику за шкалою PORT, що відповідає більш важкому в клінічному розумінні перебігу НП, він склав у середньому (9,40±2,21) проти середнього показника (4,71±0,69) при p=0,012, що визначався у хворих на НП із II класом ризику за шкалою PORT, і, які характеризуються відповідно більш легким в клінічному розумінні перебігом НП.

7. Наявність персистенції ЦМВІ потребує своєчасної діагностики з паралельним вивченням змін імунного статусу з метою імунокорекції та запобіганню приєднання супутніх інфекційних захворювань із більш складним перебігом.

Враховуючи актуальність проведеного дослідження перспективно планується проаналізувати імунологічний статус хворих на НП залежно від ступеня персистенції ЦМВІ.

Список літератури

Дзюблик Я.О. Наукове обґрунтування та ефективність застосування алгоритму етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів /Я.О.Дзюблик // Укр. хіміотерапевт. журнал.- 2013.- №3-4.- С.3-6.

Дзюблик Я.О. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології /Я.О.Дзюблик, О.П. Слєсаренко //Укр. пульмонол. журнал.- 2013.- №4.- С.19-25.

Евстигнеев И.В. Спектр легочной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от степени иммуносупрессии /И.В.Евстигнеев // /Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология.- 2011.- №3.- С.61-71.

Інфекційні хвороби: підручник /За ред. О.А.Голубовської.- К.: ВСВ "Медицина", 2012.- 728с.

Инфекционные болезни. Фармакотерапия; под. ред. д.мед.н., проф. Л.В.Мороз /Справочник врача-инфекциониста.- К.: ООО "Доктор-Медиа", 2011.- 442с.

Кистенева Л.Б. Особенности цитокинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции /Л.Б.Кистенева //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2009.- Т.54, №4.- С.64-68.

Марданлы С.Г. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции / С.Г.Марданлы, А.А.Асратян //Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.- 2008.- №3.- С.98-100.

Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія /Метод. посібник /Ю.І.Фещенко, О.А.Голубовська, К.А.Гончаров [та ін.].- Київ, 2014.- 122с.

Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция (лекция) /Л.И.Чернышова //Сучасні інфекції.- 1999.- №3.- С.71-79.

Cytomegalovirus surveillance protocol for Ontario hospitals. OHA/OMA Communicable disease surveillance protocol.- 2013.- P.1-10.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4.- Wayne, PA: NCCLS, 1998.- P.35-49.

Мороз Л.В., Чичирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В.

РАСПОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМНОИИ

Резюме. *В статье представлены данные о распространенности цитомегаловирусной инфекции в популяции и среди контингента больных с негоспитальной пневмонией при наличии специфических антител класса иммуноглобулинов М та G. Также приведены показатели цитомегаловирусной персистенции по степени тяжести персистенции среди больных с негоспитальной пневмонией и практически здоровых лиц, показатели распространенности персистенции ЦМВ-инфекции у больных с НП и здоровых лиц на основе анализа содержания IgG в зависимости от тяжести течения НП по шкале PORT.*

Ключевые слова: *цитомегаловирусная инфекция, персистенция, негоспитальная пневмония, иммуноглобулины.*

Moroz L.V., Chichirelyo-Konstantinovich K.D., Konstantinovich T.V.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PERSISENT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH COMMUNITY-ACQURED PNEUMONIA

Summary. *The article presents data about the prevalence of cytomegalovirus infection in the population and among patients in community-acquired pneumonia with the presence of specific antibodies - immunoglobulins M and G. Also shows the performance persistence of cytomegalovirus in severity persistence among patients in community-acquired pneumonia and healthy individuals, the prevalence of persistent CMV infection in patients with CAP and healthy subjects on the basis of IgG content depending on the severity of the CAP by PORT-scale.*

Key words: *cytomegalovirus infection, persistence, community-acquired pneumonia, immunoglobulins.*

Рецензент: д. мед. н., професор Мостовой Ю.М.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2015 р.

Мороз Лариса Василівна - д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; larisa652002@yahoo.com

Чічірельо-Константинович Кіаріна Даніелівна - магістрант кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І.Пирогова, лікар-інтерн Територіального медичного об'єднання (м. Біла Церква); chiarina-cicirello@rambler.ru

Константинович Тетяна Володимирівна - д. мед. н., професор кафедри пропедевтики внутрішіх хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова; tvkonstantinovich@yahoo.com

© Рикало Н.А.
УДК: 616.36-002.2-053.2:577.112.85

Рикало Н.А.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ДІАГНОСТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ α-ФЕТОПРОТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В ТА С

Резюме. *Установлено, що критерієм прогредієнтності перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С та прогресування цирозу печінки у дітей різного віку є збільшення вмісту α-фетопротеїну у сироватці крові. Для скринінгової неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії пропонується визначення вмісту α-фетопротеїну, як важливого показника колагеноутворення.*
Ключові слова: *α-фетопротеїн, хронічний вірусний гепатит В і С, фіброз, діти.*

Вступ

Протягом останніх років показана вагома роль цитокінів у здійсненні противірусного імунітету та регуляції запалення. Порушення функціонування системи регуляторних цитокінів може бути одним із механізмів розвитку несприятливих наслідків гострих вірусних гепатитів, а саме виникнення гострої печінкової недостатності, формування первинно хронічних і хронічних форм і/або переходу в цироз печінки і гепатокарциному [Бурневич, Краснова, 2007; Мороз, Рикало, 2010; Павлов, Золотаревский, 2004; Patel et al., 2009]. Нами доведена важлива роль трансформуючого фактору росту (TGF-α) інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1) в патогенезі ХВГ та його наслідках (фіброз, цироз) у дітей [Мороз, Рикало, 2010; Рыкало, 2013]. Надзвичайно актуальною на сьогоднішній день залишається проблема неінвазивної діагностики фіброзу та ЦП у дітей із хронічною патологією печінки. Це пов'язано із швидкими темпами прогресування фіброзу у дітей, а також із обмеженим застосуванням інвазивного методу діагностики даної патології шляхом біопсії печінки. Окрім того, необхідність регулярного контролю ефективності проведеного лікування потребує розробки швидкого неінвазивного методу моніторингу за станом фібротичних змін у печінці, що також обмежує біопсійний метод діагностики через неможливість його частого застосування [Павлов, Золотаревский, 2004; Павлов, 2007]. Існує ряд запропонованих методик неінвазивної діагностики фіброзу та ЦП, більшість з яких передбачає комплексне застосування декількох біохімічних показників [Бурневич, Краснова, 2007; Lebensztejn et al., 2005; Tai et al., 2008; Patel et al., 2009]. Враховуючи наведене вище, розробка швидких високочутливих методів скринінгової діагностики фіброзу та ЦП у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії, є актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження - встановити діагностичне значення α-фетопротеїну у сироватці крові при хронічних вірусних гепатитах В і С у дітей.

Матеріали та методи

Проведено дослідження α-фетопротеїну (α-ФПН) у сироватці крові 66 дітей, віком від 8 місяців до 18 років, хворих на хронічний вірусний гепатит (ХВГ) В і С, які перебували на диспансерному спостереженні при кафедрі дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І.Пирогова на базі ВОДКІЛ, а також у будинках дитини м.Вінниці та м.Хмельницького. Із них 39 дітей спостерігали з приводу ХВГС, 27 - ХВГВ. За віком хворі були розподілені на 5 груп: діти від 8 місяців до 1 року (n=10, 16,4%), від 1 до 4 років (n=16, 26,2%), діти від 4 до 7 років (n=10, 16,4%), від 7 до 12 років (n=12, 11,5%), від 12 до 18 років (n=18, 29,5%). Середній вік хворих склав 10,04±5,73.

Дослідження α-ФПН проводили на імуноферментному аналізаторі Humareader 2106 (США), використовуючи реактиви фірми "Гранум" (Україна). Про активну реплікацію вірусу у хворих на ХВГВ свідчили наявність в сироватці крові HBeAg, анти-HBc IgM, та HBV-DNA. Фаза реплікації у хворих з ХВГС характеризувалась наявністю в сироватці крові анти-HCV IgM та HCV-RNA. Ступінь активності запального процесу встановлювали за рівнем амінотрансфераз (АЛТ) у крові - мінімальна активність (А1) характеризувалась підвищенням АЛТ до 1,5-2 норм, низька (А2) - до 3-5 норм, помірна (А3) - підвищення від 5 до 9 норм, висока (А4) - вище 9 норм [Учайкин и др., 2003]. Контрольну групу склали 63 практично здорових HBsAg- та HCV- негативних дитини відповідного віку.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений в пакеті "STATISTICA 5.5". Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уітні.

Результати. Обговорення

Встановлено, що у практично здорових дітей контрольної групи α-ФПН не визначався у сироватці крові, тоді як у дітей, хворих на ХВГ, його рівень коливався від 0 до 13 пг/л. Доведено, що вміст даного білку певною мірою залежить від фази реплікації вірусу, активності запального процесу, а також від віку хворої дитини. Так у дітей, хворих на ХВГ В і С, вірус в організмі яких перебував у стані активної реплікації, вміст α-ФПН достовірно перевищував такий у ФІ/ЛС, що склало відповідно (3,82±0,81) пг/л проти (0,49±0,19) пг/л ($p<0,01$) (рис. 1).

Також чітка прямопропорційна залежність кількості

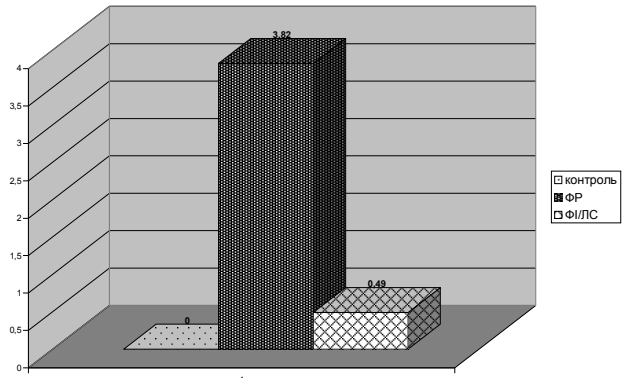


Рис. 1. Вміст сироваткового α-ФПН (пг/л) при ХВГ залежно від фази захворювання.

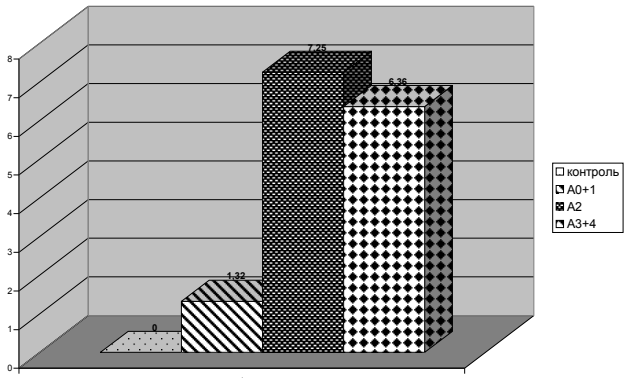


Рис. 2. Вміст α-ФПН (пг/л) у сироватці крові дітей із ХВГ залежно від активності запального процесу у печінці.

α-ФПН встановлена у залежності від активності запального процесу (рис. 2). Так, при відсутності, чи мінімальній активності запалення у печінці, вміст білку становив (1,32±0,53) пг/л, тоді як при низькій, а також при помірній та високій активності наставало зростання рівня α-ФПН у 4-7 рази, що склало відповідно (7,25±2,14) пг/л (p<0,001 проти А0+1) та (6,36±1,17) пг/л (p<0,001 проти А0+1) (див. рис. 2).

При порівнянні значень α-ФПН у дітей, хворих на ХВГ, у залежності від віку було встановлено, що найвищі показники зареєстровані у дітей першого року життя (6,33±2,01) пг/л, а також віком від 4 до 7 років (7,25±1,04) пг/л. Найменший вміст ?α-ФПН спостерігався у дітей, віком від 7 до 12 років (0,37±0,21) пг/л, що носило статистично достовірну різницю (табл. 1).

Поява даного білку, який є онкомаркером і показником фіброзу печінки, у дітей різного віку, хворих на ХВГ В і С, на нашу думку, є несприятливою прогностичною ознакою, що може вказувати на прогредієнтність перебігу, прогресування фіброзу печінки. Підтвердженням даних міркувань є достовірно більші значення α-ФПН у дітей із ФР вірусу та високою активністю запального процесу у печінці.

Таблиця 1. Вікова динаміка вмісту α-ФПН (пг/л) сироватки крові у дітей із ХВГ В і С (M±m).

Група хворих (вік)	Контроль, n=63	Хворі на ХВГ, n=66	p
Перша (від 8 міс до 1 року)	0 (n=10)	6,33±2,01 (n=10) p1,4<0,01	<0,05
Друга (від 1 до 4 років)	0 (n=18)	3,50±1,15 (n=16) p2,3<0,05	>0,05
Третя (від 4 до 7 років)	0 (n=14)	7,25±1,04 (n=10) p3,4<0,001 p3,5<0,05	<0,01
Четверта (від 7 до 12 років)	0 (n=12)	0,37±0,21 (n=12) p4,5<0,01	>0,05
П'ята (від 12 до 18 років)	0 (n=9)	3,95±0,94 (n=18)	<0,001

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У практично здорових дітей α-фетопротеїну у сироватці крові не визначається у 100% випадків.

2. Установлено, що критерієм прогредієнтності перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С та прогресування цирозу печінки у дітей різного віку є збільшення вмісту α-фетопротеїну у сироватці крові.

Для скринінгової неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії пропонується визначення вмісту α-фетопротеїну, як важливого показника колагеноутворення.

Список літератури

Бурневич Э.З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э.З.Бурневич, М.С.Краснова //Гепатологический форум.- 2007.- №2.- С.18-22.

Мороз В.М. Вікові особливості цитокінового профілю у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С / В.М.Мороз, Н.А.Рикало //Здобутки клін. і эксперим. мед.- 2010.- №2 (9).- С.137-138.

Павлов Ч.С. Диагностика фиброза печени: современное состояние проблемы /Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревский //Симпозиум "Фиброз печени".- М.: Бином, 2004.- С.11-16.

Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени /Ч.С.Павлов //Русский мед. журнал.- 2007.- Т.9, №1 (прилож. "Болезни органов пищеварения").- С.11-15.

Пат. 53526 України, МПК (2009) G01N 33/53. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки / В.М.Мороз, Н.А.Рикало; власник Вінницький нац. мед. університет ім. М. І. Пирогова. - № u201004025 ; заявл. 06.04.2009 ; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19.

Рыкало Н.А. Возрастная динамика трансформирующего и инсулиноподобного факторов роста у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С /Н.А.Рикало //Цитокины и воспаление.- 2013.- Т.12, №3.- С.45-51.

Соотношение результатов FIBROspect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С //K.Patel, D.R.Nelson, D.C. Rockey [et al.] //Clin.

Gastroenterology and Hepatology (русс. издание).- 2009.- Т.2, №4-5.- С.214-220.

Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей /В.Ф.Учайкин, Н.И.-Нисевич, Т.В.Чередниченко.- М.: Новая Волна, 2003.- 432с.

Diagnostic accuracy of serum biochemical fibrosis markers in children with chronic hepatitis B evaluated by receiver operating characteristics analysis / D.M.Lebensztejn, E.Skiba, J.Tobolczyk [et al.] //World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.11 (45).- P.7192-7196.

Fibro-C-Index-A standardized quantification of liver fibrosis using second harmonic generation and two-photon microscopy [Електр. ресурс] /D.C. S.Tai, N.Tan, A.C. H.Kang [et al.].- /World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.- 2008.- С.23-30.

Рыкало Н.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ α-ФЕТОПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Резюме. *Установлено, что критерием прогредиентного течения хронических вирусных гепатитов В и С и прогрессирования цирроза печени у детей разного возраста является увеличение содержания α-фетопротеина в сыворотке крови. Для скрининговой неинвазивной диагностики фиброза и цирроза печени у детей с хронической патологией печени, а также для проведения мониторинга эффективности проводимой терапии предлагается определение содержания α-фетопротеина, как важного показателя коллагенообразования.*

Ключевые слова: *α-фетопротеин, хронический вирусный гепатит В и С, фиброз, дети.*

Rikalo N.A.

THE DIAGNOSTIC MEASURING OF α-FETOPROTEIN IN THE BLOOD SERUM IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Summary. *It was found that the criterion of progressive course of chronic viral hepatitis B and C and the progression of liver cirrhosis in children of all ages is the increase the content of α-fetoprotein in blood serum. For the screening of non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease, as well as to monitor the effectiveness of the therapy proposed measuring of α-fetoprotein, as an important indicator of collagen.*

Key words: *α-fetoprotein, chronic viral hepatitis B and C, fibrosis children.*

Рецензент: д.мед.н., доцент Заічко Н.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патофізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова; rikalo77@mail.ru

© Тищенко І.В.

УДК: 612.766

Тищенко І.В.

Кафедра нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОСТОРОВО-ЧАСОВИХ ПАРАМЕТРІВ ХОДЬБИ З ОДНОЧАСНИМ ВИКОНАННЯМ ДОДАТКОВОГО МОТОРНОГО ЗАВДАННЯ У ЧОЛОВІКІВ ПІДЛІТКОВОГО ТА ЮНОГО ВІКУ

Резюме. *Метою дослідження було встановити просторові та часові параметри ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання у чоловіків підліткового та юнацького віку, проаналізувати напрямок змін паттерну ходьби в порівнянні зі звичайною ходьбою. Дослідження проводили за допомогою автоматизованої системи GAITRite®. Показано однаковий напрямок перебудови часової організації циклу ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання в чоловіків підліткового і юного віку; визначено, що часові параметри ходьби є стабільнішими за просторові.*

Ключові слова: *просторово-часові параметри ходьби, ходьба з одночасним моторним завданням, різні вікові групи.*

Вступ

Ходьба - одна з найважливіших для людини моторних функцій, яка забезпечує мобільність, незалежність і повноцінне повсякденне існування. Можливість вільно пересуватись у просторі та забезпечувати свої поточні потреби за допомогою ходьби є базовою складовою якості життя [Jankovic, Tolosa, 2015]. Порушення чи обмеження ходьби призводить до значної інвалідизації та розладу всієї сукупності людського функціонування.

Оскільки ходьба визначається як автоматизований руховий акт, що здійснюється в результаті складної координованої діяльності скелетних м'язів і кінцівок, вона залежить від усіх рівнів нервової та опорно-рухової систем. Програмування просторово-часових моделей м'язової активації, що забезпечують автоматизовану ходьбу, відбувається за участі спинного мозку завдяки функціонуванню центральних генераторів ритму. Останні ініціюються та координуються структурами стовбуру мозку й кірковими моторними центрами.

Хоча ходьба вважається автоматизованим актом, на складний механізм його реалізації впливають і чисельні фактори зовнішнього середовища і функціонування мозку в даний момент часу. Зростаючий об'єм літератури з цього приводу показує, що підтримання або

відновлення стабільності ходьби потребує ресурсів уваги, які використовуються на підтримку положення, отже - ходьба є не тільки автоматизованим актом [Woollacott, Shumway-Cook, 2002, Beauchet et al., 2005, Dubost et al., 2006, Yogev et al., 2008].

Метою нашого дослідження було встановити просторові та часові параметри ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання в практично здорових чоловіків підліткового та юнацького віку; проаналізувати напрямок змін паттерну ходьби в порівнянні зі звичайною ходьбою з довільною індивідуально зручною швидкістю.

Матеріали та методи

Дослідження ходьби проводили за допомогою автоматизованої системи GAITRite, виробництва США (CIR Systems Inc., Clifton, NJ). Система GAITRite є електронною доріжкою, яка автоматично реєструє просторові та часові параметри ходьби. Доріжка містить 22 тисячі сенсорів, є портативною, може бути розташована на будь-якій підлозі й не потребує розміщення на досліджуваному ніяких додаткових приладів. Поки досліджуваний ходить доріжкою, система реєструє геометрію та тиск кожного відбитку стопи як функцію часу. Програмне забезпечення контролює функціональність доріжки, обробляє отримані данні та підраховує часові й просторові параметри. Програма зберігає кожний прохід обстежуваного.

Розподіл досліджуваних за віковими групами здійснювали згідно з віковою періодизацією, прийнятою Всесоюзним симпозіумом з вікової морфології, фізіології та біохімії АПН СРСР, 1965. У дослідженні на добровільній основі прийняли участь студенти Вінницького медичного коледжу. Нами було обстежено 88 практично здорових чоловіків 13-21 років (середній вік склав 17,03±1,25 роки). Обстежуваних чоловіків було поділено на дві вікові групи:

1. Група підліткового віку - 33 чоловіки 13-16 річного віку (середній вік склав 15,82±0,39 роки).

2. Група юнацького віку - 55 чоловіків 17-21 річного віку (середній вік склав 17,76±0,99 роки).

Обстежувані на момент дослідження не мали травм та заперечували наявність в анамнезі захворювань, що могли вплинути на формування акту нормальної ходьби. Обстежувані здійснювали два проходи доріжкою з довільно обраною (нормальною, звичайно комфортною) швидкістю. Визначалися наступні параметри: довжина кроку, довжина подвійного кроку, співвідношення довжини крок/кінцівка, кут розвертання стопи, ширина бази опори, врахована пройдена відстань, швидкість, час кроку, час крокового циклу, темп ходи,швидкість, час опори на одну та обидві стопи, час переносу стопи.

Встановлювали значення просторово-часових показників згідно обраних вікових груп під час виконання моторного завдання, які в подальшому порівнювались з попередньо встановленими даними довільної ходьби [Мороз та ін., 2015].



Рис. 1. Пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук.

Для вивчення впливу додаткового моторного завдання на просторово-часові параметри ходьби людини використовували пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук [Мороз та ін., 2010]. Пристрій представляє собою дерев'яну основу довжиною 52,5 см, шириною - 13,5 см, на якій на висоті 8 см вмонтовано дві металеві перекладини довжиною 40 см, відстань між ними складає 4 см. На перекладинах вільно розташовується пластмасова куля діаметром 5,7 см, масою 185,0г. Обмежувачі на кінцях перекладин утримують кулю від падіння. Загальна маса пристрою складає 1015,0 г (рис. 1).

Порівняння вибіркових середніх проводили за допомогою методів непараметричної статистики: дисперсійного аналізу та критерію Нью мана-Кеулса для незалежних вибірок. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний №AXXR910A374605FA).

Результати. Обговорення

У таблицях 1 та 2 наведені значення основних просторово-часових параметрів звичайної ходьби та ходьби з додатковим моторним завданням, що отримані в групах чоловіків різного віку - підлітків (табл. 1) та юнаків (табл. 2).

При порівнянні просторово-часових параметрів звичайної ходьби й ходьби з одночасним виконанням моторного завдання в чоловіків підліткового віку визначено, що частина просторових показників має статистично значущі відмінності. Так, довжина кроку зліва та справа, довжина подвійного кроку з обох боків, співвідношення дожини кроку до довжини ноги з обох сторін статистично значуще більше порівняно із ходьбою в довільному темпі ($p<0,001$) (табл. 1). Решта просторових показників ходьби з одночасним виконан-

Таблиця 1. Просторово-часові параметри звичайної ходьби та ходьби з додатковим моторним завданням у чоловіків підліткового віку (M±m).

Параметр ходьби	Ходьба в довільному темпі	Ходьба з моторним завданням	P=
Довжина кроку лівою ногою, см	69,20±1,24	58,46±1,64	**0,0000**
Довжина кроку правою ногою, см	68,71±1,27	58,29±1,70	**0,0000**
Довжина подвійного кроку лівою ногою, см	137,95±2,48	116,68±3,29	**0,0000**
Довжина подвійного кроку правою ногою, см	137,88±2,47	116,95±3,30	**0,0000**
Довжина кроку/Довжина ноги (для лівої ноги)	0,77±0,01	0,64±0,02	**0,0000**
Довжина кроку/Довжина ноги (для правої ноги)	0,76±0,01	0,64±0,02	**0,0000**
Кут розвороту лівої стопи, °	7,84±1,15	-6,75 ±1,10	0,9796
Кут розвороту правої стопи, °	9,47±1,06	8,65±1,01	0,9903
Ширина бази опори для лівої ноги, см	10,08±0,44	8,49±0,53	0,5477
Ширина бази опори для правої ноги, см	10,27±0,42	8,47±0,51	0,2981
Пройдена відстань, см	672,50±10,51	702,05±9,55	0,2710
Час кроку лівоюногою, с	0,54±0,01	0,54±0,01	0,9025
Час кроку правою ногою, с	0,54±0,01	0,55±0,01	0,5628
Час крокового циклу для лівої ноги, с	1,08±0,02	1,09±0,02	0,8716
Час крокового циклу для правої ноги, с	1,07±0,02	1,09±0,02	0,8307
Час проходу, с	5,34±0,19	6,89±0,36	**0,0018**
Темп ходьби, кроків/хв	112,31±3,27	110,86±1,81	0,5500
Швидкість, см/сек	129,40±3,27	108,45±4,08	**0,0014**
Час одиночної опори лівою ногою, с	0,44±0,01	0,44±0,01	0,8399
Час одиночної опори правою ногою, с	0,44±0,01	0,44±0,01	0,6102
Час подвійної опори для лівої ноги, с	0,19±0,01	0,21±0,01	0,5967
Час подвійної опори для правої ноги, с	0,19±0,01	0,21±0,01	0,6959
Час опори для лівої ноги, с	0,63±0,01	0,65±0,01	0,6979
Час опори для правої ноги, с	0,63±0,01	0,65±0,01	0,5694
Час переносу лівої ноги, с	0,44±0,01	0,44±0,01	0,6102
Час переносу правої ноги, с	0,44±0,01	0,44±0,01	0,8399

Таблиця 2. Просторово-часові параметри звичайної ходьби та ходьби з додатковим моторним завданням у чоловіків юного віку (M±m).

Параметр ходьби	Ходьба в довільному темпі	Ходьба з моторним завданням	P=
Довжина кроку лівою ногою, см	69,18±1,08	60,96±1,27	**0,0004**
Довжина кроку правою ногою, см	69,08±1,13	60,75±1,29	**0,0006**
Довжина подвійного кроку лівою ногою, см	138,52±2,19	121,97±2,53	**0,0003**
Довжина подвійного кроку правою ногою, см	138,40±2,16	121,68±2,56	**0,0005**
Довжина кроку/Довжина ноги (для лівої ноги)	0,75±0,01	0,66±0,01	**0,0001**
Довжина кроку/Довжина ноги (для правої ноги)	0,75±0,01	0,66±0,01	**0,0001**
Кут розвороту лівої стопи, °	8,21±0,75	6,78±0,78	0,9509
Кут розвороту правої стопи, °	10,47±0,81	9,47±0,92	0,9418
Ширина бази опори для лівої ноги, см	9,74±0,39	8,87±0,37	0,8954
Ширина бази опори для правої ноги, см	9,80±0,39	8,88±0,36	0,8621
Пройдена відстань, см	672,83±6,85	689,93±7,08	0,6566
Час кроку лівоюногою, с	0,56±0,01	0,56±0,01	0,6587
Час кроку правою ногою, с	0,55±0,01	0,56±0,01	0,6656
Час крокового циклу для лівої ноги, с	1,11±0,01	1,12±0,02	0,6211
Час крокового циклу для правої ноги, с	1,11±0,01	1,12±0,02	0,6867
Час проходу, с	5,55±0,20	6,62±0,26	**0,0278**
Темп ходьби, кроків/хв	109,02±1,29	108,30±1,58	0,7667
Швидкість, см/сек	126,26±2,98	110,78±3,32	**0,0470**
Час одиночної опори лівою ногою, с	0,45±0,01	0,45±0,01	0,7462
Час одиночної опори правою ногою, с	0,46±0,01	0,45±0,01	0,6141
Час подвійної опори для лівої ноги, с	0,20±0,01	0,22±0,01	0,8895
Час подвійної опори для правої ноги, с	0,21±0,01	0,22±0,01	0,8462
Час опори для лівої ноги, с	0,66±0,01	0,67±0,01	0,7026
Час опори для правої ноги, с	0,65±0,01	0,67±0,01	0,4098
Час переносу лівої ноги, с	0,46±0,01	0,45±0,01	0,6141
Час переносу правої ноги, с	0,45±0,01	0,45±0,01	0,7462

ням моторного завдання - кут розвороту стопи з обох сторін, ширина бази опори з обох сторін, пройдена відстань у порівнянні з аналогічними показниками при ходьбі в довільному темпі, статистично значуще не відрізнялись ($p>0,05$) (табл. 1).

На відміну від просторових, переважна більшість часових показників ходьби при виконанні моторного завдання у чоловіків підліткового віку в порівнянні з відповідними показниками, отриманими під час ходьби в довільному темпі статистично значущих відмінностей не мали: час кроку та крокового циклу з обох боків, час одиночної та подвійної опори з обох сторін, час опори на кожну ногу та час переносу з обох сторін ($p>0,05$). Виключення склали швидкість, яка при виконанні моторного завдання статистично значуще зменшується ($p<0,001$) та час проходу, який відповідно подовжується ($p<0,001$) (табл. 1).

При порівнянні просторово-часових параметрів звичайної ходьби й ходьби з одночасним виконанням моторного завдання в чоловіків юнацького віку встановлено, що частина просторових показників має статистично значущі відмінності. Так, довжина кроку зліва та

справа, довжина подвійного кроку з обох боків, співвідношення дожини кроку до довжини ноги з обох сторін статистично значуще більше порівняно із ходьбою в довільному темпі ($p<0,001$ у всіх випадках) (табл. 2). Решта просторових показників ходьби з одночасним виконанням моторного завдання - кут розвороту стопи з обох сторін, ширина бази опори з обох сторін, пройдена відстань у порівнянні з аналогічними показниками при ходьбі в довільному темпі, статистично значуще не відрізнялись ($p>0,05$) (табл. 2).

На відміну від просторових, переважна більшість часових показників ходьби при виконанні моторного завдання у чоловіків юнацького віку в порівнянні з відповідними показниками, отриманими під час ходьби в довільному темпі статистично значущих відмінностей не мали: час кроку та крокового циклу з обох боків, час одиночної та подвійної опори з обох сторін, час опори на кожну ногу та час переносу з обох сторін ($p>0,05$). Виключення склали швидкість, яка при виконанні моторного завдання статистично значуще зменшується ($p<0,001$) та час проходу, який відповідно подовжується ($p<0,001$) (табл. 2).

Напрямок змін просторово-часових параметрів ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання в нашому дослідженні в більшості випадків співпадав з тими, що наведені у літературних джерелах [Йолтухівський, Богомаз, 2011].

При ходьбі з додатковим моторним завданням швидкість руху зменшувалась з 129,40±3,27 см/с (підлітки); 126,26±2,98 см/с (юнаки) при звичайній ходьбі до 108,45±4,08 см/с; 110,78±3,32 см/с відповідно. Такий же ефект додаткового завдання на швидкість ходьби спостерігався й у інших дослідженнях [Lajoie et al., 1996; Beauchet et al., 2005, Yogev et al., 2005, Dubost, 2006 et al., Hausdorff et al., 2008].

Підкреслює такі значущі ефекти додаткового моторного навантаження на просторово-часові параметри ходьби, а значить і на значну реорганізацію механізмів її регуляції, показник загальної якості ("нормальності") ходьби, який знижується з 96,42±4,04% у чоловіків підліткового віку і 96,69±4,94 у чоловіків юнацького віку при звичайній ходьбі до критичних значень 93,12±4,67 та 92,82±3,15 відповідно при додатковому моторному завданні (табл. 3).

Існує думка, що зниження швидкості ходьби у відповідь на одночасне виконання додаткового завдання є звичайним явищем, оскільки, ймовірно, є захисною реакцією [Lajoie et al., 1996, Hausdorff et al., 2008]. З іншого боку, у літературі є дані, що повільна швидкість ходьби, яка часто супроводжується збільшенням варіабельності часу крокового циклу, пов'язана з нестабільністю ходьби [Dubost et al., 2006]. Тому, у нашому випадку, за умов одночасного з ходьбою моторного завдання, зниження швидкості руху може свідчити, що ходьба стає більш нестабільною по відношенню до звичайної. Нестабільність може

Таблиця 3. Показники "нормальності" ходьби (FAP) % звичайної ходьби та ходьби з додатковим моторним завданням у чоловіків підліткового та юнацького віку (M±m).

Групи чоловіків	Показник "нормальності" ходьби при звичайній ходьбі (FAP), %	Показник "нормальності" ходьби при ходьбі з моторним завданням (FAP), %
Чоловіки підліткового віку	96,42±4,04	93,12±4,67
Чоловіки юнацького віку	96,69±4,94	92,82±3,15

бути пов'язана з якісними змінами в контролі ходьби, що стає менш ефективним при зниженні швидкості.

Незмінність часових параметрів при ходьбі з одночасним додатковим моторним завданням в усіх досліджених вікових групах свідчить про важливість функціональної бази опори в підтриманні пози й рівноваги під час ходьби, а також про більш жорсткі механізми регуляції цих параметрів.

Отже, можна використати декілька теорій, що пояснюють інтерференцію ходьби і виконання додаткового завдання у нашому дослідженні [Yogev et al., 2005, Posner et al., 2006].

Оскільки дані нашої роботи демонструють суттєве зниження якості виконання ходьби (інтегральний показник загальної якості ("нормальності") ходьби знизився в обох вікових групах чоловіків (табл. 3.)) пояснення нашим результатам можна шукати в теорії розподілу ресурсів, згідно якої, якщо обидва завдання, що виконуються одночасно, потребують використання ресурсів, які перевищують ресурс загальної здатності, то виконання одного завдання, або, навіть, обох буде погіршуватись, не дивлячись на специфічну природу завдань, або у модифікованій версії теорії розподілу ресурсів, що стверджує, якщо увага має властивість бути розщепленою (розподіленою), то при її розосередженні, виконання двох завдань, потребуючих уваги, можуть погіршуватись, навіть, якщо ємкість ресурсу ще не перевищена [Posner et al., 2006].

Викликає інтерес і думка, згідно якої додаткова моторна робота може бути причиною, що впливає на позний контроль у здорових дорослих людей [Dault et al., 2003]. Оскільки таке завдання потребує координації між процесами підтримки пози й рівноваги, що таке додаткове завдання доцільно розглядати як складне моторне завдання. Тоді пояснення змін просторово-часової організації ходьби у відповідь на виконання запропонованого нами моторного завдання узгоджується з теорією "горла пляшки", згідно якої 2 схожих за своєю природою (наприклад, 2 моторних) завдання використовують загальний нервовий ресурс, створюючи "горло пляшки" в інформаційній обробці, що і знижує показники виконання завдань. Хоча результати робіт по вивченню впливу додаткових завдань на процес ходьби показують, що останні змінюють ходьбу, навіть коли додаткове завдання не має моторного компоненту [Dubost et al., 2006].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Напрямок перебудови просторово-часової організації циклу ходьби з одночасним виконанням додаткового моторного завдання у чоловіків підліткового та юного та віку був однаковий. Статистично вірогідно зменшується довжина кроку та подвійного кроку з обох сторін, співвідношення дожини кроку до довжини кінцівки з обох сторін.

2. Стабільними виявились просторові параметри ходьби, що пов'язано з механізмами контролю рівноваги.

3. Продемонстровано, що контроль ходьби потребує значних витрат уваги, а тому не є автоматичним у класичному розумінні.

Перспективи подальших розробок полягають у більш детальному вивченні впливу виконання додаткових когнітивних завдань під час ходьби на нейрофізіологічний апарат управління ходьбою.

Список літератури

Йолтухівський М.В. Вплив додаткового моторного і когнітивного завдань на ходьбу людини /М.В.Йолтухівський, О.В.Богомаз //Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.- 2011.- Т.7, №1-2.- С.10-14.

Мороз В.М. Просторово-часові параметри ходьби у чоловіків підліткового та юного віку /В.М.Мороз, М.В.Йолтухівський, І.В.Тищенко [и др.] // Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2015.- Т.19, №1.- С.6-11.

Пат. 53645 Україна, МПК A61B 10/00. Пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук /Мороз В.М., Йолтухівський М. В., Богомаз О.В., Величко Т.О., Московко Г.С.; заявн. та патентовл. Вінницький нац. мед. унів. ім.М.І.Пирогова.- №u201005051; заявл. 26.04.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19.

Analyzing and shaping human attentional networks /M.I.Posner, B.E.Sheese, Y.Odludas [et al.] //Neural. Netw.- 2006.- Vol.19, №9.- P.1422-1429.

Does articulation contribute to modifications of postural control during dual-task paradigms? /M.C.Dault, L.Yardley, J.S.Frank [et al.] //Brain Res. Cogn. Brain. Res.- 2003.- Vol.16, №3.- P.434-440.

Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? / G.Yogev, N.Giladi, C.Peretz [et al.] // Eur. J. Neurosci.- 2005.- Vol.22, №5.- P.1248-1256.

Dual-Task Decrements in Gait: Contributing Factors Among Healthy Older Adults /J. M.Hausdorff, A.Schweiger, T.Hermann [et al.] //J. of Gerontology.- 2008.- Vol.63A, №12.- P.1335-1343.

Jankovic J. Parkinson's disease and movement disorders /J.Jankovic, E.Tolosa.- 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.- P.644.

Relationships between dual-task related changes in stride velocity and stride time variability in healthy older adults / V.Dubost, R.W.Kressig, R.Gonthier [et al.] //Hum. Mov. Sci.- 2006.- Vol.25, №3.- P.372-382.

Stride-to-stride variability while backward counting among healthy young adults [Електр. ресурс] /O.Beauchet, V.Dubost, F.R.Herrmann [et al.] //J. of NeuroEngineering and Rehabilit.- 2005.- №2.- P.26. - Режим доступу до журн.: http://www.jneuroengrehab.com/content/2/1/26.

Upright standing and gait: are there changes in attentional requirements related to normal aging? /Y.Lajoie, N.Teasdale, C.Bard [et al.] //Exp. Aging Res.- 1996.- Vol.22, №2.- P.185-198.

Woollacott M. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research /M. Woollacott, A.Shumway-Cook //Gait & Posture.- 2002.- Vol.16, №1.- P.1-14.

Yogev G. The Role of Executive Function and Attention in Gait /G.Yogev, J.M.Hausdorff, N.Giladi //Mov. Disord.- 2008.- Vol.23, №3.- P.329-472.

Тищенко И.В.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ХОДЬБЫ С ОДНОВРЕМЕННЫМ ВЫПОЛНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО МОТОРНОГО ЗАДАНИЯ У МУЖЧИН ПОДРОСТКОВОГО И ЮНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. *Целью исследования было установить пространственные и временные параметры ходьбы с одновременным выполнением дополнительного моторного задания у мужчин подросткового и юного возраста, проанализировать направление изменений паттерна ходьбы в сравнении с обычной ходьбой. Исследование проводили с помощью автоматизированной системы GAITRite®. Показано одинаковое направление перестройки временной организации цикла ходьбы с одновременным выполнением дополнительного моторного задания у мужчин подросткового и юного возраста. Определено, что при дополнительном моторном задании временные параметры ходьбы являются более стабильными, чем пространственные.*

Ключевые слова: *пространственно-временные параметры ходьбы, ходьба с одновременным моторным заданием, разные возрастные группы.*

Tyschenko Y.V.

ORGANIZATION OF SPATIO-TEMPORAL PARAMETERS OF GAIT WHILE PERFORMING AN MOTOR COGNITIVE TASK IN ADOLESCENT, AND YOUTH AGE MEN

Summary. *The purpose of the research was to determination of the spatial and temporal parameters of gait while performing an additional motor task in adolescent and youth age men, analyze the direction of change of the pattern gait in comparison with usual gait. The study was performed using automatized system GAITRite®. Displaying the same direction adjustment temporal organization of the gait cycle with simultaneous performance of additional cognitive task in adolescent and youth men was determined that the spatial parameters of gait are more stable than the temporal.*

Key words: *gait spatio-temporal parameters, gait with simultaneous motor task, various age groups.*

Рецензент - д.мед.н., профессор Власенко О.В.

Стаття надійшла до друку 12.05.2015 р.

Тищенко Ігор Віталійович - аспірант кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 067 306-61-88; igotis@ukr.net

© Гур'єв С.О. , Танасієнко О.М., Філь А.Ю., Лемішко Б.Б.

УДК: 616-689:45-789(22)

Гур'єв С.О.[1], Танасієнко О.М.[1], Філь А.Ю.[2], Лемішко Б.Б.[2]

[1]Український НПЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (вул. Братиславська, 3, м.Київ, 01019, Україна); [2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м.Львів, 06050, Україна)

АНАЛІЗ ТАНАТОГЕНЕЗУ ПОЛІТРАВМИ В СТРУКТУРІ ПОМЕРЛИХ ВНАСЛІДОК ПОЄДНАНИХ ПОШКОДЖЕНЬ

Резюме. *Із обласних судово-медичних бюро проаналізовані 4700 актів судово-медичного дослідження актів смерті за період з 2008 по 2012 роки. Згідно проведеної судово-медичної експертизи всіх летальних випадків, смерть внаслідок закритих та відкритих (поранень) пошкоджень становила 799 випадків (17%), при цьому у 582 (72,8%) випадків причиною смерті були закриті пошкодження, а у 217 (27,2%) відкриті (різні види поранення в тому числі і вогнепальні). В загальному підсумку перше місце за частотою летальних випадків за статевою ознакою займали особи чоловічої статі 78%, а жінки 22%. За віком серед чоловіків різних вікових груп перше місце займали померлі 40 - 50 віку становили 29,5% від загальної вибірки, друге місце займала група 50 - 60 річного віку склали близько 21,8%. Серед 799 випадків смертей постраждалих у 90,8% поєднані пошкодження. На основі проведеного аналізу аутопсійного матеріалу найчастішими механогенезом травми були ДТП і кататравма.*

Ключові слова: *танатогенез, політравма, поєднані ушкодження.*

Вступ

Високий рівень смертності внаслідок травми на сьогодні є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в усьому світі [Соколов, 2009; Pape, 2010].

Травма - не тільки медична, а й серйозна соціально-економічна проблема, оскільки є однією з основних причин смертності після серцево-судинної патології та злоякісних новоутворень. При цьому у 90% випадків це найбільш працездатні особи віком від 15 до 45 років [Гур'єв та ін., 2012]. У структурі смертності від травматизму в світі дорожній травматизм посідає перше місце і за даними літератури становить 23% [Гайко, Дейко, 2014]. Протягом останніх десятиліть в Україні залишається надзвичайно гострою проблема тяжких механічних ушкоджень, що виникають під час дорожньо-транспортних пригод, падінь з висоти, насильницьких дій та ін [Шапринський, Продан, 2011; Зуев и др., 2010].

Поєднана травма є причиною летальності на догоспітальному етапі медичної допомоги в 45-55% [Butcher et al., 2013; Carlino, 2013] У структурі загальної смертності населення травматизм займає третє місце, поступаючись тільки серцево-судинній та онкологічній патології. Тому вивчення нами структури динаміки травми, а також причини летальності, за даними автопсій бюро судово-медичної експертизи, дозволило ефективніше використовувати сили, засоби, розробити алгоритм діагностичних і лікувальних дій у клініці для надання екстреної медичної допомоги постраждалим із травматичними ушкодженнями.

Мета дослідження: вивчити ретроспективний аналіз танатогенезу політравми у структурі померлих внаслідок поєднаних пошкоджень.

Матеріали та методи

За 2008 по 2012 роки проведений ретроспективний аналіз 4700 актів судово-медичного дослідження "Актів смерті" Львівського обласного судово-медичного бюро. Згідно 4700 актів судово-медичної експертизи, смерть внаслідок закритих та відкритих (поранень) пошкоджень становила 799 випадків, що становило 17% масиву дослідження. В структурі померлих переважали чоловіки (573 осіб), що становило 71,71% від загального масиву постраждалих, котрі померли від закритих та відкритих ушкоджень. Жінок у масиві дослідження було 226, що становило 28,29%. Вік загиблих коливався від 20 до 80 років.

Результати. Обговорення

У 582(72,8%) випадків причиною смерті були закриті пошкодження, а у 217(27,2%) відкриті (різні види поранення в тому числі і вогнепальні). Найбільшу кількість померлих яким проводили судово-медичну експертизу становили особи які загинули від різноманітних захворювань, за межами лікувальних установ, 2820 випадків - інфаркти, інсульти, хірургічна патологія, що складає 60% від усіх результатів розтинів судово-медичне дослідження з 2008 по 2012 рік. Внаслідок отруєння, в тому числі чадним газом, загинуло 10%. Внаслідок асфіксії чужорідними предметами та через повішення загинуло 9%, від переохолодження 3%, від опіків 1%. У загальній структурі травматичних пошкоджень, спричиненою дією тупих предметів, на першому місці була черепно-мозкова травма 727 випадків (90,1%), при цьому ізольована лише у 67 (9,2%) постраждалих, а у 660 (90,8%) поєднана. Згідно аналізу 4700

Таблиця 1. Розподіл померлих за травмогенезом поєднаної травми у масиві дослідження.

Стать	Вид травми				
	ДТП	Ката травма	Травма тупими предметами	Рейкова травма	Всього
Чоловіки	47%	19%	7%	3%	76%
Жінки	18%	3%	2%	1%	24%
Разом	65%	22%	9%	4%	100%

Таблиця 2. Відсоткове співвідношення локалізацій поєднаних пошкоджень в різних анатомічних ділянках загиблих внаслідок політравми.

Локалізація	Кількість
Таз	20%
Хребет - Шийний відділ - Грудний відділ	 5% 20%
Грудина	19%
Ключиця	31%
Печінка	52%
Селезінка	15%
Кінцівки - Верхні - Нижні	 36% 62%
ЧМТ - Відкрита - Закрита	 18,5% 81,5%
Серце	8%
Аорта	8%
Нирки	5%

судово-медичних актів дослідження трупів, нараховувалось біля 1000 померлих на 1 рік.

Із загального масиву померлих у 17% причиною смерті були важкі травматичні пошкодження, з котрих закриті складали 2/3. На рисунку 1 представлено структуру причин смерті в структурі померлих за 2008-2012 роки.

В структурі закритої травми, спричиненої дією тупих предметів зі смертельним наслідком завжди була важка поєднана травма тіла яка у 90,1% випадків поєднувалась з черепно-мозковою травмою. Тяжка політравма найчастіше спостерігається при дорожньо-транспортних пригодах (ДТП) - 65%. Серед загиблих внаслідок травм отриманих при ДТП найбільшу кількість становили пішоходи і пасажири 34% осіб, а водії 11% особи. На другому місці по частоті померлих знаходиться падіння з висоти - 22%, при травмі тупими предметами - 9,5% та рейковій травмі - 4%. При всіх видах травм алкогольне сп`яніння виявлено в більшої половини загиблих - 59%, з яких 1/3 жінки. Не виявлено алкоголю в крові у 41%.

У потерпілих з тяжкою поєднаною травмою виявили наступні супутні пошкодження. У структурі померлих з важкою поєднаною травмою найчастіше поєднання було з черепно-мозковою травмою 100%, при цьому закрита ЧМТ виявлена у 81,5%, а відкрита ЧМТ - у 18,5% загиблих. Пошкодження печінки спостерігали у 52% постраждалих, переломи сегментів кінцівок виявлено у 49% потерпілих, з них у 30% - нижніх кінцівок і 19% - верхніх, при цьому пошкодження нижніх кінцівок з переломами 2-х і 3-х сегментів мало місце у 7%. Розподіл масиву дослідження за травмогенезом поєднаної травми представлено у таблиці 1.

Переломи грудини констатовано у 19%, а переломи хребта - у 25%, з них переломи грудних хребців - 20% і 5% - шийних. Переломи кісток таза виявлено у 20% загиблих, переломи ключиці - у 31% випадків.

З поміж внутрішніх органів пошкодження печінки займало перше місце 52%, кінцівок 98%. У всіх випадках мала місце черепно - мозкова травма. Пошкодження селезінки - 15% випадків, у 8% - пошкодження серця, пошкодження аорти - у 8% постраждалих і у 5% з померлих - пошкодження нирок.

Із загального масиву загиблих від важкої поєднаної травми, пошкодження 2 - ох анатомічних ділянок нами виявлено у 62% осіб, пошкодження 3 - ох ділянок у 24% загиблих, у 10% осіб було виявлено при судово - медичних розтинах пошкодження 4 - ох ділянок тіла, а у 4% виявили пошкодження 5 анатомічних ділянок тіла. У таблиці 2 показана структура локалізацій поєднаних пошкоджень у постраждалих загиблих від політравми.

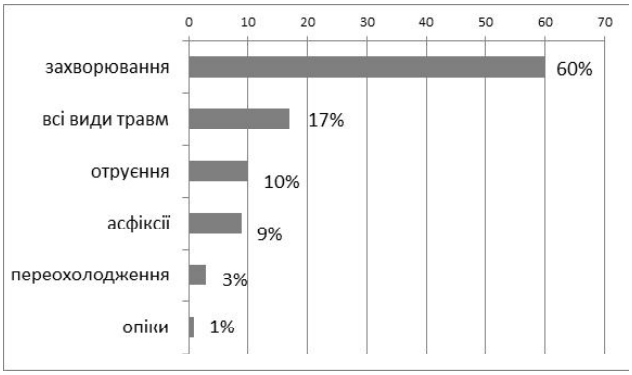


Рис. 1. Причини смерті за даними судово - медичного дослідження.

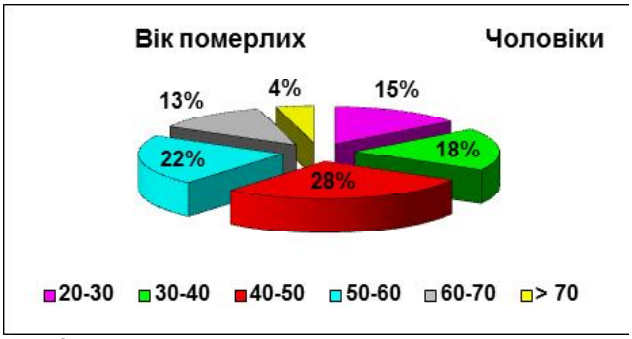


Рис. 2. Аутопсійні спостереження: відсотковий розподіл летальних випадків серед чоловіків різних вікових груп. (послідовність).

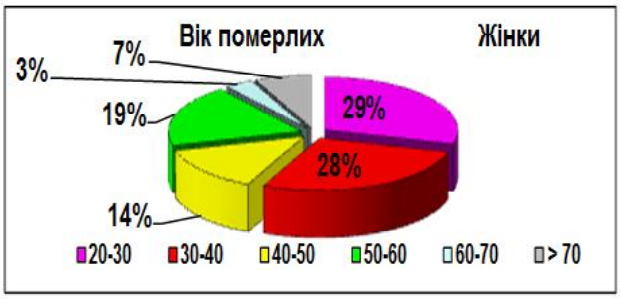


Рис. 3. Відсотковий розподіл летальних випадків серед жінок різних вікових груп (аутопсійні спостереження).

У субвибірках за віком померлих понад половину всіх спостережень становили пацієнти середнього віку. Пікова частота спостережень танатогенезу за даними математичного прогнозування серед чоловіків припадало на 40-50-річну вікову групу. Серед померлих з важкою закритою поєднаною травмою переважали чоловіки 78%, а жінки 22%. Поміж вікових груп домінувала серед чоловіків група віком 40 - 50 років, що

становило 29,5%, а серед жінок в діапазон 20 - 30 років 27,2%, та 30 - 40 років 29,5%. Серед померлих з важкою закритою поєднаною травмою переважали чоловіки 78%, а жінки 22%. Поміж вікових груп домінувала серед чоловіків група віком 40 - 50 років, що становило 29,5%, а серед жінок в діапазон 20 - 30 років 27,2%, та 30 - 40 років 29,5%.

Таким чином, у загальному підсумку перше місце за частотою летальних випадків за статевою ознакою займали особи чоловічої статі 78%, а жінки 44 22%. За віком серед чоловіків різних вікових груп перше місце займали померлі 40 - 50 віку становили 29,5% від загальної вибірки, друге місце займала група 50-60-річного віку склали близько 21,8%.

За даними попереднього дослідження можна зробити висновок, що в порівнянні між субвибірками померлими чоловіків та жінок переважали чоловіки старшого віку, жінки - молодого. Причиною досить високий відсоток летальних випадків серед жінок, які загинули від важкої поєднаної травми.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Відсоток летальності внаслідок важких травматичних пошкоджень сягає 17% від загального масиву померлих, причому закриті пошкодження значно переважають.

2. На основі проведеного аналізу аутопсійного матеріалу найчастішими механогенезом травми були ДТП і кататравма. Перше місце за частотою летальних випадків за статевою ознакою займали особи чоловічої статі 78%.

3. Особи чоловічої статі, які загинули внаслідок травматичних пошкоджень, отриманих в результаті ДТП, кататравми, під дією тупих предметів та при падінні з висоти домінували особи середнього віку. На відміну від осіб чоловічої статі, жінки, які загинули внаслідок вище описаного травмогенезу, були значно молодшого віку.

У подальшому планується дослідити причини смерті у ВІЛ-інфікованих постраждалих з полісистемними та поліорганними пошкодженнями.

Список літератури

Гайко Г.В. Аналіз причин і факторів, що зумовлюють смертність постраждалих із травмами опорно-рухового апарату, отриманими під час ДТП /Г.В.Гайко, Р.В.Деркач.- К.: Наука і практика, 2014.- С.82-86.

Гур'єв С.О. Клініко-епідеміологічна характеристика постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми внаслідок ДТП /С.О.Гур'єв, П.В.Танасієнко, С.П.Сацик //Медицина сьогодні і завтра.- 2012.- №1.- С.54.

Зуев С.Г. Нозологическая структура летальности при сочетанной травме / С.Г. Зуев, А.Г.Кузьмин, В.И. Игнатюк //Сб. тез. IX съезда травматологов-ортопедов Минздравсоцразвития РФ, ЦИТО, СарНИИТО; под ред. С.П.Миронова, И.А.Норкина.- Саратов, 2010.- Т.1.- С.36-37.

Соколов В.А. Дорожно-транспортныe травми: руководств для арачей / Соколов В.А.- М., 2009.- 176с.

Шапринський В.О. Аналіз причин летальності при травматичних ушкодженнях печінки за даними автопсій бюро судово-медичної експертизи /В.О.-Шапринський, С.М.Продан //Шпитальна хірургія.- 2011.- С.67-69.

The definition of polytrauma: variable interrater versus intrarater - a prospective international study among trauma surgeons. /N.E.Butcher, N.Enninghost, K.Sisak [et al.] //J. Trauma Acute Care Surg.- 2013.- Vol.74 (3).- P.884-889.

Carlino W. Demage control resuscitation from major haemorrhage in polytrauma / W.Carlino //Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.- 2013.- Vol.31.- P.1012-1019.

Pape H.-C. Damage control management in the polytrauma patient /H.-C.Pape.- N.Y.: Springer, 2010.- 463p.

Гурьев С.Е., Танасиенко О.Н., Филь А.Ю., Лемишко Б.Б.

АНАЛИЗ ТАНАТОГЕНЕЗА ПОЛИТРАВМЫ В СТРУКТУРЕ УМЕРШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Резюме. *Из областных судебно-медицинских бюро проанализированы 4700 актов судебно-медицинского исследования актов смерти за период с 2008 по 2012 годы. Согласно проведенной судебно-медицинской экспертизе всех летальных случаев смерть в результате закрытых и открытых (ранений) повреждений составила 799 случаев (17%), при этом в 582 (72,8%) случаев причиной смерти были закрыты повреждения, а в 217 (27,2%) открыты (различные виды ранения, в том числе и огнестрельные). В общем итоге первое место по частоте летальных исходов по половому признаку занимали лица мужского пола 78%, а женщины 22%. По возрасту среди мужчин разных возрастных групп первое место занимали умершие 40-50 лет составляли 29,5% от общей выборки, второе место занимала группа 50-60-летнего возраста составили около 21,8%. Среди 799 случаев смертей пострадавших в 90,8% сочетанные повреждения. На основе проведенного анализа аутопсийного материала частыми механогенез травмы были ДТП и кататравма.*

Ключевые слова: *танатогенез, политравма, сочетанные повреждения.*

Guriev S.O., Tanasiyenko O.M., Fil A.Yu., Lemishko B.B.

ANALYSIS OF THANATOGENESIS OF POLYTRAUMA WITHIN THE COMBINED DIED AS A RESULT OF DAMAGES

Summary. *From the regional forensic bureau analyzed 4,700 acts forensic investigation acts of death for the period from 2008 to 2012. According to the forensic medical examination of all fatal deaths arising from indoor and outdoor (injury) damage was 799 cases (17%), at the same time in 582 (72.8%) of deaths were closed injuries, and 217 (27, 2%) open (different types of wounds including gunshot). In total first place in frequency of deaths by gender occupied males 78% and females 22%. By age among men of different age groups occupied the first place dead 40 - 50 years old accounted for 29.5% of the total sample, the second place was occupied by a group of 50 - 60 years of age accounted for about 21.8%. Among the 799 deaths affected 90.8% associated injuries. On the basis of the analysis of autopsy frequent causes of injuries were road accident and drop.*

Key words: *thanatogenesis, polytrauma, associated injuries.*

Рецензент: д.мед.н., доцент Іскра Н.І.

Стаття надійшла до редакції: 27.05.2015 р.

Гур'єв Сергій Омелянович - д.мед.н., професор, лауреат державної премії в галузі науки і техники, заступник директора з наукової роботи Українського НПЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України; +38 044 518-57-08
Танасієнко Ольга Миколаївна - здобувач Українського НПЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України; +38 044 518-57-08
Філь Адріан Юрійович - доцент кафедри ортопедії та травматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 098 447-07-77
Лемішко Богдан Борисович - ортопед-травматолог Львівської міської клінічної лікарні №8; +38 063 267-80-42

© Денесюк О.В.
УДК: 616.12-009.72:616.124-008.96
Денесюк О.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНІВ СИСТОЛІЧНОЇ ТА СТУПЕНІВ ДІАСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Резюме. *Проведено обстеження 143 хворих на нестабільну стенокардію на основі якого виявлено систолічну серцеву недостатність I ступеня (початкова) у 35,0 %, II ступеню (помірна) - у 18,9%, III ступеню (значна) - у 1,4 %, була відсутня - у 44,7 % обстежених хворих. При вивчені діастолічної серцевої недостатності визначались 3 типи: сповільненої релаксації - у 54, 6%, псевдонормальний - у 23,5%, рестриктивний - у 13,6%, нормальний - у 8,3% пацієнтів. Визначені нами ступені систолічної та типи діастолічної серцевої недостатності лівого шлуночка у хворих з нестабільною стенокардією доцільно застосовувати для контролю за ефективністю лікування і корекції виявлених змін показників кардіогемодинаміки.*
Ключові слова: *гострий коронарний синдром, систолічна та діастолічна серцева недостатність.*

Вступ

Актуальною проблемою сучасної кардіології є вивчення систолічної та діастолічної серцевої недостатності (СН) лівого шлуночка (ЛШ). Відомо, що СН ЛШ може бути як систолічною, так і діастолічною. Цим питанням присвячено багато публікацій [Денисова и др., 2008; Денесюк та ін., 2007; Доценко та ін., 2011; Денесюк та ін., 2013].

В останній час особлива увага надається вивченню систолічної СН ЛШ зі збереженою фракцією викиду (ФВ).

Для діагностики систолічної та діастолічної СН ЛШ використовують ЕхоКГ. Основним критерієм діагностики систолічної СН є величина фракції викиду ЛШ, яка за даними європейських та українських рекомендацій складає 45% і менше та характеризує скоротливу здатність серця. Проте, досі не запропоновані чіткі критерії діагностики ступенів систолічної СН ЛШ, які дали б змогу більш об'єктивно оцінити тяжкість декомпенсації серця [Сайдова, 2012; Тодуров и др., 2012; Bardiery et al., 2011; Devereux et al., 1986].

Поряд із цим, за допомогою ЕхоКГ визначають діастолічну СН ЛШ. Виділяють такі типи діастолічної СН: I (сповільненої релаксації), II (псевдонормальний) і III (рестриктивний) [Радченко та ін., 2007].

Однак, вказані типи діастлолічної СН ЛШ при гострому коронарному синдромі (ГКС) вивчені недостатньо.

Мета: запропонувати критерії діагностики ступенів систолічної та з'ясувати типи діастлолічної дисфункції ЛШ при ГКС.

Матеріали та методи

Нами обстежено 143 хворих з нестабільною стенокардією (НС) у віці в середньому 56,3 роки, з яких інфаркт міокарду в анамнезі перенесли 86 (60,1%) хворих, два і більше інфаркти міокарда - в 22 (15,4%) хворих. Хронічна аневризма серця визначалась у 16 (11,2%), блокада лівої ніжки пучка Гіса - у 6 (4,2%), шлуночкові екстрасистолія 2-5 градацій за класифікацією Лауна - в 7 (4,9%), СН за класифікацією NYHA I-II функціональних класів - в 22 (15,4%), III функціонального класу - в 121 (84,6%) хворих.

В обстеження не включили хворих з серцевою недостатністю IV ФК, ідіопатичними кардіоміопатіями, міокардитами, постійною формою фібриляції передсердь, новоутвореннями, тяжкими захворюваннями нирок і печінки.

Обстеженим хворим проводили загальноклінічні обстеження, ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях, ЕхоКГ в М і В-режимах та ліпідний спектр крові.

Результати. Обговорення

Нами запропоновано критерії 3 ступенів систолічної СН ЛШ [патент на корисну модель №86393, затверджений 25.12.2013, Бюл. № 24] (табл. 1).

Отже, при ССЗ виділяють такі 3 ступені систолічної СН: I (початковий), II (помірний) та III (значний).

В результаті проведеного дослідження отримані такі результати діагностики ступенів систолічної СН ЛШ при нестабільній стенокардії, наведені в табл. 2.

Таким чином, I (початковий) ступінь систолічної СН при НС визначався в 35,0%, II (помірний) - в 18,9 %, III (значний) - в 1,4 %. Поряд із цим відсутня систолічна СН ЛШ при НС спостерігалась часто і визначалась у 44,7% хворих.

Для визначення діастлолічної СН ЛШ ми використовували загальновідомі типи діастолічного трансмітраль-

Таблиця 1. Критерії діагностики ступенів систолічної СН лівого шлуночка при серцево-судинних захворюваннях.

Ступені систолічної СН	Величина ФВ, %
Відсутня систолічна СН	45,1 і більше
I (початковий)	45,0 - 40,1
II (помірний)	40,0 - 30,1
III (значний)	30,0 і менше

Таблиця 2. Результати діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при нестабільній стенокардії.

Ступені систолічної серцевої недостатності	Обстежені хворі	
	n	%
Відсутня систолічна СН	64	44,7
I (початковий)	50	35,0
II (помірний)	27	18,9
III (значний)	2	1,4
Всього	143	100,0

Таблиця 3. Типи діастолічного трансмітрального кровоплину за даними літератури.

Показники	Типи діастолічного трансмітрального кровоплину			
	Нормальні показники за даними літератури	сповільненої релаксації	псевдо-нормальний	рестриктивний
E/A	1,07 - 2,00	<1	1,07 - 2,00	>2
ДТ, мс	200	>220	<150	<150
IVRT, мс	70 - 90	>100	<100	<60

Примітки: ДТ - час сповільнення раннього діастолічного наповнення; E/A - відношення прискорення швидкості раннього діастолічного наповнення (E) до зменшення швидкості кровоплину під час систоли передсердь (A); IVRT - фаза ізоволюмічного розслаблення.

Таблиця 4. Типи діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з нестабільною стенокардією.

Тип діастолічної дисфункції	n	%
Сповільненої релаксації	72	54,6
Псевдонормальний	31	23,5
Рестриктивний	18	13,6
Нормальний	11	8,3
Всього	132	100,0

ного кровоплину ЛШ (табл. 3).

Характеристика 3 типів діастлолічної дисфункції ЛШ:

1. *Тип порушення розслаблення* (сповільненої релаксації) спостерігається при ішемії міокарда, ІХС, кардіосклерозі будь-якого ґенезу, гіпертрофії міокарда. При ньому відбувається зниження піку Е і збільшення висоти піку А, зменшення Е/А до 1,0 і нижче. Одночасно відбувається збільшення IVRT більше 90-100 мс і часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (ДТ) більше 220 мс.

2. *Псевдонормальний тип* характеризується підвищенням тиску в лівому передсерді, збільшенням передсердно-шлуночкового градієнту під час ранньої фази швидкого наповнення. Цей тип супроводжується прискоренням швидкості раннього діастолічного наповнення (Е) при одночасному зменшенні швидкості кровоплину під час систоли передсердь (А). В результаті цього Е/А збільшується до 1,6 - 1,8 і більше зі зменшенням фази ізоволюмічного розслаблення (IVRT) менше 80 мс і часу сповільнення раннього діастолічного наповнення менше 150 мс.

3. Р*естриктивний тип*, як правило, спостерігається при застійній серцевій недостатності і свідчить про підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. Нерідко ознаки рестриктивної діастлолічної дисфункції ЛШ передують порушенню систолічної функції. Доведено, рестриктивний тип являється прогностично більш неблагоприємним.

Разом із тим, оцінку діастолічної функції ЛШ можна проводити тільки при частоті серцевих скорочень < 90 за 1 хв., а також при відсутності у пацієнтів мітрального стенозу, аортальної та мітральної недостатності.

Характеристика функціонального стану діастолічної функції ЛШ у обстежених хворих наведена в табл. 4.

Як видно з наведених даних, у хворих з НС визначались такі типи діастолічної дисфункції ЛШ: сповільненої релаксації в 7 (54,6%), псевдонормальний - в 31 (23,5%), рестриктивний - в 18 (13,6%), нормальний - в 11 (8,3%). Отримані дані співпадають з результатами інших досліджень.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Критеріями діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при серцево-судинних захворюваннях являються такі зміни величини фракції викиду: I (початковий) ступінь - фракція викиду складає 45,0 - 40,1%, II (помірний) - 40,0 - 30,1%, III (значний) - 30,0% і менше, відсутня декомпенсація серця - 45,1% і більше.

2. При нестабільній стенокардії початковий ступінь систолічної серцевої недостатності визначається в 35,0%, помірний - в 18,9%, значний - в 1,4%, відсутня систолічна серцева недостатність - у 44,7% хворих.

Визначені ступені систолічної та типи діастолічної серцевої недостатності доцільно застосовувати в перспективі у хворих з гострим коронарним синдромом для контролю за ефективністю лікування і корекції виявлених змін показників кардіодинаміки.

Список літератури

Гіпертрофія лівого шлуночка і атеросклероз /Н.Я.Доценко, Я.Н.Доценко, Л.В.Герасименко [та ін.] //Артеиальная гипертензия.- 2011.- №1(15).- С.21-25.

Денесюк В.І. Особливості внутрішньо серцевої гемодинаміки в пізній післяінфарктний період у поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості і корекції під впливом 24-місячної терапії /В.І.Денесюк, С.В.Валуєва //Кровообіг та гемос-

таз.- 2007.- №3.- С.48-52.
Денисова Е.А. Структуно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией /Е.А.Денисова, Л.Л.Кириченко, П.В.Стручков //Терап. архив.- 2008.- №9.- С.84-86.
Діастолічна функція та гіпертрофія лівого шлуночка у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією /Г.Д.Радченко, С.В.Поташов, С.М.Кушнір [та ін.] //Укр. кардіол. журнал.- 2007.- №3.- С.51-57.
Оценка жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка /Б.М.Тодуров, О.Й.Жаринов, Н.П. Строганова [и др.] //Укр. кардіол. журнал.- 2012.- №1.- С.64-72.
Патент на корисну модель №86393. Спосіб діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при серцево-судинних захворюваннях /О.В.Денесюк, В.І.Денесюк, В.І.Шмалій.- Пул. відомостей про видачу патенту 25.12.2013. Бюл. №24.
Сайдова М.А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально-диагностические аспекты /М.А.Сайдова // Тер. архив.- 2012.- №34.- С.5-11.
Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings /R.B.Devereux, D.R.Alonso, E.M.Lutas [et al.] //Am. J. Cardiol.- 1986.- №57.- P.450-548.
Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the Recommendation of the American Society of Echocardiography / A.Bardiery, F.Bursi, F.Mantovani [et al.] //Eur. J. Echocardiogr.- 2011.- №5.- P.2-9.

Денесюк О.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И СТЕПЕНИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Резюме. *Проведено обследование 143 больных нестабильной стенокардией на основе которого выявлены систолическая сердечная недостаточность I степени (начальная) определялась в 35,0 %, II степени (умеренная) - у 18,9%, III степени (значительная) - у 1,4 %, отсутствовала - у 44,7 % обследованных больных. При изучении диастолической сердечной недостаточности определялись 3 типа: замедленной релаксации - у 54, 6%, псевдонормальний - у 23,5%, рестриктивный - у 13,6%, нормальный - у 8,3% пациентов. Определенные нами степени систолической и типы диастолической сердечной недостаточности левого желудочка у больных с нестабильной стенокардией целесообразно применять для контроля за эффективностью лечения и коррекции выявленных изменений показателей кардиогемодинамики.*

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, систолическая и диастолическая сердечная недостаточность.*

Denesiuk O.V.

DETERMINING LEVELS OF SYSTOLIC AND LEVELS OF DIASTOLIC HEART FAILURE OF THE LEFT VENTRICLE AT ACUTE CORONARY SYNDROME

Summary. *A survey of 143 patients with unstable angina on the basis of which revealed systolic heart failure I degree (initial) was determined at 35.0 %, II degree (moderate) - 18,9%, III degree (major) in 1.4 %, absent - 44,7 % patients. In the study of diastolic heart failure was defined 3 types: slow-relaxation - 54, 6%, pseudonormal - in 23.5%, restrictive - in 13,6%, normal - in 8.3% of patients. We defined the degree of systolic and diastolic types of heart failure left ventricle in patients with unstable angina are useful to monitor the effectiveness of treatment and correction of the revealed changes in the indices of cardiohemodynamics.*

Key words: *acute coronary syndrome, systolic and diastolic heart failure.*

Рецензент: д.мед.н., професор Денесюк В.І.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2015 р.

Денесюк Олена Віталіївна - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики ВНМУ ім.М.І.Пирогова; elena.denesyuk@gmail.com

© Дреженкова І.Л., Сергета І.В.

УДК: 613:159.922.265:378.178:613.65

Дреженкова І.Л., Сергета І.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЖИТЛОВО-ПОБУТОВИХ І СОЦІАЛЬНИХ УМОВ ЖИТТЯ, РЕЖИМУ ДОБОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА АДАПТАЦІЙНИХ РЕСУРСІВ ОРГАНІЗМУ СТУДЕНТІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ

Резюме. *В ході проведених досліджень визначені особливості взаємозв'язків між характеристиками житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму добової діяльності та адаптаційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня звичної рухової активності, встановлено, що як найбільша кількість кореляційних зв'язків, що були виявлені, так і найбільш глибокий і тісний їх характер, властиві для студентів, рівень рухової активності яких коливався відповідно в межах від 9000 до 11000 кДж у дівчат та в межах від 11000 до 13500 кДж у юнаків.*

Ключові слова: *студенти, рухова активність, житлово-побутові і соціальні умови життя, режим добової діяльності, адаптаційні ресурси організму, взаємозв'язок.*

Вступ

Визначення особливостей адаптаційних можливостей організму та проведення комплексної оцінки стану здоров'я сучасних учнів і студентів обумовлює здійснення оцінки і об'єктивних її корелят, і суб'єктивно-значу-

щих їх показників та є невід'ємною передумовою наукового обґрунтування ефективних профілактичних технологій, пошуку ефективних шляхів створення превентивного освітнього середовища [Коренєв, Даниленко, 2007; Полька, Сергета, 2012, Сердюк и др., 2012]. У цьому контексті великий інтерес має встановлення, на підставі застосування кореляційного аналізу, особливостей зв'язків між характеристиками умов перебуання та показниками адаптаційних ресурсів організму студентів, які відрізняються особливостями своєї рухової діяльності, і, передусім, рівнем рухової активності (РА) [Сухарев, 1991, 2006; Сергета, Бардов, 1997; Сухарев, Шелонина, 2012].

Метою дослідження є визначення особливостей взаємозв'язків між характеристиками житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму добової діяльності та адаптаційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня рухової активності.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, де під наглядом перебували 285 студентів (150 дівчат і 135 юнаків) 3 курсу медичного факультету, які відповідно до рівня РА, що визначали згідно з величинами добових енерговитрат, були розподілені на 3 групи порівняння. До їх складу були залучені особи відповідно з високим (1 група РА: 50 дівчат і 45 юнаків), середнім (2 група РА: 50 дівчат і 45 юнаків) та низьким (3 група РА: 50 дівчат і 45 юнаків) рівнем РА. Як критеріальні показники РА слід було визначити показники добових енерговитрат у межах до 9000 кДж (низький рівень РА), від 9000 до 11000 кДж (середній рівень РА) та понад 11000 кДж (високий рівень РА) - у дівчат, та показники РА в межах до 11000 кДж (низький рівень РА), від 11000 до 13500 кДж (середній рівень РА) та понад 13500 кДж (високий рівень РА) - в юнаків.

Рівень добових енерговитрат визначали відповідно до хронометражно-табличного методу. Провідні особливості житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму добової діяльності, способу життя та рівня навчальної адаптації студентської молоді вивчали на підставі спеціально розробленої анкети. Показники поширення гострих і хронічних захворювань визначали за даними медичних карток.

Як критеріальні характеристики стану адаптаційних можливостей організму були встановлені показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному вищому навчальному закладі (ВНЗ), а також показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів. Особливості зв'язків між характеристиками житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму добової діяльності та адаптаційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня РА визначали шляхом застосування процедур описової статистики та кореляційного аналізу, що проводили на підставі застосування стандартного пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу "Statistica 6.1 for Windows" (належить Вінницькому національного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №AXX910A374605FA).

Результати. Обговорення

Серед дівчат, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо кількості житлової площі, яка припадає на 1 людину в житловому помешканні (r_s=0,30, p<0,05), середньомісячного бюджету на 1 людину (r_s=0,28, p<0,05), загальної оцінки житлово-побутових умов (r_s=0,34, p<0,05), необхідності виконувати додаткову оплачувану роботу у позанавчальний час (r_s=-0,32, p<0,05), тривалості нічного сну (r_s=-0,34, p<0,05), застосування процедур загартовування (r_s=0,36, p<0,05), наявності шкідливих звичок, зокрема паління (r_s=-0,29, p<0,05) і особливостей вживання алкогольних напоїв (r_s=-0,29, p<0,05).

Разом із тим, серед юнаків, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно наявності окремої кімнати у структурі помешкань постійного перебування (r_s=0,34, p<0,05), наявності шкідливих звичок, зокрема паління (r_s=-0,44, p<0,01), та загальної оцінки стану здоров'я (r_s=0,35, p<0,05).

Серед дівчат, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо тривалості часу перебування на свіжому повітрі в навчальні дні (r_s=-0,28, p<0,05), особливостей транспортного радіусу пересувань студентів протягом дня (r_s=-0,28, p<0,05), наявності часу для організації сну впродовж світлового дня (r_s=-0,28, p<0,05), тривалості навчальної діяльності у школі (r=-0,42, p<0,01) і часу виконання навчальної підготовки, яка здійснюється в домашніх умовах та спрямована на виконання передбачених навчальною програмою завдань (r_s=-0,31, p<0,05), особливостей відпочинку під час перерв у навчанні (r_s=0,34, p<0,05) та особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,33, p<0,05),

Водночас серед юнаків, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успі-

шності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно наявності окремої кімнати у структурі помешкань постійного перебування (r_s=0,30, p<0,05), особливостей транспортного радіусу пересувань студентів протягом дня (r_s=-0,39, p<0,01), тривалості навчальної діяльності у школі (r=-0,40, p<0,01), тривалості часу виконання навчальної підготовки, яка здійснюється в домашніх умовах та спрямована на виконання передбачених навчальною програмою завдань (r_s=-0,36, p<0,05), особливостей відпочинку під час перерв у навчанні (r_s=0,40, p<0,01) та особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,41, p<0,001).

Серед дівчат, які відносились до 3 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками тривалості нічного сну (r_s=-0,54, p<0,001), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,32, p<0,05), загального рівня адаптації до умов навчання у медичному ВНЗ (r_s=0,37, p<0,05), необхідності виконувати додаткову оплачувану роботу в позанавчальний час (r_s=-0,29, p<0,05), особливостей характеру і, насамперед ступеня напруженості, навчання (r_s=-0,28, p<0,05), та загального рівня адаптації до умов навчання у медичному ВНЗ (r_s=0,34, p<0,05), тривалості часу виконання навчальної підготовки, яка здійснюється в домашніх умовах і спрямована на виконання передбачених навчальною програмою завдань (r_s=0,31, p<0,05).

В той же час, серед юнаків, які відносились до 3 групи РА, показники, що визначали рівень навчальної успішності студентів як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно особливостей організації харчування (r_s=0,29, p<0,05), виконання вправ ранкової гімнастики (r=0,34, p<0,05), тривалості навчальної діяльності у школі (r=-0,32, p<0,05), особливостей організації і, насамперед, ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,33, p<0,05) та узагальненої оцінки стану здоров'я (r_s=0,36, p<0,05).

Серед дівчат, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо особливостей транспортного радіусу пересувань студентів протягом дня (r_s=-0,31, p<0,05), виконання вправ ранкової гімнастики (r_s=0,34, p<0,05) та особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,28, p<0,05).

Разом із тим, серед юнаків, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками щодо кількості житлової площі, яка припадає на 1 людину у житловому помешканні (r_s=0,30, p<0,05), тривалості часу перебування на свіжому повітрі в робочі (навчальні) дні (r_s=-0,41, p<0,01), особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,41, p<0,01), особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,34, p<0,05), особливостей характеру і, насамперед ступеня напруженості, навчання (r_s=-0,37, p<0,05), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,50, p<0,001) та узагальненої оцінки стану здоров'я (r_s=0,44, p<0,01).

Серед дівчат, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,29, p<0,05), виконання вправ ранкової гімнастики (r_s=0,37, p<0,05) і процедур загартовування (r_s=0,39, p<0,05), рівня РА у добовому бюджеті часу (r_s=0,55, p<0,001), ступеня нервово-емоційного напруження під час навчальної діяльності у ВНЗ (r_s=-0,28, p<0,05), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,35, p<0,001), частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (rs=-0,32, p<0,05), наявності хронічної патології (r_s=-0,33, p<0,05) і кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,37, p<0,05) та узагальненої оцінки стану здоров'я (r_s=0,33, p<0,05).

Водночас серед юнаків, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно особливостей транспортного радіусу пересувань студентів протягом дня (r_s=-0,30, p<0,05), тривалості нічного сну (r_s=-0,29, p<0,05), рівня РА у добовому бюджеті часу (r_s=0,52, p<0,001), особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,38, p<0,05), ступеня нервово-емоційного напруження під час навчальної діяльності у ВНЗ (r_s=-0,36, p<0,05), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,45, p<0,001), частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (r_s=-0,41, p<0,001), наявності хронічної патології (r_s=-0,35, p<0,05) і кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,31, p<0,05) та узагальненої оцінки стану здоров'я (r_s=0,41, p<0,05).

Серед дівчат, які відносились до 3 групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо особливостей відпочинку під час перерв у навчанні (r_s=0,34, p<0,05), особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,32, p<0,05) і наприкінці вихідних днів (r_s=0,35, p<0,05) та рівня навчальної успішності як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами (r_s=0,37, p<0,05).

В той же час, серед юнаків, які відносились до 3

групи РА, показники, що визначали загальний рівень адаптації студентів до умов навчання у медичному ВНЗ, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками загальної оцінки житлово-побутових умов (r_s=0,43, p<0,01) та ступеня нервово-емоційного напруження під час навчальної діяльності у ВНЗ (r_s=0,32, p<0,05).

Серед дівчат, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо середньомісячного бюджету на 1 людину (r_s=0,30, p<0,05), застосування процедур загартовування (r_s=0,35, p<0,05), особливостей самопочуття наприкінці вихідних днів (r_s=0,33, p<0,05) та кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,31, p<0,05).

Разом із тим, серед юнаків, які відносились до 1 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,59, p<0,001) і наприкінці вихідних днів (r_s=0,33, p<0,05), особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,35, p<0,05), особливостей характеру і, насамперед ступеня напруженості, навчання (r_s=-0,44, p<0,01) та наявності проблем у навчанні (r_s=-0,47, p<0,001), а також частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (r_s=-0,49, p<0,001),

Серед дівчат, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо загальної оцінки житлово-побутових умов (r_s=0,44, p<0,01), особливостей мікрокліматичних умов перебування (r_s=0,27, p<0,05) та проживання регіонах з забрудненим атмосферним повітрям (r_s=0,30, p<0,05), тривалості навчальної діяльності у школі (r_s=-0,42, p<0,01), тривалості часу виконання навчальної підготовки, яка здійснюється в домашніх умовах та спрямована на виконання передбачених навчальною програмою завдань (r_s=-0,31, p<0,05), особливостей відпочинку під час перерв у навчанні (r_s=0,34, p<0,05), рівня РА у добовому бюджеті часу (r_s=0,49, p<0,001), особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,33, p<0,05), рівня адаптації до умов навчання у медичному ВНЗ (r_s=0,33, p<0,05), частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (r_s=-0,35, p<0,001) та кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,36, p<0,05).

Водночас серед юнаків, які відносились до 2 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно загальної оцінки житлово-побутових умов (r_s=0,37, p<0,05), особливостей мікрокліматичних умов перебування (r_s=0,32, p<0,05) та проживання регіонах з забрудненим атмосферним повітрям (r_s=0,31, p<0,05), тривалості часу перебування на свіжому повітрі в навчальні дні (r_s=0,32, p<0,05), тривалості навчальної діяльності у школі (r=-0,30, p<0,01), тривалості часу виконання навчальної підготовки, яка здійснюється в домашніх умовах та спрямована на виконання передбачених навчальною програмою завдань (r_s=-0,36, p<0,05), особливостей відпочинку під час перерв у навчанні (r_s=0,40, p<0,01), рівня РА у добовому бюджеті часу (r_s=0,52, p<0,001), особливостей організації і, насамперед ступеня напруженості, режиму дня (r_s=-0,31, p<0,001), ступеня нервово-емоційного напруження під час навчальної діяльності у ВНЗ (rs=-0,33, p<0,05), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,36, p<0,05), частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (rs=-0,29, p<0,05), наявності хронічної патології (r_s=-0,53, p<0,001) та кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,45, p<0,05).

Серед дівчат, які відносились до 3 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, характеризувались наявністю статистично-значущих кореляційних зв'язків з показниками щодо загальної оцінки житлово-побутових умов (r_s=0,32, p<0,05), особливостей внутрішньосімейних взаємовідносин в родинах (r_s=0,36, p<0,01), тривалості часу перебування на свіжому повітрі в робочі (навчальні) дні (r_s=0,34, p<0,05), особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (rs=0,38, p<0,001), частоти захворювань на хвороби з тимчасовою втратою працездатності (r_s=-0,35, p<0,05) та наявності хронічної патології (r_s=-0,44, p<0,01).

В той же час серед юнаків, які відносились до 3 групи РА, показники, що визначали дані узагальненої оцінки стану здоров'я студентів, відзначались наявністю достовірних кореляційних зв'язків з показниками відносно тривалості часу перебування на свіжому повітрі в навчальні дні (r_s=0,36, p<0,05), особливостей самопочуття наприкінці навчального дня (r_s=0,29, p<0,05), наявності шкідливих звичок, зокрема паління (r_s=-0,33, p<0,05), рівня навчальної успішності як загалом, так і, передусім, за професійно-орієнтованими дисциплінами (r_s=0,36, p<0,05), наявності проблем у навчанні (r_s=-0,38, p<0,05), частоти захворювань з тимчасовою втратою працездатності (r_s=-0,45, p<0,01) і переважної тривалості їх перебігу (r_s=-0,46, p<0,01), наявності хронічної патології (r_s=-0,49, p<0,001) та кількості загострень захворювань з хронічним перебігом патологічного процесу (r_s=-0,32, p<0,05).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Одержані дані переконливо засвідчують той факт, що як найбільша кількість кореляційних зв'язків, що були встановлені між характеристиками житлово-побутових і соціальних умов життя, режиму дня та адап-

таційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня рухової активності (а саме такий феномен є ознакою більш високого рівня взаємодії окремих компонентів багатовимірної системи, в якій відбувається процеси становлення, самоорганізації та розвитку), так і найбільш глибокий і тісний їх характер, виявлені серед дівчат і юнаків, які відносились до 2 групи РА.

2. Значно менша кількість кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками була властива для студентів, які відносились до 3 групи РА і, особливо, до 1 групи РА.

Виявлені в ході проведених досліджень особливості взаємозв'язків між характеристиками життя та адаптаційних ресурсів організму студентів у залежності від рівня рухової активності вимагають урахування в подальшому під час розроблення та удосконалення сучасних здоров'язберігаючих технологій та створення превентивного освітнього простору у медичних ВНЗ.

Список літератури

Коренєв М.М. Здоров'я дітей шкільного віку: проблеми і шляхи вирішення / М.М.Коренєв, Г.М.Даниленко // Журн. АМН України.- 2007.- №3.- С.526-532.

Полька Н.С. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень) / Н.С.Полька, І.В.Сергета //Журн. НАМН України.- 2012.- Т.18, №2.- С.223-236.

Сергета І.В. Організація вільного часу та здоров'я школярів /І.В.Сергета, В.Г.Бардов.- Вінниця: РВВ ВАТ "Віноблдрукарня", 1997.- 292с.

Сердюк А.М. Психогигиена детей и подростков, страдающих хроническими соматическими заболеваниями / А.М.Сердюк, Н.С.Полька, І.В.Сергета.- Вінниця: Нова книга, 2012.- 336с.

Сухарев А.Г. Здоровье и физическое воспитание детей и подростков /А.Г.-Сухарев.- М.: Медицина, 1991.- 272с.

Сухарев А.Г. Формирование адаптационных возможностей организма детей и подростков /А.Г.Сухарев //Вестник РАМН.- 2006.- №8.- С.15-18.

Сухарев А.Г. Научные основы профилактической педиатрии /А.Г.Сухарев, О.А.Шелонина //Акт. пробл. здоровья детей и подростков и пути их решения.- М.: Издатель НЦЗД РАМН, 2012.- С.411-412.

Дреженкова И.Л., Сергета И.В.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЖИЛИЩНО-БЫТОВЫХ И СОЦИАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ, РЕЖИМА СУТОЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И АДАПТАЦИОННЫХ РЕСУРСОВ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Резюме. *В ходе проведенных исследований определены особенности взаимосвязи между характеристиками жилищно-бытовых и социальных условий жизни, режима суточной деятельности и адаптационных ресурсов организма студентов в зависимости от уровня привычной двигательной активности, установлено, что как наибольшее количество выявленных корреляционных связей, так и их наиболее глубокий и тесный характер, свойственны для студентов, уровень двигательной активности, которых составляет от 9000 до 11000 кДж у девушек и от 11000 до 13500 кДж у юношей.*

Ключевые слова: *студенты, двигательная активность, жилищно-бытовые и социальные условия жизни, режим суточной деятельности, адаптационные ресурсы организма, взаимосвязь.*

Drezhenkova I.L., Serheta I.V.

FEATURES RELATIONSHIP BETWEEN THE CHARACTERISTICS OF LIVING AND SOCIAL CONDITIONS OF LIFE, MODE OF DAILY ACTIVITIES AND ADAPTIVE RESOURCES OF THE ORGANISM STUDENTS DEPENDING ON THE LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY

Summary. *In the course of the research the features of the relationship between the characteristics of living and social conditions of life, mode of daily activities and adaptive resources of the organism students depending on the level of physical activity, found that as the largest number of correlations that have been found and the most de respectively in the range of 9000 to 11000 kJ in girls and in the range of 11000 to 13500 kJ in youth.*

Key words: *students, physical activity, living and social conditions of life, mode of daily activities, adaptive resources of the organism, the relationship.*

Рецензент: д.мед.н., професор Очередько О.М.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015 р.

Дреженкова Інна Леонідівна - асистент кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 096 554-64-04; inna.drezenkova@yandex.ru

Сергета Ігор Володимирович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 050 180-70-05; hygiene@vnmu.edu.ua; serheta@ukr.net

© Івченко А.В.

УДК: 616.788.2-001.67-089-77

Івченко А.В.

Харківський Національний медичний університет, кафедра травматології та ортопедії (Проспект Леніна, 4, м. Харків, 61022Ї

ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ ПЕРИПРОТЕЗНИХ ПЕРЕЛОМІВ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

Резюме. *Було проведено комплексне дослідження 25 хворих із перипротезними переломами, що проходили лікування у клініці. Враховуючи загальновідому таблицю чинників розвитку перипротезних переломів Morrey визначені три групи*

чинників: контрольовані хірургом, пов'язані з пацієнтом та з нестабільністю стегнового компоненту ендопротезу. До основних причин розвитку ППП відносимо високоенергетичну травму, порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та вплив нестабільної ніжки ендопротезу. Визначена статистично достовірне (p?0,01) переважання випадків порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих чинниками розвитку ППП переломів у яких були чинники контрольовані хірургом та пов`язані з нестабільністю стегнового компоненту ендопротезу. У випадках ППП пов`язаних з пацієнтом головним чинником розвитку цього післяопераційного ускладнення є влив високоенергетичної травми. Визначені основні причини розвитку ППП при різних чинниках його виникнення дозволять розробити в подальшому методи лікування та профілактики цього складного ускладнення оперативного втручання.

Ключові слова: *чинники виникнення, перелом, ендопротез кульшового суглоба*

Вступ

Перипротезні переломи (ППП) зустрічаються нечасто, але все таки представляють собою серйозну проблему. Ендопротезування може супроводжуватися переломом стегна, іноді переломом вертлюгової западини [И. Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин, 2006]. Як і у більшості ускладнень, легше запобігти перелому, ніж лікувати його наслідки. Отже, знання сприяючих чинників повинне звести до мінімуму це ускладнення.

Літературні джерела сходяться на думці, що частота ППП росте [И. Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин, 2006; G.S. Athwal, B.F. Morrey, 2006; P. E. Ochsner, 2002]. Це пов'язано зі збільшенням числа оперованих, зростанням кількості пацієнтів літнього віку [Ю.К. Дупленко, 1985]. Окснер [P. E. Ochsner, 2002] на підставі аналізу літературних даних приводить частоту переломів при первинному цементному ендопротезуванні від 0,1 до 6,3 % [Н.В. Корнилов, А.В. Войтович, В.М. Машков и др., 1997] і до 17,6 % при ревізійному ендопротезуванні [D. Davidson, J. Pike, D. Garbuz et al., 2008].

Ревізійне ендопротезування асоціюється з підвищеним ризиком виникнення перипротезного перелому, ніж первинне ендопротезування [M.C. Moran, 1996]. Збільшений ризик перелому під час ревізійного ендопротезування, можливо, є наслідком зниженої якості кісткової тканини, наявністю осередкових кісткових дефектів і підвищеним навантаженням біля вершини стегнового імплантату. Для зручності систематизації чинників виникнення ППП стегна Morrey B. F. [G.S. Athwal, B.F. Morrey, 2006] створив таблицю залежності їх від трьох груп чинників: пов'язані з пацієнтом, контрольовані хірургом і залежні від використовуваного варіанту протезу (табл. 1). Значною мірою це справедливо і для переломів ділянки кульшової западини.

На даний час загальновідомою є Ванкуверська класифікація перипротезних переломів [D. Davidson, J. Pike, D. Garbuz et al., 2008]. Цікавим вважаємо визначення взаємозв`язку між чинниками та локалізацією переломів згідно Ванкуверської класифікації ППП.

Мета дослідження - визначити чинники виникнення перипротезних переломів кульшового суглоба

Матеріали та методи

Проведений аналіз історій хвороб та рентгенограм 25 хворих, які перебували, на лікуванні в клініці з діагнозом: "перипротезний перелом". Були складені розробчі таблиці, де враховувались наступні клініко-анамнестичні та рентгенологічні ознаки: ПІП, № історії хвороби, домашня адреса, мешкання, стать, вік, час від первинного ендопротезування до виникнення перелому, тип ендопротезування та ендопротезу, особливості первинного та ревізійного ендопротезування, тип ППП згідно Ванкуверської класифікації [D. Davidson, J. Pike, D. Garbuz et al., 2008]. Для визначення стану кісткової тканини визначали індекс Barnett-Nordin [О.І.Рибачук, Л.П. Кукуруза, В.П. Торчинський, 1999]. При визначенні чинників розвитку ППП користувалися модифікованою таблицею Morrey [G.S. Athwal, B.F. Morrey, 2006], де виділили три групи чинників: контрольовані хірургом, пов'язані з пацієнтом та з нестабільністю стегнового компоненту ендопротезу. Для проведення розрахунків користувалися базою даних обстеження хворих з перипротезними переломами, що були введені в таблицю Microsoft Exel - 2003, статистичним пакетом даної програми та програмою Statistica - 6.0.

Таблиця 1. Чинники дії при ППП за Morrey [G.S. Athwal, B.F. Morrey, 2006].

Пов'язані з пацієнтом	Контрольовані хірургом	Імплант
Остеопороз	Оголення	Розмір
Невеликий розмір	Видалення імпланту	Вплив проксимального клину
Деформація	Видалення цементу	Довжина ніжки
Остеоліз / розхитування	Обробка кістки	Нахил ніжки
Попередня операція (ушкодження)	Підбір імпланту за розміром	Інструментарій
Травма	Введення імпланту	Виконана фіксація
Надмірне навантаження	Післяопераційне лікування	Тугорухливість ніжки

Результати. Обговорення

Розподіл обстежених хворих за віком та статтю представлено в таблиці 2.

Аналіз приведених даних (див. табл.1) довів переважання в загальній структурі ППП осіб чоловічої статі (56 %), однак статистичної різниці за статтю при даній патології не виявлено. Визначено переважання пацієнтів найбільш працездатного віку (особи молодого та середнього віку, згідно класифікації ВООЗ [Ю.К. Дупленко, 1985] склали 64 % від загальної кількості хворих), що доводить значимість проблеми перипро-

Таблиця 2. Розподіл обстежених хворих за віком (роки) та статтю.

Стать	Вікові групи (роки)								Всього	
	21-44		45-59		60-74		більше 75			
	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%
Чоловіки,(n)	2	14,3	7	50,0	5	35,7	-	-	14	56,0
Жінки,(n)	1	9,1	6	54,5	1	9,1	3	27,3	11	44,0
Всього, (n)	3	12,0	13	52,0	6	24,0	3	12,0	25	100,0

Таблиця 3. Розподіл перипротезних переломів згідно Ванкуверської класифікації залежно від чинників їх виникнення.

Тип перелому	Чинники виникнення перелому						Всього	
	пов`язані з пацієнтом		контрольовані хірургом		пов`язані з нестабільністю протезу			
	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%
A_1	-	-	2	100,0	-	-	2	8,0
A_2	-	-	2	100,0	-	-	2	8,0
B_1	-	-	3	100,0	-	-	3	12,0
B_2	4	36,4	3	27,2	4	36,4	11	44,0
B_3	1	33,3	1	33,3	1	33,4	3	12,0
C	4	100,0	-	-	-	-	4	16,0
Всього	9	36,0	11	44,0	5	20,0	25	100,0

Таблиця 4. Розподіл перипротезних переломів за чинниками їх виникнення та індексом Barnett-Nordin .

Чинники виникнення перелому	Індекс Barnett-Nordin, %						Всього	
	≥ 54		53-50		49-46			
	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%
Пов`язані з пацієнтом	7	77,8	1	11,1	1	11,1	9	36,0
Контрольовані хірургом	1	9,0	4*	36,5	6*	54,5	11	44,0
Пов`язані з нестабільністю протезу	1	20,0	2*	40,0	2*	40,0	5	20,0
Всього	9	36,0	7	28,0	9	36,0	25	100,0

Примітка: * показники статистично достовірні в порівнянні з показниками групи чинників пов`язаних з пацієнтом.

тезних переломів з економічної та соціальної точки зору.

Розподіл ППП згідно Ванкуверської класифікації [D. Davidson, J. Pike, D. Garbuz et al., 2008] залежно від чинників їх виникнення [R.D. Scott, R.H. Turner, S.M. Leitzes et al., 1975] представлено в таблиці 3.

Проводячи аналіз даних приведених в табл. 3 визначили взаємозв`язок показників Ванкуверської класифікації та чинників виникнення ППП згідно модифікованої таблиці Моррея. В випадках пов`язаних з пацієнтом (внаслідок падіння, ДТП) спостерігали переломи типу B_2 і B_3 (переломи навколо ніжки ендопротезу з порушенням її стабільності та наявністю остеопорозу) та переломи типу С (переломи нижче ніжки ендопротезу), що потребували відповідного оперативного лікування. Чинником розвитку ППП у цієї категорії хворих переважно є високоенергетична травма при нормальних показниках структурно-функціонального стану кісткової тканини (77,8% показники норми індексу Barnett-Nordin) (табл.4).

В випадках ППП контрольованих хірургом (див. табл.3) спостерігали різноманітні за локалізацією переломи (переломи малого A_1 та великого вертлюга A_2, переломи типу B_1, B_2 та B_3 (переломи навколо ніжки ендопротезу з і без порушення та з порушенням її стабільності та наявністю остеопорозу). Переломи типу С для даної категорії чинників не спостерігали. Чинником розвитку ППП у цієї категорії хворих переважно є порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини (91,0% показники остеопенії та остеопорозу за індексом Barnett-Nordin) (див. табл. 4).

В випадках ППП, які були пов`язані з нестабільністю протезу відмічали переломи типу B_2 та B_3 (див. табл. 3) та були результатом дії нестабільної ніжки ендопротезу на стінки інтрамедулярного стегнового каналу та переважного порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини (80,0% показники остеопенії та остеопорозу за індексом Barnett-Nordin) (див. табл. 4). Переломи відбувалися при незначному фізичному навантаженні.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Враховуючи загальновідому таблицю чинників розвитку перипротезних переломів Morrey визначені три групи чинників: контрольовані хірургом, пов'язані з пацієнтом та з нестабільністю стегнового компоненту ендопротезу.

2. До основних причин розвитку ППП відносимо високоенергетичну травму, порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та вплив нестабільної ніжки ендопротезу.

3. Визначена статистично достовірне ($p \leq 0,01$) переважання випадків порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих чинниками розвитку ППП переломів у яких були чинники контрольовані хірургом та пов`язані з нестабільністю стегнового компоненту ендопротезу.

4. У випадках ППП пов`язаних з пацієнтом головним чинником розвитку цього післяопераційного ускладнення є влив високоенергетичної травми.

Визначені основні причини розвитку ППП при різних чинниках його виникнення дозволять розробити в подальшому методи лікування та профілактики цього складного ускладнення оперативного втручання.

Список літератури

Ахтямов И.Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: рук. для врачей/ И.Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин // Казань: Центр оперативной печати, 2006. - 328 с.

Дупленко Ю.К. Старение. Очерки развития проблемы / Ю.К. Дупленко // Л.: Наука, 1985. - 192 с.

Рибачук О.І. Тотальне ендопротезування кульшового суглоба протезом конструкції УкрНДІТО (методичні рекомендації) / О.І.Рибачук, Л.П. Кукуруза, В.П. Торчинський // Київ 1999. - 20 с.

Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава / Н.В. Корнилов, А.В. Войтович, В.М. Машков, Г.Г. Эпштейн. - СПб.: "ЛИТО Синтез". - 1997. - 291 с.

Athwal G.S. Revision total elbow arthroplasty for prosthetic fractures / G.S. Athwal, B.F. Morrey// J Bone Joint Surg Am. - 2006. - Vol. 88, № 9. - P. 2017-2026. doi: 10.2106/JBJS.E.00878

Femoral fractures in conjunction with total hip replacement / R.D. Scott, R.H. Turner, S.M. Leitzes, O.E Aufranc // J. Bone Joint Surg. - 1975. - Vol.57A. - P. 494-501. PMID:1141259

Intraoperative periprosthetic fractures during total hip arthroplasty: evaluation and management / D. Davidson, J. Pike, D. Garbuz, C.P. Duncan, B.A. Masri / / J Bone Joint. Surg. Am. -2008. - Vol. 90, № 9. - P.2000-2012. doi: 10.2106/JBJS.H.00331

Moran M.C. Treatment of periprosthetic fractures around total hip arthroplasty with an extensively coated femoral component / M.C. Moran // Journal of Arthroplasty. -1996. -Vol. 11, № 8. - P. 981-988. PII: S0883-5403(96)80146-X.

Ochsner P. E. Total Hip Replacement / P. E. Ochsner / Springer-Verlag, 2002. -243. p.

Івченко А.В.

ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Резюме. *Было проведено комплексное исследование 25 больных с перипротезными переломами, проходивших лечение в клинике. Учитывая общеизвестную таблицу факторов развития перипротезных переломов Morrey определены три группы факторов: контролируемые хирургом, связанные с пациентом и с нестабильностью бедренного компонента эндопротеза. К основным причинам развития ППП относим высокоэнергетические травмы, нарушения структурно-функционального состояния костной ткани и влияние нестабильной ножки эндопротеза. Определено статистически достоверное ($p \leq 0,01$) преобладание случаев нарушения структурно-функционального состояния костной ткани у больных факторами развития ППП переломов, у которых были факторы, контролируемые хирургом и связанные с нестабильностью бедренного компонента эндопротеза. В случаях ППП, связанных с пациентом, главным фактором развития этого послеоперационного осложнения является влияние высокоэнергетической травмы. Определенные основные причины развития ППП при различных факторах его возникновения позволят разработать в дальнейшем методы лечения и профилактики этого сложного операционного осложнения.*

Ключевые слова: *факторы возникновения, перелом, эндопротез тазобедренного сустава.*

Ivchenko A.V.

FACTORS OF EMERGENCE PERIPRATETIC FRACTURES OF THE HIP JOINT

Summary. *Conducted a comprehensive study of 25 patients with peripratetic fractures treated at the clinic. Given the well-known table factors in the development peripratetic fractures Morrey identified three groups of factors: controlled by the surgeon, associated with the patient and with the instability of the femoral component of the endoprosthesis. The main reasons for software development include high-energy trauma, disorders of the structural-functional state of bone tissue and the influence of unstable legs of the endoprosthesis. Identified statistically significant ($p \leq 0.01$) prevalence of breaches of the structural-functional state of bone tissue in patients with risk factors for the PPF fractures which were the factors controlled by the surgeon and related instability of the femoral component of the endoprosthesis. In cases of PPF associated with the patient is the main factor in the development of postoperative complications is the impact of high-energy trauma. The definitions of the main reasons for the development of PPF in various factors will help to develop further methods of treatment and prevention of this complex surgical complications.*

Keywords: *factors of emergence, fracture, hip replacement.*

Рецензент: д.мед.н., професор Голка Г.Г.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2015 р.

Івченко Андрій Валерійович - д.мед.н., професор кафедри травматології та ортопедії Харківського Національного медичного університету; iav.76@mail.ru

© Касьяненко Д.М.

УДК: 616.74:616.89-008.437:616.744.6

Касьяненко Д.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра стоматології дитячого віку (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ЛІКУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО ПРИКУСУ У ДІТЕЙ З ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЖУВАЛЬНИХ ТА МІМІЧНИХ М'ЯЗІВ ЗНІМНИМ ФУНКЦІОНАЛЬНО ДІЮЧИМ ДВОЩЕЛЕПОВИМ ОРТОДОНТИЧНИМ АКТИВАТОРОМ ВЛАСНОЇ КОНСТРУКЦІЇ

Резюме. *Метою дослідження було розробка та впровадження в практичне застосування знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора (ЗФДОА) задля досягнення одночасного лікування дистального прикусу, регулювання тонусу жувальних і мімічних м'язів, відновлення носового типу дихання. Встановлено, що застосування ЗФДОА у дітей віком 9-12 років з дистальним прикусом та різними типами дихання призводить до відновлення знижених та нерівномірних електроміографічних параметрів досліджуваних м'язів уже через 3 місяці після початку лікування: у дітей із дистальним прикусом та фізіологічним типом дихання загальне покращення значень досліджуваних показників коливається в межах 4,0-9,8±3,48%, а у дітей із дистальним прикусом та патологічним типом дихання - у межах 5,3-31,2±3,14%.*

Ключові слова: *дистальний прикус, зубощелепний апарат, тонус м'язів, електроміографія, ротовий тип дихання.*

Вступ

Відомо, що дистальний прикус є однією з найпоширеніших сагітальних аномалій прикусу, частота якого продовжує зростати і в даний час складає близько 65% [Деньга и др., 2004; Флис и др., 2005; Лихота, 2007; Гарбацевич, 2009]. На сьогодні зусиллями багатьох фахівців, у тому числі українських, досягнуті певні успіхи в ортодонтичному лікуванні окремих форм дистального прикусу [Чибисова, Позняк-Чучман, 2001; Сегал, 2009].

Однак, наявність помилок та ускладнень при лікуванні дистального прикусу, наявність рецидивів захворювання викликає необхідність повторного лікування, а це свідчить, що проблема ще далека від свого остаточного рішення. Очевидно, назріла необхідність у розробці нового підходу до профілактики та лікування дистального прикусу, який би включав заходи, одночасно спрямовані на подолання як саме зубощелепової аномалії, так і порушень функції жувальних і мімічних м'язів з відновленням носового типу дихання. Існуючі на сьогоднішній день знімні ортодонтичні апарати не дозволяють одночасно проводити лікування дистального прикусу і функціональних порушень, якими він ускладнений. Саме тому *метою* розробки та впровадження в практику знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора було досягнення одночасного лікування дистального прикусу, регулювання тонусу жувальних і мімічних м'язів, відновлення носового типу дихання.

Матеріали та методи

Обстежено 110 осіб у віці 9-12 років. У ході дослідження пацієнти з урахуванням особливостей перебігу захворювання були розділені на 2 клінічні групи та 1 контрольну групу. І клінічну групу склали пацієнти з дистальним прикусом і фізіологічним (носовим) типом дихання (27 чол., 30%). ІІ клінічну групу склали пацієнти з дистальним прикусом і патологічним типом дихання (ротовий тип дихання, сформований внаслідок стійкої шкідливої звички дихати ротом) (63 чол., 70%). ІІІ групу склали пацієнти з ортогнатичному прикусом і фізіологічним типом дихання (контрольна група) (20 осіб). Лікування проводили пацієнтам І і ІІ клінічних груп.

Дослідження проводили до початку лікування і через 3 місяці застосування запропонованим нами апаратом, що відповідає найоптимальнішому терміну трансформації звичного міостатичного рефлексу. У процесі дослідження застосовували інструментальні, клінічні та антропометричні методи дослідження. Міографічні дослідження жувальних і мімічних м'язів проводили за допомогою сучасного комп'ютерного чотирьох канального комплексу для електроміографії "REPORTER" (виробництва фірми "ESAOTEBIOMEDIKA", Італія). Клінічні дослідження проводили за схемою статичного і динамічного обстеження пацієнтів.

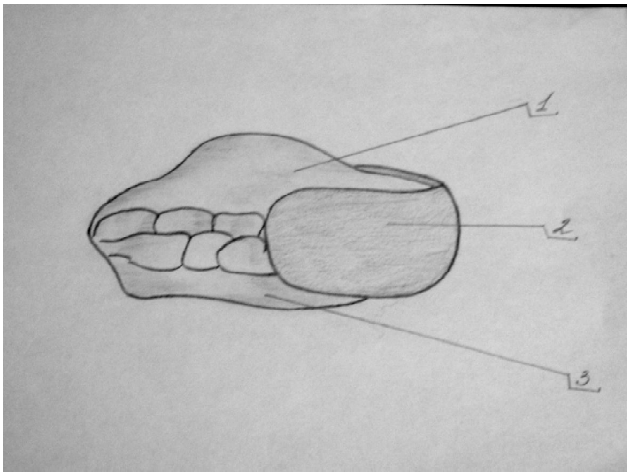


Рис. 1. Схематичне зображення знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора: 1 - пластмасовий моноблок; 2 - вестибулярна пластинка, монолітно з'єднана з моноблоком; 3 - ложе для зубів.

Телерентгенографічне дослідження голови у боковій проекції проводили 23 особам з дистальним прикусом віком від 9 до 11 років (при згоді батьків) та при відсутності протипоказань загального характеру. Було виділено 2 групи: перша - 10 осіб з носовим типом дихання, друга - 13 осіб з ротовим типом дихання. Дослідження проводили на рентгенівських апаратах "Morita", Varaviewepocs та 3D Accuitomo XYZ. Лікування пацієнтів проводили запатентованим нами знімним функціонально діючим двощелеповим ортодонтичним активатором (патент на корисну модель № 59838, зареєстрований в Держреєстрі патентів України на корисні моделі 25.05.2011 року).

Метою запропонованої корисної моделі є створення багатофункціонального, простого у виготовленні та застосуванні знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора для ефективного одночасного лікування дистального прикусу, регулювання функції жувальних та мімічних м'язів та відновлення (покращення) функції носового дихання. Вказана мета досягається створенням знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора, що

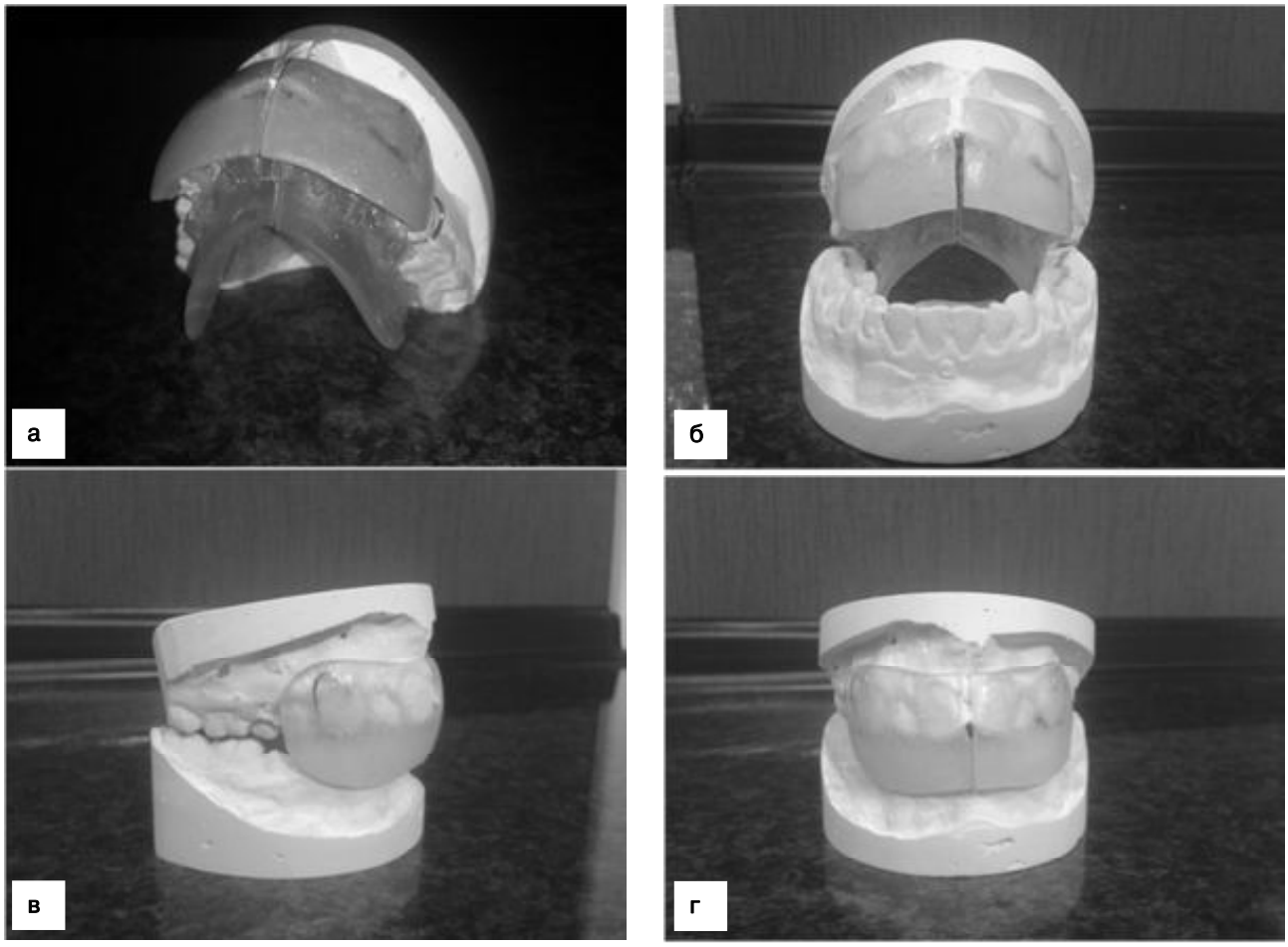


Рис. 2. Знімний функціонально діючий двощелеповий ортодонтичний активатор: а - вид знизу, б - вид спереду, в - вид збоку з зімкнутими зубами, г - вид спереду з зімкнутими зубами.

містить пластмасовий моноблок із ложем для зубів. При цьому, згідно із корисною моделлю, активатор додатково містить вестибулярну пластинку, монолітно з'єднану із пластмасовим моноблоком (рис. 1, рис. 2).

Перераховані ознаки складають суть корисної моделі і забезпечують досягнення технічного результату - регулювання функції жувальних та мімічних м'язів, відновлення (покращення) функції носового дихання, а також лікування дистального прикусу. Причинно-наслідковий зв'язок суттєвих ознак корисної моделі та технічного результату полягає у тому, що вестибулярна пластинка, монолітно з'єднана із пластмасовим моноблоком, при змиканні губ викликає напруження м'язів, які замикають ротову щілину, що зумовлює підвищення та регулювання їхнього тонусу, а також унеможливлює проходження повітря через рот, що, в свою чергу, призводить до регулювання функції носового дихання (рис. 3).

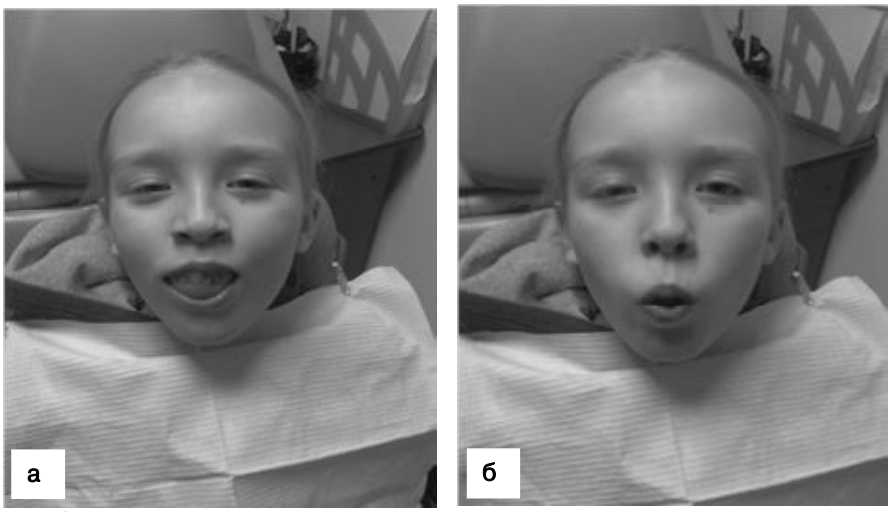


Рис. 3. Знімний функціонально діючий двощелеповий ортодонтичний активатор у практичному використанні: а - активатор припасовано в порожнині рота, б - навантажувальна дія на коловий м'яз.

Ортодонтичний активатор виготовляли індивідуально для кожного пацієнта в зуботехнічній лабораторії. Під час виготовлення враховували індивідуальні особливості кожного пацієнта. Паралельно з електроміографічними дослідженнями проводили контрольні клінічні та антропометричні дослідження.

Результати. Обговорення

Зведені результати електроміографічного дослідження жувальних та мімічних м'язів I клінічної групи пацієнтів із дистальним прикусом та фізіологічним (носовим) типом дихання (27 осіб, 30%) до лікування представлені в таблиці 1.

Отримані результати вказують на те, що у пацієнтів I досліджуваної групи порівняно з контрольною групою реєстрували підвищення як часу періоду активності (справа - на 7,4%, зліва - на 11,9%) і співвідношення періоду активності та спокою (на 2,3-4,6%), так і максимальної біоелектричної активності (справа - на 7-8%; зліва - на 8-7%) у скроневих м'язах на фоні зниження зазначених показників у власне жувальних м'язах (справа - на 13,4%, зліва - на 13,0%; на 6,9-8,5%; справа - на 9-6%; зліва - на 10% відповідно) і круговому м'язі рота (на 10,7%; на 4%; на 10-9% відповідно) (див. табл. 2.). Зазначимо, що загальне відхилення значень виміряних показників від нормативного коливається в межах 2,3 ... 13,4%, а коефіцієнту співвідношення Ta:Tc - в межах 2,3 ... 8,5% (табл. 2).

Так, у пацієнтів II досліджуваної групи порівняно з контрольною групою реєстрували підвищення як часу періоду активності (справа - на 28,2%, зліва - на 31,1%) і співвідношення періоду активності та спокою (на 19,0-20,0%), так і максимальної біоелектричної активності (справа - на 16-19%; зліва - на 17%) у скроневих м'язах на фоні зниження зазначених показників у власне жувальних м'язах (справа - на 27,7%, зліва - на 29,8%; на 19,0-20,0%; справа - на 17,0-22,0%; зліва - на 21,0-19,0% відповідно) і коловому м'язі рота (на 35,9%; на 16,8%; на 21,0-23,0% відповідно) (табл. 4). Зазначимо, що загальне відхилення значень виміряних показників від нормативного коливається в межах 7% - 35,9%, а коефіцієнту співвідношення ***Ta:Tc*** - в межах 8-17%.

Порівняно з пацієнтами вище зазначеної I клінічної групи, у пацієнтів якої порушення м'язової рівноваги переважно є проявом формування компенсаторної реакції, у всіх пацієнтів II клінічної групи зареєстровані зміни м'язової рівноваги, яка є проявом формування декомпенсаторної реакції м'язів.

Результати корекції дистального прикусу у дітей з фізіологічним типом дихання I клінічної групи. Результати електроміографічного дослідження жувальних і мімічних м'язів у дітей I клінічної групи після трьох місяців лікування запатентованим нами ортодонтичним активатором представлені в таблиці 5.

За даними таблиці 5 ЕМГ-параметри м'язів у дітей I клінічної групи через 3 місяці після початку лікування порівняно з вихідними для m. masseter dex. і m. masseter sin., а також m. orbicularis oris дещо збільшились, а для m. temporalis dex і m. temporales sin., навпаки, зменшились, однак не досягають показників контрольної групи.

Відсоток покращення ЕМГ-показників жувальних та мімічних м'язів пацієнтів із дистальним прикусом та нормальним типом дихання I клінічної групи після 3 місяців лікування (27 осіб, 30%) представлені в таблиці 6.

Результати, представлені в таблиці 6 свідчать про

Таблиця 1. ЕМГ-параметри м'язів пацієнтів із дистальним прикусом та фізіологічним типом дихання I клінічної групи до лікування (mV), (n=27).

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	0,279	0,231	1,21	0,33	0,30	293,75	240,17
m.masseter sin.	0,280	0,236	1,19	0,32	0,29	280,98	237,24
m.temporalis dex	0,349	0,263	1,33	0,64	0,58	334,80	309,78
m.temporales sin	0,364	0,268	1,36	0,65	0,57	331,81	306,18
m.orbicularis oris	0,279	0,233	1,20	0,43	0,39	241,61	209,43

Примітки: тут і в подальшому: Ta, s - час періоду активності м'язу; Tc, s - час періоду спокою м'язу; k - коефіцієнт, який відображає співвідношення Ta : Tc та характеризує нявність гіпо-, нормо- чи пара- функції м'язів (нормою є показник 1.25-1.3); Amp max - максимальна амплітуда потенціалів в даному жувальному циклі; Amp mean - середня амплітуда потенціалів в даному жувальному циклі; Tean max - максимальна частота виникнення потенціалів; Tean mean - середня частота виникнення потенціалів. Джерело: розраховано автором на підставі власного дослідження.

Таблиця 2. Відхилення ЕМГ-параметрів м'язів пацієнтів із дистальним прикусом та нормальним типом дихання I клінічної групи від нормативного значення контрольної групи до лікування.

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	-0,134	-0,70	-0,69	-0,090	-0,100	-0,060	-0,060
m.masseter sin.	-0,130	-0,50	-0,85	-0,100	-0,090	-0,100	-0,070
m.temporalis dex	0,074	0,050	0,023	0,070	0,070	0,080	0,090
m.temporales sin	0,119	0,070	0,046	0,080	0,060	0,070	0,080
m.orbicularis oris	-0,107	-0,70	-0,40	-0,100	-0,080	-0,090	-0,100

Таблиця 3. ЕМГ-параметри м'язів пацієнтів із дистальним прикусом і патологічним типом дихання II клінічної групи до лікування (mV) (n=63).

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	0,233	0,201	1,16	0,299	0,271	243,75	196,74
m.masseter sin.	0,226	0,198	1,14	0,284	0,259	256	204,08
m.temporalis dex	0,417	0,298	1,40	0,696	0,637	368,9	341,04
m.temporales sin	0,426	0,300	1,42	0,702	0,626	362,82	331,7
m.orbicularis oris	0,200	0,193	1,04	0,379	0,336	204,44	179,18

Таблиця 4. Відхилення ЕМГ-параметрів пацієнтів із дистальним прикусом та патологічним типом дихання II клінічної групи від нормативного значення контрольної групи до лікування.

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	-0,277	-0,190	-0,108	-0,170	-0,180	-0,220	-0,230
m.masseter sin.	-0,298	-0,200	-0,123	-0,210	-0,190	-0,180	-0,200
m.temporalis dex	0,282	0,190	0,077	0,160	0,180	0,190	0,200
m.temporales sin	0,311	0,200	0,092	0,170	0,160	0,170	0,170
m.orbicularis oris	-0,359	-0,230	-0,168	-0,210	-0,200	-0,230	-0,230

Таблиця 6. Відсоток покращення ЕМГ-параметрів м'язів пацієнтів із дистальним прикусом і нормальним типом дихання I клінічної групи через 3 місяці після початку лікування (%), (n=27).

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	9,8%	7,1%	2,50%	5,9%	6,1%	6,3%	5,7%
m.masseter sin.	9,1%	4,9%	4,00%	7,8%	8,0%	8,2%	6,5%
m.temporalis dex	5,4%	4,0%	1,48%	5,3%	5,1%	5,5%	7,6%
m.temporales sin	8,2%	4,9%	3,38%	5,3%	4,9%	5,7%	6,9%
m.orbicularis oris	9,5%	5,3%	4,00%	7,1%	8,8%	7,4%	5,7%

покращення всіх ЕМГ-параметрів I клінічної групи після 3 місяців лікування: наприклад, для часу періоду активності м'язів - в межах 5,4 - 9,8%, часу періоду спокою м'язів - в межах 4,0-7,1%, амплітуди потенціалів - в межах 4,9-8,8%, коефіцієнт співвідношення Ta:Tc - в межах 2,5-4,0% (табл. 6).

Таким чином, відновлення нерівномірних підвищених електроміографічних параметрів власне жувальних і скроневих м'язів та знижених - колового м'язу рота у I клінічній групі спостерігалося нами вже через 3 місяці після початку лікування, що підтверджує необхідність та доцільність розробленої та використаної нами апаратури.

Результати корекції дистального прикусу у дітей з патологічним типом дихання II клінічної групи. Результати електроміографічного дослідження жувальних, мімічних м'язів у дітей II клінічної групи після трьох місяців лікування запатентованим нами ортодонтичним активатором представлені в таблиці 7.

За даними таблиці 7 всі ЕМГ-параметри м'язів у дітей II клінічної групи через 3 місяці після початку лікування порівняно з вихідними для m. masseter dex., m. masseter sin. та m. orbicularis oris. значно збільшились, а для m. temporalis dex і m. temporales sin. - зменшились, однак не досягли нормативних значень. Результати, представлені в таблиці 8, свідчать про покращення ЕМГ-параметрів II клінічної групи після 3 місяців лікування для часу активності м'язів - в межах 13,6-31,2%, часу періоду спокою м'язів - в межах 6,9-10,9%, амплітуди потенціалів - в межах 5,5-10,9%, коефіцієнт співвідношення Ta:Tc - в межах 5,5-18,5% (табл. 8).

Таблиця 5. ЕМГ-параметри м'язів пацієнтів із дистальним прикусом і фізіологічним типом дихання I клінічної групи через 3 місяці після початку лікування.

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	0,3064	0,247	1,240	0,347	0,315	312,256	253,860
m.masseter sin.	0,3059	0,247	1,238	0,349	0,314	304,020	252,664
m.temporalis dex	0,3302	0,252	1,310	0,608	0,548	316,386	286,235
m.temporales sin	0,3343	0,254	1,314	0,614	0,544	312,894	285,054
m.orbicularis oris	0,3055	0,245	1,248	0,463	0,420	259,484	221,368

Таблиця 7. ЕМГ-параметри м'язів пацієнтів із дистальним прикусом і патологічним типом дихання II клінічної групи через 3 місяці після початку лікування (mV), (n=63).

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	0,271	0,222	1,224	0,316	0,294	270,319	213,261
m.masseter sin.	0,272	0,220	1,237	0,314	0,286	276,484	222,039
m.temporalis dex	0,359	0,274	1,311	0,638	0,581	344,922	310,005
m.temporales sin	0,368	0,279	1,318	0,646	0,592	335,969	314,115
m.orbicularis oris	0,263	0,213	1,232	0,419	0,360	224,674	198,710

Отже, відновлення знижених електроміографічних параметрів колового м'язу рота у II клінічній групі спостерігалося нами вже через 3 місяці після початку лікування (на 18,5%), що підтверджує необхідність та доцільність розробленої та використаної нами апаратури.

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність чіткої тенденції до покращення не тільки патології прикусу у межах положення зубів і щелеп, а й про значні позитивні зміни тонусу жувальних та мімічних м'язів, які зумовлюють покращення функції дихання та ковтання, що є пріоритетним у нашому дослідженні. Особливу ува-

Таблиця 8. Відсоток покращення ЕМГ-параметрів м'язів пацієнтів із дистальним прикусом і патологічним типом дихання II клінічної групи через 3 місяці після початку лікування (%), (n=63).

М'язи ЗЩС	Ta, s	Tc, s	k	Amp max, mV	Amp mean, mV	Tean max	Tean mean
m.masseter dex.	16,4%	10,3%	5,50%	5,7%	8,6%	10,9%	8,4%
m.masseter sin.	20,3%	10,9%	8,50%	10,5%	10,3%	8,0%	8,8%
m.temporalis dex	13,8%	8,0%	6,32%	8,4%	8,8%	6,5%	9,1%
m.temporales sin	13,6%	6,9%	7,19%	8,0%	5,5%	7,4%	5,3%
m.orbicularis oris	31,2%	10,7%	18,50%	10,5%	7,2%	9,9%	10,9%

гу необхідно звернути на покращення функції колового м'язу рота, тому, що саме це анатомічне утворення впливає на змикання губ, що, в свою чергу, прямо пропорційно впливає на тип дихання та зовнішній вигляд пацієнта і є фундаментальним у нашому дослідженні. Значним досягненням слід вважати виконання поставленої задачі, а саме одночасного лікування дистального прикусу та порушеної функції м'язів. Зазначимо, що значні позитивні зміни відбулися у доволі короткий період часу, що при ортодонтичному лікуванні є досить суттєвим.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що у дітей віком 9-12 років з дистальним прикусом та фізіологічним (носовим) типом дихання порівняно з контрольною групою відхилення значень отриманих показників від нормативного коливається в межах (2,3-13,4)±3,21%. Такі зміни є проявом формування компенсаторної реакції м'язів і не впливають на зовнішній вигляд пацієнта.

2. Аналіз даних дослідження дітей віком 9-12 років з дистальним прикусом та патологічним (ротовим) типом дихання порівняно з контрольною відхилення значень отриманих показників від нормативного коливається в межах (16,0-35,9)±2,56%. Дані відхилення можуть бути розцінені як прояв формування патологічної реакції м'язів, що супроводжується негативними змінами у зовнішньому вигляді пацієнта.

3. Клініко-лабораторними дослідженнями підтверджено ефективність застосування розробленого знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора. Відновлення знижених та нерівномірних електроміографічних параметрів досліджуваних м'язів спостерігалося через 3 місяці після початку лікування. Всі ЕМГ-параметри I клінічної групи після 3 місяців лікування покращились в межах (4,0-8,2)±3,21% для скроневих м'язів, (4,9-9,8)±3,95% для власне жувальних м'язів, (5,3-9,5)±3,3% для колового м'язу рота. Загальне покращення значень досліджуваних показників коливається в межах (4,0-9,8)±3,48%. ЕМГ-параметри II клінічної групи після 3 місяців лікування покращились в межах: (5,3-13,8)±2,97% для скроневих м'язів, (5,7-20,3)±3,12% для власне жувальних м'язів, (7,2-31,2)±3,33% для колового м'язу рота. Загальне покращення значень виміряних показників знаходилось у межах (5,3-31,2)±3,14%.

Під впливом проведеної терапії при допомозі розробленого знімного функціонально діючого двощелепового ортодонтичного активатора спостерігалося поліпшення показників електроміографічних параметрів колового м'язу рота, жувальних і мімічних м'язів, що обумовлює продовження наукових досліджень у даному напрямку.

Список літератури

Гарбацевич Д.В. Лечение дистального смешанного прикуса стандартным и индивидуально изготовленными функциональными аппаратами: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.21 / Д.В.Гарбацевич.- Минск, 2009.- 22с.

Деньга О.В. Профилактика сопутствующих осложнений при лечении зубочелюстных аномалий у детей несъемными ортодонтическими аппаратами /В.Деньга, М.Раджаб, Б.Н.Мирчук //Вестник стоматологии.- 2004.- №2.- С.63-67.

Лихота К.Н. Лечение дистального прикуса с применением миофункциональных аппаратов индивидуального изготовления /К.Н.Лихота//Совр. стоматология.- 2007.- №1.- С.132-135.

Сегал М.М. Ортодонтические моноблоки при лечении дистального прикуса, осложненного функциональной патологией: дис. ... к. мед. н.: 14.01.22 /Сегал Михаил Моисеевич.- Львов, 2009.- 21с.

Флис П.С. Методы дистального перемещения первых моляров верхней челюсти: литер. обзор /П.С.Флис, И.Л.-Скрипник, Н.И.Жачко //Совр. ортодонтия.- 2005.- №1-2.- С.21-27.

Чибисова М.А. Цифровая рентгенография в практической стоматологии / М.А.Чибисова, В.В.Позняк-Чучман.- СПб., 2001.- 47с.

Касьяненко Д.М.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОГО ПРИКУСА У ДЕТЕЙ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ И МИМИЧЕСКИХ МЫШЦ СЪЕМНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИМ ДВУХЧЕЛЮСТНЫМ ОРТОДОНТИЧЕСКИМ АКТИВАТОРОМ СОБСТВЕННОЙ КОНСТРУКЦИИ

Резюме. *Целью исследования была разработка и внедрение в практическое применение съемного функционально действующего двухчелюстного ортодонтического активатора (СФДОА) для достижения одновременного лечения дистального прикуса, регулирования тонуса жевательных и мимических мышц, восстановления носового типа дыхания. Установлено, что применение СФДОА в возрасте 9-12 лет с дистальным прикусом и различными типами дыхания приводит к восстановлению пониженных и неравномерных электромиографических параметров исследуемых мышц уже через 3 месяца после начала лечения: у детей с дистальным прикусом и физиологическим типом дыхания общее улучшение значений исследуемых показателей колеблется в пределах 4,0-9,8±3,48%, а у детей с дистальным прикусом и патологическим типом дыхания - в пределах 5,3-31,2±3,14%.*

Ключевые слова: *дистальный прикус, зубочелюстной аппарат, тонус мышц, электромиография, ротовой тип дыхания.*

Kasyanenko D.M.

TREATMENT OF DISTAL OCCLUSION IN CHILDREN WITH IMPAIRED CHEWING AND FACIAL MUSCLES REMOVABLE FUNCTIONAL ACTION CLAMSHELL ACTIVATOR ORTHODONTIC OF OWN DESIGN

Summary. *The aim of the study was to develop and implement in practical application of the existing clamshell removable functional orthodontic activator (ECRFOA) to achieve the simultaneous treatment of distal occlusion, tone control chewing and facial muscles, such as the restoration of nasal breathing. It was found that the use of the ECRFOA at the age of 9-12 years with distal occlusion and various types of breathing leads to low and uneven recovery electromyographic parameters studied muscle in 3 months after initiation of treatment: children with distal occlusion and physiological type of breathing the overall improvement of the studied parameters*

values it varies between 4,0-9,8±3,48%, and in children with distal occlusion and pathological type of breathing - in the range 5,3-31,2±3,14%.
Key words: *distal bite, dentition apparatus, muscle tone, electromyography, mouth type of breathing.*

Рецензент: к.мед.н., доцент Браженко Ю.Ф.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2015 р.

Касьяненко Дмитро Михайлович - к.мед.н., доцент кафедри стоматології дитячого віку ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 067 430-81-56

© Kozak D.V.
UDC: 612.017.1-02:616-001.3/6]-092.9

Kozak D.V.
State university "Ternopil State Medical University Horbachevsky Ministry of Health of Ukraine" (Majdan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine)

DYNAMIC CONTENT PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SERUM BLOOD IN RESPONSE TO POLYTRAUMA IN THE EXPERIMENT

Summary. *The pathogenesis of systemic violations of the conditions of experimental trauma leading value growth has content proinflammatory cytokines of TNF-α and interleukin-1β in blood serum. A characteristic feature of their dynamics is 2 times increasing - on 3 and 21 days. The content of serum interleukin-6 undergoes severe vibration disturbances with a significant decrease to 3 days, a significant increase on day 7 and normalization for 14-28 days. Vibrational dynamics to polytrauma shows content interleukin-10 too, which increases noted on 7 and 21 days in response serum.*
Key words: *polytrauma, cytokines.*

Introduction

Injuries currently is an important problem in Ukraine and the world. In general, the list of causes of death, it is the third after cardiovascular diseases and cancer, among people of working age - belongs to the leading causes of death [Ельский, Зяблицев, 2008; Baguley et al., 2008].

Despite significant achievements in the diagnosis and treatment of injured persons, the effects of treatment are disappointing, due to significant disability and mortality [Агаджанян и др., 2005]. Therefore, the actual direction of theoretical and practical medicine are depth study of the pathogenesis of severe trauma and development on its basis grounded pathogenesis of correction.

The pathogenesis of traumatic disease is the development of multiple organ failure caused by pathological changes of cell membranes [Ельский и др., 2004]. In this process, a key role is played by traumatic shock, lipid peroxidation, the formation of pro-inflammatory mediators, which are distributed by the blood from the place of direct injury and cause the development of systemic disorders [Малыш и др., 2007; Grottke et al., 2007]. Today it is believed that the major signaling molecules that stimulate the development of complex system violations in terms of polytrauma are pro- and anti-inflammatory cytokines. However, their dynamics during early and late manifestations of polytrauma in experiment studied little.

Objective - find out the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in serum in response to polytrauma in experiment.

Materials and methods

In experiments used 48 nonlinear white rats which were kept on a standard diet of the vivarium. 6 animals in the control group.

Polytrauma modeled by the method of Kozak (2011) [Пат. 63997 Україна ... , 2011] in terms of thiopental sodium anesthesia (40 mh kh^{-1} body weight). The content of model consisted in the fact that the first anesthetized rat caused external bleeding from the femoral vein, which averaged 20-22% of circulating blood volume. Auto blood at a dose of 0.5 ml per 100 g of animal intraperitoneally injected with a syringe to form haemoperitoneum. Further broken femur. The wound is sewn on the thigh.

The animals that remained alive, drew from the experiment after 2 hours, 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days by total bloodletting from the heart in terms of anesthesia. Cytokine profile of blood serum was assessed by tumor necrosis factor-α concentration (TNFα), interleukin-1 (IL-1β), interleukin 6 and 10 (respectively, IL-6, IL-10) ELISA using a set of reagents of firm "USCN, Life Science Inc", adapted to the type of experimental animals, on analyzer STAT-FAX.

When working with laboratory animals follow international standards of humane treatment of animals under the rules of the "European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (European Convention, 1984); SPC methodical recommendations of Ministry of Health of Ukraine "Preclinical studies of drugs".

The resulting digital material treated in the department of systematic statistical studies SHEI "Ternopil State Medical University Ministry of Health of Ukraine" in the software package STATISTICA ("StatSoft Inc.", USA) using Student's t test in case of normal distribution comparable statistical

Table 1. Dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in response to a polytrauma (M±m).

2 h (n=6)	1 d (n=8)	3 d (n=5)	7 d (n=6)	14 d (n=6)	21 d (n=6)	28 d (n=5)
TNFα Control = (36,85± 1,36) ph ml $^{-1}$ (n=6)						
42,53± 1,81*	44,61± 1,94*	51,59± 2,05*	44,95± 0,32*	40,75± 1,41*	54,58± 1,32*	44,84± 2,79*
IL-1β Control = (1,86± 0,32) ph ml $^{-1}$ (n=6)						
2,32± 0,43	3,16± 0,28*	5,13± 0,46*	3,22± 0,46*	3,14± 0,48	4,89± 0,53*	2,69± 0,36
IL-6 Control = (12,32± 0,59) ph ml $^{-1}$ (n=6)						
10,62± 0,19*	13,24± 0,59	9,94± 0,69*	17,78± 0,77*	11,63± 0,43	13,58± 1,00	12,38± 0,93
IL-10 Control = (4,89± 0,45) ph ml $^{-1}$ (n=6)						
4,45± 0,25	3,69± 0,47	3,65± 0,17*	4,79± 0,48	3,23± 0,38*	4,88± 0,45	4,61± 0,50

Note: * - the differences regarding the control group statistically significant (p<0,05).

collections and nonparametric Mann-Whitney in the absence of normal distribution. The differences are considered significant at the probability of the null hypothesis is not more than 5% (r≤0,05).

Results. Discussion

As shown in Table 1 and Figures 1-3, in response to a polytrauma content in serum TNFα in all periods of observation posttraumatic period was significantly greater than in the control group. Its dynamics analysis showed that this cytokine inherent two periods of increase - on 3 and 21 days (respectively on 40.0 and 48.1% compared with the control group (p 0,05) and an average of 18.1% in relation to other terms of observation (p<0.05)).

Dynamics of a serum IL-1β was similar. On 3 and 21 days studied rate exceeded the control at 2.8 and 2.6 times (p<0,05) and similar size in other periods of observation.

Attention is drawn to the fact that after 28 days after injury the content of serum IL-1β reached the level of control and essentially no different from him (p<0,05).

In its turn, the content of serum IL-6 has undergone a change in vibrational dynamics of polytrauma. In relation to the control group after 2 h after injury significantly decreased its size (13.8%, p<0,05) after 1 day - returned to control levels after 3 days - again decreased (on 19.3%, p<0,05). On day 7, it increased significantly and exceeded the level of control by 44.3% (p<0,05). Later came the normalization of IL-6 in blood serum.

The content of IL-10 in response to a simulated polytrauma experienced such deviations in relation to the control group. The value of this indicator had only a tendency to decrease after 1 day (on 24.5%, p<0,10), but after 3 days became significantly lower compared with controls (on 25.4%, p<0,05). At other terms traumatic period deviation of rates were not statistically accurate, except for 14 days, when the contents of IL-10 is 33.9% lower than in the control group (p<0,05).

Thus, in response to a simulated polytrauma significantly increased content in blood serum proinflammatory cytokines TNFα and IL-1β, the concentration of which was increased during the period of acute response to injury and the early and late manifestation of TD. Only the contents of IL-1β normal up to 28 day experiment.

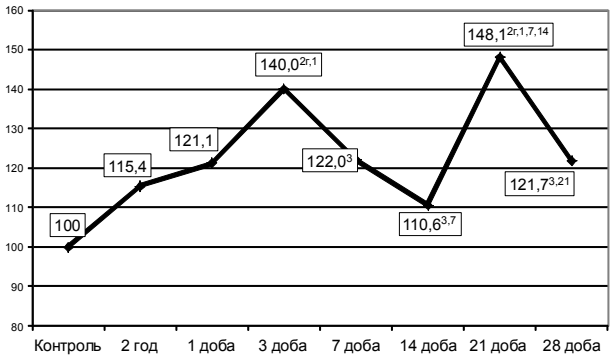


Fig. 1. The content of serum TNFα in the dynamics of polytrauma (percentage level of control). (Here and in Figures 2 and 3: $^{2г,1,3,7,14,21 і 28}$ - differences regarding indicator animals, respectively, in 2 hours, 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after application polytrauma statistically significant (p <0.05)).

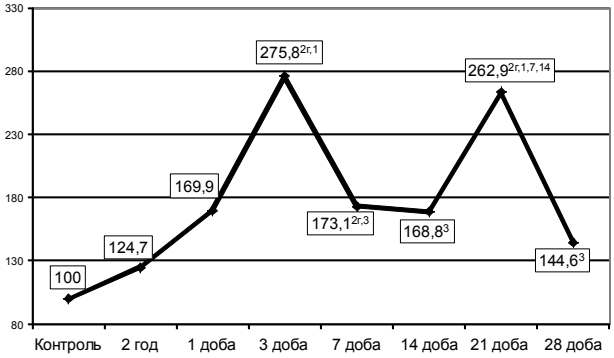


Fig. 2. The content of serum IL-1β in the dynamics of polytrauma (percentage level of control).

Defining feature of these cytokines was 2 times increase - after 3 and 21 days. The content of serum IL-6 has been subjected to severe vibration changes with a reduction to 3 days, a significant increase on day 7 and normalization for 14-28 days. The above dynamics, obviously related to it as pro- and anti-inflammatory properties, which are manifested suppression of secretion of TNFα and IL-1β, activation of liver production of acute phase proteins and stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [Lyson, McCann, 1991], which promotes regulation of inflammatory response.

Vibrational dynamics in response to polytrauma showed

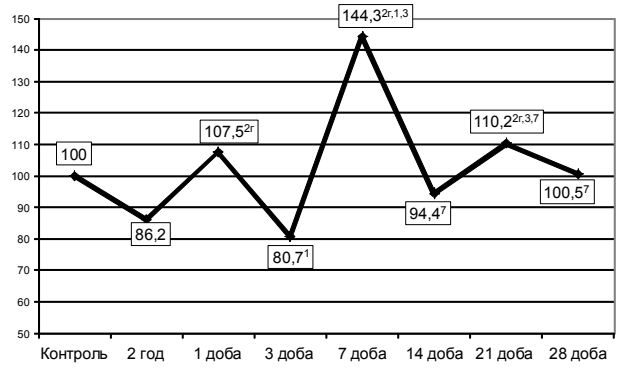


Fig. 3. The content of serum IL-6 in the dynamics of polytrauma (percentage level of control).

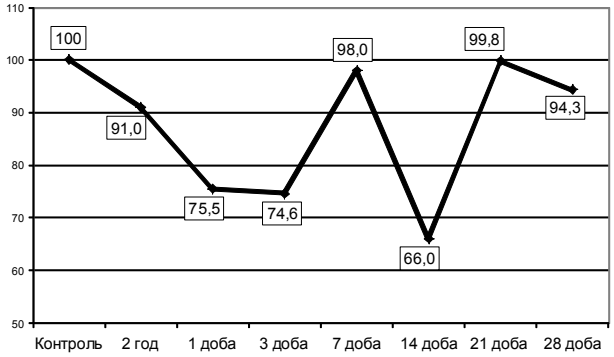


Fig. 4. Content serum IL-10 in the dynamics of polytrauma (percentage level of control).

and the contents of serum IL-10, which noted the increase after 7 and 21 days, but the result was not statistically significant due to the large variability of this indicator in the experimental groups.

The above dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines was similar to the dynamics for similar clinical conditions where after 7 days after application of severe injuries decreased content of proinflammatory cytokines and anti-inflammatory - growing [Малыш и др., 2007]. The authors interpret these deviations as a compensatory anti-inflammatory response that underlies the decline of immune protection and development of secondary infections.

However, the results of our research indicate that the increase in content of inflammatory cytokines in terms of maximum growth corresponded the largest deviation other markers of traumatic disease, lipid peroxidation, antioxidant protection, cytolysis and endotoxemia [Козак, 2012 а, б, в].

Thus, the assessment of the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines are important in understanding the basic pathological disorders that occur in conditions of severe trauma, which greatly expands the scope of practical application we have developed models of polytrauma.

Conclusions and prospects for further development

In the pathogenesis of systemic disorders in conditions of experimental polytrauma leading value has growth content in blood serum proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-α and interleukin-1 . A characteristic feature of their dynamics is 2 times increase - at 3 and 21 days (respectively in 1.40 and 2.76 times and 1.48 and 2.63 times, $p < 0.05$). The content of serum interleukin-6 undergoes severe vibration disorders with a significant decrease to 3 days, a significant increase on day 7 and normalization on 14-28 days. Vibrational dynamics in response to polytrauma shows and content in serum interleukin-10, which noted an increase of 7 and 21 days, but the result is not statistically valid.

The prospect of further development revealed violations in the work pro- and anti-inflammatory cytokines in the serum consists in disclosing pathogenetic mechanisms of traumatic disease course and develop an effective method of correction.

List of references

Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы /В.Н.Ельский, С.В.Зяблицев.- Донецк : Новый мир, 2008.- 140с.

Ельский В.Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В.Н.Ельский, А.М.Кардаш, Г.А.Городник; под ред. В.И.Черния.- Донецк: Новый мир, 2004.- 200с.

Козак Д.В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми /Д.В.Козак //Здобутки клін. та эксперим. мед.- 2012а.- №1, (16).- С.69-71.

Козак Д.В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми /Д.В.Козак //Шпитальна хірургія.- 2012б.- №2 (58).- С.50-52.

Козак Д.В. Особливості показників пероксидного окислення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми /Д.В.Козак //Акт. пробл. транспорт. мед.- 2012в.- №3 (29).- С.103-106.

Малыш И.Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой /И.Р.Малыш, В.К.Козлов, Л.В.Згржебловская //Цитокины и воспаление.- 2007.- Т.6, №3.- С.49-56.

Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський держ. мед. університет імені І.Я.Горбачевського.- №u 201104110; заявл. 05.04.11; опубл. 25.10.11, Бюл.20.

Политравма. Септические осложнения / [В.В.Агаджанян, И.М. Устьянцева, А.А. Пронских и др.].- Новосибирск: Наука, 2005.- 391с.

A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury /I.J.Baguley, R.E.Heriseanu, I.D.Cameron [et al.] //A. Neurocrit. Care.- 2008.- Vol.8.- P.293-300.

Coagulopathy in multiple trauma: new aspects of therapy /O.Grottke, D.Henzler, D.R.Spahn [et al.] //Anaesthesist.- 2007.- Vol.56, №1.- P.95-108.

Lyson K. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro /K.Lyson, S.M.McCann // Neuroendocrinology.- 1991.- Vol.54.- P.262-266.

Козак Д.В.

ДИНАМІКА ВМІСТУ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ВІДПОВІДЬ НА ПОЛІТРАВМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. *У патогенезі системних порушень за умов експериментальної політравми провідне значення має зростання вмісту*

в сироватці крові прозапальних цитокінів тумор-некротичного фактора-α та інтерлейкіну-1β. Характерною особливістю їх динаміки є 2 періоди підвищення - на 3 і 21 доби. Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 зазнає виражених коливальних порушень із суттєвим зниженням до 3 доби, значним зростанням на 7 добу та нормалізацією на 14-28 доби. Коливальну динаміку у відповідь на політравму проявляє і вміст у сироватці крові інтерлейкіну-10, збільшення якого відмічають на 7 та 21 доби.
Ключові слова: *політравма, цитокіни.*

Козак Д.В.
ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫРОВАТКЕ КРОВИ В ОТВЕТ НА ПОЛИТРАВМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. *В патогенезе системных нарушений в условиях экспериментальной политравмы ведущее значение имеет рост содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов туморнекротического фактор-а и интерлейкина-1b. Характерной особенностью их динамики является 2 периода повышения - на 3 и 21 суток. Содержание в сыворотке крови интерлейкина-6 испытывает выраженных колебательных нарушений с существенным снижением до 3 суток, значительным ростом на 7 сутки и нормализацией на 14-28 суток. Колебательную динамику в ответ на политравму проявляет и содержание в сыворотке крови интерлейкина-10, увеличение которого отмечают на 7 и 21 суток.*
Ключевые слова: *политравма, цитокины.*

Рецензент: д.біол.н., професор Сарафинюк Л.А.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2015 р.

Козак Дарія Володимирівна - д. мед. н., завідувач кафедри фізичної реабілітації, здоров'я людини та фізичного виховання Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевськогож darakoz@yahoo.com

© Куриленко І.В.
УДК: 616.5-002.525.2-031.81-036.1:616.155.194.1

Куриленко І.В.
НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (Хмельницьке шосе, 104, м.Вінниця, 21029, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Резюме. *Оцінено вплив різних варіантів лікування на динаміку показників червоної крові, ферокінетики та тяжкість захворювання у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) із різними типами анемічного синдрому. Встановлено, що ефективність патогенетичної корекції анемії в пацієнтів із СЧВ залежить від її типу, а включення до терапевтичного комплексу рекомбінантного еритропоетину-α упродовж 12 тижнів сприяє покращанню результатів лікування.*
Ключові слова: *системний червоний вовчак, анемія хронічного захворювання, дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія, еритропоетин.*

Вступ

Одним із найпоширеніших синдромів, який в багатьох випадках визначає важкість стану хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є анемічний. За даними Giannouli S. та співавторів [2006], M. Voulgarelis та співавторів [2000] анемія різного ступеню тяжкості зустрічається в 50-75% цих хворих.

Сучасні підходи до патогенетичного лікування анемічного синдрому у хворих на СЧВ ґрунтуються виключно на раціональному харчуванні, призначенні препаратів заліза та адекватному застосуванні глюкокортикоїдів, цитостатичних імунодепресантів, аміонохінолінових похідних та антицитокінових препаратів [Weiss, Goodnough, 2005; Насонов, 2010]. Початком нової епохи в лікуванні анемії став синтез та застосування рекомбінантного еритропоетину (рЕпо). За останні роки накопичено певний досвід його використання при анеміях, що супроводжують ревматоїдний артрит, хронічну ниркову недостатінсть, захворювання кишківника, онкологічну патологію, хронічну серцеву недостатність [Николаев та ін., 2004; Коваленко та ін., 2010; Dyjas et al., 2003; Arndt et al., 2005; Slappendel et al., 2006]. Однак, як свідчить клінічна практика, застосування препаратів заліза, проведення імунодепресивної терапії і навіть застосування рЕпо в багатьох випадках не дозволяє ліквідувати анемію при СЧВ, що очевидно є свідченням недостатньої з'ясованості усіх патогенетичних ланок формування анемічного синдрому. На нашу думку, недоліком досліджень є те, що більшість з них оцінюють тільки антианемічну ефективність рЕпо, не враховуючи його вплив на перебіг захворювання. Також практично не вивчені питання індивідуалізації схем лікування хворих на СЧВ з урахуванням типу анемічного синдрому.

Мета дослідження - оцінити вплив можливих варіантів лікування на динаміку показників червоної крові, ферокінетики та тяжкість захворювання у хворих на СЧВ з різними типами анемічного синдрому.

Матеріали та методи

До дослідження включали осіб, що дали згоду на участь у ньому, віком 18-70 років, з I-II ступенем активності процесу, в яких на день встановлення діагнозу

СЧВ було не менше 4 діагностичних критеріїв захворювання згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (АКР) 1996 та наявність анемічного синдрому. Залежно від характеру лікування нами сформовано чотири групи хворих на СЧВ з анемічним синдромом. В "відкрите", контрольоване дослідження було включено 96 хворих на СЧВ. У залежності від призначеної терапії хворих було розподілено на чотири групи. До першої групи (I) увійшли 22 особи з анемією хронічного захворювання (АХЗ), які отримували традиційне лікування основного захворювання. Другу групу (II) сформували 26 хворих з АХЗ, яким одночасно з базисною терапією проводилась корекція анемічного синдрому епоетином альфа. В третю групу (III) ми віднесли 23 пацієнта з залізодефіцитною анемією (ЗДА), які окрім традиційного лікування отримували заліза сульфат з D,L-серином. До четвертої групи (IV) увійшли 25 осіб з АХЗ з дефіцитом заліза, які окрім традиційного лікування отримували епоетин альфа, а через 1 місяць - додатково заліза сульфат з D,L-серином. Критерієм призначення препаратів заліза слугували наявність дефіциту заліза через місяць лікування за даними лабораторних досліджень (вміст сироваткового заліза нижче 10 мкмоль/л, підвищення загальної залізозв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) вище 69 мкмоль/л, підйом вмісту розчинних рецепторів до трансферину (рРтф) вище 3,5 мг/л).

РЕпо (епоетин альфа) використовувався в дозі 150 ОД/кг у вигляді підшкірних ін'єкцій тричі на тиждень протягом 12 тижнів. Для корекції дефіциту заліза використовували актиферин для перорального вжитку: заліза сульфат (113,5 мг) з D,L-серином (129 мг) з розрахунку дози заліза до 200 мг/добу, у перші 5-6 тижнів у повній лікувальній дозі, а в подальшому - у підтримуючій, яка складала половину лікувальної.

Традиційне лікування включало в себе базисну терапію: делагіл - 250-500 мг/добу, або азатіоприн 50 мг/добу, протизапальну терапію НПЗП (диклофенак, німесулід) та преднізолон в дозі 5-40 мг/добу, чи метилпреднізолон 6-16 мг/добу. За характером отримуваного лікування вказані групи хворих між собою не відрізнялись. Протизапальна терапія не змінювалась упродовж всього терміну спостереження. До включення в дослідження хворі отримували НПЗП та преднізолон в стабільній дозі не менше 4 тижнів.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних та лабораторних показників. Серед клінічних критеріїв ефективності лікування контролювали динаміку сумарних клініко-лабораторних показників активності SLEDAI (Sistemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) та SLAM (Sistem Lupus Activity Measurement). З лабораторних показників враховували динаміку вмісту в плазмі крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ). Усі контрольовані показники враховували тричі: на початку лікування, через 4 та 12 тижнів. Упродовж 12 тижнів лікування оцінювали також показники червоної крові та ферокінетики. Вміст гемоглобіну (Hb) визначали кожні 4 тижні лікування. У випадку підвищення його рівня вище 120 г/л проводилась корекція доз епоетину альфа та заліза сульфату з D,L-серином. В першому випадку хворим було рекомендовано використовувати рЕпо в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень, в другому - заліза сульфат з D,L-серином в половинній (підтримуючій дозі) до кінця терміну лікування. Згідно з сучасними рекомендаціями, ефект від застосованого лікування розглядався, як повний (підвищення рівнів Hb на 20 г/л і більше), частковий (підвищення рівнів Hb від 10 до 20 г/л) та відсутній (збільшення вмісту Hb за 12 тижнів лікування до 10 г/л) за умов адекватної дози рЕпо та заліза сульфату з D,L-серином упродовж всього терміну спостереження.

Критеріями виключення слугували: декомпенсована серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром тривалістю менше 6 міс., оперативні втручання впродовж останніх 3 міс., гіпотиреоз, цироз печінки, ураження нирок, прийом метотрексату, азатіоприну, сульфасалазину, підвищення печінкових трансаміназ більш, ніж у два рази, вагітність.

Результати. Обговорення

Проведена оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемії згідно запропонованих вище критеріїв (табл. 1). Встановлено, що використання епоетину альфа у осіб з АХЗ забезпечило підвищення рівнів Hb на 20 г/л - у 65,4% хворих, а у 11,5% - від 10 до 20 г/л. Не відповіли на лікування 19,2% хворих. Серед хворих зі змішаною анемією (АХЗ з дефіцитом заліза), які одночасно з рЕпо отримували заліза сульфат з D,L-серином, повну відповідь на лікування в кінці контрольованого періоду дали 72,0%, часткову - 16,0%, нонреспондерами виявились 3 (12,0%) хворих. В групі з ЗДА, які в якості лікування отримували заліза сульфат з D,L-серином, результати лікування анемічного синдрому були кращими. Частка повних чи часткових респондерів склала, відповідно, 78,3% та 17,4%.

У наступній частині дослідження проаналізовано динаміку показників червоної крові та ферокінетики в залежності від різних типів лікування. Оскільки вихідні рівні Hb та еритроцитів в досліджуваних групах суттєво не відрізнялись, для порівняння ефективності лікування цікавою була оцінка динаміки зазначених показників упродовж 12 тижнів лікування (табл. 2).

Через 4 тижні лікування найбільш суттєва динаміка вмісту Hb (8,7%) спостерігалася у хворих з АХЗ, які приймали рЕпо. Дещо меншою (8,5%) вона була у осіб третьої групи, які отримували заліза сульфат з D,L-серином. Серед хворих четвертої групи - зазначений показник становив 5,1%, що було в 2,4 рази вище, ніж у пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

Із завершенням 12 тижневого курсу лікування позитивна динаміка вмісту Hb становила в осіб другої

Таблиця 1. Загальна оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемічного синдрому на кінець терміну спостереження.

Групи хворих		Відповідь на лікування		
		Відсутня (нонрес-пондери)	Часткова (респон-дери)	Повна (респон-дери)
"АХЗ"(традиційне лікування), n=22	I група	22 (100,0%)	0,0%	0,0%
"ЗДА"(заліза сульфат з D,L-серином), n=23	III група	1 (4,3%)	4 (17,4%)	18 (78,3%)
АХЗ з дефіцитом заліза(рЕпо + заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25	IV група	3 (12,0%)	4 (16,0%)	18 (72,0%)
"АХЗ" (рЕпо), n=26	II група	5 (19,2%)*	3 (11,5%)	18 (65,4%)

Примітки: "*" - достовірна відмінність стосовно групи хворих з ЗДА (p<0,05).

групи (16,8%), а в пацієнтів третьої групи - 17,7%. Серед хворих четвертої групи даний показник достовірно перевищував такий у першій групі в 5,6 рази і становив 15,6%.

Через 4 тижні лікування відбувалося вірогідне зростання динаміки кількості еритроцитів (на 3,1 та 4,0%, відповідно) лише в другій та третій групах. Відмічено позитивну тенденцію до збільшення кількості еритроцитів і серед хворих четвертої групи, які в якості антианемічної терапії отримували рЕпо та заліза сульфат з D,L-серином. При обстеженні через 12 тижнів від початку лікування подібна тенденція зберігалась.

Кількість еритроцитів найбільш суттєво зростала в пацієнтів, що отримували монотерапію заліза сульфатом з D,L-серином, або рЕпо (4,63 та 4,39%, відповідно). Дещо нижчою (3,52%) була динаміка цього показника в четвертій групі, які лікувались рЕпо + заліза сульфат з D,L-серином. Як і раніше, найнижчою (1,6%), виявилась динаміка кількості еритроцитів у пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

За рівнем заліза сироватки крові порівнювані групи достовірно відрізнялися. Під впливом лікування спостерігалося його зростання в усіх досліджуваних групах (табл. 3). Більш суттєва динаміка мала місце серед хворих третьої групи: через 4 тижні вона становила 14,1%. Серед пацієнтів четвертої групи сироватковий рівень заліза зріс на 6,5%. В осіб другої групи вміст заліза в сироватці крові був в 1,5 рази вищий, ніж у хворих IV групи.

Через 12 тижнів відмічено подальше зростання вмісту заліза в усіх досліджуваних групах. Найбільш суттєва динаміка (25,7%) спостерігалася у хворих третьої групи. У пацієнтів другої та четвертої груп рівень сироваткового заліза зріс на 17,5% та 19,3%, відповідно. Таким чином, додаткове призначення заліза сульфату з D,L-серином хворим зі змішаною анемією на фоні прийому рЕпо сприяло збільшенню рівня сироваткового заліза, чого не спостерігалось в місячний термін.

У ході лікування зазнали певних змін і показники ЗЗЗС. Через 4 та 12 тижнів, незалежно від призначеної терапії, ЗЗЗС пацієнтів усіх чотирьох груп знизилася, але найбільш суттєво (-17,4%) у хворих третьої групи. Серед другої та четвертої груп через 3 місяці специфічного антианемічного лікування динаміка ЗЗЗС становила -13,9 та -14,5%, відповідно, а серед пацієнтів першої групи коливалася в межах похибки. Вихідні дані коефіцієнту насичення трансферину залізом (КНТЗ) були нижчими у третій та четвертій групах хворих. Після за-

Таблиця 2. Динаміка вмісту Hb та еритроцитів у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії (M±m).

Строк дослідження	"АХЗ"(традиційне лікування), n=22	"АХЗ з деф. заліза"(рЕпо + заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25	"ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23	"АХЗ" (рЕпо), n=26
	I група	IV група	III група	II група
Hb				
До лікування	98,6±1,87	98,9±2,21	98,7±1,96	103,8±2,49
Через 4 тижні	100,8±2,03	104,2±2,19	107,9±2,05*	113,9±2,81*
Динаміка, %	2,1±0,47	5,1±0,35§	8,5±0,65§	8,7±0,54§
Через 12 тижнів	101,5±2,06	117,7±3,17*	120,2±2,52*	125,2±3,26*
Динаміка, %	2,78±0,51	15,6±0,77§	17,7±0,77§	16,8±0,83§
Еритроцити				
До лікування	3,56±0,07	3,47±0,07	3,51±0,09	3,44±0,05
Через 4 тижні	3,60±0,06	3,54±0,07	3,66±0,06	3,55±0,05
Динаміка, %	1,1±0,36	2,0±0,32	4,0±0,52§	3,1±0,35§
Через 12 тижнів	3,62±0,06	3,60±0,07	3,68±0,05*	3,60±0,05*
Динаміка, %	1,60±0,50	3,52±0,42§	4,63±0,40§	4,39±0,38§

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом до лікування (p<0,05); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") (p<0,05).

Таблиця 3. Динаміка вмісту заліза, ЗЗЗС та КНТЗ у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії (M±m).

Строк дослідження	"АХЗ"(традиційне лікування), n=22	"АХЗ з деф. заліза"(рЕпо + заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25	"ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23	"АХЗ" (рЕпо), n=26
	I група	IV група	III група	II група
Залізо сироватки крові, мкмоль/л				
До лікування	11,1±0,19	8,3±0,13	8,6±0,22	10,9±0,15
Через 4 тижні	11,3±0,19	9,5±0,19*	10,0±0,20*	12,2±0,20*
Динаміка, %	1,2±0,34	6,5±0,52§	14,1±0,92§	10,1±0,72§
Через 12 тижнів	11,3±0,19	11,0±0,15*	11,6±0,19*	13,3±0,16*
Динаміка, %	1,7±0,33	19,3±0,96§	25,7±0,98§	17,5±0,91§
ЗЗЗС, мкмоль/л				
До лікування	53,8±0,84	56,6±1,20	71,5±2,39	53,5±0,95
Через 4 тижні	52,3±0,81	53,1±1,15	64,9±2,24*	49,6±0,87*
Динаміка, %	-2,9±0,43	-6,6±0,52§	-10,3±0,67§	-7,9±0,49§
Через 12 тижнів	51,4±0,84	49,4±0,95*	61,0±2,07*	47,0±0,95*
Динаміка, %	-4,7±0,36	-14,5±0,89§	-17,4±0,86§	-13,9±0,97§
КНТЗ, %				
До лікування	20,8±0,48	15,8±0,40	12,5±0,67	20,5±0,35
Через 4 тижні	21,6±0,47	18,0±0,55*	16,0±0,81*	24,7±0,48*
Динаміка, %	3,9±0,57	12,3±0,81§	22,0±1,03§	16,6±0,80§
Через 12 тижнів	22,1±0,53	22,2±0,56*	19,6±0,89*	28,4±0,58*
Динаміка, %	6,1±0,45	28,8±0,52§	36,6±0,95§	27,4±1,10§

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" ($p<0,05$); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("традиційне лікування") ($p<0,05$).

вершення першого місяця лікування КНТЗ у групі з АХЗ, що отримували рЕпо (друга група) зріс на 16,6%, у четвертій групі - на 12,3%, що в 4,2-3,1 рази перевищувало дані осіб першої групи. Найбільш суттєва (22,0%) динаміка зазначеного показника спостерігалася серед пацієнтів третьої групи.

Через 12 тижнів від початку антианемічної терапії КНТЗ у третій групі зріс на 36,6%, в осіб четвертої та другої груп на 28,8% та 27,4%, відповідно. Динаміка даного показника в групі хворих із АХЗ без антианемічного лікування недостовірна.

Оскільки розвиток АХЗ при СЧВ пов'язують, перш за все, з посиленою продукцією прозапальних цитокінів, нами оцінено вплив диференційованих варіантів лікування на ефективність протизапальної терапії у хворих на СЧВ з різними типами анемічного синдрому. Встановлено (табл. 4), що вже через 4 тижні антианемічної терапії з використанням рЕпо у хворих другої групи вміст прозапальних (ФПН-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) цитокінів зменшився на 17,0%, тоді, як серед інших обстежених ця динаміка була дещо нижчою.

Через 12 тижнів від початку лікування найбільшу динаміку прозапальних цитокінів, на відміну від хворих першої групи, виявлено у пацієнтів другої (34,4-24,4-24,2%) та четвертої (35,9-23,8-24,6%) груп. Після завершення терміну спостереження вміст ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 у осіб третьої групи зменшився на 18,3-15,8-16,2%, відповідно, що достовірно не відрізнялося від таких у хворих першої групи.

У наступній частині дослідження (табл. 5) оцінений вплив різних варіантів лікування на рівень ШЗЕ, та вивчена динаміка стану пацієнтів за даними сумарних показників активності СЧВ - SLEDAI, SLAM, які є тими критеріями, які АКР використовують для оцінки активності запального процесу і контролю ефективності лікування.

До початку фармакотерапії рівні ШЗЕ були від 23,8 мм/год до 34,9 мм/год. Вже після чотирьох тижнів лікування мало місце істотне зниження ШЗЕ в кожній із досліджуваних груп, проте, достовірна динаміка спостерігалася лише в пацієнтів другої (15,9%) та четвертої (14,8%) груп. Серед хворих першої та третьої груп зазначений показник зменшився на 10,4-10,7%, відповідно.

Через 12 тижнів терапії анемічного синдрому позитивна динаміка ШЗЕ зберігалась у всіх досліджуваних групах, однак найвищою вона була в осіб другої (32,5%) та четвертої (32,3%), тоді як у пацієнтів третьої та першої груп.

До початку лікування найменша активність за SLEDAI, SLAM виявлена в третій групі хворих. Інші групи за цими показниками були більш важкими, однак суттєво між собою не відрізнялись. В усіх досліджуваних групах через чотири тижні лікування відбулося зниження су-

Таблиця 4. Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії (M±m).

Термін спостереження	ФНП-α, нг/л	ІЛ-1β, нг/л	ІЛ-6, нг/л
I група - "АХЗ"(традиційне лікування), n=22			
До лікування	281,5±22,6	30,6±1,38	23,6±1,73
Через 4 тижні	251,0±20,8	27,6±1,25	21,2±1,46
Динаміка, %	12,7±1,19	11,2±1,33	11,1±1,13
Через 12 тижнів	239,1±19,3	26,2±1,21	19,7±1,39
Динаміка, %	17,9±1,18	14,5±1,95	15,3±1,93
III група - "ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23			
До лікування	114,7±8,72	20,1±1,13	12,1±0,81
Через 4 тижні	102,1±8,28	18,3±1,12	10,8±0,72
Динаміка, %	13,0±0,99	11,5±1,16	9,6±1,12
Через 12 тижнів	98,1±8,31	17,6±1,10	10,4±0,69
Динаміка, %	18,3±1,17	15,8±0,87	16,2±1,14
IV група - "АХЗ з деф. заліза"(рЕпо+ заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25			
До лікування	190,4±15,6	30,2±2,06	19,9±1,83
Через 4 тижні	166,5±14,4	26,5±1,83	17,4±1,62
Динаміка, %	15,6±1,60	14,4±1,06	14,8±1,65
Через 12 тижнів	143,2±13,1*	24,4±1,60*	16,1±1,56
Динаміка, %	35,9±2,68§	23,8±1,36§	24,6±1,86§
II група - "АХЗ" (рЕпо), n=26			
До лікування	209,3±16,4	32,8±1,80	21,0±1,60
Через 4 тижні	178,6±14,1	28,7±1,59	18,3±1,50
Динаміка, %	17,4±1,25§	16,7±1,04§	16,8±1,76§
Через 12 тижнів	154,3±11,3*	26,9±1,48*	17,1±1,32*
Динаміка, %	34,4±2,0§	24,4±1,50§	24,2±1,18§

Примітки: 1. "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" ($p<0,05$); 2. "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") ($p<0,05$).

Таблиця 5. Динаміка ШЗЕ та сумарних показників активності SLEDAI, SLAM у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії, (M±m).

Термін спостереження	ШЗЕ, мм/год	SLEDAI, бали	SLAM, бали
I група - "АХЗ"(традиційне лікування), n=22			
До лікування	34,9±3,45	21,7±1,17	8,68±0,54
Через 4 тижні	31,3±3,03	19,9±1,06	8,05±0,49
Динаміка, %	10,4±0,92	9,1±1,52	7,79±1,61
Через 12 тижнів	29,6±2,95	18,8±1,03	7,59±0,43
Динаміка, %	18,4±0,71	15,6±1,54	13,6±1,37
III група - "ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23			
До лікування	23,8±2,10	15,8±1,38	5,83±0,43
Через 4 тижні	21,6±1,94	14,7±1,35	5,35±0,38
Динаміка, %	10,7±0,86	9,22±1,05	8,75±2,34
Через 12 тижнів	20,0±1,78	13,7±1,19	5,04±0,32
Динаміка, %	18,9±1,14	16,2±1,30	14,1±2,31
IV група - "АХЗ з деф. заліза"(рЕпо+ заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25			
До лікування	29,4±3,13	20,0±1,30	7,0±0,64
Через 4 тижні	25,8±2,81	17,8±1,17	6,08±0,50
Динаміка, %	14,8±0,88§	13,0±0,78§	13,7±2,72
Через 12 тижнів	22,4±2,44	16,1±1,07*	5,6±0,44
Динаміка, %	32,3±1,08§	24,8±0,99§	22,9±3,63§
II група - "АХЗ" (рЕпо), n=26			
До лікування	27,8±2,99	20,3±1,11	6,54±0,51
Через 4 тижні	23,8±2,51	17,7±0,98	5,73±0,40
Динаміка, %	15,9±0,64§	15,2±1,04§	12,6±1,65§
Через 12 тижнів	20,9±2,24	16,4±0,92*	5,27±0,34*
Динаміка, %	32,5±1,11§	24,4±1,11§	22,0±2,57§

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" ($p<0,05$); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") ($p<0,05$).

марних показників активності захворювання. Найбільша динаміка (12,6-15,0%) спостерігалася у хворих другої, а найменша (7,8-9,1%) - серед осіб першої групи. Отже, застосування рЕпо, або комбінації останнього з заліза сульфатом з D,L-серином вже через чотири тижні від початку фармакотерапії забезпечило достовірно швидше покращення стану хворих, ніж монотерапія актиферином.

Через 12 тижнів фармакотерапії у хворих із АХЗ, що не приймали рЕпо, динаміка сумарних показників активності виявилася найменшою. У другій та четвертій групах пацієнтів динаміка SLEDAI, SLAM була максимальною і становила 24,4-22,0% та 24,8-22,9%, відповідно. Серед хворих третьої групи монотерапія препаратом залізом забезпечила зниження активності запального процесу за індексами SLEDAI, SLAM на 16,2 та 14,1%, відповідно.

Таким чином, ефекти застосованих фармакотерапевтичних підходів суттєво різнилися. У хворих на СЧВ з анемією традиційна терапія з застосуванням глюкокортикоїдів, НПЗП та базисних засобів справляє досить помірний вплив на показники гемопоезу та ферокінетики. Включення до комплексу лікування хворим з АХЗ епоетину альфа в дозі 150 Од/кг упродовж 12 тижнів лікування дозволило досягти цільових рівнів Hb у 65,4% хворих, покращити запаси заліза на 17,5%, а також істотно знизити вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові, ШЗЕ, SLAM та SLEDAI. Використання заліза сульфату з D,L-серином у середніх терапевтичних дозах упродовж 3 місяців практично не вплинуло на виразність запального процесу у хворих з ЗДА, однак дозволило досягти цільових рівнів Hb у 78,3%, та покращити запаси заліза в сироватці крові на 25,7%. Комбінування епоетину альфа (150 ОД/кг) та заліза сульфату з D,L-серином (200 мг/добу заліза) у хворих з АХЗ з дефіцитом заліза не лише покращило ефективність лікування анемічного синдрому, збільшуючи кількість повних респондерів до 72,0%, але й одночасно зменшило рівень лабораторних та клінічних маркерів активності запаль-

Таблиця 6. Вміст Фн, рРтф, rTF/logFer, клінічні та лабораторні маркери активності запального процесу до початку лікування у пацієнтів з СЧВ з застосуванням рЕпо, (M m).

Показники	Нон-респондери, n=7	Респондери, n=19	Різниця, %
Фн, мкг/л	121,4±11,8	114,4±14,0	6,1
рРтф, мг/л	3,98±0,05	3,61±0,06*	10,2
rTF/logFer	1,93±0,03	1,82±0,04*	6,0
Показники тяжкості стану хворих та активності запального процесу			
Оцінка лікарем стану, бали	6,0±0,38	5,56±0,18	7,9
Оцінка хворим стану, бали	6,25±0,31	5,67±0,20	10,2
Індекс "ушкодження", бали	7,38±0,50	6,78±0,27	8,8
SLAM, бали	8,38±1,05	5,72±0,48*	46,5
SLEDAI, бали	23,62±1,08	18,83±1,42*	25,4
ШЗЕ, мм/год	30,4±4,25	26,6±3,93	14,3
СРП, ум.од.	15,8±5,06	12,3±2,81	28,5
ІЛ-1β, нг/л	38,4±2,98	30,3±1,84*	26,7
ІЛ-6, нг/л	25,2±2,18	19,2±1,95*	31,3
ФНП-α, нг/л	254,5±22,0	189,2±20,1*	34,5
Нітрати та нітрити, мкмоль/л	0,43±0,05	0,39±0,03	10,3

Примітки: "*" - достовірні відмінності між групами нон-респондерів і респондерів ($p<0,05$).

ного процесу. Тому хворим на СЧВ з АХЗ з дефіцитом заліза, що отримують традиційну патогенетичну терапію, з метою корекції анемічного синдрому до лікування слід включати епоетин альфа та заліза сульфат з D,L-серином.

Однак слід відмітити, що лікування рЕпо хворих на АХЗ виявилось успішним лише у 65,4% випадків, тому в наступній частині дослідження було проведено визначення чинників (предикторів) резистентності до терапії рЕпо у хворих з анемією (табл. 6).

Аналіз показав, що вихідний рівень феритину (Фн) до початку лікування анемічного синдрому з застосуванням рЕпо суттєво не відрізнявся між групами респондерів та нон-респондерів (6,1%). Водночас, нами виявлені відмінності між групами за рівнями рРтф та співвідношенням розчинні рецептори до трансферину/логарифм феритину (rTF/logFer). Так, різниця в рівнях рРтф між групами респондерів та нон-респондерів дорівнювала 10,2%, а співвідношення rTF/logFer - 6,0%. Таким чином, саме вміст рРтф та співвідношення rTF/logFer є найбільш важливими предикторами антианемічної ефективності рЕпо.

Із клінічних показників активності запального процесу СЧВ до початку лікування анемічного синдрому слід відмітити сумарні показники активності запального процесу SLAM та SLEDAI. Саме вони за нашими даними найбільш суттєво відрізнялись на початку лікування у респондерів та нон-респондерів. Так, сумарний показник активності запального процесу SLAM у хворих, що відповіли на лікування був на 46,5% нижчим, ніж в групі хворих, які не відповіли на лікування. Індекс SLEDAI у респондерів виявився також на 25,4% нижчим, ніж у нон-респондерів. Не достовірними, але також вищими в групі нон-респондери (на 7,9% та 10,2%, відповідно) були оцінка лікарем та хворим свого стану. Індекс "ушкодження" також був вищим (на 8,9%) у пацієнтів, які не відповіли в подальшому на антианемічну терапію.

Що стосується аналізу лабораторних маркерів активності запального процесу, то найменші відмінності у респондерів та нон-респондерів до початку лікування анемічного синдрому нами виявлені за рівнем ШЗЕ та вмістом нітратів та нітритів сироватки крові. Вміст СРП у нон-респондерів був вищим на 28,5% щодо групи хворих, які відповіли на лікування. Найбільш значна і достовірна різниця спостерігалась між досліджуваними групами хворих за вмістом в сироватці крові прозапальних цитокінів. Зокрема, вміст ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α в групі нон-респондерів на 26,7%, 31,3% та 34,5%, відповідно, були вищими, ніж в групі респондерів, що на нашу думку може вказувати на зниження чутливості до антианемічної терапії рЕпо у хворих на СЧВ з АХЗ при високих вихідних рівнях прозапальних цитокінів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ефективність патогенетичного лікування анемії у хворих на СЧВ залежить від її типу. Включення до комплексу лікування хворим з АХЗ епоетину альфа в дозі 150 Од/кг упродовж 12 тижнів дозволяє досягти цільових рівнів Hb у 65,4% хворих, покращити запаси заліза на 17,5%, а також істотно підвищити ефективність патогенетичного лікування, що підтверджується позитивною динамікою сумарних індексів активності SLAM та SLEDAI, ШЗЕ, вмісту прозапальних цитокінів: ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6.

2. Використання заліза сульфату з D,L-серином в середніх терапевтичних дозах упродовж 3 місяців практично не впливає на виразність запального процесу у хворих з ЗДА, однак дозволяє досягти цільових рівнів Hb у 78,3% та покращити запаси заліза в сироватці крові на 25,7%.

3. Комбінування епоетину альфа (150 ОД/кг) та заліза сульфату з D,L-серином (до 200 мг/добу заліза) у хворих з АХЗ з дефіцитом заліза не лише покращує ефективність лікування анемічного синдрому, збільшуючи кількість повних респондерів на кінець 12 тижня до 72,0%, але й одночасно зменшує рівень лабораторних (ШЗЕ, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) та клінічних (SLAM, SLEDAI) маркерів активності запального процесу.

4. Високі вихідні рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α), а також високі рівні рРтф та rTF/logFer є прогностично несприятливими чинниками (предикторами) резистентності до терапії епоетином альфа.

Диференційований підхід при лікуванні анемічного синдрому дозволить у подальшому оптимізувати схеми та уніфікувати стандарти антианемічної та протизапальної терапії у хворих на СЧВ.

Список літератури

Коваленко В.М. Імовірність розвитку цитокін-медійованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит /В.М.Коваленко, Г.П.Кузьміна, О.Я. Маркова //Укр. ревматол. журнал.- 2010.- №2.- С.33-38.

Кардиопротективный ефект препаратов эритропоетина у больных с хронической почечной недостаточностью /А.Ю.Николаев, В.М. Ермоленко, Л.Ю.Милованова [и др.] //Терапевт. архив.- 2004.- №9.- С.40-43.

Насонов Е.Л. Ревматология: нац. рук-во; под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой.- М.: ГЭОТАР.- Медиа, 2010.- С.720.

Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin /M.Voulgarelis, S.I.G.Kokori, J.P.A.Ioannidis [et al.] // Ann. Rheum. Dis.- 2000.- Vol.59.- P.217-222.

Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with re-combinant human erythropoietin /U.Arndt, J.P.Kaltwasser, R.Gottschalk [et al.] / /Ann He-matol.- 2005.- Vol.84 (3).- P.159-166.

Dyjas R. Influence of recombinant human eryth-ropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis /R.Dyjas, M.Bulanowski, R.Ficek //Pol. Arch. Med. Wewn.- 2005.- №114.- P.731-737.

Giannouli S. Anemia in systemic lupus erythema-tosus: From pathophysiology to clinical assessment /S.Giannouli, M. Voulgarelis, PD.Ziakas [et al.] //Ann. Rheum. Dis.- 2006.- Vol.65.- P.144-148.

Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-alpha treatment /R.Slappendel, E.W.Weber, Y.J.H□mon [et al.] //Acta Orthop.- 2006.- Vol.77(4).- P.677-683.

Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G.Weiss, L.T.Goodnough //New Engd. J. Med.- 2005.- Vol.352(10).- P.1011-1023.

Куриленко И.В.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Резюме. *Дана оценка влияния разных вариантов лечения на динамику показателей красной крови, феррокинетики и тяжесть заболевания у больных системной красной волчанкой (СКВ) с различными типами анемического синдрома. Установлено, что эффективность патогенетической коррекции анемии у пациентов с СКВ зависит от ее типа, а включение в терапевтический комплекс рекомбинантного эритропоэтина-альфа на протяжении 12 недель способствует улучшению результатов лечения.*

Ключевые слова: *системная красная волчанка, анемия хронического заболевания, дефицит железа, железодефицитная анемия, эритропоэтин.*

Kurylenko I.V.

FEATURES OF TREATMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Summary. *The influence of various treatment options on the dynamics of red blood indices, ferrokinetics and severity of the disease in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with different types of anemic syndrome has been evaluated. It has been established that the effectiveness of a pathogenetic correction of anemia in patients with SLE depends on its type, and the inclusion in the therapeutic complex treatment of recombinant erythropoietin-alpha for 12 weeks contributes to an improvement of the outcome of treatment.*

Key words: *systemic lupus erythematosus, anemia of chronic disease, iron deficiency, iron deficiency anemia, erythropoetin.*

Рецензент: д.мед.н., професор Шевчук С.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Куриленко Ірина Володимирівна - к.мед.н., наук. сп. НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 51-11-17

© Малик С.Л., Титаренко Н.В.

УДК: 616.832-004.2:614.253.8(477.44):577.16

Малик С.Л., Титаренко Н.В.

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ (ВІТАМІНУ D3) НА РЕЦИДИВИ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Резюме. *Обстежено 158 пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим множинним склерозом (МС). Пацієнти отримували 4000 МО/добу Аквадетриму® Вітаміну D3 наприкінці осені та взимку і 500-1500 МО/добу навесні та влітку як у вигляді монотерапії (n=32), так і з модифікуючими перебіг МС препаратами (інтерферон-бета або глатирамеру ацетат) (n=29); 22 пацієнта отримували тільки імуномоделюючі препарати, в той час як 75 пацієнтів з МС мали природний перебіг захворювання (контроль). Результати показали зниження частоти рецидивів МС на 21,2% у пацієнтів, які використовують вітамін D як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами (СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006]). Відмінностей у змінах оцінок функціональної спроможності за шкалою EDSS між досліджуваними групами не спостерігалося.*

Ключові слова: *множинний склероз, холекальциферол (вітамін D3), модифікуюча перебіг захворювання терапія.*

Вступ

Множинний склероз (МС) є запальним, аутоімунним, демієлінізуючим та дегенеративним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), при якому поряд з генетичним внеском роль чинника або фактору ризику захворювання відіграють фактори зовнішнього середовища [Sawcer et al., 2011]. З останніх найбільш

обговорюваною є роль в етіології МС нестачі вітаміну D [Ascherio et al., 2013].

Вітамін D приймає участь в гомеостазі кальцію та кістковому метаболізмі, відіграє важливу роль в клітинній диференціації, інгібуванні клітинного росту, модуляції імунної системи [Bikle, 2011]. Основним джерелом вітаміну D є ультрафіолетове випромінювання, а саме ультрафіолет B (ultraviolet-B radiation - UVB) (95%). На теперішній час оптимальні сироваткові рівні вітаміну D для забезпечення метаболічних потреб людини не визначені [Holick et al., 2011; Rosen et al., 2012]. Хоча впродовж останніх років було отримано переконливі дані щодо асоціації між вітаміном D та аутоімунними захворюваннями й пухлинами, залишається контроверсійним питання про їх взаємні відносини [Holick, 2005].

Згідно з літературними даними, пацієнти з МС мають відносно низьку сироваткову концентрацію 25-гідроксихолекальциферолу - 25(OH)D, а активність захворювання вірогідно зростає у осіб, котрі обмежені в сонячній експозиції [Soilu-Hanninen et al., 2008]. Крім того, існують докази існування зворотної кореляції між низьким рівнем циркулюючого 25(OH)D та розвитком рецидивів й прогресування захворювання [Ascherio et al., 2014].

У зв'язку з цим останнім часом існує консенсус у відношенні того, що рівень вітаміну D в крові ?30 нг/мл повинен коригуватися у пацієнтів з клінічним ізольованим синдромом та у хворих з МС на будь-якій стадії захворювання (grade D recommendation). Водночас, на сьогодні немає науково обґрунтованих рекомендацій щодо використання вітаміну D в якості монотерапії для лікування МС [Brum et al., 2014].

Сучасні дані щодо ефективності вітаміну Д для лікування МС є контроверсійними [Pozuelo-Moyano et al., 2013]. Проведені випробування були невеликі (10-62 хворих), використовувався широкий спектр дозувань (від 1000 до 40000 МО/добу), різні форми вітаміну D (D2 і D3), що надзвичайно ускладнює інтерпретацію триманих результатів [Soilu-H?nninen et al., 2012; Pierrot-Deseilligny, Souberbielle, 2013; Pozuelo-Moyano et al., 2013].

Мета роботи: дослідити вірогідний вплив річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D за допомогою офіцинальних препаратів вітаміну D з/без терапії, що модифікує перебіг захворювання, на частоту загострень МС та динаміку неврологічного дефіциту.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: нерандомізоване, відкрите, контрольоване. За період 2014-2015 років в умовах Вінницького обласного науково-практичного центру МС та спорідненних демієлінізуючих захворювань, що створений на базі кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова та КЗ "Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад.О.І.Ющенка" було обстежено 158 (48 чоловіків, 110 жінок) хворих з РРМС, середній вік яких становив 36,97±8,67 років (20-60 років), середня оцінка за шкалою EDSS - 3,82 бали (1,5-6,0 бали), середня тривалість захворювання - від 1 до 36 років (9,44±6,47 років). Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 років; достовірний діагноз МС згідно критеріїв McDonald (2010); рецидивуючо-ремітуючий перебіг МС; фаза клінічної ремісії; оцінка за шкалою EDSS<5,0; інформована згода хворого на участь в дослідженні. Організація дослідження ґрунтувалася на Гельсінкської Декларації (World Medical Association - WMA) 1975 року та її перегляду 1983 року.

У відповідності з метою роботи нами були виділені 4 клінічні групи. Групу I (контроль) склали 75 хворих з природним перебігом МС. Пацієнти II групи (n=22) отримували імуномодуляторну терапію (бета-інтерферони чи глатирамеру ацетат) згідно існуючих інструкцій. Оскільки вплив окремих різновидів такої терапії на перебіг МС, а саме - на частоту загострень і, як вважають, на активність запального компоненту хвороби є приблизно однаковим [Goodin et al., 2002], ми не ділили групи хворих на підгрупи за типом лікувального агенту. До групи III увійшли 32 хворих, котрим був призначений офіцинальний препарат холекальциферолу (вітаміну D3) - Аквадетрим®Вітамін D3 дозою 4000 МО/добу (8 крапель) восени та взимку, 500-1500 МО/добу (1-3 краплі) навесні та влітку. В IV групі (n=29) пацієнти отримували імуномодуляторну терапію (бета-інтерферони чи глатирамеру ацетат) та Аквадетрим®Вітамін D3 в зазначених вище дозах.

На початку дослідження пацієнтам було проведено стандартне клініко-неврологічне обстеження з використанням шкали EDSS (Expanded Disability Status Scale) та визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові за допомогою рідинної хроматографії з використанням стандартного комерційного набору реактивів "25-OH-VITAMIN D" ("Agilent Technologies", США) згідно з інструкціями фірми-виробника.

В усіх групах моніторили наявність та частоту клінічно зафіксованих загострень МС, у III та IV групах - функцію нирок (креатинін) та кальцію в сироватці крові.

Згідно з критеріями McDonald, загостренням (рецидивом, екзацербацією) вважали появу нового чи погіршення раніше стабільного неврологічного порушення, що гостро розвинулося та зберігалося ?24 год за відсутності лихоманки / інфекції. Всі випадки загострень були задокументовані та лікувались згідно стандартної схеми (метилпреднізолон дозою 1000 мг в/в №3-5, в залежності від клінічної важкості екзацербації).

Вміст загального кальцію в сироватці крові визначали уніфікованим методом плазменної фотометрії (нормативи: 2,15-2,50 ммоль/л), креатинін крові визначався за Яффе в модифікації Поппера та співав. (нормативи: для жінок - 53-97 мкмоль/л, для чоловіків - 62-115 мкмоль/л).

Обстеження, ідентичне первинному, проводилося через 12 місяців. Всі пацієнти завершили дослідження згідно запланованого протоколу.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 13 (©SPSS Inc.). Кількісні парамет-

ри представлені у вигляді M±SD (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення). Статистично значущими вважалися відмінності при p<0,05 (95% рівень значущості).

Результати. Обговорення

Основні клініко-демографічні характеристики обстежених пацієнтів з МС представлені в таблиці 1. У момент включення в дослідження середній рівень кальцію в крові у аналізованих пацієнтів складав 2,32 ммоль/л (2,1-2,58 ммоль/л), середній рівень 25(OH)D в крові - 54,23±15,19 нмоль/л (15,6-75,4 нмоль/л).

Як видно з таблиці 1, групи порівняння були зіставними за віком, статтю та найважливішими (пріоритетними для дослідження) характеристиками МС, включаючи тривалість захворювання, оцінку за шкалою EDSS, кількість рецидивів в попередньому році, а також рівень 25(OH)D та кальцію в сироватці крові.

На теперішній час, з огляду на спрямованість доступної терапії, що може модифікувати перебіг МС, питання загострень є ключовим в сучасній концепції цього захворювання. В таблиці 2 представлені дані про відношення загострень МС до проведеної хворим терапії впродовж однорічного періоду спостереження.

За нашими даними, при однорічному нагляді загальна кількість загострень була практично однаковою в I та II досліджуваних групах (p>0,05). Це дає можливість зробити припущення, що вплив терапії, що модифікує перебіг МС, вірогідно, незначно впливає на кількість загострень захворювання впродовж однорічного періоду спостереження. Але з огляду на отримані в багатьох дослідженнях дані, імуномодуляторна терапія може мати відстрочений у часі позитивний результат по відношенню до прогресування неврологічного дефіциту [Goodin et al., 2002].

Відмінностей щодо частоти випадків екзацербацій у I та III групах також виявлено не було (p>0,05). Тоді як, зафіксовано на 21,2% менше випадків загострень МС у хворих IV групи (24,1% проти 45,3% в I групі; СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006], p=0,047) (табл. 2). Таким чином, доповнення імуномодулюючої терапії препаратом холекальциферолу (вітаміну D3) асоціювалось із зменшенням частки пацієнтів, які мали загострення МС впродовж річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D, у 2,6 рази.

Водночас, частота загострень при однорічному спостереженні та лікуванні не виявляла будь-яких наочних тенденції.

Загальна тенденція зростання неврологічного дефіциту в об'єднаній групі, з урахуванням різноспрямованості змін, є незначною (середні оцінки EDSS на початку дослідження - 3,8±0,71 та через 1 рік - 3,84±0,72; p>0,05). Під час порівняння даних на момент завершення дослідження значущих відмінностей середніх значень оцінок неврологічного дефіциту за шкалою EDSS виявлено не було, більшість пацієнтів мали бали EDSS ~ 4 впродовж всього процесу спостереження із змінами, як правило, від 0,5 до 1 балу (табл. 2). Проте, впродовж аналізованого року спостереження та лікування достовірно вища частка хворих, котрі отримували холекальциферол (III та IV групи), зберегла стабільність неврологічного стану, ніж у I групі хворих без такого лікування (98,4% проти 84% відповідно; СШ: 11,43; 95% ДІ: [1,442-90,59], p=0,005).

Достовірних змін рівня кальцію та креатиніну в сироватці крові у хворих III та IV груп, котрі отримували

Таблиця 1. Окремі клініко-демографічні характеристики хворих досліджуваних груп.

Показник	Група I (n=75)	Група II (n=22)	Група III (n=32)	Група IV (n=29)
Стать (ж/ч)	55/20	15/7	19/13	21/8
Вік (роки)	37,71±8,52	37,27±10,24	34,91±7,63	37,14±8,96
Тривалість захворювання (роки)	9,03±7,51	9,45±5,74	10,23±5,94	9,62±4,6
Оцінка за шкалою EDSS (бали)	3,88±0,78	3,45±0,91	3,81±0,56	3,95±0,43
Кількість загострень в попередньому році	0,52±0,66	0,45±0,67	0,53±0,67	0,45±0,63
25(OH)D крові (нмоль/л)	50,88±17,39	56,85±13,39	53,52±15,87	56,02±14,16
Кальцій крові (ммоль/л)	2,34±0,1	2,33±0,04	2,33±0,04	2,32±0,05

Таблиця 2. Загострення множинного склерозу та динаміка змін оцінок неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS) у хворих досліджуваних груп впродовж однорічного періоду спостереження та лікування.

Показник	Група I (n=75)	Група II (n=22)	Група III (n=32)	Група IV (n=29)
Кількість пацієнтів, які мали загострення, n (%)	34 (45,3%)	9 (40,9%)	11 (34,4%)	7 (24,1%)*
Середня кількість загострень за рік, M±SD	0,57±0,68	0,41±0,5	0,44±0,67	0,44±0,43
Оцінка за шкалою EDSS через 1 рік спостереження (бали), M±SD	3,93±0,79	3,5±0,91	3,81±0,59	3,9±0,41
Зміни в оцінках за шкалою EDSS через 1 рік спостереження (%)	+ 0,27	+0,3	+0,09	-1,26
Кількість пацієнтів, які завершили дослідження із збільшенням оцінки за шкалою EDSS, n (%)	12 (16%)	3 (13,6%)	1 (3,1%)	-

Примітки: * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з I (контрольною) групою хворих p<0,05.

холекальциферол, впродовж однорічного періоду спостереження виявлено не було. Безпечність використання й більш високих доз вітаміну D за умови регулярного моніторингу функції нирок та рівня кальцію в крові була продемонстрована в дослідженнях, проведених у США (15 хворих на МС, кальцитріол, цільова доза: 2,5 мкг/добу) [Wingerchuk et al., 2005], Канаді (49 хворих на МС, вітамін D дозою ~10,000 МО/день) [Burton et al., 2010], Нідерландах (15 хворих, вітамін D3 дозою 20000 МО/день) [Smolders et al., 2010].

Таким чином, результати нашого дослідження підтвердили висновки інших дослідників щодо лише часткової ефективності препаратів, що модифікують перебіг МС. Це в свою чергу, підкреслює необхідність спроб комбінованої терапії. Зокрема, існують публікації про комплементарність механізмів дії вітаміну D та інтерферону-β [Soilu-H□nninen et al., 2012], що може призводити до адитивних клінічних ефектів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено зниження частоти рецидивів МС на 21,2% у пацієнтів, які використовували вітамін D як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами (СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006]).

2. Річний курс компенсації дефіциту обміну 25(OH)D за допомогою офіцинального препарату холекальциферолу не має достовірного ($p>0,05$) впливу на динаміку неврологічного дефіциту. Проте, при застосуванні препарату вітаміну D3, на 14,4% більше хворих впродовж однорічного періоду спостереження зберігають стабільність неврологічного стану, ніж у групі пацієнтів без такого лікування (СШ: 11,43; 95% ДІ: [1,442-90,59]; $p=0,005$).

За даними літератури та результатами нашого дослідження, застосування вітаміну D, в тому числі у поєднанні із стандартною терапією, що модифікує перебіг МС, має незначний вплив на прогресування неврологічного дефіциту, хоча певні тенденції такого впливу можуть відслідковуватись у більш подовжених термінах спостереження (3 та більше років). Крім цього, до теперішнього часу не вивченим є вплив річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D за допомогою офіцинальних препаратів вітаміну D на окремі симптоми МС та якість життя пацієнтів цієї категорії. Ці питання потребують подальшого дослідження.

Список літератури

A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis /M.Soilu-Hannien, M.Laakson, I.Laitinen [et al.] //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 2008.- Vol.79, №2.- P.152-157.

A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis / J.M. Burton, S.Kimball, R.Vieth [et al.] //Neurology.- 2010.- Vol.74, №23.- P.1852-1859.

A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis / D.M.Wingerchuk, J.Lesaux, G.P.Rice [et al.] //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 2005.- Vol.76, №9.- P.1294-1296.

A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β-1b in patients with multiple sclerosis /M.Soilu-H□nninen, J.Aivo, B.M.Lindstr□m [et al.] //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 2012.- Vol.83, №5.- P.565-571.

A systemic review of randomized, double-blind, placebocontrolled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis /B.Pozuelo-Moyano, J.Benito-Le□n, A.J.Mitchell [et al.] // Neuroepidemiology.- 2013.- Vol.40, №3.- P.147-153.

Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis /A.Ascherio //Expert. Rev. Neurother.- 2013.- Vol.13, Suppl.12.- P.3-9.

Bikle D.D. Vitamin D regulation of immune function /D.D.Bikle //Vitam. Horm.- 2011.- Vol.86.- P.1-21.

Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines /D.S.Goodin, E.M.Frohman, G.P.Garmany [et al.] //Neurology.- 2002.- Vol.58, №2.- P.169- 178.

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline /M.F. Holick, N.C.Binkley, H.A.Bischoff-Ferrari [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metabl.- 2011.- Vol.96(7).- P.1911-1930.

Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis /S.Sawcer, G.Hellenthal, M.Pirinen [et al.] //Nature.- 2011.- Vol.476, №7359.- P.214-219.

Holick M.F. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers /M.F.Holick //South. Med. J.- 2005.- Vol.98, №10.- P.1024-1027.

IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline /C.J.Rosen, S.A.Abrams, J.F.Aloia [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metabl.- 2012.- Vol.97, №4.- P.1146-1152.

Pierrot-Deseilligny C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis /C.Pierrot-Deseilligny, J.C.Souberbielle //Ther. Adv. Neurol. Disord.- 2013.- Vol.6, №2.- P.81-116.

Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis /J.Smolders, E.Peelen, M.Thewissen [et al.] //PLoS One.- 2010.- Vol.5, №12.- P.155-235.

Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: Consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology /D.G.Brum, E.R. Comini-Frota, C.C.F.Vasco-ncelos [et al.] / /Arq. Neuropsiquiatr.- 2014.- Vol.72, №2.- P.152-156.

Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression / A.Ascherio, K.L.Munger, R.White [et al.] //JAMA Neurol.- 2014.- Vol.71, №3.- P. 306-314.

Малык С.Л., Титаренко Н.В.

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА (ВИТАМИНА D3) НА РЕЦИДИВЫ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме. *Обследовано 158 пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (РС). Пациенты получали 4000 МЕ/день Аквадетрима®Витамина D3 в конце осени и зимой и 500-1500 МЕ/день весной и летом, как в виде монотерапии (n=32), так и с модифицирующими течение РС препаратами (интерферон-бета или глатирамера ацетат)*

(n=29). 22 пациента получали только иммуномодулирующие препараты, в то время как 75 пациентов с РС входили в группу с естественным течением заболевания (контроль). Результаты показали значительное снижение частоты рецидивов РС на 21,2% у пациентов, получавших витамин D в качестве дополнения к лечению иммуномодулирующими препаратами (СШ: 0,38; 95% ДИ: [0,146-1,006]). Различий в изменениях оценок функциональной способности по шкале EDSS между исследуемыми группами не наблюдалось.
Ключевые слова: *рассеянный склероз, холекальциферол (витамин D3), модифицирующая течение заболевания терапия.*

Malyk S.L., Titarenco N.V.
EFFECT OF CHOLECALCIFEROL (VITAMIN D3) SUPPLEMENTATION ON RELAPSES AND DISEASE PROGRESSION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: RESULTS FROM A CLINICAL INVESTIGATION
Summary. *158 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) were assessed. Patients received 4,000 IU/day of Aquadetrim®Vitaminum D3 in late fall and winter and 500-1500 IU/day in spring and summer, as monotherapy (n=32) or with disease modifying drugs (interferon beta or glatiramer acetate) (n=29). 22 patients received disease-modifying drugs only, while 75 patients with MS remained untreated (control). The results revealed a reduction in frequency of MS relapses by 21.2% of patients using vitamin D as add-on treatment to disease-modifying drugs (OR 0.38, 95% CI 0.146-1.006). No differences in changes in functional capacity measured by EDSS were observed between the study groups.*
Key words: *multiple sclerosis, cholecalciferol (Vitamin D3), disease-modifying therapy.*

Рецензент: к. мед. н., доцент Смолко Д.Г.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2015 р.

Малик Світлана Леонідівна - аспірант кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; svitlana.malyk@yandex.ua
Титаренко Наталія Василівна - к.мед.н., лікар-анестезіолог відділення паталогії вагітних Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І.Пирогова; обласний спеціаліст, відповідальний за проведення організаційно-методичної роботи за фахом "Акушерство то гінекологія" Департаменту охорони здоров'я та курортів Вінницької ОДА; andriykostyuchenko@gmail.com

© Прокопенко С.В., Булик Р.Є., Антонець О.В.
УДК: 616-073.4-8:611.41:613.1:616-071.2:613.97
Прокопенко С.В., Булик Р.Є.*, Антонець О.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); *Буковинський державний медичний університет (Театральна пл., 2, м.Чернівці, 58002, Україна)

ЛІНІЙНІ СОНОГРАФІЧНІ РОЗМІРИ ТА АКУСТИЧНА ЩІЛЬНІСТЬ СЕЛЕЗІНКИ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ ПОДІЛЛЯ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Резюме. *Визначено особливості лінійних розмірів та акустичної щільності селезінки у практично здорових чоловіків Поділля різних соматотипів. Встановлено, що у чоловіків із ектоморфним соматотипом довжина, товщина, висота селезінки і селезінковий індекс достовірно більші або мають значні тенденції до більшого значення порівняно із чоловіками із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипом. Визначена значна тенденція до більшого значення селезінкового індексу у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом порівняно із чоловіками із середнім проміжним соматотипом. Акустична щільність селезінки на поздовжньому перерізі статистично значуще менша або має значні тенденції до меншого значення у чоловіків із мезоморфним соматотипом порівняно із чоловіками із ендо-мезоморфним і середнім проміжним соматотипом. Достовірних відмінностей діаметра селезінкової вени між чоловіками різних соматотипів не встановлено.*
Ключові слова: *сонографія селезінки, антропо-соматометричні показники, здорові чоловіки, соматотип.*

Вступ

Селезінка є найважливішим органом, який регулює функції кровотворення, зокрема, згортання крові, руйнування еритроцитів та вважається потужним фільтром для бактерій [Барта, 1976]. "Малозначущому" органу надається колосальне значення, оскільки відомо, що він володіє функцією імунітету та зумовлює захисні властивості організму. У таких пацієнтів із видаленою селезінкою відмічається висока схильність до пневмонії, важких запальних і гнійних процесів, які протікають бурхливо і часто з розвитком сепсису [Усеинов и др., 2006; Горина, Руковицкий, 1985; Еременко, 1988].

Якщо кілька десятиліть тому селезінку в різних ситуаціях, наприклад, при травмах або захворюваннях, видаляли, по суті, не замислюючись, то сьогодні використовують всі можливості, щоб її зберегти [Алимов и др., 2013; Маховский, 2014].

В останні десятиліття багато досліджень і розробок спрямовані на те, щоб максимально зберегти селезінку в тих випадках, коли необхідно її оперувати. Органозберігаючі операції при пошкодженнях і травмах селезінки до теперішнього часу не отримали належного поширення. Їх виконання стримується складністю топографо-анатомічних взаємовідносин і розрахунку індивідуальних розмірних характеристик [Берестень и др., 2002; Масляков и др., 2011; Маховский, 2014].

У ряді робіт ведеться мова про достатньо широкий діапазон варіантної анатомії і параметрів селезінки у практично здорових досліджуваних підліткового та юнацького

віку обох статей та з різним типом тілобудови [Белік, 2002, 2003; Кривов'яз, 2009; Кривов'яз, Прокопенко, 2009], що має важливе прикладне значення при діагностиці патології селезінки, плануванні і виконанні оперативних втручань та вимагає подальшого вивчення зазначеного питання у осіб старшої вікової групи.

Метою нашого дослідження було встановити особливості лінійних розмірів та акустичної щільності селезінки у практично здорових чоловіків Поділля різних соматотипів.

Матеріали та методи

На базі НДЦ Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова для відбору контингенту здорового населення після анкетування добровольців було відібрано 657 міських чоловіків (від 21 до 35 років) української етнічної групи, які у третьому поколінні проживають на території Поділля. Їм, було проведено повторне анкетування щодо наявності в анамнезі будь-яких захворювань, в результаті чого було відібрано для подальшого обстеження 236 осіб. Після проведеного клініко-лабораторного дослідження, яке включало в себе: електрокардіографію; реовазографію; спірографію; сонографічну діагностику серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини та жовчного міхура, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові; оцінку рівня гормонів щитоподібної залози та яєчників.

У результаті було відібрано 90 практично здорових чоловіків першого зрілого віку, яким провели антропометричне обстеження за В.В.Бунаком [1941]. Визначення абсолютної кількості жирового, кісткового і м'язового компонентів маси тіла розраховували за формулами J.Matiegka [1921] та м'язовий компонент додатково - за формулами Американського інституту харчування [Heymsfield, 1982]. Оцінку соматотипу проводили за математичною схемою J.Carter і B.Heath [1990].

Прижиттєве дослідження морфометричних параметрів селезінки було проведене сонографічним методом з використанням ультразвукової діагностичної системи CAPASEE модель SSA-220A (Toshiba, Японія), конвексний датчик PVG-366M 3,75 МГц та діагностичної ультразвукової системи Voluson 730 Pro (Австрія), конвексний датчик 3,5 МГц. Обстеження та ультразвукову біометрію селезінки виконували за загальноприйнятою методикою із лівого інтеркостального доступу у фронтальній площині вздовж поздовжньої або косої осі селезінки у двох взаємноперпендикулярних площинах сканування [Митьков и др., 1996]. Визначали довжину, товщину, висоту селезінки, показник акустичної щільності тканини селезінки, діаметр селезінкової вени.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснено за допомогою пакету "STATISTICA 6.1", який належить НДЦ ВНМУ ім.М.І.Пирогова (ліцензійний № BXXR901E246022FA), з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки.

Результати. Обговорення

Ехометричні параметри селезінки у чоловіків із різним соматотипом (середня з похибкою та межі довірчих інтервалів) представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Ехометричні параметри селезінки у чоловіків із різним соматотипом.

Показник	Соматотип	M±σ	p_1	p_2	p_3	p_4
Довжина (мм)	Мез.	114,0±10,64		**<0,05**	>0,05	>0,05
	Ект.	104,7±9,71	**<0,05**		>0,05	**<0,05**
	Ект.-мез.	112,1±7,19	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	116,2±9,15	>0,05	**<0,05**	>0,05	
	Сер. пр.	109,5±8,15	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Товщина (мм)	Мез.	41,83±3,90		**<0,01**	**<0,05**	>0,05
	Ект.	37,91±2,65	**<0,01**		>0,05	**<0,01**
	Ект.-мез.	39,43±2,91	**<0,05**	>0,05		**<0,05**
	Енд.-мез.	42,39±3,66	>0,05	**<0,01**	**<0,05**	
	Сер. пр.	40,44±3,11	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Висота (мм)	Мез.	77,43±11,82		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	70,08±11,21	>0,05		>0,05	**=0,059**
	Ект.-мез.	80,20±10,59	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	78,59±9,53	>0,05	**=0,059**	>0,05	
	Сер. пр.	73,75±11,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Акустична щільність на поздовжн. перерізі на вдиху (дБ)	Мез.	11,72±3,44		>0,05	>0,05	**<0,05**
	Ект.	12,54±2,99	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	12,58±2,37	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	13,86±2,65	**<0,05**	>0,05	>0,05	
	Сер. пр.	15,90±5,13	**=0,058**	>0,05	>0,05	>0,05
Діаметр селезінкової вени (мм)	Мез.	6,912±1,012		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	6,633±1,329	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	6,691±1,393	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	7,250±1,021	>0,05	>0,05	>0,05	
	Сер. пр.	6,850±0,505	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Селезінковий індекс ($см^2$)	Мез.	47,99±8,01		**<0,01**	>0,05	>0,05
	Ект.	39,89±6,36	**<0,01**		>0,05	**<0,05**
	Ект.-мез.	44,36±5,81	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	49,50±7,86	>0,05	**<0,05**	>0,05	
	Сер. пр.	44,39±6,12	>0,05	>0,05	>0,05	**=0,059**

Примітки: p_1 - показник статистичної значущості різниці параметрів селезінки у осіб з мезоморфним соматотипом та осіб з іншими соматотипами; p_2 - показник статистичної значущості різниці параметрів селезінки у осіб з ектоморфним соматотипом та осіб з іншими соматотипами; p_3 - показник статистичної значущості різниці параметрів селезінки у осіб з екто-мезоморфним соматотипом та осіб з іншими соматотипами; p_4 - показник статистичної значущості різниці параметрів селезінки у осіб з ендо-мезоморфним соматотипом та осіб з іншими соматотипами; Мез. - мезоморфний соматотип; Ект. - ектоморфний соматотип; Ект.-мез. - екто-мезоморфний соматотип; Енд.-мез. - ендо-мезоморфний соматотип; Сер. пр. - середній проміжний соматотип.

При порівнянні *довжини селезінки* у чоловіків із різними соматотипами встановлено, що даний розмір статистично значуще менший у чоловіків з ектоморфним соматотипом, ніж у чоловіків з мезоморфним і ендомезоморфним соматотипами ($p<0,05$ в обох випадках).

У чоловіків з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипом *товщина селезінки* статистично значуще більша, ніж у чоловіків із ектоморфним ($p<0,01$ в обох випадках) і екто-мезоморфним соматотипом ($p<0,05$ в обох випадках).

Визначається значна тенденція ($p=0,059$ в обох випадках) до меншої величини *висоти селезінки* у чоловіків із ектоморфним соматотипом у порівнянні з чоловіками із мезоморфним та екто-мезоморфним соматотипами.

Встановлено, що *акустична щільність селезінки* на поздовжньому перерізі статистично значуще менша у чоловіків із мезоморфним соматотипом, ніж у чоловіків ендо-мезоморфів ($p<0,05$). Визначається значна тенденція ($p=0,058$) до більшого значення щільності селезінки на поздовжньому перерізі у чоловіків із середнім проміжним соматотипом порівняно із чоловіками мезоморфами.

Статистично значущих відмінностей діаметра селезінкової вени між чоловіками різних соматотипів не встановлено.

Селезінковий індекс статистично значуще менший у чоловіків із ектоморфним соматотипом, ніж у чоловіків із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ($p<0,01$ і $p<0,05$ відповідно). Крім цього, визначена значна тенденція ($p=0,059$) до більшого значення селезінкового індексу у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом порівняно з чоловіками із середнім проміжним соматотипом.

Таким чином, встановлено, що у чоловіків із ектоморфним соматотипом довжина, товщина, висота селезінки і селезінковий індекс достовірно більші ($p<0,05$-$0,01$) або мають значні тенденції ($p=0,059$) до більшого значення порівняно із чоловіками із мезоморфним, ендо-мезоморфним соматотипом. Визначена значна тенденція ($p=0,059$) до більшого значення селезінкового індексу у чоловіків із ендо-мезоморфним соматотипом порівняно з чоловіками із середнім проміжним соматотипом.

Акустична щільність селезінки на поздовжньому перерізі статистично значуще менша ($p<0,05$) або має значні тенденції ($p=0,058$) до меншого значення у чоловіків із мезоморфним соматотипом порівняно із чоловіками із ендо-мезоморфним і середнім проміжним соматотипом.

Достовірних відмінностей діаметра селезінкової вени між чоловіками різних соматотипів не встановлено.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Більшість лінійних ехометричних розмірів (довжина, товщина, висота) селезінки та селезінковий індекс у чоловіків ектоморфів достовірно менший порівняно із чоловіками мезо- та ендомезоморфами.

2. Акустична щільність селезінки на поздовжньому перерізі достовірно менша або має значні тенденції до меншого значення у чоловіків мезоморфів порівняно із чоловіками із ендо-мезоморфним і середнім проміжним соматотипом.

3. Між чоловіками різних соматотипів не встановлено достовірних відмінностей діаметра селезінкової вени.

Визначені особливості лінійних розмірів та акустичної щільності селезінки у практично здорових чоловіків різних соматотипів можуть бути корисні не лише для планування тактики хірургічного лікування, вони дають можливість судити про спроможність імунної системи за морфометричними характеристиками органу. Це допоможе ранньому виявленню знижених імунологічних резервів організму і визначенню маркерів стану периферичної імунної системи у досліджуваних пацієнтів. У перспективі планується визначення особливостей аналогічних показників селезінки у практично здорових жінок з різним типом тілобудови.

Список літератури

Алимов А.Н. Органосохраняющий метод хирургического лечения разрыва селезенки при закрытой травме живота /А.Н.Алимов, Ю.В.Отлыгин, В.А.Прямиков //Хирургия.- 2013.- №9.- С.39-43.

Барта. И. Селезенка. Анатомия, физиология, патология, клиника /И.Барта.- Будапешт: Изд-во АН Венгрии.- 1976.- 264с.

Белік Н.В. Вікові та гендерні особливості ультразвукових параметрів печінки та селезінки у міських підлітків / Н.В.Белік //Вісник морфології.- 2002.- Т.8, №2.- С.345-348.

Белік Н.В. Ультразвукові параметри печінки і та селезінки у міських підлітків з різним соматотипом / Н.В.Белік //Вісник Вінницького держ. мед. унів.- 2003.- Т.7, №1/1.- С.3-6.

Берестень Н.Ф. Значение ультразвукового исследования в оценке абсолютных и относительных размеров селезенки при гематологических заболеваниях /Н.Ф.Берестень, А.С.Глускер, А.И.Нартов //Ультразвуковая диагностика.- 2002.- №2.- С.197-198.

Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс /В.В.Бунак.- М. : Учпедгиз, 1941.- 367 с.

Горина Е.В. Инфекционные заболевания у больных с заболеваниями крови после спленэктомии /Е.В.Горина, В.В.Руковицкий //Клин. мед.- 1985.- №5.- С.95-98.

Еременко В.П. Клинико-функциональные аспекты спленэктомии при травме селезенки и некоторых заболеваниях крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук /В.П.Еременко.- Л., 1988.- С.32.

Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике /в 2-х томах под ред. В.В.Митькова, I том. М.: Видар, 1996.- 336с.

Кривов'яз С.О. Сонографічні параметри селезінки та селезінкової вени у здорових міських юнаків та дівчат Поділля різних соматотипів /С.О.Кривов'яз //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2009.- Т.13, №2.- С.447-452.

Кривов'яз С.О. Сонографічні параметри

селезінки у здорових міських юнаків та дівчат Поділля різного віку /С.О.-Кривов'яз, С.В.Прокопенко // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2009.- №13.- С.174-179.

Масляков В.В. Травма селезенки: основные факторы, определяющие возможность выполнения органосохраняющих операций /В.В.Масляков, Ю.Г.Шапкин, Ю.В.Чалык //Эндоскопическая хирургия.- 2011.- Т.17, №1.- С.3-5.

Маховский В.В. Состояние проблемы и пути оптимизации органосохраняющей тактики в хирургии селезенки /В.В.Маховский //Вопр. реконструктивной и пластич. хирургии.- 2014.- Т.17, №3 (50).- С.42-55.

Проблемы послеоперационных гнойно-септических осложнений при травме живота с повреждениями селезенки в свете иммунных нарушений /Э.Б.Усеинов, А.Ф.Исаев, М.В.Киселевский [и др.] //Хирургия.- 2006.- №2.- С.69-72.

Carter J.L. Somatotyping - development and applications /J.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press, 1990.- 504 p.

Heymsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised eyuatiens for calculating bone-free arm muscle area /S.B.Heymsfield //Am. J. Clin. Nutz.- 1982.- Vol.36, №4.- P.680-690.

Matiegka J. The testing of physical effeciecy /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Anthropol.- 1921.- Vol.2, №3.- P.25-38.

Прокопенко С.В., Булык Р.Е., Антонец Е.В.

ЛИНЕЙНЫЕ СОНОГРАФИЧЕСКИЕ РАЗМЕРЫ И АКУСТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ СЕЛЕЗЕНКИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН ПОДОЛЬЯ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Резюме. *Определены особенности линейных размеров и акустической плотности селезёнки у практически здоровых мужчин Подолья разных соматотипов. Установлено, что у мужчин эктоморфного соматотипа длина, толщина, высота селезёнки и селезёночный индекс достоверно больше или имеют значительные тенденции к большим значениям по сравнению с мужчинами мезоморфного и эндо-мезоморфного соматотипов. Определена значительная тенденция к большему значению селезёночного индекса у мужчин эндо-мезоморфного соматотипа по сравнению с мужчинами со средним промежуточным соматотипом. Акустическая плотность селезёнки на продольном сечении статистически значимо меньше или имеет значительные тенденции к меньшему значению у мужчин мезоморфного соматотипа по сравнению с мужчинами эндо-мезоморфного и среднего промежуточного соматотипов. Достоверных различий диаметра селезёночной вены между мужчинами разных соматотипов не установлено.*

Ключевые слова: *сонография селезёнки, антропо-соматометрические показатели, здоровые мужчины, соматотип.*

Prokopenko S.V., Bulyk R.E., Antonets O.V.

LINEAR SONOGRAPHIC SIZE AND ACOUSTIC DENSITY SPLEEN IN PRACTICALLY HEALTHY MEN FROM PODILLYA WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

Summary. *The features of the linear dimensions and acoustic density of spleen in practically healthy men with different somatotypes from Podillya are set. Found that in men with ectomorphic somatotype length, thickness, height of the spleen and splenic index was significantly larger or have significant tendency to greater value compared with men with mesomorphic and endo-mesomorphic somatotype. Determined significant tendency to greater value splenic index in men with endo-mesomorphic somatotype compared with men with an average somatotype intermediate. Acoustic density of spleen in longitudinal section statistically significant smaller or has a significant tendency to lower values in men with mesomorphic somatotype compared with men with endo-mesomorphic somatotype and middle intermediate. Significant differences in the diameter of splenic vein between men with different somatotypes not installed.*

Key words: *sonography of spleen, somatometric-anthropo indexes, healthy male, somatotype.*

Рецензент - д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 23.06.2015 р.

Прокопенко Сергій Васильович - к.мед.н., ст. наук. співроб., завідувач науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 121-00-05

Булик Роман Євгенович - д.мед.н., проф. завідувач кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету; +38 03722 3-30-21

Антонець Олена Володимирівна - пошукувач науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 098 321-04-44

© Пролом Н.В.

УДК: 616.37+616-082+616-003.4

Пролом Н.В.

ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" (просп. Правди, 96, м.Дніпропетровськ, 49000, Україна)

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ КІСТОЗНИХ УТВОРЕННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. *У хірургічному відділі органів травлення ДУ"Інститут гастроентерології НАМН України" за 2014-2015 рр. обстежено 472 хворих з патологічними змінами у підшлунковій залозі (ПЗ), з яких - 65 пацієнтів з кістозними утвореннями ПЗ. Хірургічні втручання виконані у 31 (47,7%) пацієнтів. Вид, об'єм та строк виконання оперативного втручання визначався походженням кісти ПЗ, локалізацією і розміром, станом протокової системи ПЗ (наявність стріктур, розширень різної протяжності, вірсунголітіазом), їх взаємовідношенням з головною панкреатичною протокою, а також враховували ознаки активності запалення ПЗ та ступінь фіброзу ПЗ. Оперативні втручання були розподілені за функціональною спрямованістю на IV типи: I*

- дренуючі (виконано у 16 (51,6%) пацієнтів), II - органозберігаючі цистектомічні операції (виконано у 2 (6,4%) пацієнтів); III - органозберігаючі резекційно-дренуючі (виконано у 3 (9,7%) пацієнтів) та IV - резекційні (виконано у 8 (25,8%) пацієнтів).
Ключові слова: *підшлункова залоза, кісти підшлункової залози, оперативні втручання з приводу кіст підшлункової залози.*

Вступ

Накопичений багаторічний досвід хірургічної панкреатології свідчить про те, що неадекватний підхід до вибору виду оперативного втручання при кістозних утвореннях підшлункової залози (ПЗ) часто приводить до незадовільних результатів, рецидиву кістозного процесу і невилікуваності основного захворювання, що викликало утворення панкреатичної кісти. Вибір адекватної тактики лікування кіст підшлункової залози (КПЗ) залежить від багатьох чинників, які не завжди можливо встановити на доопераційному етапі: терміни утворення кісти, відсутність або наявність в порожнині секвестрів, ступінь зрілості стінки КПЗ і взаємозв'язок з протоками ПЗ, стан головної панкреатичної протоки (ГПП), наявність онкологічного процесу [Карюхин, 2014].

Аналіз літературних даних показує, що питання щодо вибіру методу хірургічного лікування КПЗ і на сьогоднішній день залишається дискусійним. Оперативні втручання при КПЗ можна умовно розділити на основні варіанти: зовнішнє дренування КПЗ, внутрішнє дренування КПЗ, зовнішньо-внутрішнє дренування КПЗ, радикальні операції, малотравматичні пункційно-дренуючі операції під контролем методів медичної візуалізації, переслідуючі мету внутрішнього і зовнішнього дренування КПЗ [Узденов, 2010]. Існує велике різноманіття лікувальних підходів до пацієнтів з КПЗ. Існують як прихильники максимально вичікувальної тактики, так і автори, які віддають перевагу радикальному підходу [Ращинский, 2012]. Часто мета хірургічного лікування пацієнтів, страждаючих ХП з КПЗ, не може бути вирішена за допомогою одномоментного оперативного втручання. Тому, у ряді випадків, фахівці вимушені розділяти лікування на 2 і більше етапи.

Операції зовнішнього дренування КПЗ є одним з основних і часто вживаних способів хірургічного лікування КПЗ, показання до якого виявляються у 25-30% хворих. А у пацієнтів з несформованими і ускладненими кістами відсоток застосування лапаротомного зовнішнього дренування до активного впровадження малоінвазивних втручань під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) досягав 85,0 - 95,0% [Тамм и др., 2013, Шевченко и др., 2014]. Внутрішнє дренування КПЗ в щлунково-кишковий тракт (ШКТ) набуло найбільшої популярності, і частота його використання досягає 60,0%. Прихильники даної групи методик обгрунтовано стверджують, що створення внутрішнього дренажу КПЗ призводить до усунення больового синдрому, забезпечує відтік соку ПЗ в ШКТ, запобігає подальшому порушенню функції ПЗ, має менше ризик розвитку ускладнень, властивих зовнішньому дренуванню КПЗ, що сприяє більшій вірогідності отримання добрих результатів [Мухин и др., 2005; Keck, 2009].

Безперечною перевагою радикальних оперативних способів лікування КПЗ є можливість ліквідації основного патоморфологічного субстрата хронічного панкреатиту - видалення паренхіми зміненої підшлункової залози, що приводить не лише до зникнення панкреатичної кісти, але і можливому поліпшенню якості життя пацієнтів за рахунок дозволу клініки основного захворювання, тобто усунення больового і інших провідних синдромів [Клименко и др., 2011; Карюхин, 2014].

Таким чином, актуальне завдання вибору оптимального методу лікування хворих з КПЗ на сучасному рівні остаточно не вирішено. Зростання захворюваності панкреатитом, значна кількість ускладнень, висока летальність при невчасному лікуванні хворих з КПЗ, різноманітність методів хірургічного і мініінвазивного втручань, відсутність чіткого алгоритму їх використання послужили підставою для проведення даного дослідження.

Метою нашого дослідження була розробка селективної тактики хірургічного лікування при кистозних утвореннях підшлункової залози.

Матеріали та методи

У хірургічному відділі органів травлення Державної установи "Інститут гастроентерології НАМН України" за період 2014-2015 рр. обстежено 472 хворих на патологічні зміни ПЗ, з яких для спостереження відібрано 65 пацієнтів з кістозними утвореннями ПЗ - МКХ-10 (шифр К 86.2, 86.3), з яких хірургічні втручання виконані у 31 пацієнта. Обстежені пацієнти з кістозними утвореннями ПЗ були розподілені на дві групи: I групу склали 51 (78,5%) пацієнт з післянекротичними кістами (ПК) ПЗ, II групу - 14 (21,5%) пацієнтів з кістозними пухлинами ПЗ. Пацієнти I групи були розподілені на дві підгрупи: IA підгрупа - 21 (41,2%) пацієнт із зрілими (сформованими) ПК ПЗ та IБ підгрупа - 30 (58,8%) пацієнтів з незрілими (несформованими) ПК ПЗ.

Діагностична програма обстеження включала лабораторну діагностику (функціональні проби печінки с визначенням активності ферментів холестазу лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глютамилтрансферази, панкреатичних ферментів в крові та сечі), інструментальна діагностика проводилася на апараті УЗД ("Kransbuller Sonoscop 30" (Germany); "TOSHIBA XARIO SSA-660A), при необхідності, КТ (апарат "TOSHIBA AKVILION MULTI TSX 101A" (Japan)). Проводили морфологічне та імуногістохімічного дослідження визначення біоптати ПЗ (отримані під час операції з голівки, тіла і хвостової частині ПЗ).

Результати. Обговорення

Всім хворим на етапі передопераційної підготовки проводили інтенсивну, патогенетично і симптоматично обгрунтовану, терапію, що направлена на зниження інтенсивності больового синдрому, купірування місце-

вих запальних процесів. Після максимально можливого купірування проявів загострення хронічного панкреатиту хворих лікували хірургічно.

При оцінці оперативних втручань останні були розподілені за функціональною спрямованістю на IV типи: I - дренуючі (виконано у 16 (51,6%) пацієнтів), II - органозберігаючі цистектомічні операції (виконано у 2 (6,4%) пацієнтів); III - органозберігаючі резекційно-дренуючі (виконано у 3 (9,7%) пацієнтів) та IV - резекційні (виконано у 8 (25,8%) пацієнтів).

Вид, об'єм та строк виконання оперативного втручання визначався походженням КПЗ, локалізацією і розміром, станом протокової системи ПЗ (наявність стриктур, розширень різної протяжності, вірсунголітіазом), їх взаємовідношенням з головною панкреатичною протокою, а також враховували ознаки активності запалення ПЗ (Деклараційний патент України на корисну модель № 92494 UA) та ступеню фіброзу ПЗ (Деклараційний патент України на корисну модель № 90761 UA). Так, у пацієнтів із незрілими (несформованими) ПК ПЗ невеликих розмірів (до 3-4 см), активним запаленням (за данними клінічних, лабораторних досліджень) та без ускладнень проводили консервативну терапію, нагляд у динаміці. У хворих з незрілими (несформованими) ПК ПЗ, неактивним запаленням проводили консервативну терапію, при необхідності - мініінвазивне втручання (при ускладненнях, пов'язаних з великими розмірами ПК - більше 4-5 см). У пацієнтів зі зрілими (сформованими) ПК ПЗ, активним запаленням ПЗ та пізнім фіброзом проводили консервативну терапію, направлену на зниження запального процесу, після чого проводили оперативне втручання. А у хворих зі зрілими (сформованими) ПК ПЗ, неактивним запаленням - проводили оперативне втручання.

Після встановлення діагнозу кистозного утворення віддавали перевагу резекційном методам оперативного втручання (в залежності від локалізації процесу - в голівці, в тілі чи в хвості ПЗ): панкреатодуоденальна резекція ПЗ (ПДР) - у 3 (42,9%) пацієтів, дистальна резекція ПЗ - у 3 (42,9%). Незважаючи на значний вибір сучасних методів променевої діагностики, виключити пухлинний характер процесу в голівці підшлункової залози вдається до операції не завжди, що вимагає виконання ПДР. Дистальна резекція ПЗ сумісно з кістою в поєднанні зі спленектомією була виконана при локалізації кістозного процесу у хвості ПЗ. Характер оперативних втручань у хворих з кістозними утвореннями ПЗ представлений у таблиці 1.

Тактика хірургічного лікування хворих I групи залежала від належності до підгрупи. Так, у IA підгрупі із зрілими (сформованими) ПК ПЗ оперативне лікування проведено у 17 (80,9%) та у IБ підгрупі із незрілими (несформованими) ПК ПЗ - у 7 (23,3%) пацієнтів.

На вибір тактики лікування та типу оперативного втру-

Таблиця 1. Характер оперативних втручань у хворих з кістозними утвореннями ПЗ.

Оперативні втручання		кількість хворих		кількість хворих	
		абс	%	абс	%
Дренуючі оперативні втручання під контролем УЗД	пункція та аспірація кісти ПЗ під УЗ-контролем	1	3,2	4	12,9
	ЗДПКПЗ під УЗ-контролем	3	9,6		
Ендоскопічні дренуючі втручання	ендоскопічна цистодуоденостомія	1	3,2	1	3,2
Зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем + відкрите оперативне втручання	цистодуоденостомія	1	3,2	4	12,9
	цистоентеростомія	2	6,4		
	цистоентеростомія+ дренування абсцесу	1	3,2		
Лапаротомія, зовнішнє дренування кисти		3	9,6	3	9,6
Операції внутрішнього дренування кисти	цистоентеростомія	1	3,2	4	12,6
	цистогастростомія	1	3,2		
	цистопанкреатоєюностомія на виключеній по Ру петлі тонкої кишки	2	6,4		
Органозберігаючі резекційно-дренуючі операції	операція за Фреєм	3	9,6	3	9,6
Резекційні операції:	ПДР	4	12,9	8	25,2
	дистальна резекція ПЗ з спленектомією	3	9,6		
	дистальна резекція ПЗ з спленектомією + панкреатоєюностомією	1	3,2		
Органозберігаючі цистектомічні операції:	енуклеація кісти ПЗ	2	6,4	2	6,4
Паліативні оперативні втручання	холедохоєюностомія, гастроентеростомія	2	6,4	2	6,4
Всього				31	100,0

Таблиця 2. Характер оперативних втручань у хворих зі зрілими (сформованими) КПЗ.

Вид оперативнихвтручань	Кількість (n=17)	
	абс. к-ть	%
пункція та аспірація КПЗ під УЗ-контролем	1	5,9
Зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем	2	11,8
ендоскопічна цистодуоденостомія	1	5,9
Зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем + цистодуоденостомія	1	5,9
Зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем + цистоентеростомія	2	11,8
Зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем + цистоентеростомія на виключеній по Ру петлі тонкої кишки + дренування абсцесу	1	5,9
цистоентеростомія на виключеній по Ру петлі тонкої кишки	1	5,9
цистогастростомія	1	5,9
холедохоєюностомія, гастроентеростомія	1	5,9
ПДР	1	5,9
дистальна резекція ПЗ з спленектомією+панкреатоєюностомія	1	5,9
операція за Фреєм	3	17,4
енуклеація кісти ПЗ	1	5,9
Всього	17	100,0

Таблиця 3. Характер оперативних втручань у хворих із незрілими (несформованими) КПЗ

Вид оперативнихвтручань	Кількість (n=7)	
	абс. к-ть	%
зовнішнє дренування КПЗ під УЗ-контролем	1	14,3
цистопанкреатоєентеростомія	2	28,5
лапаротомія, зовнішнє дренування КПЗ	3	42,9
холедохоєюностомія та гастроентеростомія	1	14,3
Всього	7	100,0

Таблиця 4. Характер оперативних втручань у хворих з КП ПЗ.

Вид оперативнихвтручань	Кількість (n=7)	
	абс. к-ть	%
дистальна резекція ПЗ	3	42,9
енуклеація кісти ПЗ	1	14,2
ПДР	3	42,9
Всього	7	100,0

чання у хворих ІА підгрупи (із зрілими (сформованими) ПК ПЗ) впливало розмір ПК, локалізація (інтра-, екстрапанкреатичне розміщення), рівень активності запалення (за данними лабораторних досліджень) та ступінь фіброзу (за даними морфологічного дослідження). Дренуючі та органозберігаючі резекційно-дренуючі операції були виконані у хворих з ПК ПЗ з урахуванням ознак активного запалення та ступеня фіброзу ПЗ. Характер оперативних втручань у хворих із зрілими (сформованими) КПЗ представлений у таблиці 2.

Так, у хворих ІА підгрупи з екстрапанкреатичним розташуванням КПЗ без ускладнень (без розширення ГПП) без активного запалення виконували внутрішні дренуючі оперативні втручання (цистогастростомія - у 1 (5,9%), цистодуоденостомія - у 1 (5,9%), цистоентеростомія на виключеній по Ру петлі тонкої кишки - у 3 (17,4%)) без дренування ГПП, а у хворих з розширенням ГПП (перешкодження у дистальній частині протоки), без активного запалення та з пізнім фіброзом - виконували дренуючі оперативні втручання з її дренуванням (цистопанкреатоєюностомія на виключеній по Ру петлі тонкої кишки).

Радикальні оперативні втручання проведено у 5 (29,4%) хворих з інтрапанкреатичним розташуванням КПЗ та з розширенням ГПП без активного запалення. В залежності від локалізації (головка, тіло, хвіст ПЗ) виконували резекційні оперативні втручання: операція Фрея проведена у 3 (17,4%) пацієнтів, ПДР - в 1 (5,9%) пацієнта, дистальна резекція ПЗ із панкреатоєюностомією на виключеній по Ру петлі тонкої кишки - в 1 (5,9%) пацієнта.

В 1 (5,9%) пацієнта ІА підгрупи, як випадок, виконано енуклеацію КПЗ. В 1 (5,9%) пацієнта ІА підгрупи із КПЗ з активним запаленням, що ускладнилась дуоденальною непрохідністю та механічною жовтяницею, виконано паліативне оперативне втручання - лапаротомія, холедохоєюностомія та гастроентеростомія.

На вибір тактики лікування та типу оперативного втручання у хворих ІБ підгрупі з незрілими (несформованими) КПЗ впливали розмір ПК, локалізація (інтра-, екстрапанкреатичне розміщення), рівень активності запалення (за данними лабораторних досліджень) та ступінь фіброзу (за даними морфологічного дослідження) (табл. 3).

У 3 (42,9%) пацієнтів із незрілими (несформованими) КПЗ було виконано лапаротомія, зовнішнє дренування КПЗ, у післяопераційному періоді контролювали УЗД в динаміці. В 1 (14,3%) пацієнта ІБ підгрупи, враховуючи ускладнення (механічну жовтяницю, порушення пассажу їжі по антральному відділу шлунку та дванадцятипалої кишки) та активне запалення, проведено палліативне оперативне втручання - лапаротомія, холедохоєюностомія та гастроентеростомія. У 2 (28,5%) хворих ІБ підгрупи було виконано цистопанкреатоентеростомію на виключеній по Ру петлі тонкої кишки на фоні активного запалення та раннього фіброзу, що призвело до виникнення ускладнень в післяопераційному періоді (недійсність швів анастомозу).

У хворих на кистозні утворення ПЗ операції вибору - резекційні методи (панкреатодуоденальна резекція, дистальна резекція ПЗ). На вибір методу оперативного втручання у хворих на кистозні утворення ПЗ впливали розміри та локалізація, розповсюдженість процесу, супутня патологія пацієнтів. Характер оперативних втручань у хворих на кистозні пухлини ПЗ представлені у таблиці 4.

ПДР по Уіпплу було виконано у 3 (42,9%) пацієнтів, дистальні резекції ПЗ були виконані у 3 (42,9%) хворих. Ускладнення були у 14,3% у вігляді недійсності швів

анастомозу. Летальних випадків не було.

Висновки та перспективи подальших розробок

Отже, у хірургічному лікуванні хворих з КПЗ необхідне застосування диференційованого підходу до вибору оперативного втручання не тільки залежно від локалізації кісти, її характеру і розмірів, а також від ступеню зрілості КПЗ, з урахуванням ознак активності запалення ПЗ та ступеню фіброзу ПЗ:

1. - у пацієнтів з незрілими (несформованими) ПК ПЗ невеликих розмірів (до 3-4 см), активним запаленням, проводять консервативну терапію, нагляд в динаміці;

2. - у хворих із незрілими (несформованими) ПК ПЗ, неактивним запаленням проводили консервативну терапію, при необхідності - виконання мініінвазивних втручань;

3 - у пацієнтів зі зрілими (сформованими) ПК ПЗ, активним запаленням ПЗ та пізнім фіброзом проводили консервативну терапію, направлену на зниження запального процесу, після чого проведення оперативних втручань;

4 - у хворих зі зрілими (сформованими) ПК ПЗ, неактивним запаленням - проводять оперативне втручання;

5 - у хворих на кістозні пухлини більше 3 см - операцією вибору є резекційні способи.

В наступних дослідженнях планується вивчення функціонального стану підшлункової залози у прооперованих хворих у віддаленому післяопераційному періоді та якість життя пацієнтів після операції.

Список літератури

Карюхин И.В. Дифференцированное лечение кист поджелудочной железы при хроническом панкреатите: дисс. ... к. мед. н. /И.В.Карюхин.- Рязань.- 2014.- 173с.

Комплексный поход к ведению периоперационного периода у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы /А.С.Мухин, Л.А.Отдельнов, И.С.Симутис [и др.] // Человек и его здоровье.- 2005.- №2.- С.45-48.

Морфологическое обоснование лечения кист поджелудочной железы /Т.И.-Тамм, Б.М.Даценко, В.В.Непомнящий [и др.] //Укр. журнал хірургії.- 2013.- №3 (22).- С.156-159.

Проблемные вопросы хирургического лечения хронического панкреатита и пути их решения /В.Н.Клименко, А.В.Клименко, А.А.Стешенко [и др.] //Сучасні мед. технології.- 2011.- №3-4.- С.153-156.

Ращинский С.М. Анализ результатов хирургического лечения боли у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом /С.М.Ращинский // Новости хирургии.- 2012.- Т.18, №1.- С.21-29.

Узденов М.Б. Дифференцированный выбор метода хирургического лечения кист поджелудочной железы: автореф. дис. ... к. мед. н. /М.Б. Узденов.- Ставрополь, 2010.- 36с.

Эффективность эндолапароскопического лечения псевдокист поджелудочной железы по результатам отдаленного периода /В.Г.Шевченко, Б.С.Запорожченко, А.А.Горбунов [и др.] // Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2014.- Т.18, Ч.2, №1.- С.36-38.

Keck T. The inflammatory pancreatic head mass: significant differences in the anatomic pathology of German and American patients with chronic pancreatitisdetermine very different surgical strategies /T.Keck //Ann. Surg.- 2009.- Vol.249, №1.- P.105-110.

Пролом Н.В.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. *В отделе хирургии органов пищеварения ГУ "Институт гастроэнтерологии НАМН Украины" за период 2014-2015 гг. обследовано 472 больных с патологическими изменениями поджелудочной железы, из которых - 65 пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы. Хирургические вмешательства выполнены у 31 (47,7%) пациента. Вид, объем и срок выполнения оперативного вмешательства определяли происхождением кисты поджелудочной железы, локализацией и размером, а также состоянием протоковой системы поджелудочной железы (наличие стриктур, расширений различной протяженности, вирсунголитиаза), взаимоотношением кист с главным панкреатическим протоком, а также учитывали признаки активности воспаления поджелудочной железы и степень фиброза. Оперативные вмешательства были распределены по функциональной направленности на IV типа: I - дренирующие (выполнено у 16 (51,6%) пациентов), II -органосохраняющие цистэктомические операции (выполнено у 2 (6,4%) пациентов); III - органосохраняющие резекционно-дренирующие (выполнено у 3 (9,7%) пациентов) и IV - резекционные (выполнено у 8 (25,8%) пациентов).*

Ключевые слова: *поджелудочная железа, кисты поджелудочной железы, оперативные вмешательства по поводу кист поджелудочной железы.*

Prolom N.V.

MEDICAL TACTIC AT CYSTS OF PANCREAS

Summary. *For the period 2014-2015 we observed 472 patients with pathology of pancreas in the surgery department of organs of digestion State Institution "Institute of Gastroenterology NAMS of Ukraine", from which 65 patients had cysts of the pancreas. Surgical procedures were performed in 31 (47.7%) patients. The type, amount and duration of surgical intervention depended upon origin, location and size of pancreatic cysts, as well as the ductal system of the pancreas (presence of strictures, extensions of various lengths, virsungolitiaz), correlation of cysts and the main pancreatic duct, we also took into account the active signs of inflammation of the pancreas and the extent of its fibrosis. Surgeries were divided on IV types by functional orientations: I - draining (were performed in 16 (51.6%) patients), II - organ-saving cystectomy operation (were performed in 2 (6.4%) patients); III - organ-saving resection-draining (were performed in 3 (9.7%) patients) and IV - resection (were performed in 8 (25.8%) patients).*

Key words: *pancreas, pancreatic cysts, surgery on the gland cysts pancreas.*

Рецензент: д. мед. н., професор, Шевченко Б.Ф.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2015 р.

Пролом Наталія Вікторівна - к. мед. н., ст. наук. сп. відділу хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України", +38 067 284-11-07; prlom1978@gmail.com

© Сергета І.В., Стоян Н.В., Панчук О.Ю.
УДК: 159.922.265:378.187:378.4

Сергета І.В., Стоян Н.В., Панчук О.Ю.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ СОЦІАЛЬНО- І ЖИТЛОВО-ПОБУТОВИХ УМОВ ЖИТТЯ СТУДЕНТІВ, ЯКІ НАВЧАЮТЬСЯ У ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ МЕДИЧНОГО ПРОФІЛЮ

Резюме. *В ході проведених досліджень здійснена гігієнічна оцінка особливостей соціально і житлово-побутових умов життя студентів, які навчаються у вищому навчальному закладі медичного профілю. Виявлені переважно сприятливі житлово-побутові та матеріальні умови постійного перебування сучасних студентів на тлі наявності тенденцій до збільшення з віком намагань покращити власне матеріальне становище шляхом здійснення додаткових видів робіт, що оплачувались, у позанавчальний період, погіршання впродовж часу навчання особливостей взаємовідносин в родині, суттєвих величин транспортного радіусу пересувань студентів впродовж навчального дня, проживання в регіонах, які відзначаються підвищеним рівнем забруднення атмосферного повітря.*
Ключові слова: *студенти, вищий навчальний заклад, соціально- і житлово-побутові умови життя, гігієнічна оцінка.*

Вступ

Одним із надзвичайно важливих компонентів проведення наукових досліджень у галузі гігієни дітей, підлітків і молоді слід вважати визначення особливостей житлово-побутових умов життя та встановлення закономірностей їх впливу на здоров'я учнівської і студентської молоді [Сергета, Бардов, 1997; Дегтярева, 2004; Бардов, 2007; Заброда, Масликов, 2007].

Саме такий підхід є вихідним компонентів і наукових досліджень, в центрі яких перебувають питання щодо розроблення сучасних здоров'язберігаючих технологій, у центрі яких перебуває запровадження низки заходів психофізіологічного, психогігієнічного та корекційного змісту [Коробчанський та ін., 2006; Сергета, Безрукова, 2007; Полька, Сергета, 2012; Сердюк и др., 2012].

Метою дослідження є гігієнічна оцінка особливостей житлово- і соціально-побутових умов життя студентів, які навчаються у вищому навчальному закладі медичного профілю.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, де під наглядом перебували 307 студентів (150 юнаків і 150 юнаків), що навчались на 1, 3 та 6 курсах медичного факультету. Провідні особливості житлово-побутових і соціальних умов життя студентської молоді вивчались на підставі спеціально розроблених анкет та шляхом інтерв'ювання.

Результати. Обговорення

В ході досліджень, які були проведені, встановлено, що переважна більшість досліджуваних осіб проживали в умовах гуртожитків. Серед студентів 1-го курсу їх питома вага складала 34,0% у юнаків і 25,0% у дівчат, серед студентів 3-го курсу - відповідно 36,0% і 39,2%, серед студентів 6-го курсу відповідно 52,0% і 54,0%. В умовах найманого житла серед студентів-першокурсників мешкали 52,0% юнаків і 53,6% дівчат, серед студентів-третьокурсників - відповідно 30,0% та 33,3% осіб, серед студентів-випускників - відповідно 14,0% і 20,0% осіб. У власних квартирах мешкали відповідно 12,0% юнаків і 10,7% дівчат, що навчались на 1 курсі, 24,0% юнаків і 17,7% дівчат, що навчались на 3 курсі, та 24,0% юнаків і 18,0% дівчат, що навчались на 6 курсі. Достатньо значною слід було визнати і питому вагу студентів, які проживали в індивідуальних будинках, що становила 2,0% у юнаків-першокурсників і 5,3% у дівчат-першокурсників, 6,0% у юнаків-третьокурсників і 7,8% у дівчат-третьокурсниць, а також 10,0% у юнаків-випускників та 8,0% у дівчат-випускниць.

У контексті забезпечення оптимальних умов для організації самостійної роботи, спрямованої на підготовку до практичних занять та закріплення навчального матеріалу, який пройдений, необхідно було звернути увагу на те, що окрему кімнату в структурі помешкань постійного перебування (квартира, індивідуальний будинок, гуртожиток тощо), мали 46,0% юнаків і 58,9% дівчат студентів 1 курсу, 62,0% юнаків і 49,0% дівчат студентів 3 курсу, а також 50,0% юнаків і 62,0% дівчат студентів 6 курсу.

Встановлено, що в умовах, коли на 1 людину припадає до 5 м2, мешкали 32,0% юнаків і 16,1% дівчат, які навчались на 1-му курсі, 22,0% юнаків і 27,4% дівчат, які навчались на 3-му курсі, та 30,0% юнаків і 48,0% дівчат, які навчались на 6-му курсі. Натомість в умовах, коли на 1 людину припадає від 5 до 10 м^2 проживали 19,6% юнаків і 28,0% дівчат студентів 3-го курсу, 27,5% юнаків і 24,0% дівчат студентів 3 курсу, а також 30,0% юнаків і 30,0% дівчат студентів 6 курсу, в умовах, коли на 1 людину припадає від 10 до 15 м2 - 14,0% юнаків-першокурсників і 30,4% дівчат-першокурсниць, 20,0% юнаків-третьокурсників і 25,5% дівчат-третьокурсниць, а також 16,0% юнаків-випускниць і 10,0% дівчат-випускниць. Не можна було не відзначити той факт, що в умовах, коли на 1 людину припадає від 15 до 20 м2, мешкали 10,0% юнаків і 19,6% дівчат, які навчались на

1 курсі, 16,0% юнаків і 13,7% дівчат, які навчались на 3 курсі, та 6,0% юнаків і 6,0% дівчат, які навчались на 6 курсі, водночас, в умовах, коли на 1 людину припадає понад 20 м2, - 16,0% юнаків і 14,3% дівчат студентів 1 курсу, 18,0% юнаків і 5,9% дівчат студентів 3 курсу, та 18,0% юнаків і 6,0% дівчат студентів 6 курсу. Таким чином, одержані результати засвідчували той факт, що спостерігалось певне розмаїття отриманих даних, проте, всі вони засвідчують відсутність наявності надто несприятливих умов для проживання серед загалу студентів, котрих досліджували.

Наявність централізованого опалення у своїх помешканнях відзначали 92,0% студентів-першокурсників і 89,3% студенток-першокурсників, 80,0% студентів-третьокурсників і 88,2% студенток-третьокурсниць, 84,0% студентів-випускників і 84,0% студенток-випускниць. Разом із тим, наявність централізованого водопостачання була властива для 94,0% юнаків і 92,9% дівчат студентів 1-го курсу, для 96,0% юнаків і 90,2% дівчат студентів 3-го курсу та для 92,0% юнаків і 92,0% дівчат студентів 6-го курсу.

Зрештою, не можна було не відзначити той факт, що наявність централізованого гарячого водопостачання була властива для 94,0% юнаків і 91,1% дівчат, які навчались на 1-му курсі, для 94,0% юнаків і 88,2% дівчат, які навчались на 3-му курсі, та для 92,0% юнаків і 92,0% дівчат, що навчались на 6-му курсі, наявність централізованої каналізації - для 94,0% юнаків-першокурсників і 93,0% дівчат-першокурсниць, для 94,0% юнаків-третьокурсників і 98,0% дівчат-третьокурсниць, та для 92,0% юнаків-випускників і 88,0% дівчат-випускниць. В той же час на наявність газового постачання або електричних кухонних плит вказували 98,0% юнаків і 96,4% дівчат студентів 1-го курсу, 100,0% юнаків і 98,0% дівчат студентів 3-го курсу та 100,0% юнаків і 92,0% дівчат студентів 6-го курсу.

Проживання в регіоні, який відповідно до даних екологічної експертизи відзначається високим рівнем забруднення атмосферного повітря (наявність у безпосередній близькості від місць постійного проживання та перебування підприємств зі шкідливими викидами, автозаправних станцій, автопарків, автостоянок тощо) було властиво для 42,0% юнаків і 34,0% дівчат студентів 1-го курсу, 22,0% юнаків і 24,4% дівчат студентів 3-го курсу, а також 26,0% юнаків і 46,0% дівчат студентів 6-го курсу. Для всіх інших осіб притаманним слід було вважати мешкання в регіонах, позбавлених впливу атмосферних забруднювачів на стан здоров'я студентів - саме такі умови були властиві для 58,0% юнаків-першокурсників і 69,6% дівчат-першокурсниць, 78,0% юнаків-третьокурсників і 70,6% дівчат-третьокурсниць, а також 74,0% юнаків-випускників і 54,0% дівчат-випускниць.

Оцінюючи характеристики транспортного радіусу щодо пересувань студентів впродовж навчального дня, потрібно було відзначити, що як найпоширеніші мали бути визначені такі відстані переміщення як: пересування на відстань до 5 км - відповідно 38,0% юнаків і 60,7% дівчат студентів 1-го курсу, 42,0% юнаків і 39,2% дівчат студентів 3-го курсу, 38,0% юнаків і 68,0% дівчат студентів 6-го курсу, пересування на відстань від 6 до 10 км - відповідно 60,0% юнаків і 32,1% дівчат студентів 1-го курсу, 32,0% юнаків і 39,1% дівчат студентів 3-го курсу, 46,0% юнаків і 28,0% дівчат студентів 6-го курсу, пересування на відстань від 10 до 20 км - відповідно 44,0% юнаків і 14,3% дівчат студентів 1-го курсу, 26,0% юнаків і 45,2% дівчат студентів 3-го курсу, 38,0% юнаків і 20,0% дівчат студентів 6-го курсу. Цікаво, що пересування на відстань понад 20 км було властиве лише для 14,0% юнаків студентів 3-го курсу та 6,0% юнаків студентів 6-го курсу.

В ході здійснення суб'єктивно-значущої відстань оцінки власних житлово-побутових умов переважна кількість досліджуваних студентів, а саме: 46,0% юнаків і 62,5% дівчат, що навчались на 1-му курсі, 28,0% юнаків і 50,9% дівчат, що навчались на 3-му курсі, та 38,0% юнаків і 34,0% дівчат, що навчались на 6-му курсі - визначала їх як добрі, менша, хоч і достатньо вагома, частка студентів, а саме: 22,0% юнаків-першокурсників і 14,3% дівчат-першокурсниць, 22,0% юнаків-третьокурсників і 21,6% дівчат-третьокурсниць та 14,0% юнаків-випускників і 14,0% дівчат-випускниць - як переважно добрі. Як задовільні власні житлово-побутові умови відзначали 30,0% юнаків і 23,2% дівчат студентів 1-го курсу, 28,0% юнаків і 19,6% дівчат студентів 3 курсу та 38,0% юнаків і 40,0% дівчат студентів 6 курсу, як переважно незадовільні - відповідно 2,0% юнаків студентів 1 курсу, 6,0% юнаків і 5,9% дівчат студентів 3-го курсу та 10,0% юнаків і 8,0% дівчат студентів 6 курсу, як незадовільні - тільки 2,0% студенток 3 курсу та 4,0% студенток 6 курсу.

Надзвичайно цікаві та надто важливі, виходячи з позицій впливу на стан психічного і соматичного здоров'я студентської молоді, дані були отримані в ході проведення поглибленого аналізу соціально-побутових умов життя і, передусім, особливостей родинного буття, взаємовідносин і спілкування в родині, наявності відповідних соціальних і матеріальних передумов для формування здорового способу життя дівчат і юнаків тощо [Дегтярева, 2004; Коробчанський та ін., 2006; Сердюк та ін., 2012].

У ході проведених досліджень виявлено, що переважна більшість студентів перебувала і виховувалась в умовах повної родини - відповідно 92,0% юнаків і 96,4% дівчат, що навчались на 1 курсі, 70,0% юнаків і 80,4% дівчат, що навчались на 3-му курсі, та 64,0% юнаків і 72,0% дівчат, що навчались на 6-му курсі. В умовах неповної родини з матір'ю виховувались 6,0% юнаків-першокурсників і 1,8% дівчат-першокурсниць, 8,0% юнаків-третьокурсників і 15,7% дівчат-третьокурсниць, а також 6,0% юнаків-випускників і 10,0% дівчат-випускниць, натомість, в умовах неповної родини з батьком перебували лише 3 (6,0%) юнаки-випускники. Не можна було не відмітити і той факт, що певна кількість

студентів проживали поза власної родини - їх питома вага становила 2,0% серед юнаків і 1,8% серед дівчат студентів 1-го курсу, 20,0% серед юнаків і 3,9% серед дівчат студентів 3 курсу та була найвищою 24,0% серед юнаків і 18,0% серед дівчат студентів 6 курсу.

Достатньо важливі, виходячи із цільової спрямованості дослідження, дані були отримані під час визначення особливостей взаємовідносин в родині і, передусім, особливостей взаємовідносин між батьками і дітьми, що відіграють надзвичайно важливу роль у процесі формування суттєвих передумов до розвитку численних стресових ситуацій як у медичному вищому навчальному закладі, так і, в першу чергу, вдома, створюючи передумови до розвитку стресових реакцій, які погіршують рівень психофізіологічної та психічної адаптації юнаків і дівчат, котрі навчаються, засвідчували суттєву перевагу рівня поширення показників, що інтерпретують наявні відносини в родинах як дружні - їх частка становила 62,0% у юнаків і 73,2% у дівчат, що навчались на 1 курсі, 62,0% у юнаків і 58,8% у дівчат, що навчались на 3 курсі, а також у 56,0% юнаків і 59,2% у дівчат, що навчались на 6 курсі.

Питома вага показників, які відзначали ненапружені внутрішньосімейні відносини, також була достатньо високою, складаючи 28,0% і 17,9% серед юнаків та дівчат студентів 1-го курсу, 26,0% і 23,5% серед юнаків та дівчат студентів 3-го курсу, 30,0% і 24,5% серед юнаків та дівчат студентів 6-го курсу. Як напружені з нечастими сварками взаємовідносини у власній родині відзначали 10,0% юнаків-першокурсників і 8,9% дівчат-першокурсниць, 12,0% юнаків-третьокурсників і 11,8% дівчат-третьокурсників та 14,0% юнаків-випускників і 12,2% дівчат-випускниць. Як напружені з частими сварками внутрішньосімейні відносини визначали 3,9% дівчат, що навчались на 3 курсі, та 4,1% дівчат, що навчались на 6 курсі, як надзвичайно напружені з частими сварками, аж до бійок, внутрішньосімейні відносини визначала лише 1 (2,0%) дівчина, котра навчалась на 3 курсі.

Як найбільш поширений середньомісячний бюджет родини, що припадав на 1 людину, слід було відзначити бюджет у межах від 500 до 1000 грн, питома вага якого становила 36,0% серед юнаків-першокурсників і 30,4% серед дівчат-першокурсниць, 34,0% серед юнаків-третьокурсників і 19,6% серед дівчат-третьокурсниць, 32,0% серед юнаків-випускників і 50,0% серед дівчат-випускниць. Бюджет у межах від 1000 до 1500 грн був властивий для 22,0% юнаків і 23,2% дівчат студентів 1-го курсу, 28,0% юнаків і 29,4% дівчат студентів 3 курсу та 32,0% юнаків і 14,0% дівчат студентів 6 курсу. Частка студентів з середньомісячним бюджетом до 500 грн складала 30,0% і 39,3% серед юнаків та дівчат студентів 1 курсу, 44,0% і 39,2% серед юнаків та дівчат студентів 3 курсу та 28,0% і 34,0% серед юнаків та дівчат студентів 6-го курсу. Зрештою, середньомісячний бюджет понад 2000 грн був властивий для 12,0% юнаків і 7,1% дівчат, що навчались на 1 курсі, 16,0% юнаків і 11,8% дівчат, що навчались на 3 курсі, та 8,0% юнаків і 2,0% дівчат, що навчались на 6 курсі.

Не використовувала можливості щодо додаткової роботи для покращання власного матеріального становища і, отже, не працювала у вільний час, достатньо велика частина студентів - відповідно 84,0% і 89,3% юнаків та дівчат студентів 1 курсу, 58,0% і 74,5% юнаків та дівчат студентів 3 курсу, а також 40,0% і 60,0% юнаків та дівчат студентів 6-го курсу. Разом з тим регулярно працювали з метою покращання власного матеріального положення 2,0% юнаків-першокурсників, 8,0% юнаків-третьокурсників і 9,8% дівчат-третьокурсників, а також 12,0% юнаків-випускників і 12,0% дівчат-випускниць, лише інколи - 14,0% юнаків-першокурсників і 10,7% дівчат-першокурсниць, 34,0% юнаків-третьокурсників і 15,7% дівчат-третьокурсників та 48,0% юнаків-випускників і 28,0% дівчат-випускниць.

Питома вага студентів, які постійно користувались послугами сфери обслуговування, протягом досліджуваного періоду складала відповідно 86,0% серед юнаків і 82,1% серед дівчат, що навчались на 1 курсі, 70,0% серед юнаків і 70,6% серед дівчат, що навчались на 3 курсі, 84,0% серед юнаків і 80,0% серед дівчат, що навчались на 6 курсі.

Ступінь механізації процесу виконання різних видів хатніх робіт перебував на досить високому рівні - 76,0% юнаків і 78,6% дівчат студентів 1 курсу, 62,0% юнаків і 58,9% дівчат студентів 3 курсу, а також 56,0% юнаків і 52,0% дівчат студентів 6-го курсу вважали його добрим та надзвичайно добрим, 18,0% юнаків і 19,6% дівчат студентів 1 курсу, 32,0% юнаків і 27,4% дівчат студентів 3 курсу, а також 36,0% юнаків і 40,0% дівчат студентів 6 курсу - задовільним.

Особливості аналогічного змісту були властиві і для студентів, які здобували спеціальності іншого профілю, зокрема стоматологічний фах в ході навчання у медичних вищих навчальних закладах. І у цьому випадку слід було звернути суттєву увагу на переважно сприятливі житлово-побутові та матеріальні умови постійного перебування сучасних студентів, виражену в ще більшій мірі тенденцію до зростання намагань покращити власне матеріальне становище шляхом здійснення додаткових оплачуваних видів у позанавчальний і, передусім, у канікулярний час, доволі часту відсутність окремої кімнати в структурі помешкань постійного перебування, достатньо великі, хоч і менші, ніж у попередньому разі, значення транспортного радіусу пересувань студентів впродовж навчального дня, проживання в регіоні, який відзначається підвищеним рівнем забрудненя атмосферного повітря, а також дещо менш напружені, ніж у попередньому випадку, взаємини в умовах родинного проживання тощо.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дані щодо оцінки особливостей соціально-побу-

тових аспектів організації життєдіяльності студентів, які навчаються у медичному вищому навчальному закладі, надають можливість зробити висновок про переважно сприятливі житлово-побутові та матеріальні умови постійного перебування сучасних студентів. Проте слід відзначити тенденцію до збільшення з віком намагань покращити власне матеріальне становище шляхом здійснення додаткових видів робіт, що оплачувались, у позанавчальний період, середньомісячний бюджет родини, що припадав на 1 людину, як правило, не досягав межі 1000 грн, значна частина студентів проживала в умовах, коли площа приміщень, які припадає на 1 людину, не досягає нормативних значень, окрему кімнату в структурі помешкань постійного перебування мали близько 1/2 студентів, в умовах найманого житла проживали від 1/3 (серед випускників) до 1/2 (серед першокурсників) студентів і студенток.

2. Для достатньо великої частки студентства (від 1/3 до ? дівчат і юнаків) властивими були суттєві значення транспортного радіусу відносно пересувань студентів впродовж навчального дня, а також проживання в регіоні, який відзначається підвищеним рівнем забрудненя атмосферного повітря. Зрештою, не може не турбувати і тенденція щодо погіршання впродовж часу навчання у медичному вищому навчальному закладі особливостей взаємовідносин в родині.

Одержані дані потребують урахування в подальшому в ході розроблення, удосконалення та запровадження сучасних здоров'язберігаючих технологій у медичних вищих навчальних закладах.

Список літератури

Гигиена та экология /За ред. В.Г.Бардова.- Вінниця: Нова Книга, 2007.- 724с.

Дегтярева Л.Н. Вопросы возрастной психологии в общей врачебной практике /Л.Н.Дегтярева //Росс. семейный врач.- 2004.- Т.8, №4.- С.4-17.

Заброда Н.Н. Факторы риска в развитии психической дезадаптации подростков /Н.Н.Заброда, И.Н.Масликова //Акт. вопросы психогигиены и охраны психического здоровья детей и подростков.- М., 2007.- С.95-97.

Методичні принципи психогігієнічного дослідження дітей та підлітків /Коробчанський В.О., Воронцов М.П., Васильченко І.О. [та ін.] //Другі марзєєвські читання: Акт.і питання гігієни та екологічної безпеки України.- Київ, 2006.- С.147-148.

Полька Н.С. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень) / Н.С.Полька, І.В.Сергета //Журнал НАМН України.- 2012.- Т.18, №2.- С.223-236.

Сергета І.В. Організація вільного часу та здоров'я школярів /І.В.Сергета, В.Г.Бардов.- Вінниця : РВВ ВАТ "Віноблдрукарня", 1997.- 292с.

Сергета И.В. Программа психогигиенической коррекции функционального состояния организма подростков / И.В.Сергета, Н.Ю.Безрукова //Акт. вопр. психогигиены и охраны психического здоровья детей и подростков.- М., 2007.- С.205-207.

Сердюк А.М. Психогигиена детей и подростков, страдающих хроническими соматическими заболеваниями / А.М.Сердюк, Н.С.Полька, І.В.Сергета.- Вінниця: Нова книга, 2012.- 336с.

Сергета И.В., Стоян Н.В., Панчук А.Е.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ СОЦИАЛЬНО- И ЖИЛИЩНО-БЫТОВЫХ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ

Резюме. *В ходе проведенных исследований осуществлена гигиеническая оценка особенностей социально- и жилищно-бытовых условий жизни студентов, обучающихся в высшем учебном заведении медицинского профиля. Выявлены преимущественно благоприятные жилищно-бытовые и материальные условия постоянного пребывания современных студентов на фоне наличия тенденций к увеличению с возрастом попыток улучшить собственное материальное положение путем осуществления дополнительных оплачиваемых видов работ во внеучебное период, ухудшения на протяжении периода обучения особенностей взаимоотношений в семье, существенных величин транспортного радиуса перемещений студентов на протяжении учебного дня, проживания в регионах, отличающихся повышенным уровнем загрязнения атмосферного воздуха.*

Ключевые слова: *студенты, высшее учебное заведение, социально- и жилищно-бытовые условия жизни, гигиеническая оценка.*

Serheta I.V., Stoyan N.V., Panchuk O.Yu.

HYGIENIC ASSESSMENT OF FEATURES AND SOCIAL AND HOUSING LIVING CONDITIONS OF THE STUDENTS ENROLLED IN HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF MEDICAL PROFILE

Summary. *In the course of research carried out hygienic assessment of the features of social and housing living conditions of students enrolled in higher educational institutions of medical profile. Found mostly favorable housing and material conditions of permanent residence modern students against the background of a trend to increase with age, trying to improve their own financial situation through the implementation of additional paid types of work outside the classroom period, the deterioration over the period of study characteristics of family relationships, significant quantities of transport radius movement of students during the training day, stay in areas characterized by high levels of air pollution.*

Key words: *students, higher educational institutions, social and housing living conditions, hygienic assessment.*

Рецензент: д.мед.н., професор Очередько О.М.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015

Сергета Ігор Володимирович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 050 180-70-05; hygiene@vnmu.edu.ua; serheta@ukr.net

Стоян Наталія Вікторівна - асистент кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 775-69-60; stoyan.nataliya@yandex.ua

Панчук Олександр Юхимович - к.мед.н., докторант кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 050 313-82-59; hygiene@vnmu.edu.ua

© Соловйов О.С.
УДК: 616.24: 616.98: 578. 828 ВІЛ

Соловйов О.С.
ДЗ Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (вул. Братиславська , 3, м.Київ, 02166, Україна)

ЛЕГЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Резюме. *Одна з основних причин смерті серед постраждалих з політравмою та ВІЛ-інфекцією є ураження органів системи дихання. Тяжка легенева інфекція у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою може бути обумовлена бактеріальними, вірусними та грибковими пневмоніями. Для виконання мети дослідження ми проаналізували діагностику та лікування 74 постраждалих з політравмою та одним з інфекційних ускладнень, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в одній з міських лікарень. Клінічні проявлення легеневої патології у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою відрізняються значним різноманіттям. Етіологічний спектр даної патології може бути широким. Опортуністичні інфекції часто протікають атипово, мають поєднаний характер. Легенева патологія у ВІЛ-інфікованих прогресує швидко, патологічний процес схильний до генералізації, важкий перебіг закінчується летальним результатом.*
Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, політравма, постраждалі, інфекційні ускладнення.*

Вступ

На сьогоднішній час значно розширились можливості травматології у лікуванні постраждалих з політравмою. Поява нових медичних технологій та лікарських засобів у практиці роботи хірурга пошкоджень знизило летальність пацієнтів внаслідок травматичного шоку. Однак поява грізних ускладнень, в першу чергу гнійно-септичних, пояснює досить великий відсоток померлих у періоді нестабільної адаптації. Це пояснює важливість вивчення інфекційних ускладнень у постраждалих з політравмою, одним з яких є нозокоміальна пневмонія.

Згідно даних Федерального центру по профілактиці та боротьбі зі Снідом, в Росії більшість людей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини, мають латентну стадію захворювання. В той же час з кожним роком число постраждалих з ВІЛ-інфекцією та політравмою лише зростає, на що вказують багато авторів як в Україні так і в світі. Одна з основних причин смерті серед постраждалих з політравмою та ВІЛ-інфекцією є ураження органів системи дихання. Тяжка легенева інфекція у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою може бути обумовлена бактеріальними, вірусними та грибковими пневмоніями. Враховуючи зростаюче число ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, що ускладнена різноманітною легеневою патологією, а також при врахуванні різної ступені імуносупресії є, на нашу думку, необхідним та доцільним визначення етіологічного спектра, частоти та характеру ураження легеневої тканини у даної категорії пацієнтів.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей перебігу інфекційних ускладнень з боку легеневої системи у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою.

Матеріали та методи

Для виконання мети дослідження ми проаналізували діагностику та лікування 74 постраждалих з політравмою та одним із інфекційних ускладнень, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в одній з міських лікарень. Чоловіків було 51 чоловік (68,92%), жінок 23 (31,08%). Вік хворих коливався від 18 до 66 років. Важкість стану оцінювали за шкалою Lyndzau в модифікації Можаєва та Малиша. При надходженні до стаціонару вона в середньому склала 29±3,5 балів, а тяжкість отриманої травми за шкалою ISS була 34±3,1 бали.

Середній вік постраждалих першої групи був 38,2±3,7 років, у другій групі - 28,8±2,6 років. Середня тривалість ВІЛ-інфекції на момент отримання травми становила 5,6±1,1 років. Після верифікаці діагнозу ВІЛ-інфекція всі постраждалі були оглянуті лікарем-інфекціоністом, визначений рівень CD4 лімфоцитів у крові. Інфекційні ускладнення реєстрували на 10 день лікування постраждалих. Усім постраждалим було проведене комплексне обстеження, яке включало в себе рентгенологічне обстеження легень, бактеріологічне дослідження мокротиння і крові для визначення мікрофлори, мікроскопія мокротиння, визначення рівня CD4 лімфоцитів у крові методом проточної цитофлюорометрії, а також інших методів діагностики для визначення нозологій політравми. При неефективності антибактеріальної терапії враження легень, довготривалій лихоманці та при кількості CD4 лімфоцитів менше 200 кл/мкл проводили діагностичну фібробронхоскопію з дослідженням бронхоальвеолярної рідини та біоптатів бронхів для визначення генетичного матеріалу на Cytomegalovirus, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Herpes simplex 1 та 2 типів.

Всі постраждалі були поділені на 3 групи. До першої групи увійшли 26 ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою рівень CD4 в яких був на рівні ?500 кл/мкл. До другої групи увійшли 32 ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою та інфекційним ускладненням, рівень CD4 в яких становив 200-500 кл/мкл. До третьої групи увійшли 22 ВІЛ-інфікованих постраждалих, рівень CD4 в яких становив $\leq$200 кл/мкл.

Результати. Обговорення

Легеневі ускладнення у ВІЛ-інфікованих постраждалих були представлені такими нозологічними одиницями: гострий трахеобронхіт, бактеріальна пневмонія, пневмоцистна пневмонія, пневмонія як синдром сепсису, кандидозна пневмонія, криптококкова пневмонія, цитомегаловірусна пневмонія, туберкульоз, токсоплазмоз. Розподіл легеневих ускладнень у дослідних групах представлений в таблиці 1.

Як вказує аналіз даних, представлених в таблиці 1, серед ВІЛ-інфікованих постраждалих першої групи найчастішим легеневим інфекційним ускладненням була бактеріальна пневмонія. Це ускладнення зустрічалось у 53,84% випадків і займає перше рангове місце. На другому ранговому місці спостерігались постраждалі з діагностованим гнійним трахеобронхітом. Ця нозологічна одиниця спостерігалась у 38,46% постраждалих і займала друге рангове місце. На третьому ранговому місці постраждалі з пневмонією, що була субстратом сепсису та туберкульозом. Таких ВІЛ-інфікованих постраждалих було по 3,85%. Інших видів легеневої патології серед постраждалих першої групи не спостерігали.

Серед постраждалих другої групи, в яких відмічався помірний імунодефіцит розподіл легеневих ускладнень, був таким. Як і в першій групі, на першому ранговому місці постраждалі з бактеріальною пневмонією. Однак, їх лише 21,85%, що в 2,5 рази менше у порівнянні з першою групою. На другому ранговому місці постраждалі з пневмонією, що розвинулась як синдром сепсису. Таких постраждалих було 18,75%.. Важливим є той факт, що у 25% постраждалих, в яких розвинувся сепсис, етіологічно було доведено грибкову природу збудника. На третьому ранговому місці у групі з помірним дефіцитом імунітету були постраждалі з гнійним трахеобронхітом. Однак, важливо зазначити, що постраждалих з гнійним трахеобронхітом було у 2,5 рази меншу у порівнянні з першої групою. На четвертому ранговому місці постраждалі з туберкульозом та криптококовою пневмонією. Це ускладнення розвивалось лише у постраждалих з наявним туберкульозом. На нашу думку, це пов'язано з великим дефіцитом імунітету як клітинної так і гуморальної ланки, що характерно для хворих на туберкульоз постраждалих. Саме цим ми пояснюємо появу криптококової пневмонії, яка характерна для більш тяжкого враження імунної системи, у постраждалих другої групи. На п'ятому ранговому місці постраждалі з кандидозною пневмонією. Це інфекційне ускладнення починалось з кандидозу порожнини рота або статевих органів, однак уже на 4-6 добу після початку захворювання діагностувалась інтерстиційна кандидозна пневмонія. У 6,25% постраждалих діагностовано пневмоцистна пневмонія а у 3,12% спостерігалась цитомегаловірусна інфекція. Саме ці два інфекційні ускладнення зустрічались найрідше і займали шосте і сьоме рангове місце.

Таблиця 1. Розподіл легеневих ускладнень серед ВІЛ-інфікованих постраждалих у дослідних групах.

Нозологічна форма	1 група,%	Ранг	2 група,%	Ранг	3 група,%	Ранг
Гост. трахеобронхіт	38,46	2	15,62	3	-	-
Бактеріальна пневмонія	53,84	1	21,85	1	9,09	4
Пневоцистна пневмонія	-	-	6,25	6	22,73	2
Септична пневмонія	3,85	3	18,75	2	13,64	3
Кандидозна пневмонія	-	-	9,37	5	27,27	1
Криптококкова пневмонія	-	-	12,5	4	9,09	4
Цитомегаловірусна інфекція	-	-	3,12	7	-	
Туберкульоз	3,85	3	12,5	4	13,63	3
Токсоплазмоз	-	-	-	-	4,55	5

Таблиця 2. Розрахункові значення вірогідності показників зв'язку.

Показник	Значення показника	Вірогідність
Показник взаємного сполучення ϕ^2	0,1213	+
Поліхоричний показник зв'язку С	0,1201	+
Критерій вірогідності Пирсона χ^2	44,63	+

Серед постраждалих третьої групи (з вираженим імунним дефіцитом) розподіл легеневих інфекційних ускладнень був дещо інший. Так, на першому ранговому місці в цій групі постраждалі у яких діагностовано кандидозна пневмонія. Найчастіше причиною даної пневмонії були гриби роду Candida, а серед них у 77,7% випадків висівався C. albicans. Цей вид інфекційних ускладнень був діагностований у 27,27% випадків. Діагноз кандидозного враження легеневої тканини підтверджується неодноразовим виявленням брунькових клітин і псевдоміцелія грибів у мокротинні, сечі та калі. На другому ранговому місці постраждалі з пневмоцистною пневмонією. Таких постраждалих було 22,73% від групи. Потрібно відмітити, що у всіх постраждалих, в яких було діагностовано пневмоцистна пневмонію рівень CD клітин був на рів 100-150 кл/мкл. Враховуючи той факт, що пневмоцистна пневмонія не має патогномонічних ознак, ми брали до уваги лише випадки коли діагноз пневмоцистної пневмонії був верифікований з допомогою виявлення збудника у біологічному матеріалі легеневої тканини постраждалих. На третьому ранговому місці постраждалі з септичною пневмонією. Варто зауважити, що у 23,31% постраждалих з ВІЛ-інфекцією причину пневмонії при сепсисі виявлено не було. Також на третьому ранговому місці постраждалі з туберкульозом легень. Лише у 9,09% постраждалих третьої групи була діагностовано бактеріальна пневмонія. Бак-

теріальна пневмонія серед постраждалих третьої групи відрізнялась тривалим та тяжким протіканням. Постраждалі з бактеріальною пневмонією займали четверте рангове місце. Також четверте рангове місце займали постраждалі з криптококовою пневмонією. Звертає увагу факт, що в третій групі криптококкова інфекція виявлена як самостійна нозологічна одиниця, і реєструвалась без синергійного протікання, яке спостерігалось у постраждалих другої групи. На п'ятому ранговому місці постраждалі з токсоплазмозом. Це ускладнення реєстрували у 4,55% випадків, і лише у постраждалих з рівнем CD4 на рівні 50-100 кл/мкл. Варто зауважити, що токсоплазмова пневмонія розвивалась на тлі токсоплазмового енцефаліту та спостерігалась у термінальній фазі захворювання.

Для встановлення вірогідності отриманих даних був проведений поліхоричний аналіз, що представлений в таблиці 2. Наведені у таблиці 2 дані свідчать, що існує вірогідний позитивний, помірний зв'язок, а вказані дані знаходяться в межах поля вірогідності.

Таким чином, підсумовуючи вищенаведені дані, ми прийшли до висновку, що легеневі інфекційні ускладнення серед ВІЛ-інфікованих постраждалих мають деякі особливості, а в залежності від рівня імуносупресії клініко-нозологічна характеристика їх значно змінюється.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клінічні проявлення легеневої патології у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою відрізняється значним різноманіттям. Діагностика та диференційна діагностика легеневих інфекційних ускладнень серед цієї категорії постраждалих є досить складною;

2. Етіологічний спектр даної патології може бути широким, особливо на тлі вираженої імуносупресії. Опортуністичні інфекції часто протікають атипово, мають поєднаний характер. Легенева патологія у ВІЛ-інфікованих прогресує швидко, патологічний процес схильний до генералізації, важкий перебіг закінчується летальним результатом;

3. Для ВІЛ-інфікованих постраждалих з незначним імунодефіцитом притаманні легеневі інфекційні ускладнення, що викликані бактеріальними збудниками. Для постраждалих з імунодефіцитом середньої важкості характерні як бактеріальні, так і грибкові легеневі інфекційні ускладнення. Серед постраждалих з важким імунодефіцитом легеневі інфекційні ускладнення викликаються опортуністичними патогенами.

Перспективою подальших досліджень є вивчення мікробіологічних характеристик легеневих інфекційних ускладнень серед ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою.

Список літератури

Гур'ев С.О. Концептуальні засади імунологічного прогнозування виникнення та тяжкості інфекційних ускладнень травматичного процесу у постраждалих з політравмою /С.О.-Гур'єв, П.В.Танасієнко //Травма.- 2011.- Т.12, №1.- С.93-96.

Гончаров М.Ю. Хирургическое лечение неспецифических остеомиелитов позвоночника у ВИЧ-инфецированых пострадавших /М.Ю.Гончаров, Е.Ю.Левчик //ВИЧ-инфекция и имуносупрессия.- 2012.- Т.4, №3.- С.62-66.

Колбин А.С. Оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции /А.С.-Колбин, А.В.Павлыш //ВИЧ-инфекция и имуносупрессия.- 2014.- Т.6, №1.- С.90-97.

Соловйов О.С. Генералізовані інфекційні ускладнення у постраждалих з політравмою /О.С.Соловйов, П.В.Танасієнко, А.І.Цвях //Шпитальна хірургія.- №4(61).- 2013.- С.58-61.

Chamie G. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata / G.Chamie, A.Luetkemeyer //Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2010.- Vol.14, №10.- P.1295-1302.

Hoffmann C. HIV 2009 /C.Hoffmann, J.K.Rockstroh.- Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009.- 670p.

The data collection on adverse events of antiHIV drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIVpositive individuals in the D:A:D study //AIDS.- 2010.- Vol.24.- P.347-356.

Соловьев А.С.

ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Резюме. *Одна из основных причин смерти среди пострадавших с политравмой и ВИЧ-инфекцией является поражение органов дыхательной системы. Тяжелая легочная инфекция у ВИЧ-инфицированных пострадавших с политравмой может быть обусловлена бактериальными, вирусными и грибковыми пневмониями. Для выполнения цели исследования мы проанализировали диагностику и лечение 74 пострадавших с политравмой и одним из инфекционных осложнений, находившихся на стационарном лечении в одной из городских больниц. Клинические проявления легочной патологии у ВИЧ-инфицированных пострадавших с политравмой отличается значительным разнообразием. Этиологический спектр данной патологии может быть широким. Оппортунистические инфекции часто протекают атипично, имеют совмещенный характер. Легочная патология у ВИЧ-инфицированных прогрессирует быстро, патологический процесс склонен к генерализации, тяжелое течение заканчивается летальным исходом.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, политравма, пострадавшие, инфекционные осложнения.*

Soloviov A.S.

PULMONARY COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH MULTIPLE INJURIES

Summary. *One of the main causes of death among patients with polytrauma and HIV infection are lesions of the respiratory system. Severe pulmonary infection in HIV-infected patients with polytrauma can be caused by bacterial, viral and fungal pneumonia. To fulfill the purpose of research, we analyzed the diagnosis and treatment of 74 patients with polytrauma and one of infectious complications that were hospitalized in one of the city hospitals. Clinical manifestations of lung disease in HIV-infected patients with polytrauma differs considerable variety. Etiological spectrum of this disease can be wide, especially given the severe immunosuppression.*

Opportunistic infections often occur atypically, have a combined character. Lung pathology in HIV-infected progresses quickly, pathological process prone to generalization, severe course is fatal.
Key words: *HIV infection, polytrauma affected, infectious complications.*

Рецензент: д.мед.н. Танасієнко П.В.

Стаття надійшла до редакції 8.06.2015 р.

Соловйов Олексій Станіславович - к.мед.н., ст.наук.сп. ДЗ Українського науково-практичного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України; +38 044 518-57-08

© Стефаненко І.С., Прокопенко С.В., Кириченко І.М.
УДК: 612.14:796.071.2-053.67

Стефаненко І.С., Прокопенко С.В., Кириченко І.М.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, науково-дослідний центр (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ТИСКУ В ЛІВИХ І ПРАВИХ ВІДДІЛАХ СЕРЦЯ У СПОРТСМЕНІВ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ І В ОСІБ, ЯКІ РЕГУЛЯРНО НЕ ЗАЙМАЛИСЬ СПОРТОМ

Резюме. *У спортсменів юнацького віку вивчали показники тиску в порожнинах серця і порівнювали їх з показниками в юнаків, які регулярно не займались спортом. Встановлено, що більшість показників (81,8 %) у спортсменів значуще не відрізняється від таких у осіб, які регулярно не займались спортом. Це стосується як загальної групи спортсменів, так і окремих груп спортсменів, розділених за характером тренувальних навантажень і особливостями тілобудови. Крім того, у спортсменів всі показники тиску не перевищують межі загальноприйнятих нормативних показників. Отримані результати говорять про можливість при трактуванні показників тиску в порожнинах серця керуватись, на відміну від оцінки ехокардіографічних та доплерографічних показників, загальноприйнятими нормативними показниками.*
Ключові слова: *спорт, ехокардіографія, соматотип.*

Вступ

Спортивні змагання та тренувальний процес супроводжуються змінами, під час значними, в усіх органах і системах організму спортсмена. Характер змін залежить від індивідуальних можливостей організму та адаптивних процесів, що забезпечують можливість пристосування до значних фізичних навантажень. В свою чергу регулярні фізичні навантаження є засобом підвищення адаптаційних можливостей організму, позитивно впливають на життєдіяльність організму в цілому та його окремих органів і систем [Харченко, 2014].

Одною з основних систем організму, що зазнає перебудови під впливом фізичних навантажень, є серцево-судинна система. Це доведено за допомогою різних методів дослідження, в тому числі за допомогою ехокардіографії. За допомогою цього методу як нами [Стефаненко та ін, 2013; Стефаненко, 2013], так і іншими дослідниками [Марушко и др., 2008; Montero et al., 2007; Pluim et al., 2000; Colan et al., 1985] доведено, що структурно-функціональні показники серця спортсменів відрізняються від таких у осіб, які регулярно не займались спортом. Крім того, давно встановлено, що характер змін ехокардіографічних показників у спортсменів залежить від виду спортивної діяльності, від того, яке навантаження, статичне або динамічне, переважає під час тренувального процесу [Maron, 1986].

Отримані результати говорять про вплив занять спортом на зміни ехокардіографічних і доплер-ехокардіографічних показників, що необхідно враховувати при обстеженні спортсменів.

Між тим, недостатньо вивчено питання про показники тиску в порожнинах серця у спортсменів та необхідність врахування цих показників при профілактичних оглядах цих контингентів, хоча відомо, що вони впливають на процеси ремоделювання серця при заняттях спортом. Доведено, що однією із причин збільшення товщини стінок лівого шлуночка є підвищення тиску в його порожнині під час фізичних навантажень [Pluim et al., 2000].

Найбільш точним методом визначення тиску в порожнинах серця є катетеризація, але інвазивні методи не підходять для масових профілактичних оглядів. Саме тому найбільш розповсюдженим методом є ехокардіографічний, незважаючи на те, що тиск при цьому визначають не прямим шляхом, а опосередковано.

Робіт, які були б присвячені вивченню показників тиску в порожнинах серця за допомогою ехокардіографії у спортсменів в стані спокою та порівняння цих показників з такими у осіб, що регулярно не займались спортом, ми не зустрічали.

Метою роботи є визначення показників тиску в порожнинах серця у юнаків-спортсменів і у юнаків, які регулярно не займаються спортом, та встановлення наявності або відсутності статистично значущих відмінностей між цими групами піддослідних.

Матеріали та методи

Обстежено 149 спортсменів чоловічої статі, юнацького віку (17 - 21 рік) [Ковешников, Никитюк, 1992],

які регулярно інтенсивно займались спортом не менше 2 років, що являється мінімальним строком для формування ознак "спортивного серця" [Макаров, 2010]. За характером тренувальних навантажень спортсмени були розділені на 3 групи згідно класифікації А.Г.Дембо [1988]: 1 група (45 осіб) - ті, що розвивають швидкість і силу; 2 група (70 осіб) - ті, що розвивають вправність, швидкість і силу; 3 група (34 осіб) - ті, що розвивають вправність і швидкість. До 4 групи (контрольної) ввійшло 43 юнаки, які регулярно не займались спортом.

Всім обстеженим проводили антропометричне обстеження відповідно до вказівок В.В.Бунака [Николаев и др., 2005], яке включало визначення тотальних (довжина і маса тіла), обхватних (плеча, передпліччя, гомілки), поперечних (ширина дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна) розмірів та товщини шкірно-жирових складок (на задній поверхні плеча, під нижнім кутом лопатки, на боці, на гомілці). Для визначення соматотипу застосовували математичну схему J.Carter і B.Heath [1990], яка основана на бальній оцінці трьох компонентів тіла: ендоморфного (характеризує ступінь жировідкладення), мезоморфного (визначає відносний розвиток м'язів та кісткових елементів тіла), ектоморфного (визначає відносну витягнутість (лінійність) тіла).

Ультразвукове дослідження серця проводили за рекомендаціями Європейської асоціацій ехокардіографії [Lang et al., 2006] на ехокардіографі "Ultramark-9 HDI" (ATL) (США) з частотою датчика 2,5 МГц, в М- і 2D-режимах, з обов'язковим визначенням стандартних ехокардіографічних показників. Доплер-ехокардіографію проводили за допомогою імпульсно-хвильового, постійно-хвильового та кольорового доплерівських режимів з використанням стандартних методик [Вилкенсхоф, Крук, 2008; Рыбакова и др., 2008].

Визначали наступні показники тиску: кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку (КДТ ЛШ); кінцевий систолічний тиск в лівому шлуночку (КСТ ЛШ); тиск в лівому передсерді (Т ЛП); градієнт тиску між аортою і лівим шлуночком ($\Delta P_{АК}$); тиск в виносному тракті лівого шлуночка (ΔP_{LVOT}); кінцевий діастолічний тиск в правому шлуночку (КДТ ПШ); кінцевий діастолічний тиск в легеневій артерії (КДТ ЛА); кінцевий систолічний тиск в легеневій артерії (КСТ ЛА) (відповідає кінцевому систолічному тиску в правому шлуночку [Вилкенсхоф, Крук, 2008]); середній тиск в легеневій артерії (midΔP ЛА); градієнт тиску між легеневою артерією і правим шлуночком ($\Delta P_{ЛА}$); тиск в виносному тракті правого шлуночка (ΔP_{RVOT}); градієнт тиску діастолічної регургітації крові з легеневої артерії в правий шлуночок ($\Delta P_{РЕГУРГ}$).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету "STATISTICA 6.1" (належить ВНМУ імені М.І.Пирогова, ліцензійний №BXXR901E246022FA). Аналіз відповідності виду розподілення ознак закону нормального розподілення проводили за допомогою критерію Шапіро-Уілка. Оскільки ми встановили, що переважна більшість незалежних кількісних величин не мала нормального розподілу, порівняння груп обстежених за кількісними ознаками проводили непараметричним методом з використанням U-критерію Манна-Уітні. Відмінність між ознаками вважали статистично значущою при $p<0,05$. Показники тиску в порожнинах серця представлені в форматі M±SD (SD - стандартне квадратичне відхилення) і виражаються в міліметрах ртутного стовпчика (мм. рт. ст.) [Халафян, 2007].

Результати. Обговорення

При порівнянні показників тиску між загальною групою спортсменів і групою осіб, які регулярно не займались спортом встановлено, що в групі спортсменів показники КСТ ЛА (14,04±5,99 мм. рт. ст.) та midΔP ЛА (10,61±3,17 мм. рт. ст.) статистично значуще більші ($p<0,05$ для обох показників) порівняно з особами, які регулярно не займались спортом (11,89±4,65 мм. рт. ст. і 9,32±2,17 мм. рт. ст. відповідно). Для інших показників значущої різниці між цими двома групами не виявлено.

При порівнянні показників тиску першої групи спортсменів з показниками осіб, які регулярно не займались спортом значущої різниці не було встановлено.

При порівнянні показників тиску спортсменів другої групи з показниками осіб, які регулярно не займались спортом, значуща різниця виявлена тільки для КДТ ЛШ ($p<0,05$), який у спортсменів був меншим (5,37±1,29 мм. рт. ст. проти 7,27±2,24 мм. рт. ст.).

Цей показник розраховується за формулою: $1,06+15,15x(V_A xT_A)/(V_E xET_E)$, де V_A - інтегральна швидкість піка А, V_E - інтегральна швидкість піка Е, ЕТА - час вигнання піка А, ET_E - час вигнання піка Е [Хурс Е.М., Поддубная А.В., 2010]. В групі спортсменів показник VA значуще менший ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою (0,43±0,09 м/с проти 0,49±0,12 м/с), для інших показників значущої різниці не виявлено.

При порівнянні показників тиску спортсменів третьої групи і осіб, які регулярно не займались спортом встановлені закономірності, що були характерні і для загальної групи спортсменів, а саме: показники КСТ ЛА (15,15±6,71 мм. рт. ст.) і midΔP ЛА (10,92±3,17 мм. рт. ст.) були статистично значуще більші ($p<0,05$ для обох показників) порівняно з особами, які регулярно не займались спортом (11,89±4,65 мм. рт. ст. і 9,32±2,17 мм. рт. ст. відповідно). Для інших показників значущої різниці між цими двома групами не виявлено.

При порівнянні показників тиску між окремими групами спортсменів було встановлено, що у спортсменів першої і другої груп значуще відрізняється лише показник КСТ ЛШ ($p<0,05$), який в першій групі був меншим і становив 148,88±11,81 мм. рт. ст. порівняно з другою групою, де він дорівнював 155,06±15,93 мм. рт. ст.

При порівнянні показників тиску між спортсменами першої і третьої груп встановлено, що показник КСТ ЛШ в першій групі був значуще менше ($p<0,05$) ніж в третій (148,88±11,81 мм. рт. ст. і 152,91±12,13 мм. рт. ст.), а показники ΔP_{RVOT} (3,08±0,87 мм. рт. ст.) і $\Delta P_{РЕГУРГ}$

(3,4±1,87 мм. рт. ст.) в першій групі були значуще більшими ($p<0,05$ для обох випадків) порівняно з третьою групою (2,61±0,70 мм. рт. ст. для ΔP_{RVOT} та 2,58±1,23 мм. рт. ст. для $\Delta P_{РЕГУРГ}$).

При порівнянні показників тиску у спортсменів другої і третьої груп на було виявлено значущої різниці ні для одного з показників.

Після розподілу за соматотипом встановлено, що в загальній групі спортсменів переважають особи з мезоморфним (73 особи) та мезо-ектоморфним (36 осіб) соматотипами. Це 48,9 % та 24,2 % спортсменів відповідно. В контрольній групі мезоморфний соматотип визначався у 9 осіб, які регулярно не займались спортом (20,0 %), а мезо-ектоморфний - у 14 осіб (31,1 %).

При порівнянні показників тиску у спортсменів-мезоморфів та осіб з мезоморфним соматотипом, які регулярно не займались спортом, не встановлено значущої різниці ні для одного з показників.

При порівнянні показників тиску у спортсменів-мезо-ектоморфів та осіб з мезо-ектоморфним соматотипом, які регулярно не займались спортом, встановлено, що значуще відрізняється лише показник КДТ ЛШ ($p<0,01$). В групі спортсменів він становить 5,44±1,53 мм. рт. ст., а в контрольній групі - 8,17±2,19 мм. рт. ст. Із складових, за допомогою яких визначають КДТ ЛШ, лише показник V_A в групі спортсменів значуще менший ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою (0,44±0,14 м/с проти 0,53±0,11 м/с), для інших показників значущої різниці не виявлено.

Серед спортсменів першої групи особи з мезоморфним соматотипом складали 40,0 % від загальної кількості (18 осіб), а з мезо-ектоморфним - 35,6 % (16 осіб). У обстежених мезоморфів не виявлено значущої різниці між спортсменами і групою контролю. У мезо-ектоморфів показник КДТ ЛШ був значуще вищим ($p<0,05$) в контрольній групі (8,17±2,19 мм. рт. ст.) порівняно з групою спортсменів (5,55±0,09 мм. рт. ст.). Із складових, за допомогою яких визначають КДТ ЛШ, в групі спортсменів показник V_A значуще менший ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою (0,43±0,11 м/с проти 0,53±0,11 м/с), а показник E_A - значуще більший ($p<0,05$) (0,92±0,12 м/с проти 0,83±0,06 м/с). Для інших показників значущої різниці не виявлено.

Аналогічні результати отримуємо і при порівнянні показників тиску у спортсменів другої групи з показниками осіб, які регулярно не займались спортом. У обстежених мезоморфів не виявлено значущої різниці між спортсменами і групою контролю. У мезо-ектоморфів показник КДТ ЛШ був значуще вищим ($p<0,01$) в контрольній групі (8,17±2,19 мм. рт. ст.) порівняно з групою спортсменів (4,99±1,03 мм. рт. ст.). Із складових, за допомогою яких визначають КДТ ЛШ, в групі спортсменів показник V_A значуще менший ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою (0,38±0,11 м/с проти 0,53±0,11 м/с). Для інших показників значущої різниці не виявлено.

Для спортсменів третьої групи не виявлено значущої різниці з показниками осіб, які регулярно не займались спортом.

Порівнюючи показники тиску між групами спортсменів встановлено, що у спортсменів-мезоморфів першої групи показник $\Delta P_{РЕГУРГ}$ (4,36±2,20 мм. рт. ст.) значуще вищий ($p<0,01$), порівняно з другою групою (2,51±1,18 мм. рт. ст.).

Між спортсменами-мезоморфами першої і третьої груп а також другої і третьої груп, та між спортсменами-мезо-ектоморфами всіх трьох груп не виявлено значущої різниці між показниками тиску.

Таким чином, на відміну від ехокардіографічних та доплерографічних показників [Марушко и др., 2008; Стефаненко та ін., 2013; Стефаненко, 2013], більшість показників тиску в порожнинах серця у спортсменів значуще не відрізняється від таких у осіб, які регулярно не займались спортом. Крім того, у спортсменів всі отримані нами в результаті дослідження показники тиску не перевищують межі загальноприйнятих нормативних показників [Вилкенсхоф, Крук, 2008; Рыбакова и др., 2008; Хурс, Поддубная, 2010]. Враховуючи вищесказане можна погодитись з висновком про те, що під час ехокардіографічних обстежень спортсменів в стані спокою немає нагальної потреби при визначенні показників тиску в порожнинах серця враховувати характер тренувальних навантажень і будову тіла та розробляти індивідуальні нормативні показники. При трактуванні отриманих результатів можна керуватись загальноприйнятими нормативними показниками.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При порівнянні показників тиску між загальною групою спортсменів і контрольною групою з осіб, що регулярно не займались спортом, встановлені статистично значущі відмінності лише для двох показників із одинадцяти (18,2%).

2. При розподілі загальної групи спортсменів на підгрупи за характером тренувальних навантажень і порівнянні їх показників з контрольною групою статистично значущі відмінності для двох показників із одинадцяти (18,2%) встановлені лише для спортсменів, що розвивають вправність і швидкість (третя група).

3. Під час профілактичних ехокардіографічних обстежень спортсменів при оцінці тиску в порожнинах серця можна керуватись загальноприйнятими нормативними показниками без урахування характеру спортивних навантажень і соматотипу спортсменів.

Піднята проблематика націлює науковців у подальшому на зміну пріоритетів майбутніх досліджень у рамках піднятого питання.

Список літератури

Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии /У.Вилкенсхоф, И.Крук.- М.: Медицинская литература, 2008.- 228с.

Дембо А.Г. Врачебный контроль в спорте /А.Г. Дембо.- М.: Медицина, 1988.-

286с.
Ковешников В.Г. Медицинская антропология /В.Г.Ковешников, Б.А.Никитюк.- К.: Здоров'я. 1992.- 200с.
Макаров Л.М. Внезапная смерть у молодых спортсменов /Л.М.Макаров //Кардиология.- 2010.- №2.- С.78-83.
Марушко Ю.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов ("спортивное серце") /Ю.В.Марушко, Т.В.Гищак, В.А.Козловский // Спорт. медицина.- 2008.- №2.- С.21-42.
Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека: Учеб.-метод. пособие /В.Г.Николаев, Е.П.Шарайкина, Л.В.Синдеева [и др.].- Красноярск: КрасГМА, 2005.- 111с.
Порівняння доплер-ехокардіографічних показників лівих відділів серця у спортсменів юнацького віку і у осіб, які регулярно не займались спортом /І.С.Стефаненко, І.В.Гунас, М.П.Костенко [и др.] //Таврический медико-биол. вестник.- 2013.- №1, Ч.2.- С.183-186.
Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография /М.К.Рыбакова, М.Н.Алехин, В.В.Митьков.- М.: Видар, 2008.- 512с.
Стефаненко І.С. Доплер-ехокардіографічні показники правих відділів серця у спортсменів юнацького віку та їх порівняння з показниками у осіб, які регулярно не займались спортом /І.С.Стефаненко //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2013.- Т.17, №2.- С.320-324.
Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных /А.А.Халафян.- М.: Бином, 2007.- 508с.
Харченко В.Г. Адаптаційні можливості організму. Функціональні резерви. / В.Г.Харченко //Матер. X Міжн. науково-практ. конф., присв. 95-річчю утворення кафедри біології і основ здоров'я ДЗ "ПНПУ ім. К.Д.Ушинського": Адаптаційні можливості дітей та молоді.- Одеса, 2014.- С.248-252.
Хурс Е.М. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца /Е.М.Хурс, А.В.Поддубная // Ультразвуковая и функц. диагностика.- 2010.- №1.- С.89-100.
Cardiac adaptation to training and decreased training loads in endurance athletes: a systematic review /F.J.C.Montero, P.J.B.Peinado, V.Di Salvo [et al.] // British Medical Bulletin.- 2007.- Vol.84.- P.25-35.
Carter J.E.L. Somatotyping - development and applications /J.E.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press.- 1990.- 504p.
Left Ventricular Diastolic Function in Elite Athletes With Physiologic Cardiac Hypertrophy /S.D.Colan, S.P.Sanders, D.E.MacPherson [et al.] //JACC.- 1985.- Vol.6, №3.- P.545-549.
Maron B.J. Structural Features of the Athlete Heart as Defined by Echocardiography. /B.J.Maron //JACC.- 1986.- Vol.17, №1.- P.190-203.
Recommendations for chamber quantification /R.M.Lang, M.Bierig, R.B.Devereux [et al.] //European J. of Echocardiography.- 2006.- №7.- P.79-100.
The Athlete's Heart: A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function / B.M.Pluim, A.H.Zwinderman, A. van der Laarse [et al.] //Circulation.- 2000.- №101.- P.336-344.

Стефаненко И.С., Прокопенко С.В., Кириченко И.М.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДАВЛЕНИЯ В ЛЕВЫХ И ПРАВЫХ ОТДЕЛАХ СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА И У ЛИЦ, КОТОРЫЕ РЕГУЛЯРНО НЕ ЗАНИМАЛИСЬ СПОРТОМ

Резюме. *У спортсменов юношеского возраста изучали показатели давления в полостях сердца и сравнивали их с показателями у юношей, которые регулярно не занимались спортом. Установлено, что большинство показателей (81,8 %) у спортсменов значимо не отличается от показателей у лиц, которые регулярно не занимались спортом. Это касается как общей группы спортсменов, так и отдельных групп спортсменов, разделенных в зависимости от характера тренировочных нагрузок и особенностей телосложения. Кроме того, у спортсменов все показатели давления не превышают границы общепринятых нормативных показателей. Полученные результаты говорят о возможности при оценке показателей давления в полостях сердца руководствоваться, в отличие от оценки эхокардиографических и допплерографических показателей, общепринятыми нормативными показателями.*

Ключевые слова: *спорт, эхокардиография, соматотип.*

Stefanenko I. S., Prokopenko S.V., Kirichenko I.M.

THE PRESSURE INDICATORS IN THE LEFT AND RIGHT HEART COMPARISON AT ATHLETES OF YOUTHFUL AGE AND AT PERSONS WHO DIDN'T PLAY SPORTS REGULARLY

Summary. *The pressure indicators in cavities of heart were studied at athletes of youthful age and comparison with indicators at young men who didn't play sports regularly was carried out them. It is established that the majority of indicators (81,8%) at athletes significantly doesn't differ from indicators at persons who didn't go in for sports regularly. It conected both with the general group of athletes, and separate groups of the athletes divided depending on character of training loads and features of a constitution. Besides, at athletes all indicators of blood pressure don't exceed border of the standard standard indicators. The received results show the opportunity during studying the indicators of pressure in cavities of heart to be guided, unlike an assessment of echocardiographic and Doppler indicators, the standard indicators.*

Keywords: *sports, echocardiography, somatotype.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2015 р.

Стефаненко Ігор Степанович - к. мед. н., ст. наук. співроб. науково-дослідного центру ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 46-55-30

Прокопенко Сергій Васильович - к. мед. н., ст. наук. співроб., завідувач науково-дослідного центру ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 46-55-30

Кириченко Інна Михайлівна - к. мед. н., ст. наук. співроб. науково-дослідного центру ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 57-02-53

© Голотюк В.В.
УДК: 616-08+615.28+616.351+616-006

Голотюк В.В.
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

МАРКЕР МІТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПУХЛИННИХ КЛІТИН Ki-67 В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Резюме. *Метою дослідження було визначити особливості експресії білка Ki-67 в тканині раку прямої кишки (РПК) в залежності від клініко-патологічних характеристик пухлини і встановити можливий взаємозв'язок маркера з результатами неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ). У 18 хворих з РПК I-III стадій імуногістохімічно визначали експресію Ki-67 у біопсійному та операційному матеріалі до і після НХПТ. Встановлено, що до початку лікування рівень Ki-67 у низькодиференційованих пухлинах був достовірно вищим, ніж у високодиференційованих, складаючи, відповідно, 52,65±4,48 ум.од. і 38,01±2,94 ум.од. (p<0,001). Під впливом НХПТ рівень експресії Ki-67 в інтактній кишці зменшувався незначно. Проте, в локусах пухлинної паренхіми у порівнянні з даними до лікування (в середньому 46,08±3,14 ум.од.) експресія Ki-67 різко знижувалась до 32,45±1,19 ум.од. (p<0,001), обернено корелюючи при цьому зі ступенем лікувального патоморфозу. Таким чином, негативний взаємозв'язок між експресією Ki-67 після НХПТ та рівнем відповіді на застосоване лікування свідчить про доцільність визначення Ki-67 для моніторингу ефективності ХПТ на етапах комбінованого і комплексного лікування хворих на РПК. Високий показник експресії Ki-67 у пухлині до лікування, притаманний низькодиференційованим РПК, відповідає високому рівню злоякісного потенціалу пухлини.*

Ключові слова: *карцинома прямої кишки, проліферативна активність, лікувальний патоморфоз, хіміопроменева терапія.*

Вступ

Виникнення та прогресування будь-якої пухлини, у тому числі раку прямої кишки (РПК), є результатом порушення балансу в системі контролю життєвого циклу клітин. Це стосується дисбалансу рівнів клітинної проліферації та загибелі клітин з формуванням стійкої неконтрольованої мітотичної активності [Cartron et al., 2003; Hector, Prehn, 2009]. Загальновизнаним маркером клітинної проліферації є Ki-67 - негістонний білок, який міститься в ядрах на етапах поділу клітин. Доступна в науковій періодиці інформація щодо можливості використання Ki-67 в якості незалежного критерію оцінки властивостей РПК і прогнозування перебігу хвороби залишається неоднозначною. Більшість авторів низький рівень експресії Ki-67 спостерігали у пухлинах зі сприятливим клінічним перебігом, тоді як з високими значеннями Ki-67 асоціювали агресивний фенотип колоректального раку (КРР) [Huh et al., 2010; Menezes et al., 2010]. Підвищену експресію Ki-67 характеризують як біологічну ознаку, що сприяє розвитку місцевих рецидивів і віддалених метастазів навіть у клінічно сприятливих випадках на ранніх стадіях КРР [Menezes et al., 2010; Losi et al., 2006]. З іншого боку, є роботи, в яких обґрунтовують недоцільність застосування Ki-67 для оцінки властивостей КРР, в тому числі і ступеня злоякісності пухлин [Грабовий та ін., 2013]. Окремі автори вказують, що висока експресія Ki-67 пов'язана з більш сприятливим онкологічним прогнозом [Maksimovic, Jakovljevic, 2007] та збільшенням показників виживання хворих на КРР, які отримали курс ад'ювантної терапії [Fluge et al., 2009]. Оглядові роботи останніх років стосовно можливості застосування Ki-67 на етапах комплексного лікування хворих на РПК з предиктивною метою свідчать, що наявні на сьогодні дані є неоднозначними і потребують уточнення та доповнення [Kuremsky et al., 2009; Spolverato et al., 2011], а дослідження в цьому напрямку є перспективними.

Метою дослідження було визначити особливості експресії білка Ki-67 у тканині РПК в залежності від клініко-патологічних характеристик пухлини і встановити можливий взаємозв'язок маркера з безпосередніми результатами неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ).

Матеріали та методи

Обстежено 18 хворих на РПК, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері, з них 12 із II стадією (T3-4N0M0) і 6 - із III стадією (T2-4N1-2M0) захворювання. Вік хворих склав 62,3±2,04 роки. У всіх хворих була верифікована аденокарцинома I-III ступенів диференціювання. Діагноз, стадію захворювання і наявність метастазів встановлювали відповідно до вимог доказової медицини (в ході відповідних клініко-інструментальних обстежень, морфологічно).

Дослідження виконували відповідно до принципів проведення біомедичних досліджень за участю людей, викладених в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Всі хворі отримали курс НХПТ на фоні хіміорадіомодифікації препаратом тегафура з розрахунку 800 мг на добу за 2 прийоми per os (зранку і увечері) хворим масою до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми хворим масою більше 70 кг щодня упродовж усього курсу ПТ (13 сеансів фракціями по 3 Грей до сумарної вогнищевої дози 36-39 Грей на ділянку пухлини) з наступним хірургічним лікуванням через 4-6 тижнів.

Об'єктом дослідження були фрагменти інтактної кишки на відстані 3 см від краю пухлини і взірці РПК, отримані під час біопсії на етапі до початку лікування хворих і з операційного матеріалу. Для патогістологіч-

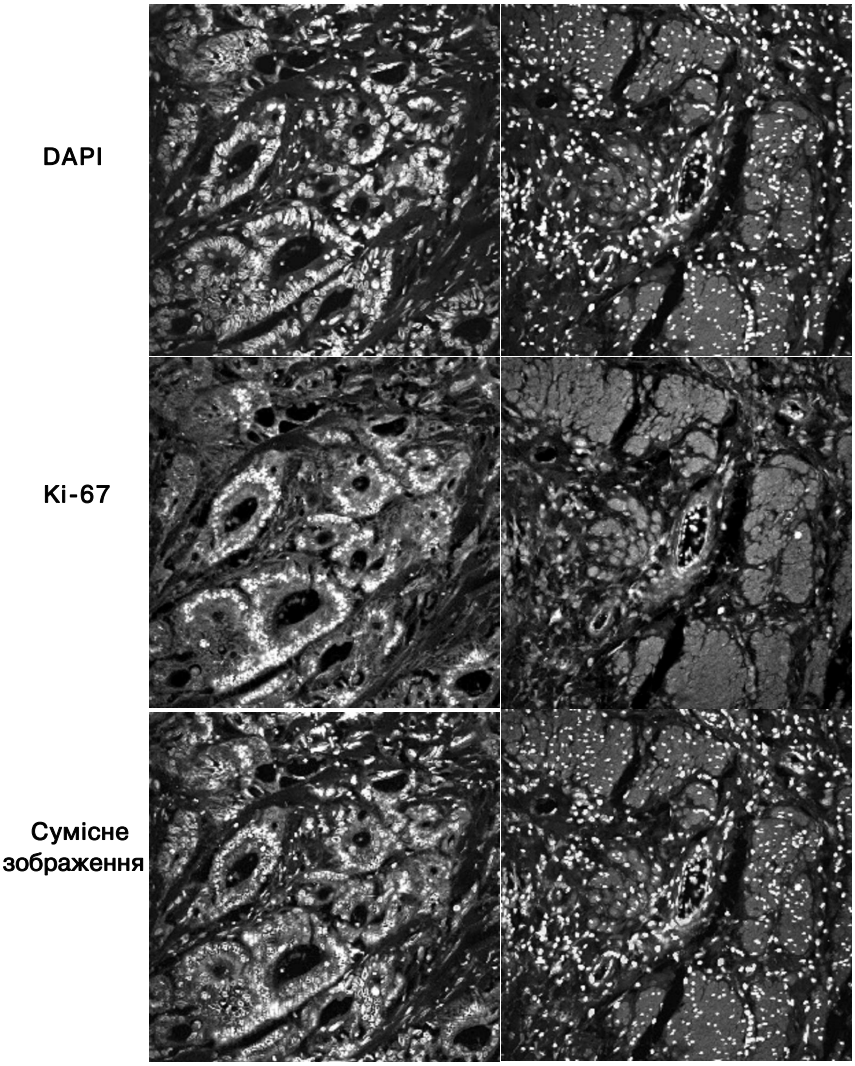


Рис. 1. Експресія KI-67 в аденокарциномі прямої кишки до- і після курсу променевої терапії. х200.
Примітка: DAPI - візуалізація ядер, KI-67 - імуносигнал KI-67 у тканині пухлини.

ного дослідження операційного матеріалу РПК вирізали по одній тканинній пластинці з периферичної, проміжної та центральної зон пухлини, після чого з них готували парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи на трьох рівнях блоку - верхньому, середньому та нижньому; аналізували по 9 зрізів у кожного оперованого хворого. Серійні парафінові зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином і досліджували на мікроскопі Leica DME (Німеччина) при збільшеннях х40, х100, х200 та х400. Ступінь лікувального патоморфозу оцінювали за Г.О.Лавніковою. Для імуногістохімічного визначення маркера Ki-67 в якості первинних антитіл використовували анти-Ki-67 (Santa Cruz, CA, USA, розведення 1:200), в якості вторинних флуоресцеїнвмісних антитіл - Alexa Fluor 546 (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Імунопозитивні тканини досліджували з використанням лазерного конфокального скануючого мікроскопа Zeiss LSM 510 з олійно-імерсійним об'єктивом 40X/1.4NA. На кожному зрізі фотографували 5 випадково вибраних полів. Аналіз інтенсивності імуносигналу визначали з використанням програмного забезпечення ImageJ 1.48.

Варіаційно-статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica v.6.1, різницю між показниками вважали достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати. Обговорення

В тканині інтактної слизової оболонки прямої кишки до лікування середній рівень експресії Ki-67 у полях зору становив 33,2±2,61 ум.од., причому експресія маркера була найбільш вираженою в ділянках залозистого кишкового епітелію. Ki-67-позитивні епітеліальні клітини локалізувалися на всьому протязі кишкових крипт з незначним переважанням експресії в базальних їх відділах порівняно з люмінальними. По периметру крипт експресія Ki-67 в епітеліоцитах була рівномірною. У сполучнотканинній стромі інтактної слизової оболонки експресія Ki-67 була мінімальною. Через 4-6 тижнів після НХПТ у слизовій оболонці експресія Ki-67 в епітеліоцитах була нерівномірною по окружності крипт та дещо меншої інтенсивності, ніж на момент первинного обстеження хворих (29,7±3,61 ум.од., $p>0,05$), у тому числі в епітелії базальних відділів крипт. У власній пластинці слизової оболонки виявляли поодинокі Ki-67 позитивні клітини.

У зразках тканини РПК до початку НХПТ експресія Ki-67 носила виражений характер у переважній більшості клітин атипових залозоподібних структур (рис. 1). Її середній рівень склав 46,08±3,14 ум.од., причому у випадках низького ступеня диференціювання пухлин він був достовірно вищим, ніж у високодиференційованих, складаючи відповідно 52,65±4,48 ум.од. і 38,01±2,94 ум.од. ($p<0,001$). У сполучнотканинній стромі експресія Ki-67 була значно нижчою порівняно з раковим епітелієм, проте більш вираженою в осередках реактивних клітинних інфільтратів. Отримані нами дані щодо оберненої взаємозалежності рівня диференціювання РПК і показників Ki-67 у пухлині до лікування відповідають висновкам інших дослідників [Huh et al., 2010; Menezes et al., 2010], а також узгоджуються з твердженнями Menezes H.L. зі співавторами [2010] та Losi L. зі

співавторами [2006], які характеризують підвищену експресію Ki-67 як біологічну ознаку, що сприяє розвитку місцевих рецидивів і віддалених метастазів навіть у клінічно сприятливих випадках на ранніх стадіях розвитку КРР.

На фоні курсу НХПТ інтенсивність експресії Ki-67 різко знижувалась - у середньому до 32,45±1,19 ум.од. ($p<0,001$) та мала нерівномірний характер розподілу серед епітеліоцитів залозоподібних структур. У частині випадків у дистрофічно змінених ракових вогнищах експресію досліджуваного маркера виявляли лише в поодиноких клітинах, у некротично зміненій раковій паренхімі експресія Ki-67 була повністю відсутня (рис. 1). У випадках III-IV ступенів лікувального патоморфозу рівень експресії Ki-67 був суттєво нижчим порівняно з патоморфозом I-II ступенів, складаючи відповідно 24,24±2,19 ум.од. та 37,58±3,21 ум.од. ($p<0,001$). У ділянках вираженої десмопластичної реакції строми, особливо в осередках розростання грануляційної тканини, світіння Ki-67 виявляли в клітинах реактивного лімфоцитарно-макрофагального інфільтрату та в ендотелії судин мікроциркуляторного русла.

Таким чином, дія НХПТ на пухлинну паренхіму проявляється не тільки зменшенням площі ракових осередків, але і зниженням проліферативної активності резидуальних клітин пухлини, мало впливаючи в застосованому режимі фракціонування на епітеліоцити інтактної слизової, яка потрапляє до зони опромінення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Негативна кореляція між експресією Ki-67 після НХПТ та рівнем відповіді на застосоване лікування свідчить про доцільність використання визначення Ki-67 для моніторингу ефективності ХПТ на етапах комбінованого і комплексного лікування хворих на РПК.

2. Високий рівень експресії Ki-67 в пухлині до лікування, котре притаманне для новоутворів з низьким ступенем диференціювання, корелює з рівнем злоякісного потенціалу пухлини.

Подальшого вивчення потребує взаємозв'язок між показниками експресії Ki-67 і віддаленими результатами лікування хворих на РПК, а також рівнем інших молекулярно-біологічних маркерів та редокс-статусом РПК.

Список літератури

Грабовий О.М. Мітотична активність і вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітеліальних пухлин товстої кишки /О.М.Грабовий, С.А.Антонюк, Є.А.Воробєй //Патологія.- 2013.- №2 (28).- С.13-16.

Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors /H.L.Menezes, M.J.Juc?, E.G.Gomes [et al.] //Arq. Gastroenterol.- 2010.- Vol.47, №2.- P.141-147.

Expression of EZH3 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis /O.Fluge, K.Gravdal, E.Carlsen [et al.] //Br. J. Cancer.- 2009.- Vol.101, №8.- P.1282-1289.

Hector S. Apoptosis signaling proteins as prognostic biomarkers in colorectal cancer: a review /S.Hector, J.H.Prehn //Biochim. Biophys. Acta.- 2009.- Vol.1795, №2.- P.117-129.

Huh J.W. Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases / J.W.Huh, J.H.Lee, H.R.Kim // Hepatogastroenterology.- 2010.- Vol.57, №101.- P.734-740.

Impact of proapoptotic proteins Bax and Bak in tumor progression and response to treatment /P.F.Cartron, P.Juin, L.Oliver [et al.] //Expert Rev Anticancer Ther.- 2003.- Vol.3, №4.- P.563-570.

Kuremsky J.G. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer /J.G.Kuremsky, J.E.Tepper, H.L.McLeod //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2009.- Vol.74, №3.- P.673-688.

Maksimovic S. Immunohistochemical markers (PCNA, KI-67 and P53) in patients with colon cancer / S.Maksimovic, B.Jakovljevic //Annals of Oncology.- 2007.- Vol.18, №9.- P.168-172.

Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage I (pT1 and pT2) colorectal adenocarcinoma /L.Losi, G.Ponti, C.D.Gregorio [et al.] //Pathol Res Pract.- 2006.- Vol.202, №9.- P.663-670.

Spolverato G. Predictive factors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy /G.Spolverato, S.Pucciarelli, R.Bertorelle [et al.] // Cancers (Basel).- 2011.- Vol. 3, №2.- P.2176-2194.

Голотюк В.В.

МАРКЕР МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК KI-67 В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.

Резюме. *Целью исследования было определить особенности экспрессии белка Ki-67 в ткани рака прямой кишки (РПК) в зависимости от клинико-патологических характеристик опухоли и установить возможную взаимосвязь маркера с результатами неоадъювантной химиолучевой терапии (НХПТ). У 18 больных РПК I-III стадий иммуногистохимически определяли экспрессию Ki-67 в биопсийном и операционном материале до- и после НХПТ. Установлено, что до начала лечения уровень Ki-67 в случаях низкодифференцированных опухолей был достоверно выше, чем у высокодифференцированных, составляя соответственно 52,65±4,48 усл.ед. и 38,01±2,94 усл.ед. ($p<0,001$). Под влиянием НХПТ уровень экспрессии Ki-67 в интактной кишке уменьшался незначительно. При этом в локусах опухолевой паренхимы по сравнению с данными до лечения (в среднем 46,08±3,14 усл.ед.) экспрессия Ki-67 резко снижалась до 32,45±1,19 усл.ед. ($p<0,001$), обратно коррелируя при этом со степенью лечебного патоморфоза. Таким образом, негативная взаимосвязь между экспрессией Ki-67 после НХПТ и уровнем ответа на примененное лечение свидетельствует о целесообразности определения Ki-67 для мониторинга эффективности ХПТ на этапах комбинированного и комплексного лечения больных РПК. Высокий показатель экспрессии Ki-67 в опухоли до лечения, характерный низкодифференцированным РПК, соответствует высокому уровню злокачественного потенциала опухоли.*

Ключевые слова: *карцинома прямой кишки, пролиферативная активность, лечебный патоморфоз, химиолучевая терапия.*

Golotyuk V.V.

TUMOR CELLS MITOTIC ACTIVITY MARKER KI-67 IN ASSESSING THE NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

Summary. *The aim of the study was to determine the expression patterns of protein Ki-67 in colorectal cancer tissue depending on the pathological characteristics of the tumor and to establish the possible relationship between marker level and the results of neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT). Ki-67 expression indexes were determined by immunohistochemistry in the biopsy and surgical material in 18 patients with adenocarcinoma of the rectum stage I-III before and after NCRT. It was found that the pre-treatment level of Ki-67 in cases of poorly differentiated tumors was significantly higher than that of highly differentiated, accounting for respectively 52,65±4,48 conv. units and 38,01±2,94 conv. units ($p<0.001$). Under the influence of NCRT the level of Ki-67 expression in the intact intestine decreased slightly. Expression of Ki-67 dramatically reduced to 32,45±1,19 conv. units ($p<0.001$) in the loci of residual tumor parenchyma compared with those before treatment (average level 46,08±3,14 conv. units) and inversely correlated with the degree of therapeutic pathomorphosis. Thus, a negative correlation between the expression of Ki-67 after NCRT and the level of the response to the applied treatment suggests the feasibility of using the Ki-67 definition to monitor the effectiveness of NCRT during combined and complex treatment of patients with rectal cancer. High expression of Ki-67 in the tumor before treatment, being characteristic of poorly differentiated tumors, corresponds to the high level of the malignant potential of the tumor.*

Key words: *rectal cancer, proliferative activity, therapeutic pathomorphosis, chemoradiotherapy.*

Рецензент: к. мед. н. доцент Кіндратів Е.О.

Стаття надійшла до редакції 4.05.2015 р.

Голотюк Володимир Володимирович - к. мед. н., доцент курсу онкології ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; golotiuk@rambler.ru

© Sulaieva O.N.

УДК: 616. 155.2: 616. 33 - 005.1

Sulaieva O.N.

Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporozhye State Medical University (pr. Mayakovsky, 26, Zaporozhye, 69035, Ukraine)

MECHANISMS OF PLATELET DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

Summary. *Platelet reactivity was estimated in 247 patients with gastric and duodenal ulcer bleeding. Platelet aggregation was measured using aggregometry with adenosine diphosphate (5 μM), epinephrine (2.5 μM), 5-hydroxytryptamine (10 μM), collagen (1 μM) and thrombin (0.05 NIH/ml). The relationship between platelet aggregation and spatial-temporal characteristics of ulcers complicated by bleeding were shown. Adrenoreactivity of platelets was associated with terms after beginning of ulcer bleeding and hemorrhage degree. The lowest platelet response to collagen and thrombin was detected in patients with active bleeding ($p<0.001$) and unsustainable hemostasis ($p<0.01$). Additionally to gender factor, the important determinant of unsustainable hemostasis was decrease of platelet response to thrombin and adenosine diphosphate.*

Key words: *gastric and duodenal ulcer, bleeding, hemostasis, platelets.*

Introduction

Gastric and duodenal ulcer bleeding is a common cause of hospital admission and life-threatening medical emergency [Laursen et al., 2012]. Recent studies of clinical, laboratory and endoscopic features of peptic ulcers and their complications have revealed the wide list of factors which are associated with this pathology [Bratanic A. et al., 2012]. The most widely known risk-stratification tool for gastroduodenal bleeding is the Rockall scoring system [Marmo et al., 2010]. It represents an accurate and validated predictor of rebleeding and mortality [Jensen, 2012]. This approach is perfect for short-term management of GDB, but not in development of novel strategy of treatment and prevention of ulcer bleeding. Indeed, the treatment of ulcer bleeding remains only partly successful, despite the wide use of endoscopic methods, eradication of H. pylory and progress in antisecretory therapy [Holster, Kuipers, 2011]. In our view, the solution may lie in development of a new approach, directed on assessment of mechanisms of hemostasis failure rather than on detection of stigmata of bleeding. The integrative link of hemostatic system is platelets, which are the first cells activated in the place of injury, tightly related with plasma coagulation system, endothelium and connective tissue homeostasis. These blood cells have numerous receptors for different molecules, which are involved in regulation and realization of blood clotting. That is why we suggested that in vitro assessment of platelet reaction to different stimuli can be useful for understanding of hemostasis instability and establishment of pathogenetic mechanisms of unsustainable trombogenesis after bleeding.

The aim of this paper is to identify factors associated with risk of unsustainable hemostasis in patients with gastric and duodenal ulcer bleeding by in vitro assessment of platelet reactivity.

Material and methods

A cohort study was conducted in 140 patients with a diagnosis of gastroduodenal ulcer bleeding. Patients

considered eligible for enrollment had to be over 18 years of age, suffer from typical symptoms of acute bleeding from gastric and duodenal ulcers, confirmed by positive upper gastrointestinal endoscopy. Exclusion criteria were age younger than 35 years or over 75 years, any allergy to established medications, coagulopathy, infarction of myocardium and ischemic stroke in the last 6 months, pregnancy, cirrhosis or use of a proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist in the 2 weeks prior to enrollment in the study. The patients with malignant ulcers or trauma were also excluded. Patients were divided into two groups according to initial endoscopic data: group 1 with sustained hemostasis; group 2 with failure of initial hemostasis corresponding to Forrest classification. It is commonly used when stratifying patients with upper gastrointestinal hemorrhage into high and low risk categories for mortality. It is also a significant method of prediction of the risk of rebleeding. High risk category (with un-sustained hemostasis) includes Forrest grade I and IIa-b [Chiu, 2010]. Patients who had these endoscopic stigmata were included into the 2nd group. Low risk lesions (with sustained hemostasis) correspond to Forrest grade IIc and III. Patients with these endoscopic features belonged to the 1st group. Whole blood for the in vitro study was sampled from patients with peptic ulcer bleeding at the moment of hospital admission before therapy. Blood was collected from the antecubital vein into plastic syringes containing sodium citrate at a final concentration of 0.38% with proportion 9:1 and centrifuged at 200 x g for 20 minutes at 25°C to prepare platelet-rich plasma (PRP). We evaluated the platelet aggregation in the presence of different proaggregants as followed: adenosine diphosphate (ADP; 5 μM), epinephrine (2.5 μM), 5-hydroxytryptamine (10 μM), collagen (1 μM) and thrombin (0,05 NIH Unit/ml). The reaction tubes were pre-incubated for 1 min at 37°C, and then 20 μL of each agonist in EC50 concentrations were added [Баринов и др., 2011; Barinov at al., 2013]. Measurement of platelet aggregation with aggregometer was carried out according to the method previously described [Баринов и др., 2006; Lombardi, 2012]. The aggregometer was 490-2D (Chrono-log, USA). Collagen, ADP, Epinephrine, Thrombin and 5-hydroxytryptamine were from Sigma (USA).

Data were collected and analyzed using the statistical package MedCalc version 12.3 (MedCalc Software Inc., 1993-2012). Descriptive statistics were used to analyze and report the data. For presentation of nominal data the % and standard error (m) were calculated; for presentation of numerical data the median (Me) and standard error (m) were calculated [Petrie, Sabin, 2005]. The chi-squared and the rank Kruskal-Wallis and Dunn's tests were used to determine differences between patients with sustained and unsustainable haemostasis. The significance threshold was set at $P<0.05$.

Results. Discussion

Acute peptic ulcer bleeding occurred in 185 men (74,9±2,8%), average age 54±1,4 years old and in 62 women (25,1±2,8%), average age 70,2±1,9 years old. One hundred and six patients had a bleeding from gastric ulceration, 128 had duodenal ulcers and thirteen patients had both gastric and duodenal ulcers. In 130 cases ulcer bleeding occurred in patients with comorbidities including the pathology of cardiovascular system, digestive system diseases and acute inflammatory processes. There were no gender differences in frequency of cardiovascular pathology in patients with ulcer bleeding. Disorders of thrombogenesis were more often in patients with such comorbidities as cancer, portal hypertension and acute inflammatory diseases. According to endoscopic characteristics the most often location of ulcers complicated by bleeding was duodenum (128 patients; 51,8±2,6%), rather than gastric body and pylorus ulcers (22,2±1,5% and 20,6±1,3% of patients respectively). In 13 patients (5,3±1,3%) several ulcer were found. However, location and size of ulcers were not related with the efficacy of hemostasis. Endoscopic study revealed active bleeding (F1) in 21 patients (8,5±1,8%); 121 cases (48,9±3,2%) of F2a and F2b class; Forrest class 2c in 83 (33,7±3,1%) and F3 in 22 (8,9±1,8%) patients.

There were no significant differences in coagulation system indexes ($p>0,05$) and platelet count in patients of the 1st and the 2nd groups. Nevertheless, analysis of platelet aggregation has shown the difference in platelet response to all agonists. Despite the absence of significant links between collagen- and thrombin-induced platelet aggregation and ulcer size or location, association of platelet reactivity with endoscopic characteristics of hemostasis was found. The lowest platelet response to collagen and thrombin was detected in patients with F1 ($p<0,001$) or F2a-b Forrest classes ($p<0,01$). The decrease of collagen- and thrombin-induced aggregation was associated with reversible pattern of the curve. This fact can be explained by the defect of platelet degranulation or impairment of secondary agonists effects. To verify these points we analyzed the platelet response to ADP and ATP, which are considered to be the main paracrine factors magnifying the effect of tissue (collagen) and coagulation system (thrombin) stimuli to platelets. Interestingly, characteristics of ADP-induced aggregation in patients with gastroduodenal ulcer bleeding were similar to thrombin and collagen-induced aggregation - higher in patients with sustainable hemostasis and low or absent in cases with recent or active bleeding respectively. There were significant differences in platelet aggregation induced by ADP ($p<0,01$), collagen ($p<0,01$) and thrombin ($p<0,001$) in patients with different state of hemostatis according to the endoscopic features.

Analysis of purine signaling in platelets has shown the decrease of ADP-induced platelet aggregation, the degree of which was associated with different endoscopic characteristics ($p<0,01$) and correlated with platelet response to thrombin ($r=0,714$; $p<0,001$) and collagen ($r=0,584$; $p<0,01$). Another association of platelet reactivity with clinical and instrumental data were shown during analysis of epinephrine and 5-HT effects. In vitro measurement of platelet aggregation induced by epinephrine has shown its relation

with temporal and chronological characteristics. During the first 6 hours after bleeding manifestation, high epinephrine-induced platelet aggregationn was observed; later, however, the decrease of platelet adrenoreactivity was detected. This fact can reflect the phases of compensatory reaction of sympatho-adrenal system and time-dependent changes of platelet sensitivity to systemic regulators after 12 hours after the manifestation of the ulcer bleeding. There was no significant relation between size, Forrest class, severity of bleeding and 5-HT-induced platelet aggregation. Nevertheless, the relation between 5-HT effect and location of ulcer was shown: the minimal 5-HT-induced platelet aggregation was measured in patient with gastric ulcers, and the highest values ($p<0,01$) were found in cases of duodenal ulcer bleeding which were associated with associated pathology of gastrointestinal tract ($p<0,01$).

Thus, analysis of functional state of platelet in patients with gastroduodenal ulcer bleeding allows to establish the following: 1) variability of platelet response to different agonists used in EC50. 2) relationship exist between platelet aggregation and spatial-temporal characteristics of ulcers complicated by bleeding; 3) platelet reactivity was associated with different parameters of hemostasis and outcome.

In this work we analyzed in vitro the mechanisms of hemostasis failure in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. In order to study the mechanisms of unsustainable hemostasis platelets were chosen as a model. The choice is explained by the following facts: 1) platelets are the first and obligatory participants of thrombogenesis [Michelson, 2013]; 2) platelet surface is the place for reactions of coagulation cascade realization, reacts with thrombin and tissue factor through PAR-1 and PAR-4 [Schlagenhauf et al., 2014]; 3) platelets are the targets for different systemic factors, involved in reaction of organism to bleeding, including epinephrine, norepinephrine, 5-HT and so on [Stalker et al., 2012]. Molecular and functional characteristics of platelets can be informative in assessment of the individual reactivity of an organism and the key mechanisms that lead to the defects in thrombogenesis. According to this concept, we assessed the efficacy of platelet model for investigation of mechanisms of platelet dysfunction in patients with ulcer bleeding by in vitro analysis of platelet aggregation.

Despite the classical postulate that there are four major risk factors for bleeding peptic ulcers namely Helicobacter pylori infection, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), stress and gastric acid and that the reduction or elimination of these risk factors lessen ulcer recurrence and rebleeding rates, we support another hypothesis. According to the current theories of ulcerogenesis we suggest that development of ulcer bleeding and alteration of thrombogenesis mechanisms, which might determine the spontaneous resolution of bleeding, are related to the factors involved both in regulation of haemostasis and inflammation [Petaja, 2011]. And assessment of platelet aggregation induced by different agonists indirectly confirmed this thought.

In this work we found out that the changes in agonist-induced platelet aggregation and hemostasis failure in patients with ulcer bleeding can reflect the role of systemic, tissue, paracrine and coagulation factors in platelet dysfunction and failure of thrombogenesis. The specific relations between platelet response to different regulators and special-temporal characteristics of ulcers and hemostasis characteristics were shown. The results of platelet aggregation analysis had shown the significant differences in thrombin induced aggregation in patients with spontaneously stopped bleeding (1st group) and active or recent bleeding (2nd group). Really thrombin is considered to be a potent inductor of platelet aggregation and in control group it induced high irreversible aggregation. So reduction of platelet reactivity on this agonist was a big surprise. Thrombin effect on platelet is realized through PAR-1 and PAR-4 which are the most numerous type of receptors on platelet (1500-2000 per platelet), and additional;y through GP Ib [Баринов, Сулаева, 2012].

According to our results the risk of unsustainable hemostasis significantly increased with combined failure of platelet response to thrombin and ADP. It is well known that ADP is a weak agonist for platelet aggregation that is explained by low number of purine receptors on platelet surface (near 150 per platelet) [Баринов и др., 2014]. However, ADP release from dense granules during primary induction and activation of two types of receptors ($P2Y_1$ and $P2Y_{12}$) induce potent stimulation of Gq- and Gi-protein-associated signaling. The latter includes activation of phospholipase C, inositol-3-phosphate, protein kinase C, calcium release, inhibition of adenylyl cyclase with additional stimulation of phosphatidylinositol-3-kinaseγ, Akt and Rap 1b, that provide the potent amplification of primary agonists (collagen, thrombin et al) effect [Stalker et al., 2012]. The results of ADP effect are recruitment of new platelets into aggregation with progression of clot formation and activation of GPIIb-IIIa for fibrinogen links necessary for clot stabilization. Alteration of platelet response to purines can explain the failure of clot stabilization (according to endoscopic characteristics of ulcers) under the high level of fibrinogen on one side and reversible character of platelet aggregation curve after potent agonist stimulation on the other side.

Conclusion and perspectives of the further investigation

Thus, estimation of platelet reactivity in vitro allows indicating key mechanisms of hemostasis failure in patients with ulcer bleeding. Additionally to gender-associated factor, the important determinants of unsustainable hemostasis were a decrease of platelet response to thrombin and ADP.

Further investigation of molecular mechanisms of abnormal platelet response among patients with ulcer bleeding could be important for new therapeutic strategy development.

References

Баринов Э.Ф. Состояние внутриклеточного сигнального пути NO протеинкиназа G у крыс с различной сенситивностью АТ 1 рецепторов при моделировании обструкции мочеточника /Э.Ф.Баринов, Н.Н.Бондарен-

ко, О.Н.Сулаева //Вестник неотл. и восст. медицины.- 2006.- Т.7, № 4.- С.679.
Баринов Э.Ф. Молекулярные механизмы тромбогенеза /Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева //Кардиология.- 2012.- №12.- С.45-56.
Баринов Э.Ф. Пуриновые рецепторы и ассоциированные сигнальные системы в регуляции функции тромбоцитов /Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, Т.А.Твердохлеб //Кардиология.- 2014.- Т.54, №2.- С.56-62.
Bratanic A. Predictive Factors of Rebleeding and Mortality Following Endoscopic Hemostasis in Bleeding Peptic Ulcers / A.Bratanic, Z.Puljiz, N.Ljubicic // Hepatogastroenterol.- 2012.- Vol.60.- P.121-123.
Chiu P.W. Bleeding peptic ulcers: the current management /P.W.Chiu //Dig. Endosc.- 2010.- Vol.22.- Suppl 1.- P.19-21.
Holster I.L. Update on the endoscopic management of peptic ulcer bleeding / I.L. Holster, E.J.Kuipers //Curr. Gastroenterol. Rep.- 2011.- Vol.13 (6).- P.525-531.
Jensen DM. Ulcer: Prediction and prevention of peptic ulcer rebleeding /D.M.Jensen //Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.- 2012.- Vol.9 (1).- P.7-8.
Laursen S.B. Management of bleeding gastroduodenal ulcers /S.B.Laursen, H.S. Jorgensen, O.B. de Muckadell //Dan Med J.- 2012.- Vol.59 (7).- P.44-53.
Lombardi F. Platelet signalling networks: pathway perturbation demonstrates differential sensitivity of ADP secretion and fibrinogen binding /F.Lombardi, C.C.De, D.C.Shields //Platelets.- 2012.- Vol.23 (1).- P.17-25.
Marmo R. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score /R.Marmo, M.Koch, L.Cipolletta //Am. J. Gastroenterol.- 2010.- Vol.105 (6).- P.1284-1291.
Michelson A.D. Platelets / A.D. Michelson // Amsterdam.- 2013.- 3d edition.- 1353 p.
Petaja J. Inflammation and coagulation / J.Petaja //Thromb. Res.- 2011.- Vol.127.- P.34-37.
Petrie A. Medical Statistics at a Glance / A.Petrie, C.Sabin: 2nd ed. Blackwell Publishing.- 2005.- P.25.
Schlagenhauf A. Thrombin receptor levels in platelet concentrates during storage and their impact on platelet functionality /A.Schlagenhauf, N.Kozma, B.Leschnik //Transfusion.-2014.- Vol.54 (6).- P.1253-1259.
Stalker T.J. Platelet signaling /T.J.Stalker, D.K.Newman, P. Ma //Handb. Exp. Pharmacol.- 2012.- Vol.210.- P.59-85.

Сулаева О.Н.

МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ ЯЗВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Резюме. *В работе проведена оценка реактивности тромбоцитов у 247 пациентов с кровотечениями из язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Агрегацию тромбоцитов оценивали при индукции АДФ (5 мкМ), эпинефрином (2,5 мкМ), 5-гидрокситриптамином (10 мкМ), коллаген (1 мкМ) и тромбина (0,5 NIH/мл). Показаны взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов и пространственно-временными характеристиками язв, осложненных кровотечением. Адренореактивность тромбоцитов была ассоциирована со сроками после начала кровотечения язвы и тяжестью кровотечения. Наиболее низкий ответ тромбоцитов на коллаген и тромбин был зарегистрирован у пациентов с активным кровотечением ($p<0,001$) и при нестабильном гемостазе ($p<0,01$). Важными детерминантами неустойчивого гемостаза, помимо пола, является снижение реакция тромбоцитов на тромбин и аденозиндифосфат.*

Ключевые слова: *язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, гемостаз, тромбоциты.*

Сулаєва О.Н.

МЕХАНІЗМИ ДИСФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З КРОВОТЕЧЕЮ З ВИРАЗОК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Резюме. *У роботі проведена оцінка реактивності тромбоцитів у 247 пацієнтів з кровотечами з виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. Агрегацію тромбоцитів оцінювали при індукції АДФ (5 мкМ), епінефрином (2,5 мкМ), 5-гідрроксиприптаміном (10 мкМ), колаген (1 мкМ) і тромбіном (0,5 NIH/мл). Показано наявність взаємозв'язку між агрегацією тромбоцитів і просторово-хронологічними характеристиками виразкового процесу, ускладненого кровотечею. Адренореактівність тромбоцитів динамічно змінювалася відповідно до термінів від маніфестації виразкової кровотечі й корелювала з тяжкістю кровотечі. Найбільш низька відповідь тромбоцитів на колаген і тромбін була зареєстрована у пацієнтів з активним кровотечею ($p<0,001$) і при нестабільному гемостазі ($p<0,01$). Важливими детермінантами нестійкого гемостазу, крім статі, є зниження реакція тромбоцитів на тромбін і аденозиндифосфат.*

Ключові слова: *виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотеча, гемостаз, тромбоцити.*

Рецензент работы - д.мед.н. профессор Ганчева О.В.

Стаття надійшла до редакції 4.05.2015 р.

Сулаева Оксана Николаевна - д.мед.н., доцент, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; oksana.sulaieva@gmail.com

© Якушева Ю.І.

УДК: 612.13:796.325-05:575.5:572.087

Якушева Ю.І.

Кафедра фізичного виховання та лікувальної фізичної культури Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

МОДЕЛЮВАННЯ НАЛЕЖНИХ ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ВОЛЕЙБОЛІСТОК РІЗНОГО АМПЛУА У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АНТРОПОМЕТРИЧНИХ І СОМАТОТИПОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ

Резюме. *У статті представлені результати регресійного аналізу для встановлення залежності показників центральної гемодинаміки від сумарного комплексу конституціональних характеристик у волейболісток різного спортивного амплуа. Побудовані моделі для визначення належних реографічних параметрів на основі особливостей антропометричних та соматотипологічних показників у волейболісток з амплуа зв'язуючих та проведено аналіз предикторів, які визначають варіабельність гемодинамічних параметрів, у групі волейболісток з амплуа ліберо.*
Ключові слова: *реографія, параметри центральної гемодинаміки, антропометрія, соматотип, покрокова регресія, волейболістки, амплуа.*

Вступ

Соматичну статуру людини не можна розглядати ізольовано від морфофункціональних особливостей організму. Гармонія форм і структур тіла людини та внутрішніх органів генетично обумовлена [Шапаренко та ін., 2000]. Тому, моделювання належних показників центральної гемодинаміки в залежності від особливостей будови тіла є надзвичайно актуальним і може використовуватись у діагностичних цілях і зв'язку з широким розповсюдження захворювань системи кровообігу та високої смертності від серцево-судинної патології, як у дітей, так і дорослого населення [Гайдаєв, 2007; Valtchanova-Matchouganska, 2002] та випадків раптової смерті у спорті [Макаров, 2002; Bode et al., 2006].

Метою роботи була побудова регресійних моделей реографічних параметрів центральної гемодинаміки у волейболісток різного амплуа в залежності від особливостей антропометричних та соматотипологічних показників.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 116 волейболісток високого рівня спортивної кваліфікації юнацького віку (від 16 до 20 років).

За спортивним амплуа вони були поділені на 3 групи: нападаючі - 78 (67,24%); зв'язуючі - 29 (25%); ліберо - 9 (7,76%). Нами було проведено антропометричне дослідження за методикою Бунака [1941], соматотипологічне - за розрахунковою модифікацією метода Heath-Carter [1990], визначення компонентного складу маси тіла за методом Матейко [Ковешников, Никитюк, 1992] і реографічне дослідження за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу.

Побудова математичних моделей параметрів центральної гемодинаміки в залежності від особливостей будови тіла проведена в пакеті "STATISTICA 5.5" для Windows (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №AXXR910A374605FA) за допомогою прямого покрокового регресійного аналізу. Для досягнення максимально можливого співставлення результатів реографічного і антропометричного методів дослідження, при проведенні регресійного аналізу визначені декілька умов. Перша умова - кінцевий варіант регресійного поліному повинен мати коефіцієнт детермінації (R2) не менше 0,50, тобто точність опису ознаки, що моделюється не менша 50%. Друга умова - значення F-критерію не менше 2,5. Третя умова - кількість вільних членів, що включаються до поліному повинна бути по можливості мінімальною. У випадку, коли незалежні змінні сильно корелюють між собою, існує так звана мультиколінеарність (наприклад, сильний зв'язок мають поздовжні розміри з довжиною тіла, компоненти маси тіла та соматотипу з окремими розмірами, на базі яких вони визначалися), тому стійкі оцінки регресійних коефіцієнтів не можуть бути отримані лише за допомогою методу найменших квадратів. Для боротьби з надлишком даних використовували метод гребеневої регресії (ridge regression) [Боровиков, Боровиков, 1998].

Результати. Обговорення

При проведенні покрокового регресійного аналізу встановлено, що в групі волейболісток з амплуа нападаючих точність опису регресійної залежності *усіх параметрів центральної гемодинаміки* від конституціональних характеристик організму складає менше, ніж 50%, відповідно аналіз цих показників не проводився.

Нами встановлено, що у волейболісток із внутрішньо командною спеціалізацією зв'язуючих 10 реографічних параметрів центральної гемодинаміки залежали від антропометричних та соматотипологічних характеристик організму більше, ніж на 50%, тому для них були побудовані математичні моделі. На варіабельність інших показників центральної гемодинаміки нами встановлено достовірний вплив антропо-соматотипологічних складових, але точність опису даних ознак була не висока: для систолічного артеріального тиску -27,4%, для потужності лівого шлуночка - 38,4%, тому створення для них математичних моделей не доцільно.

У зв'язуючих більшість коефіцієнтів моделі *діастолічного артеріального тиску* мають високу достовірність, за винятком вільного члена, ширини нижньої щелепи та ширини плечей. Коефіцієнт детермінації R^2 (у даній програмі позначається - RI), як міра якості підгонки, на 67% визначає допустимо дану залежну змінну. На основі того, що F=6,11, майже відповідає розрахунковому значенню (F критичне дорівнює 6,18), регресійний лінійний поліном високо значущий ($p<0,01$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу та гребеневої регресії (Лямбда дорівнювала 0,1).

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

ADD (волейболістки зв'язуючі) = 22,81 - 0,56xGGL + 0,58xOBBB - 5,50xSHLICA +3,80xGPR,

де (тут і в подальшому), ADD - артеріальний діастолічний тиск (мм. рт. ст.); GGL - товщина шкірно-жирової складки на гомілці (мм); OBBB - обхват стегон (см); SHLICA- ширина обличчя (см); GPR - товщина шкірно-жирової складки на передпліччі (мм).

Коефіцієнти моделі *середнього артеріального тиску* у зв'язуючих мають високу достовірність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 54% обумовлює допустимо залежну змінну. На основі того, що F=5,79, це є більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 4,20), можна стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значущий (p<0,01), про що свідчать і результати дисперсійного аналізу. Модель має вигляд даного лінійного рівняння:

ADS (волейболістки зв'язуючі) = 63,39 - 1,77xGGL + 0,77xOBBB -4,30xSHLICA +3,84xGPR,

де (тут і в подальшому), ADS - середній артеріальний тиск (мм. рт. ст.).

Половина коефіцієнтів моделі *ударного об'єму* у даній групі мають високу достовірність, за винятком вільного члену, товщини складки на гомілці та сагітального розміру грудної клітки. Коефіцієнт детермінації R^2 на 63% обумовлює допустимо залежну змінну. На основі того, що F=6,62, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 5,19), вважаємо регресійний лінійний поліном високо значущим (p<0,001).

YO (волейболістки зв'язуючі) = 71,93 - 1,96xATP + 1,93xGG +3,05xBDLGL,

де (тут і в подальшому), YO - ударний об'єм крові (мл); ATP - висота пальцьової точки (см); GG - товщина шкірно-жирової складки на животі (мм); BDLGL - найбільша довжина голови (см).

Більшість коефіцієнтів моделі *хвилинного об'єму крові* у даній групі волейболісток статистично значущі, за винятком ширини дистального епіфізу передпліччя та товщини складки на стегні. Коефіцієнт детермінації R^2 на 58% визначає допустимо залежну змінну. На основі того, що F=7,00, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 4,20), вважаємо регресійний лінійний поліном високо значущим (p<0,01), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд даного рівняння:

MO (волейболістки зв'язуючі) = 18,89 - 0,10xATP - 0,11xDLN,

де (тут і в подальшому), MO - хвилинний об'єм крові (л); DLN - довжина ноги (см).

Більшість коефіцієнтів моделі *ударного індексу* мають достатньо високу достовірність, за винятком найменшої ширини голови та сагітального розміру грудної клітки. Коефіцієнт детермінації R^2 на 74% обумовлює допустимо залежну змінну. Оскільки F=8,54, що є значно більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 6,18), можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є високо значущий (p<0,001), що підтверджується дисперсійним аналізом та гребеневою регресією.

Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

UI (волейболістки зв'язуючі) = 175,5 - 1,57xATP + 1,55xGGL -0,77xOBBB +1,77xTROCH,

де (тут і в подальшому), UI - ударний індекс (мл/м^2); TROCH - міжвертлюгова відстань (см).

Всі коефіцієнти моделі серцевого індексу мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 59% визначає дану допустимо залежну змінну. Так як F=15,75, що на декілька порядків більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 2,22), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є високо значущий (p<0,001), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

CI (волейболістки зв'язуючі) = 13,78 - 0,06xDLN - 0,08xATP,

де (тут і в подальшому), CI - серцевий індекс (л/хв/м^2).

Практично всі коефіцієнти моделі *питомого периферичного опору* у зв'язуючих мають достатньо високу достовірність, за винятком поперечного середньогрудного розміру та товщини складки на стегні. Вплив обхвату голови на мінливість даного гемодинамічного параметру зберігається у вигляді тенденції (табл. Д.20). Коефіцієнт детермінації R^2 на 76% обумовлює допустимо залежну змінну. Оскільки, F=9,31, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 6,18), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високо значущий (p<0,001), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу та гребеневою регресією. Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

UPS (волейболістки зв'язуючі) = -163,4 + 0,96xATP + 1,58xSHNCH - 1,42xBDLGL +2,18xOBGL,

де (тут і в подальшому), UPS - питомий периферичний опір (Дин/с/см$^{-5}$); SHNCH - щирина нижньої щелепи (см); OBGL - обхват голови (см).

Встановлено, що всі коефіцієнти моделі *загального периферичного опору* в групі спортсменок з амплуа зв'язуючих мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 55% апроксимує допустимо дану змінну. На основі того, критерій Фішера складає 13,51, що у 7 сім разів більше за розрахункове значення (F критичне дорівнює 2,22), регресійний лінійний поліном є високо значущий (p<0,001), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд:

OPS (волейболістки зв'язуючі) = -1777,7 + 36,93xATP + 87,10xSHNCH,

де (тут і в подальшому), OPS - загальний периферичний опір (Дин/с/см$^{-5}$).

Всі коефіцієнти моделі *об'ємної швидкості руху крові*, за винятком сагітального розміру грудної клітки, мають високу достовірність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 60% визначає варіабельність даної змінної. На основі того, що F=4,20, що більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 6,2), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є високо значущий (p<0,001), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд:

OSD (волейболістки зв'язуючі) = 426,5 - 8,51xATP + 7,25xGG + 9,90xBDLGL,

де (тут і в подальшому), OSD - об'ємна швидкість руху крові (мл/с).

Практично всі коефіцієнти моделі витрати енергії у волейболісток з амплуа зв'язуючих мають високу дос-

товірність, за винятком ширини плечей. Коефіцієнт детермінації R^2 на 68% визначає дану залежну змінну. На основі того, що F=6,31, що більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 6,18), вважаємо регресійний лінійний поліном статистично значущим (p<0,01), про що свідчать і результатами дисперсійного аналізу та гребеневої регресії. Модель має вигляд наступного лінійного рівняння:

RE (волейболістки зв'язуючі) = 0,198 - 0,003x GGL + 0,002x OBBB - 0,011xSHLICA + 0,007xGPPL - 0,004xOBSH,

де (тут і в подальшому), RE - показник витрати енергії (Вт/л); GPPL - товщина шкірно-жирової складки на передній поверхні плеча (мм); OBSH - обхват шиї (см).

У групі волейболісток, які мають спортивне амплуа **ліберо**, всі 12 реографічних параметрів центральної гемодинаміки залежали від зовнішніх соматичних параметрів організму більше, ніж на 50%, але так як дана група спортсменок була не чисельна, використовувати для прогнозування належних гемодинамічних показників побудовані для них математичні моделі не коректно. Тому ми лише детально зупинимося на аналізі предикторів, які впливають на зміну показників серцево-судинної системи.

Величина *систолічного артеріального тиску* у ліберо має залежність від сумарного комплексу конституціональних характеристик, що включені до поліному, на 89%. Більшість коефіцієнтів моделі (передньо-задній середньогруднинний, обхват стопи та міжгребенева відстань) не достовірні, за винятком вільного члена та ширини обличчя. Критерій Фішера цієї моделі (F=8,85) у двічі більший, ніж розрахункове значення (F критичне дорівнює 4,4). Регресійний лінійний поліном статистично значущий (p<0,05), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Коефіцієнт детермінації R^2 на 89% апроксимує зміну *діастолічного артеріального тиску* у ліберо. Більшість коефіцієнтів моделі (найменша ширина голови, ширина плечей, обхват стегон) та вільний член не достовірні, за винятком міжгребеневої відстані. На основі того, що F=8,03 значно більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 4,4), регресійний лінійний поліном значущий (p<0,05), про що свідчать і результати дисперсійного аналізу.

Встановлено, що більшість коефіцієнтів моделі показника *середнього артеріального тиску* мають достатньо високу достовірність (міжгребенева відстань, найменша ширина голови), за винятком товщини шкірно-жирової складки на передпліччі. Коефіцієнт детермінації R^2 на 87% обумовлює дану залежну змінну. Оскільки, F=11,22, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), регресійний лінійний поліном достовірний (p<0,05), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Встановлено, що *ударний об'єм* у ліберо залежить від сумарного комплексу конституціональних характеристик, що включені до поліному, на 83%. Однак більшість коефіцієнтів моделі (ширина обличчя, обхват гомілки у верхній третині) не достовірні, за винятком вільного члена та обхвату стопи. Критерій Фішера становить 7,98, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном статистично значущий (p<0,05), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу та гребеневою регресією.

Практично всі коефіцієнт моделі *хвилинного об'єму крові* достовірні (вільний член, ширина обличчя, складка на гомілці, висота пальцьової точки). Коефіцієнт детермінації R^2 на 83% визначає допустимо залежну змінну. На основі того, що F=8,03, що є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), вважаємо регресійний лінійний поліном значущим (p<0,05), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу.

Сумарний вплив комплексу конституціональних характеристик, що включені до поліному, визначають варіабельність *ударного індексу* у ліберо на 86%. Однак більшість коефіцієнтів моделі (ектоморфний компонент соматотипу, обхват стопи) не достовірні, за винятком вільного члена та поперечного нижньогрудного розміру. На основі того, що F=10,41 є значно більшим розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), регресійний лінійний поліном високо значущий (p<0,01), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу

Встановлено, що лише поперечний нижньогрудний розмір входить до моделі *серцевого індексу* у ліберо, даний коефіцієнт та вільний член мають достатньо високу достовірність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 65% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки, F=12,81 значно більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 1,7), регресійний лінійний поліном є високо значущий (p<0,01), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу та гребеневої регресії.

Практично всі коефіцієнти (найменша ширина голови, міжгребенева відстань), що входять до регресійного поліному *питомого периферичного опору* не достовірні, за винятком поперечного нижньогрудного розміру. Коефіцієнт детермінації R^2 на 88% визначає варіабельність даної змінної. Оскільки, F=11,9, що є значно більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), регресійний лінійний поліном є значущий (p<0,050).

Вільний член та більшість коефіцієнтів моделі *загального периферичного опору* не достовірні (складка та обхват гомілки), за винятком міжгребеневої відстані. Коефіцієнт детермінації R^2 на 85% обумовлює допустимо залежну змінну. На основі того, що F=9,52, що більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном є достовірний (p<0,05), про що свідчать і результати дисперсійного аналізу та гребеневої регресії.

Не зважаючи на те, що коефіцієнт детермінації R^2 на 84% апроксимує варіабельність *об'ємної швидкості руху крові* у ліберо, сумарний вплив конституціональних характеристик, які входять до даного поліному, не досто-

вірний, що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Коефіцієнти моделі *потужності лівого шлуночка* мають високу достовірність, за винятком вільного члена. Коефіцієнт детермінації R^2 на 76% визначає дану залежну змінну. На основі того, що F=9,79, що значно більше за розрахункове значення (F критичне дорівнює 2,6), регресійний лінійний поліном є високо значущий ($p<0,01$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу.

Коефіцієнти моделі *витрати енергії* у ліберо (міжгребенева відстань, обхват стопи) мають високу достовірність, за винятком обхвату стегон. Коефіцієнт детермінації R^2 на 87% обумовлює дану змінну. На основі того, що F=11,01 більше розрахункового значення (F критичне дорівнює 3,5), вважаємо регресійний лінійний поліном значущим ($p<0,05$).

Таким чином, прогнозування належних параметрів центральної гемодинаміки на основі поділу волейболісток на групи за спортивним амплуа виявилося не ефективним з позиції практичного використання.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При розподілі волейболісток за спортивним амплуа математичні моделі для визначення належних показників центральної гемодинаміки побудовані лише для зв'язуючих, у них 10 реографічних параметрів мають точність опису ознаки більше, ніж 50,0%.

2. У зв'язуючих точність опису ознак становить 54-76%. У найбільшій мірі величину параметрів центральної гемодинаміки визначають товщина шкірно-жирових складок (на гомілці та передпліччі), краніометричні розміри (ширина обличчя, ширина нижньої щелепи, найбільша довжина голови), поздовжні розміри (висота пальцьової точки).

3. У групі волейболісток, які мають спортивне амплуа ліберо, всі 12 параметрів центральної гемодинаміки залежали від зовнішніх соматичних параметрів організму більше, ніж на 50%, але у зв'язку з малочисельністю групи, моделі не будували.

4. У ліберо точність опису ознак становить 83-89%, за винятком серцевого індексу, де R^2=0,65. У найбільшій мірі величину гемодинамічних параметрів визначають обхватні розміри (стопи), діаметри тіла (міжгребенева відстань, поперечний нижньогрудний), краніометричні розміри (ширина обличчя, найменша ширина голови, найбільша довжина голови).

Отримані результати дають можливість у подальших дослідженнях проводити аналіз та встановлення належних реографічних параметрів центральної гемодинаміки у волейболісток з амплуа зв'язуючих.

Список літератури

Боровиков В.П. STATISTICA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows /В.П.Боровиков, И.П.Боровиков.- Москва: Информационно-издательский дом "Филинъ".- 1998.- 608с.

Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс /Бунак В.В.- М. : Учпедгиз, 1941.- 368с.

Гайдаєв Ю.О. Розробка і впровадження Державної програми профілактики та лікування серцево-судинної і судинно-мозкової патології /Ю.О.Гайдаєв //Укр. кардіол. журнал.- 2007.- №4.- С.8-12.

Ковешников В. Г. Медицинская антропология /В.Г.Ковешников, Б.А.Никитюк.- К.: Здоровья, 1992.- 200с.

Макаров Л.М. Внезапная смерть у молодых спортсменов /Л.М.Макаров //Кардиология.- 2002.- Т.50, №2.- С.78-83.

Шапаренко П.П. Тіло людини, серце, гіпертонічна хвороба /Шапаренко П.П., Денисюк В.І., Шапаренко Г.П.- Вінниця, 2000.- 133с.

Carter J.L. Somatotyping - development and applications /J.L.Carter, B.H.Heath.- Cambridge University Press.- 1990.- 504p.

Valtchanova-Matchouganska A. Involvement of opioid delta and kappa receptors in ischemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction /A.Valtchanova-Matchouganska //Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.- 2002.- Vol.24, №3.- P.139-144.

Ventricular fibrillation induced by stretch pulse: implicationsfor sudden death death due to commotio cordis /F.Bode, M.R.Franz, I.Wilke [et al.] //J. Cardiovasc. Electrophysiol.- 2006.- Vol.17.- P.1011-1017.

Якушева Ю.И.

МОДЕЛИРОВАНИЕ НАДЛЕЖАЩИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ВОЛЕЙБОЛИСТОК РАЗЛИЧНОГО АМПЛУА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Резюме. *В статье представлены результаты регрессионного анализа для установления зависимости показателей центральной гемодинамики от суммарного комплекса конституциональных характеристик у волейболисток различного спортивного амплуа. Построены модели для определения надлежащих реографических параметров на основе особенностей антропометрических и соматотипологических показателей у волейболисток с амплуа связующих и проведен анализ предикторов, определяющих вариабельность гемодинамических параметров, в группе волейболисток с амплуа либеро.*

Ключевые слова: *реография, параметры центральной гемодинамики, антропометрия, соматотип, пошаговая регрессия, волейболистки, амплуа.*

Yakusheva Yu.I.

SIMULATION OF PROPER PARAMETERS CENTRAL HEMODYNAMICS PARAMETERS BY VOLLEYBALL PLAYERS OF DIFFERENT POSITIONS DEPENDING ON ANTHROPOMETRIC NAD SOMATOTYPOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ORGANISM

Summary. *The article presents outcomes regression analysis for establishing dependence on parameters of central hemodynamics and the total complex of constitutional characteristics of volleyball players in various positions. Constructed models for determining the appropriate rheographic parameters based on characteristics of anthropometric and somatotypological parameters by volleyball players*

which are setters and the analysis of predictors that determine the variability of hemodynamic parameters in the group of volleyball players which are libero.

Key words: *rheographic, parameters of central hemodynamics, anthropometry, somatotype, turn-based regression, volleyball, position.*

Рецензент: д.біол.н., професор Сарафинюк Л.А.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2015 р.

Якушева Юлія Іванівна - викладач кафедри фізичного виховання та лікувальної фізичної культури Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 587-02-82

© Черних М.О.

УДК: 616.12-005.4:616-018.2-007.17:612.13:575.21

Черних М.О.

Кафедра внутрішньої медицини №2, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ХРОНІЧНА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ВІД ФЕНОТИПОВИХ ПРЕДИКТОРІВ ДО ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕМОДИНАМІКИ

Резюме. *Клініко-біохімічне, антропометричне та інструментальне обстеження в повному обсязі проведено 120 пацієнтам (60 - з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та 60 - без НДСТ) з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ХІХС). Серед фенотипових предикторів несприятливого перебігу ХІХС на тлі НДСТ виявлені такі диспластичні стигми як: радіально-лакунарна райдужка ока та діагональна складка мочки вуха, а також симптом "блакитних склер" і аномалії розвитку зубощелепної системи. Особливістю порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з ХІХС на тлі НДСТ є переважно II тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) - псевдонормалізація. Прямі кореляційні зв'язки середньої сили виявлені у пацієнтів з НДСТ між числом фенотипових маркерів НДСТ та частотою виявлення ДДЛШ по II типу ($r=+0,57$; $p<0,05$), пароксизмальною надшлуночковою тахікардією ($r=+0,48$; $p<0,05$), фібриляцією передсердь ($r=+0,51$; $p<0,05$). Особливістю перебігу ХІХС у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ є зниження якості репаративного фіброзу у вигляді хронічної постінфарктної аневризми серця, важких порушень ритму (пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь), ДДЛШ по II типу, які, проте, асоціювались з меншим рівнем загального холестерину сироватки крові. Виявлені нами порушення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ можуть розглядатися як одна з ланок механізму адаптації при постінфарктному ремоделюванні лівого шлуночка при подальшому дослідженні особливостей організації сполучно-тканинного каркасу серця у даної категорії осіб.*

Ключові слова: *хронічна ішемічна хвороба серця, недиференційована дисплазія сполучної тканини, діастолічна дисфункція.*

Вступ

Захворювання хворобами системи кровообігу продовжують утримувати першість серед причин смертності та інвалідизації дорослого населення в розвинених країнах світу. Не становить винятку й Україна, де серцево-судинна смертність суттєво випереджає аналогічні показники не тільки розвинених країн світу, а й багатьох країн пострадянського простору. Смертність від хвороб системи кровообігу становить близько 65,8 %, при цьому внесок ішемічної хвороби серця (ІХС) - 71,1 %, що значно перевищує аналогічні показники в розвинутих країнах Європи. ІХС - найпоширеніша патологія в Україні [Коваленко, Корнацький, 2011]. За період 2008-2014 рр. її показники серед дорослого населення поступово збільшуючись на 6,7 % щорічно, досягли 24, 0881 особи на 100 000 населення. За останній рік кількість хворих зросла на 60 332 особи (на 1,0 %) [Гандзюк, 2014]. Незважаючи на досягнення сучасної кардіології у сфері діагностики й лікування, кількість нових випадків та смертність від ІХС, особливо у людей молодого працездатного віку, продовжують зростати. Найбільший приріст частоти виникнення ІХС серед них припадає на розвиток її гострих форм - інфаркту міокарда (ІМ) та раптової смерті, внаслідок гострої коронарної недостатності [Коваленко, 2003; Горбась, 2007].

Вищевказані дані спонукають до поглибленого вивчення чинників, що впливають на розвиток ІХС та її ускладнень. Одним із чинників ризику ІХС неатеросклеротичного ґенезу, що залишається недостатньо вивченим є патологія колагену, зокрема, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). За сучасними уявленнями, НДСТ призводить до розладів гомеостазу на тканинному, органному та організменному рівнях у вигляді різноманітних морфо-функціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів з прогредієнтним перебігом [Нечаева та ін., 2008]. НДСТ морфологічно характеризується змінами колагенових, еластичних фібрил, глікопротеїдів, протеогліканів і фібробластів, в основі яких лежать успадковані мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білків і білково-вуглеводних комплексів, а також мутації генів ферментів і кофакторів до них. У зв'язку із поширеністю НДСТ в осіб працездатного віку у загальній популяції біля 35%, а в екологічно несприятливих регіонах біля 50%, вивчення

клініко-лабораторних особливостей ІХС при НДСТ представляється актуальним [Евсевьева, Алейник, 2007].

З клінічного погляду, найбільш значущими слід визнати серцево-судинні прояви НДСТ, адже вони провокують включення компенсаторних механізмів, які на фоні порушень метаболічних процесів при НДСТ призводять до швидкого виснаження міокарда, аж до розвитку ІМ та формування серцевої недостатності [Нечаева та ін., 2008].

В останні роки у науковому світі набув широкого розповсюдження новий напрям у вивченні спадкових розладів сполучної тканини [Нечаева та ін., 2008]. За даними Яковлєва В.М. та співавт., у зв'язку з тим, що молекулярно-генетичні дослідження структури колагену знаходяться на ініціальній стадії, доцільно виділяти групу "недиференційованих дисплазій сполучної тканини" [Яковлев та ін., 2001]. Автори вважають, що основою діагностики НДСТ є зовнішні і внутрішні фенотипові ознаки, а труднощі діагностики пов'язують із відсутністю або слабким знанням фенотипових ознак і клінічних проявів НДСТ. На основі викладеного підходу з'явилась низка досліджень, що показала наявність у пацієнтів з ознаками НДСТ певних особливостей перебігу і прогнозу патології внутрішніх органів. Були виявлені особливості асоційованої з НДСТ патології серцево-судинної системи [Нечаева та ін., 2008; Евсевьева, Алейник, 2008]. Проводились дослідження відносно методів діагностики НДСТ, зокрема, виявлення біохімічних маркерів НДСТ [Доценко та ін., 2011; Осипенко та ін., 2012], морфологічне обґрунтування серцево-судинних проявів НДСТ [Доценко та ін., 2011]. Відкриваються нові перспективи метаболічної терапії кардіологічної патології на тлі НДСТ [Осипенко, 2012]. Разом з цим, маловивченим залишається питання про вплив НДСТ на показники ліпідного спектру сироватки крові пацієнтів з хронічними формами ІХС, та на зміни гемодинамічних показників у цих пацієнтів, що ускладнює пошук алгоритмічних рішень даної проблеми.

Мета роботи - вивчення фенотипових, клініко-біохімічних та гемодинамічних особливостей перебігу хронічної ішемічної хвороби серця у пацієнтів з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Матеріали та методи

Обстежено 120 чоловіків з верифікованими хронічними формами ІХС, віком від 26 до 86 років (середній вік 61,53±1,07 років), що знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні №1 "Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології". Всім пацієнтам було в повному обсязі проведено клінічне, лабораторне, антропометричне та інструментальне дослідження, включаючи допплєр-ехокардіографію, яку виконували в стандартних позиціях на ультразвуковій системі виробництва Японії Aloka SSD-630 з приставкою UGR-38 та механічним датчиком із частотою 3,5 МГц. В процесі обстеження визначали в міліметрах розмір лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір (КДР) порожнини лівого шлуночка, кінцевий систолічний розмір (КСР) порожнини лівого шлуночка, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШд) та товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПд) лівого шлуночка. Обчислювались наступні показники: фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка у відсотках та ударний об'єм (УО) в мл, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) в мл, кінцевий систолічний об'єм (КСО) в мл. За даними допплєр-ехокардіографії враховували максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього (А, см/с) діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ), їх співвідношення (Е/А, у. о.). Також оцінювались такі показники як: розкриття аортального клапану, розміри правого шлуночку, діаметр аорти, наявність регургітації на трикуспідальному клапані, тиск у легеневій артерії.

Діагноз НДСТ виставлявся на підставі спеціально розробленої оригінальної анкети обстеження на основі фенотипової карти M. J. Glesby в модифікації А. І. Мартинова та співавторів. До анкети увійшли 54 позицій мікроаномалій. Оцінку наявності у пацієнта НДСТ проводили при виявленні у нього 6 і більше позицій мікроаномалій. До основної групи (І група) були взяті 60 пацієнтів з ІХС на тлі НДСТ, віком від 26 до 77 років, середній вік 58,27±1,4 років. Групу порівняння (ІІ група) склали 60 пацієнтів з ІХС без НДСТ (число фенотипових та вісцеральних стигм НДСТ 5 і менше), віком від 38 до 86 років, середній вік 64,8±1,52 років.

Кожну з груп було розділено на дві підгрупи. До Іа підгрупи увійшли 30 пацієнтів з хронічними формами ІХС (ХІХС) та постінфарктним кардіосклерозом (Q-інфаркт міокарда) на тлі НДСТ (середня кількість стигм складала - 8,34±0,92), а до Іб - 30 пацієнтів з ХІХС на тлі НДСТ (8,31±0,74 стигм). Відповідно, до ІІа підгрупи увійшли 30 пацієнтів з хронічними формами ІХС (ХІХС) та постінфарктним кардіосклерозом без НДСТ, а до ІІб - 30 пацієнтів з ХІХС без НДСТ.

Критерії виключення: гіпертонічна хвороба, ожиріння (індекс Кетле > 30 кг/м^2), цукровий діабет, інша тяжка супутня патологія (ХОЗЛ, злоякісні новоутворення), ідіопатичний пролапс мітрального клапану.

Математична обробка результатів включала наступні методи: розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками, встановлення взаємозв'язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) кореляційного аналізу. Для кількісних показників первинна статистична обробка включала у себе розрахунок середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного значення (m). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювалися за t-критерієм Стьюдента (t) для незв'язаних вимірювань. За статистичну достовірність приймали рівень значущості ($p<0,05$). Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з

використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0.

Результати. Обговорення

Якісний аналіз стигм дизембріогенезу за локалізацією ураження виявив наступні зміни. У всіх пацієнтів підгрупи Іа, та у переважної більшості пацієнтів підгрупи Іб - 28 (93,33%) спостерігались різноманітні мікроаномалії сполучної тканини кистей і стоп. Серед пацієнтів із НДСТ на другому місці за частотою ураження були очні стигми (радіально-лакунарна райдужка, блакитні склери) та мікроаномалії вушних раковин (діагональна складка мочки вуха, мала мочка) - у 28 (93,33%) Іа та у 26 пацієнтів (86,67%) Іб підгруп; зміни з боку порожнини рота (аномалії розвитку зубощелепної системи, діастема) були виявлені у 24 осіб (80%) Іа та лише у 16 пацієнтів (53,33%) Іб підгрупи. Таким чином, в якості прогностичних критеріїв несприятливого перебігу хронічних форм ІХС фенотипового рівня можна розглядати такі диспластичні стигми як: радіально-лакунарна райдужка ока та діагональна складка мочки вуха, а також симптом "блакитних склер"і аномалії розвитку зубощелепної системи.

В ході дослідження показників ліпідного обміну виявлено, що середній рівень загального холестерину був у межах норми в обох групах дослідження. Середній рівень загального холестерину був достовірно менший в Іа підгрупі, і складав 4,42±0,14 ммоль/л проти 5,03±0,12 ммоль/л у ІІа підгрупі ($p<0,05$). А у пацієнтів Іб підгрупи середній рівень холестерину (4,96±0,22 ммоль/л) статистично не відрізнявся від такого у пацієнтів ІІб підгрупи - (4,85±0,19 ммоль/л). Середні рівні β-ліпопротеїнів не виходили за межі нормативних показників у всіх пацієнтів Іа (50,21±1,28 од.), ІІа (51,48±1,13), Іб (53,34±2,1) та ІІб (52,21±1,29) підгруп.

Гіперхолестеринемію діагностували у 20,0±7,3 % пацієнтів Іа підгрупи та у 10,0±5,48% ІІа підгрупи, а у підгрупах Іб та ІІб - 26,67%±8,07% і 23,33%±7,72%. Підвищення рівня ?-ліпопротеїнів реєстрували у осіб з НДСТ Іа підгрупи - 20,0±7,3 % та у пацієнтів без НДСТ ІІа підгрупи - 6,67±4,56%, а у підгрупах Іб та ІІб - 20,0±7,3 % та 23,33±7,72 % пацієнтів відповідно. Найбільший процент ускладнень після перенесеного ІМ припадав на порушення ритму. Так, напади пароксизмальної надшлуночкової тахікардії були виявлені у 26,67% пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ та у 10% пацієнтів з ХІХС на тлі НДСТ, пароксизмальна форма фібриляції передсердь виявлена тільки у 30% пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ. Хронічна постінфарктна аневризма ЛШ була виявлена тільки у пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ (10% пацієнтів).

Таблиця 1. Показники структурного стану серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів основної групи та групи порівняння (n=120) (M±m).

Показник	Основна група із НДСТ (n=60)		Група порівняння без НДСТ (n=60)	
	ХІХС та постінфарктний кардіосклероз (n=30)	ХІХС (n=30)	ХІХС та постінфарктний кардіосклероз (n=30)	ХІХС (n=30)
Діаметр аорти, мм	34,97±0,79*	34,82±1,2	32,38±0,64	33,32±0,71
Розкриття АК, мм	22,29±1,32	18,9±1,5	22,14±1,48	22,57±2,74
ЛП, мм	42,11±0,89	43,27±1,66	44,51±1,55	41,1±1,16
КСР,мм	40,73±1,8	38,73±3,11	41,34±2,22	33,26±0,51
КДР,мм	54,76±2,08	54,15±2,35*	57,54±2,65	48,58±1,34
КСО, мл	79,09±7,53	70,6±15,06	90,25±15,32	49,3±3,54
КДО, мл	150,35±9,54	144,9±17,15	174,19±19,21	115,9±7,63
УО, мл	65,16±4,21	74±4,34	78,14±5,43	65±11,4
ФВ, %	48,75±1,89	54,08±3,18	50,71±2,31	57,8±1,84
ТЗСЛШд, мм	11,45±0,31	11,18±055	11,69±0,5	12±0,49
ТМШПд, мм	11,43±0,32	11,41±0,58	12,58±0,5	12,1±0,57
Е/А, ум.од.	1,129±0,143*	1,316±0,229*	0,791±0,072	0,833±0,061

Примітка. * - різниця достовірна між основною групою та групою порівняння ($p<0,05$).

Таблиця 2. Типи діастолічної дисфункції у пацієнтів основної групи та групи порівняння (n=120).

Показник	Основна група із НДСТ (n=60)		Група порівняння без НДСТ (n=60)	
	ХІХС та постінфарктний кардіосклероз (n=30)	ХІХС (n=30)	ХІХС та постінфарктний кардіосклероз (n=30)	ХІХС (n=30)
Нормальний	2 (6,67%)	5 (16,67%)	7 (23,33%)	10 (33,33%)
Тип I (уповільнення релаксації)	7 (23,33%)	14 (46,67%)	12 (40%)	17 (56,67%)
Тип II (псевдонормалізація)	18 (60%)*	11 (36,66%)*	10 (33,33%)	3 (10%)
Тип III (рестриктивний)	3 (10%)	0	1 (3,33%)	0

Примітка. * - різниця достовірна між основною групою та групою порівняння ($p<0,05$).

Зміни у структурі колагену при синдромі НДСТ впливають на морфофункціональний стан гладком'язових клітин судинної стінки, кардіоміоцитів, ендотелію. Це, в свою чергу, може впливати на формування структури міокарду, його функціонування, та на стан системної гемодинаміки в цілому. В таблиці 1 представленні середні значення морфометричних показників міокарду та показників серцевої гемодинаміки, що визначались у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

У пацієнтів досліджуваних груп виявляли наступні зміни ЕхоКГ показників: збільшення середнього розміру лівого передсердя (ЛП) у всіх досліджуваних групах (Іа - 42,11±0,89; Іб - 42,11±0,89; ІІа - 44,51±1,55; ІІб - 41,1±1,16), збільшення кінцеводіастолічного розміру (КДР) - спостерігалось

тільки у пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом без НДСТ (IIа -57,54±2,65). Товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШПд) та товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШд) у пацієнтів обох груп були незначно збільшеними та складали: ТМШПд (Іа - 11,43±0,32 мм; Іб - 11,41±0,58 мм; IIа - 12,58±0,5 мм; IIб - 12,1±0,57 мм), а ТЗСЛШд - 11,45±0,31мм, - 11,18±055 мм, - 11,69±0,5мм, - 12±0,49 мм відповідно. Фракція викиду (ФВ) зменшена у пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ (Іа - 48,75±1,89 %) і у пацієнтів з ХІХС на тлі НДСТ (Іб - 54,08±3,18), та у осіб з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом без НДСТ (IIа - 50,71±2,31).

Так, зменшення ФВ у осіб з синдромом НДСТ вказувало на значне зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ. При аналізі показників діастолічної функції ЛШ у досліджуваних групах виявилось, що для осіб з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ та ХІХС на тлі НДСТ характерно значне відносне збільшення співвідношення Е/А: (Іа - 1,129±0,143; Іб - 1,316±0,229, а у групі пацієнтів без НДСТ - 0,791±0,072, - 0,833±0,061 відповідно ($p<0,05$).

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ дослідження встановив, що у переважної більшості пацієнтів обох груп - у 96 (80 %), незалежно від проявів НДСТ, виявлені порушення діастолічної функції ЛШ (табл.2). Переважаючим типом діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) у пацієнтів з НДСТ Іа підгрупи був тип II (псевдонормалізація) - 18 пацієнтів (60 %), а у пацієнтів Іб підгрупи - тип I (уповільнення релаксації) - 14 (46,67%). В той час як у пацієнтів без НДСТ IIа та IIб підгруп переважав тип I (уповільнення релаксації) - 12 пацієнтів (40%) та 17 пацієнтів (56,67%) відповідно. ДД ЛШ по типу III (рестриктивний) зустрічалась лише у осіб з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом - у 3 хворих (10 %) Іа та у 1 пацієнта (3,33%) IIа підгруп. Серед пацієнтів основної групи достовірно частіше, ніж у осіб групи порівняння виявляли ДД ЛШ по типу II (псевдонормалізація) ($p<0,05$). При аналізі трансмітральних потоків звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з НДСТ Іа підгрупи важкі типи ДД ЛШ (псевдонормальний і рестриктивний тип) зареєстровані у 21 (70 %) випадку проти 11 (36,67%) в підгрупі IIа. Відповідно, серед пацієнтів без НДСТ більше хворих з порушеною релаксацією і нормальним кровотоком (19 пацієнтів (63,33%) у IIа та 27 пацієнтів (90%) у IIб підгрупах). Таким чином, виявлення у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ псевдонормального і рестриктивного типів ДД ЛШ, є прогностичним критерієм несприятливого перебігу ІХС.

Прямі кореляційні зв'язки середньої сили виявлені у пацієнтів з НДСТ Іа підгрупи між числом фенотипових маркерів НДСТ та частотою виявлення ДДЛШ по II типу ($r = + 0,57$; $p<0,05$), пароксизмальною надшлуночковою тахікардією ($r = + 0,48$; $p<0,05$), фібриляцією передсердь ($r = + 0,51$; $p<0,05$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед фенотипових предикторів несприятливого перебігу ХІХС на тлі НДСТ виявлені такі диспластичні стигми як: радіально-лакунарна райдужка ока та діагональна складка мочки вуха, а також симптом "блакитних склер" і аномалії розвитку зубощелепної системи.

2. Особливістю порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з ХІХС на тлі НДСТ є переважно II тип ДДЛШ - псевдонормалізація.

3. Перебіг ХІХС у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ характеризується зниженням якості репаративного фіброзу у вигляді хронічної постінфарктної аневризми серця, важких порушень ритму (пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь), ДДЛШ по II типу, які, проте, асоціювались з меншим рівнем загального холестерину сироватки крові.

Виявлені нами порушення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом на тлі НДСТ можуть розглядатися як одна з ланок механізму адаптації при постінфарктному ремоделюванні лівого шлуночка при подальшому дослідженні особливостей організації сполучно-тканинного каркасу серця у даної категорії осіб.

Список літератури

Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк //Укр. кардіол. журнал.- 2014.- №3.- С.45-52.

Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль /І.М.Горбась //Здоров'я України.- 2007.- №21.- С.62-63.

Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И.Нечаева, В.М.Яковлев, В.П.Конев [и др.] //Лечащий врач.- 2008.- №2.- С.22-25.

Евсевьева М.Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани /М.Е.Евсевьева, О.Н.Алейник //Росс. кардиол. журнал.- 2007.- №5.- С.18-23.

Евсевьева М.Е. Ремоделирование миокарда у больных ИБС с учетом дисплазии соединительной ткани / М.Е.Евсевьева, О.Н.Алейник, Е.А.Власянц //Матер. VII съезда кардиологов Южного федерального округа.- Ростов-на-Дону, 2008.- С.101-102.

Коваленко В.М. Доказова медицина: сучасна реальність і стратегія втілення основних напрямків в кардіології /В.М.Коваленко //Укр. кардіол. журнал.- 2003.- №3.- С.9-13.

Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В.М.Коваленко, В.М.Корнацький.- К., 2013.- 239с.

Морфологічне обгрунтування серцево-судинних проявів дисплазії сполучної тканини /М.Я.Доценко, Л.В.Герасименко, С.С.Боєв [та ін.] //Укр. терапевтичний журнал.- 2011.- №3.- С.122-125.

Осипенко І.П. Зміни альдостерону та кортизолу сироватки крові у пацієнтів з ідіопатичним пролабуванням мітрального клапану / І.П.Осипенко, О.В.Солєйко, Л.О.К-

рижанівська [та ін.] /Тези доповідей V Нац. конгресу: Людина та ліки - Україна.- 2012.- С.88.
Осипенко І.П. Колагеностимулююча дія комплексної терапії препаратами магнію та гліцином у чоловіків із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану /І.П.Осипенко // Biomedical and Biosocial Anthropol.- 2012.- №19.- С.171-175.
Осипенко І.П. Особливості амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану /І.П.Осипенко //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2012.- Т.16, №2.- С.358-361.
Яковлев В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца /В.М.Яковлев, Р.С.Карпов, Ю.Б.Белан.- Омск: Узд-во ОГМА, 2001.- 160с.

Черных М.А.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОТ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ДО ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Резюме. *Клинико-биохимическое, антропометрическое и инструментальное обследование в полном объеме проведено 120 пациентам (60 - с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и 60 - без НДСТ) с хроническими формами ишемической болезни сердца (ХИБС). Среди фенотипических предикторов неблагоприятного течения ХИБС на фоне НДСТ выявлены следующие диспластические стигмы как: радиально-лакунарная радужка глаза и диагональная складка мочки уха, а также симптом "голубых склер" и аномалии развития зубочелюстной системы. Особенностью нарушений внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХИБС на фоне НДСТ являются преимущественно II тип диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛШ) - псевдонормализация. Прямые корреляционные связи средней силы обнаружены у пациентов с НДСТ между числом фенотипических маркеров НДСТ и частотой выявления ДДЛШ по II типе ($r=+0,57$; $p<0,05$), пароксизмальной наджелудочковой тахикардией ($r=+0,48$; $p<0,05$), фибрилляцией предсердий ($r=+0,51$; $p<0,05$). Особенностью течения ХИБС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне НДСТ является снижение качества репаративного фиброза в виде хронической постинфарктной аневризмы сердца, тяжелых нарушений ритма (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий), ДДЛШ по II типу, которые, однако, ассоциировались с меньшим уровнем общего холестерина сыворотки крови. Выявленные нами нарушения диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХИБС и постинфарктным кардиосклерозом на фоне НДСТ могут рассматриваться как одно из звеньев механизма адаптации при постинфарктном ремоделировании левого желудочка при дальнейшем исследовании особенностей организации соединительно-тканевого каркаса сердца у данной категории лиц.*

Ключевые слова: *хроническая ишемическая болезнь сердца, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диастолическая дисфункция.*

Chernykh M.O.

CHRONIC ISCHEMIC ARTERY DISEASE ON THE BACKGROUND OF NON-DIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: FROM PHENOTYPIC PREDICTORS TO HEMODYNAMIC PECULIARITIES

Summary. *Clinical and biochemical, anthropometric, and instrumental examination conducted in full for 120 patients (60 - with the syndrome of non-differentiated dysplasia of connective tissue (NDCT) and 60 - without NDCT) with chronic forms of coronary artery disease (CCAD). Dysplastic stigmas such as radial-lacunar iris of the eye, diagonal earlobe crease, "blue sclera" symptom and anomalies of the dentition have been identified as phenotypic predictors of unfavorable CCAD course on the background of NDCT. Predominant grade II left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) - pseudonormal - have been found as a peculiarity of intracardiac hemodynamics violations in patients with CCAD on the background of NDCT. Medium strength direct correlation found in patients with NDCT between the number of NDCT phenotypic markers and frequency of detection of grade II LVDD ($r=+0,57$; $p<0.05$), paroxysmal supraventricular tachycardia ($r=+0,48$; $p<0.05$), atrial fibrillation ($r=+0,51$; $p<0.05$). The peculiarity of CCAD course in patients with postinfarction cardiosclerosis on the background of NDCT is reducing of the reparative fibrosis quality, as chronic postinfarction heart aneurysm, severe arrhythmias (paroxysmal supraventricular tachycardia, atrial fibrillation), grade II LVDD, which, however, were associated with lower total cholesterol serum. Found violations of left ventricular diastolic function in patients with CCAD and postinfarction cardiosclerosis on the background of NDCT can be considered as one of the links in the mechanism of adaptation in postinfarction left ventricular remodeling in the further study of peculiarities of connective tissue skeleton of the heart in this category of people.*

Key words: *chronic coronary artery disease, non-differentiated dysplasia of connective tissue, diastolic dysfunction.*

Рецензент: д. мед. н., професор Солейко О.В.

Стаття надійшла до редакції 8.04.2015 р.

Черних Марія Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; masha-chernyh29@rambler.ru

© Брехлічук П.П.

УДК: 616-01/-099:31

Брехлічук П.П.
Ужгородський національний університет (вул. Університетська, 16а, м.Ужгород, 88000, Україна)

СУДОВО-СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ТРАВМ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ В РЕЗУЛЬТАТІ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНИХ ПРИГОД

Резюме. *Враховуючи факти поширеності травм щелепно-лицевої ділянки в результаті дорожньо-транспортних пригод актуальною є необхідність аналізу комплексу причинно-наслідкових зв'язків взаємопов'язаних процесуальних медичних та*

клінічних аспектів з урахуванням нового, фрагментованого та адаптованого підходу до оцінки об'єктивних критеріїв втрати стоматологічного здоров'я та перспектив повної або часткової реабілітації із застосування різних підходів до лікування. Дані аспекти є ключовими у формулюванні експертних висновків при визначенні суми страхової компенсації, оскільки тільки комплексна реєстрація первинного стану стоматологічного статусу та його ятрогенних змін в залежності від обраного методу лікування, оперативності надання першої медичної допомоги, та адекватності планових ортопедичних та хірургічних втручань може виступати критерієм для прогностичної оцінки довгострокових результатів реабілітації.
Ключові слова: *дорожньо-транспортна пригода, травми щелепно-лицевої ділянки, судова стоматологія.*

Вступ

За останні роки в судово-медичній та судово-стоматологічній практиці суттєво збільшилась кількість випадків комплексних судово-медичних експертиз оцінки важкості травм щелепно-лицевої ділянки отриманих внаслідок дорожньо-транспортних пригод [Мішалов, 2010; Плевинскис, 2013; Михайличенко, 2015].

За даними Г.А. Пашинян, Е.С. Тучик і Е.Ю. Колбіної [2000] та K. Oikarinen [2004] поширеність причин пошкодження щелепно-лицевої ділянки мала наступний характер розподілу: побутова травма - 64,4-95,5%, транспортна - 3,7-13,3%, спортивна - 1,6-3,3%, проте у 2003 році в результаті повторного деталізованого аналізу проведеного Г.А. Пашинян і И.В. Ившин [2009] та Г.А. Пашинян, Е.С. Тучик і Е.Ю. Колбіною [2000] було встановлено, що частка транспортних травм постійно зростає, в той час як поширеність інших причин травмування тканин максило-фацилярної області залишається відносно незмінною. Згідно інших даних [Бабанин, Соколова, Беловицкий, 2002] кількість випадків ДТП з ізольованою чи поєднаною травмою твердих та м'яких тканин ЩЛД за 2002 рік становила 7342 випадки, що в загальному складає близько 13,3% серед інших можливих травматичних причин пошкоджень зубів та кісток лицевого скелета. Однак, за офіційними даними МВС України кількість ДТП у 2013-2014 роках збільшилась втричі, а частка таких з ізольованими чи поєднаними травмами тканин ЩЛД становить 11576, що складає майже 42-47% від загально кількості ДТП. Паралельно з цим зросла і кількість судових позовів щодо забезпечення відповідної якості лікування та реабілітації потерпілих з ушкодженнями окремих зубів, тканин пародонту, кісток щелеп, що за даними європейських судово-стоматологічних асоціацій збільшилась на 67,4% в порівнянні з попередніми роками [Adams, Carabott, ?Evans, 2013]. Така тенденція зумовлена уніфікацією стандартів надання стоматологічної допомоги згідно загальноприйнятих протоколів та врахуванням рівня страхових відшкодувань у кожній індивідуальній ситуації в залежності від сукупності факторів, які зумовили та супроводжували травму.

Враховуючи ці факти, необхідність в аналізі комплексу причинно-наслідкових зв'язків взаємопов'язаних процесуальних медичних та клінічних аспектів є аргументованою з урахуванням нового, фрагментованого та адаптованого підходу до оцінки об'єктивних критеріїв втрати стоматологічного здоров'я та перспектив повної або часткової реабілітації із застосування різних підходів до лікування. Дані аспекти є ключовими у формулюванні експертних висновків при визначенні суми страхової компенсації, оскільки тільки комплексна реєстрація первинного стану стоматологічного статусу та його ятрогенних змін в залежності від обраного методу лікування, оперативності надання першої медичної допомоги, та адекватності планових ортопедичних та хірургічних втручань може виступати критерієм для прогностичної оцінки довгострокових результатів реабілітації.

Якщо ж врахувати, що за даними В.О. Маланчука [2012], досі не розроблено чіткої послідовності проведення діагностично-лікувальних заходів потерпілим у ДТП з травмами максило-фацилярної області, то питання етапності та обсягу оперативних втручань з їх подальшою експертною оцінкою досі залишається відкритим та дискусійним.

Саме тому, висока поширеність випадків ДТП, зростання кількості судових позовів щодо якості надання стоматологічної допомоги в ході комплексної реабілітації потерпілих, необхідність розробки нових критеріїв прогностичної оцінки змін одонтологічного статусу та ефективності безпосередніх та віддалених результатів надання першої медичної допомоги та планових реконструктивних заходів обумовлюють доцільність дослідження клінічних та юридичних аспектів проведення комплексних судово-медичних та судово-стоматологічних експертиз осіб з травмами ЩЛД.

Мета дослідження - провести ретроспективний аналіз літературних вітчизняних та зарубіжних джерел з використанням методів контент-аналізу для аргументації основних пріоритетів судово-стоматологічної експертизи травм щелепно-лицевої ділянки та систематизації актуальних наукових проблем, повязаних із розробкою критеріїв експертної оцінки комплексної стоматологічної реабілітації постраждалих у дорожньо-транспортних пригодах з використанням сучасних методів діагностики патологій зубо-щелепового апарата.

Матеріали та методи

Шляхом використання пошукових системи Google та контент аналізу бази наукових публікацій PubMed з використанням ключових слів "injury", "maxillofacial region", "road traffic accident", "dental status", "forensic evaluation", та їхніх аналогів українською та російською мовами, було реалізовано ретроспективне дослідження 143 вітчизняних та зарубіжних літературних джерел. Систематизація даних проводилась з використанням методів статистичної обробки інформації для типологічного, структурного та аналітичного групування резуль-

татів (Predictive Analytics SoftWare Statistics, PASWS 18.0.2, SPSS).

Результати. Обговорення

Згідно даних О.В. Дунаєва, С.М. Григорова та Л.В. Черкашина [2013] навіть не зважаючи на прогресивний розвиток сучасних методів діагностики та лікування травм щелепно-лицевої ділянки, рівень ускладнень після комплексної реабілітації сягає 36,5%. Автори, окреслюючи пріоритети вдосконалення судово-медичної (в тому числі і судово-стоматологічної) оцінки ступеня важкості тілесних ушкоджень лицевого скелету, звернув увагу, що на сьогодні відсутні єдині уніфіковані критерії оцінки травм щелепно-лицевої ділянки та шийного відділу хребта, а серед методів клінічної діагностики і клініко-морфологічної верифікації перспективними являються підходи до оцінки церебрального гемодинаміки, реактивності організму та змін функціонального стану травмованих систем та органів. Таким чином, питання щодо оцінки саме об'єму необхідних реабілітаційних заходів у розрізі їх часткової чи повної компенсації та адекватності у відповідності до вихідних умов клінічної ситуації та прогресуючих змін залишаються відкритим та актуальним, особливо за умов добровільного чи обов'язкового медичного страхування.

Механізм виникнення пошкодження тканин щелепно-лицевої ділянки визначається за морфологічними ознаками, що характеризують прояв травмуючої дії факторів зовнішнього середовища, а давнину виникнення пошкодження визначають за наявністю реактивних та репаративних процесів в області пошкоджень із врахування віку та стану здоров'я потерпілого.

Однак, при аналізі медичної документації, який провів Г.А. Пашинян [2006] було виявлено, що у більшості випадків при огляді потерпілих у дорожньо-транспортних пригодах лікарі не проводять детальний опис ліній перелому та не деталізують важливі судово-медичні аспекти. В результаті цього судово-медичним та судово-стоматологічним експертам важче визначити механізм виникнення пошкодження цілісності щелеп, оскільки детальний первинний опис травми відсутній у медичній документації хворого. У подібних випадках для оцінки ступеня важкості порушення здоров'я відштовхуються від терміну розладу здоров'я: якщо у межах 3 тижнів - легке порушення стане здоров'я, якщо ж більше 3 тижнів - середній ступінь порушення стану здоров'я. Важку ступінь порушення стану здоров'я визначають з врахування критерію небезпеки для життя. Проте за даними автора більше ніж у 53% випадків оцінка ступеню порушення стану здоров'я проводиться по даним лише медичної документації, яка повністю не висвітлює процес лікування та одужання потерпілого. Проблеми ведення та зберігання медичної документації стоматологічних хворих детально оцінили Є.Я.Костенко [2013а]. У ході проведеного аналізу було встановлено, медичні карти були наявні лише у 21,2% стоматологічних хворих, тоді як 54,3 % опитуваних не мали медичної документації, а 24,5% не знали точне місце її знаходження. Внаслідок проведеної ретроспективної оцінки достовірності заповнення наявних медичних карт стоматологічних хворих із експериментально створеної вибірки у державних стоматологічних поліклініках м.Ужгорода та Університетській стоматологічній поліклініці виявилось, що у 62,7% дані медичної документації не відповідають дійсному стану стоматологічного статусу, що було підтвердженого додатковим клінічним оглядом та рентгенологічними дослідженнями. Найчастішими помилками при заповненні медичної документації виявились: відсутність даних про перенесені чи супутні захворювання (93%), відсутність даних про локалізацію патологічного вогнища чи глибину ураження (76%), невідповідність діагнозу опису клініки захворювання (35%), відсутність даних про проведення рентгенологічного контролю (46,5%), не заповнена зубна формула (54,7%), скорочення в записах (43,9%).

Як відмічає Г.А.Пашинян [2000] судово-медична експертиза потерпілих дорожньо-транспортних пригод з травмами окремих зубів, м'яких тканин та кісток лицевого скелету у випадках встановлення важкості шкоди здоров'ю та механізму виникнення травми найчастіше проводиться без залучення спеціаліста-стоматолога, а часто і при відсутності відповідної медичної документації. Дані фактори значно знижують об'єктивність і обґрунтованість експертних висновків, а часом призводять до формулювання помилкових висновків, що потребують не тільки уточнення, а й перегляду.

Тобто, вищенаведені дані свідчать про те, що об'єктивна оцінка ступеню порушення стану здоров'я згідно даних медичної документації із врахуванням її низької поширеності серед населення та неповним і недостовірним заповненням є у повній мірі неможливою, і не забезпечує відповідних судово-стоматологічних критеріїв, що потребують оцінки в ході проведення експертизи.

Для об'єктивізації змін стоматологічного статусу Є.Я.Костенко [2013б] рекомендує проводити детальний математичний аналіз цифрових рентгенограм трьохвимірних реформатів, які відображають дійсну картину змін твердих тканин зубо-щелепового апарата.

Роль рентгенодіагностики травм кісток лицевого скелету у ході судово-стоматологічних експертних відома ще з радянських часів. Однак, навіть з врахуванням можливостей сучасної рентген-діагностики досі чітко та у повній мірі не опрацьовані критерії клінічної та судово-медичної діагностики механізмів травм переломів кісток верхньої та нижньої щелеп, не встановлені морфологічні ознаки даних переломів, їх характер та локалізація. Сукупність даних невирішених питань викликає деякі ускладнення при проведенні комплексних судово-медичних експертиз, тому уточнення обставин і біомеханізму травми, як і уніфікований підхід до оцінки морфо-функціональних змін щелепно-лицевої ділянки в результаті

пошкодження значно оптимізує процес експертної оцінки необхідних ятрогенних втручань запланованих для забезпечення комплексної реабілітації пацієнтів постраждалих у дорожньо-транспортних пригодах.

Специфіка травм щелепно-лицевої ділянки потерпілих у ДТП аргументована також аспектом характерного розподілу ушкоджень у відсотковому співвідношенні та особливостями окремих топографо-анатомічних уражень. Частота переломів кістко лицевого скелету внаслідок ДТП має наступний розподіл: нижня щелепа - 60-82%, верхня щелепа - 3,3-15%, вилична кістка і вилична дуга - 3,3-19,4%, кістки носа - 8,0-42,9% [Пашинян, 2000; Пашинян, Тучик, Колбина, 2000]. Дані аналізу А.А.Лімберга [2002] свідчать про аналогічну тенденцію розподілу травм: 16,2% - вилична дуга, 7,6% - верхня щелепа, 15,6% - кістки носа. Аналіз травм 250 пацієнтів потерпілих ДТП проведений аватором демонструє, що серед ізольованих травм найчастіше зустрічаються травми нижньої щелепи (50%), вилично-максилярного комплексу (24%), верхньої щелепи (20%). При ураженні одночасно декількох анатомічних ділянок найчастіше зустрічаються травми нижньої та верхньої щелеп (50%) та травми нижньої, верхньої щелеп та вилично-максилярного комплексу (31%), при цьому нижня щелепа найчастіше ламається в області парасимфізу, тіла, кута та кондилярного відростку (8-34%), а переломи верхньої щелепи відбувають майже з однаковою частотою (відповідно до класифікації Ле Фор 1 - Лефор 3 - 21-36%). Виличний комплекс найчастіше ушкоджується з латеральною (17,35%) та медіальною (41,18%) ротацією, проте близько в 12% зустрічається і ізольований перелом виличної кістки. Слід звернути увагу, що особливості анатомічної будови верхньої щелепи обумовлюють високу поширеність поєднаних переломів даної кістки з пошкодженнями інших кісток лицевого скелету. При цьому відмічається також значна варіабельність клінічних проявів подібних переломів, а відповідно і важкості морфо-функціональних порушень при їх різних формах. Все це затрудняє процес прогнозу реабілітації та визначення відносної перспективної успішності лікування.

У більшості вітчизняних підходів до експертної оцінки травм та переломів щелепно-лицевих кісток критеріями важкості пошкодження виступає тривалість розладу здоров'я, яка залежить від топографії, виду перелому і розвитку ускладнень. Проте завжди слід враховувати той факт, що тривалість і результат лікування переломів щелепно-лицевих кісток залежить і від часу надання першої медичної допомоги, строків поступлення потерпілого у спеціалізоване стоматологічне відділення, а також від якості надання медичної допомоги як в умовах стаціонару, так і в умовах лабораторії. Дефекти діагностики і неадекватна репозиція уламків, пізня госпіталізація, відсутність контролю хворого лікарем-хірургом на етапах амбулаторного лікування є причинами численного підвищення кількості ускладнень, що провокують анатомо-функціональні зміни різного ступеня важкості, з можливою необоротною деформацією обличчя. У подібних випадках значно збільшується термін стійкого порушення здоров'я, збільшується відсоток втрати працездатності, а експертна оцінка кваліфікації травми вже визначається не характером пошкодження, а саме якістю надання медичної допомоги, що є вузькоспецифічним напрямком судової стоматології.

Асоціація сприяння розвитку автомобільної медицини (Association for the Advancement of Automotive Medicine) у свою чергу запропонувала Абревіаційну шкалу пошкоджень, виділивши 6 ступенів важкості отриманих травм та основних 6 анатомічних областей (серед яких окремо обличчя, голова та шия) [Olayemi, 2013]. Для обрахунку оцінки важкості травми використовують рівняння:

$ISS = A^2 + B^2 + C^2$

де, ISS - Injury Severity Score - оцінка важкості травми; A, B, C - ступінь важкості травми трьох найбільш уражених анатомічних областей згідно категоризації Association for the Advancement of Automotive Medicine.

Результати можуть коливатися від 3 до 75, але якщо хоча б один орган пошкоджений до ступеню 6 (критично небезпечний рівень), автоматично формується кінцевий результат - 75. Відповідно до цього вибудовується алгоритм надання допомоги та план комплексної реабілітації потерпілого у дорожньо-транспортній катастрофі. Дана градація також є прийнятною у більшості країн світу під час страхових компенсацій чи повного фінансового покриття реабілітації страховою компанією для уточнення необхідності відповідних витрат та цілей їх використання.

Таким чином, виходячи з вищенаведених даних поширеності ДТП та травм щелепно-лицевої ділянки отриманих в ході їх інцидентів, можна стверджувати, що подальший розвиток підходів до експертної оцінки зубо-щелепового апарату відповідно до специфічності механізмів їх виникнення є аргументованим, а пошук об'єктивних критеріїв для проведення аналізу травм м'яких тканин та кісток лицевого скелету залишається відкритим науково-практичним питанням. Проблема адекватної медичної реєстрації у картах стоматологічних хворих відповідно до особливостей ушкоджень, отриманих в ході ДТП, обґрунтовує необхідність розробки адаптованої форми для ілюстрації та наочного відображення топографії, важкості, ускладнень морфофункціональних порушень у такому вигляді, щоб вони повністю відповідали потребам комплексних судово-стоматологічних та судово-медичних експертиз та вимогам страхових компаній з метою аргументації рівня фінансової компенсації чи повного покриття лікувально-профілактичних заходів при комплексній реабілітації потерпілого. Для судово-медичної експертизи важливим є встановлення механізму виникнення травми, саме з цієї причини лікарям також необхідно обов'язково занотовувати умови формування пошкоджень м'яких чи твердих тканин ЩЛД. Крім того, біомеханічні та клінічні прояви переломів кісток лицевого скелету

в результаті ДТП є доволі специфічними і їх частка серед поширеності переломів відповідно до причини виникнення складає згідно даних різних дослідників близько 50-54%, при цьому тенденція таких неухильно збільшується. Подібні травми викликають не тільки тривалий розлад здоров'я, а й втрату працездатності, тобто є актуальними об'єктами дослідження не тільки з медичної, а й соціально-економічної точки зору. Проте уніфікованих критерії комплексної оцінки травм голови та шиї внаслідок ДТП, які були б адаптовані до вимог судово-медичної експертизи, оцінки результатів клінічної та параклінічної діагностики, алгоритмів комплексної реабілітації та покрокової реалізації лікувально-профілактичних заходів поки що не розроблено. Існуючі критерії базуються на характеристиках тривалості розладу здоров'я, відсотку втрати працездатності, ступені пошкодження, клінічних проявах не враховують необхідність обґрунтування об'єму реабілітації у конкретних специфічних ситуаціях (вибір повного знімного протезу чи імплантації, обсяг хірургічної та ортопедичної/ортодонтичної підготовки, виникнення незворотних морфо-функціональних деформацій) виходячи з концепцій максимально можливого відновлення здоров'я, функціональних можливостей, психологічної задоволеності. Майбутні критерії повинні враховувати і вихідну специфіку клінічної ситуації: стан м'яких та твердих тканин до ДТП, наявність вогнищ хронічної інфекції, попередня історія лікування. Відкритим залишається аспект характеру та кількості пошкоджень окремих зубів, в залежності від рівня їх функціональної цінності, посттравматичних естетичних порушень, потреби у видаленні в ході підготовки до подальшого лікування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Резюмуючи результати аналізу вивченої літератури, можна дійти до висновку, що на сучасному етапі в Україні має місце недостатній рівень можливостей експертної оцінки травм щелепно-лицевої ділянки отриманих в ДТП у відповідності до вимог судово-медичної експертизи та критеріїв аргументації об'єму лікувально-профілактичних заходів у розрізі їх фінансової компенсації інстанціями добровільного медичного страхування.

2. Актуальний аналіз поширеності та специфіки травм отриманих в ДТП з врахуванням модифікацій сучасних транспортних засобів та тенденцій технократичного суспільства, розробка та обґрунтування підходів до оцінки важкості пошкоджень щелепно-лицевого апарату, а також якості надання допомоги потерпілим з точки зору профілактики необоротних морфо-функціональних порушень, нейрогенних та судинних ускладнень та стійких дефектів в області голови є своєчасним науковим завданням, що потребує комплексного інтегрального підходу до вирішення.

Надалі доцільним є розробка конкретних методів до оцінки важкості травм та аргументації необхідного об'єму реабілітації у судово-медичній практиці та при розгляді судових позовів, а також у розрізі перспективи впровадження обов'язкового медичного страхування осіб.

Список літератури

Бабанин А.А. Судебно-медицинская оценка повреждений челюстно-лицевой области (учебное пособие для студентов стоматологического факультета) /А.А.Бабанин, И.Ф.Соколова, О.В.Беловицкий.- Симферополь, 2002.- 99с.

Дунаев А.В. Приоритеты совершенствования судебно-медицинской оценки степени тяжести телесных повреждений шейного отдела позвоночника и лицевого скелета /А.В.-Дунаев, С.М.Григоров, Л.В.Черкашина //Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім.П.Л.Шупика.- 2013.- №22 (3).- С.375-379.

Костенко Є.Я. Епідеміологічний аналіз наявності та достовірності стоматологічної документації /Є.Я.Костенко //Інтегративна антропологія.- 2013а.- №2.- С.38-42.

Костенко Є.Я. Клініко-експериментальне обґрунтування судово-медичної класифікації стоматологічного статусу /Є.Я. Костенко //Вісник проблем біол. і медицини.- 2013б.- №4 (1).- С.361-364.

Лимберг А.А. Особенности тактики лечения пострадавших с сочетанной черепно-лицевой травмой / А.А.Лимберг //Черепно-мозговая травма. Съезд нейрохиругов России.- 2002.- С.24-32.

Маланчук В.О. Характеристика переломів вилицевого комплексу за архівними даними за 2006-2010 рр. порівняно з попередніми роками / В.О.Маланчук //Новини стоматології.- 2012.- №4.- С.46-51.

Михайличенко Б.В. Оцінка ступеня тяжкості поєднаних тілесних пошкоджень шийного відділу хребта та лицевого черепа з урахуванням віддалених наслідків травми /Б.В.Михайличенко //Вісник проблем біол. і медицини.- 2015.- №2 (3).- С.387-392.

Мішалов В.Д. Методологічні питання проектування судово-медичних закономірних зв'язків /В.Д.Мішалов //Вісник морфології.- 2010.- Т.16, №1.- С.221-223.

Пашинян Г.А. О проблемах правового регулирования судебно-медицинской экспертизы в связи с введением в действие Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, и соответствующих Медицинских критериев /Г.А.Пашинян, И.В.Ившин //Зам. главного врача.- 2009.- Т.2.- С.33.

Пашинян Г.А. Об экспертной оценке тяжести вреда здоровью при повреждении зубов /Г.А.Пашинян //Суд-мед. экспертиза.- 2000.- Т.4.- С.7-11.

Пашинян Г.А. Сравнительная характеристика ангуло-метрических параметров отдельных зубов и зубных рядов применительно к задачам идентификации личности /Г.А.Пашинян //Суд.-мед. экспертиза.- 2006.- Т.49, №6.- С.16-18.

Пашинян Г.А. Судебно-медицинская оценка тяжести вреда здоровью при легкой черепно-мозговой травме в отдаленном периоде /Г.А.Пашинян, Е.С.Тучик, Е.Ю.Колбина //Суд.-мед. экспертиза.- 2000.- №5.- С.13-18.

Плевинскис П.В. Исходные данные и алгоритм работы экспертов при проведении комплексных судебно-медицинских и транспортно-трассологических экспертиз в случаях наез-

да автомобиля на пешехода / П.В.Плевинскис //Суд.-мед. экспертиза.- 2013.- №2.- С.8-11.
Adams C. Forensic odontology: an essential guide /C.Adams, R.Carabott, S.Evans.- John Wiley & Sons, 2013.- 45p.
Oikarinen K. Differences in the etiology of mandibular fractures in Kuwait, Canada, and Finland /K.Oikarinen // Dental Traumatology.- 2004.- Vol.20, №5.- С.241-245.
Olayemi A.B. Pattern, severity, and management of cranio-maxillofacial soft-tissue injuries in Port Harcourt, Nigeria /A.B.Olayemi //J. of emergencies, trauma, and shock.- 2013.- Vol.6, №4.- С.235.

Брехличук П.П.

СУДЕБНО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ТРАВМ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИШЕСТВИЙ

Резюме. *Учитывая факты распространенности травм челюстно-лицевой области в результате дорожно-транспортных происшествий актуальной является необходимость анализа комплекса причинно-следственных связей процессуальных медицинских и клинических аспектов с учетом нового, фрагментированного и адаптированного подхода к оценке объективных критериев потери стоматологического здоровья и перспектив полной или частичной реабилитации потерпевших с применением различных подходов лечения. Данные аспекты являются ключевыми в формулировке экспертных выводов для определении суммы страховой компенсации, поскольку только комплексная регистрация первичного состояния стоматологического статуса и его ятрогенных изменений в зависимости от выбранного метода лечения, оперативности оказания первой медицинской помощи, и адекватности плановых ортопедических и хирургических вмешательств может выступать критерием для прогностической оценки долгосрочных результатов реабилитации.*

Ключевые слова: *дорожно-транспортное происшествие, травмы челюстно-лицевой области, судебная стоматология.*

Brehlichuk P.P.

FORENSIC-DENTAL ASSPECTS OF MAXILLOFACIAL INJURIES ASSESEMTNS CAUSED IN ROAD TRAFFIC ACCIDENTS

Summary. *Due to the facts of the prevalence of maxillofacial injuries caused by road traffic accidents it is an urgent need to analyze complex causality of related procedural and clinical aspects with the new fragmented and adapted approach for assessment objective criteria of dental health loss and the prospects for full or partial rehabilitation with the use of variability approaches of treatment. These aspects are crucial in the formulation of expert opinions for determination the amount of insurance compensation, as only comprehensive register of the initial dental status condition and its iatrogenic changes depending on the chosen method of treatment efficiency during first aid provision, and the adequacy of planned orthopedic and surgical interventions may be a criterion for prognostic assessment of long-term results of rehabilitation.*

Key words: *road traffic accident, maxillofacial injury, forensic dentistry.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Брехлічук Петро Петрович - доцент кафедри ортопедичної стоматології Ужгородського національного університету; +38 098 769-05-59

© Гайко Г.В., Калашніков О.В., Сулима О.М., Нізалов Т.В.

УДК: 616.728.2-001.6-089.843-77

Гайко Г.В., Калашніков О.В., Сулима О.М., Нізалов Т.В.
ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" (вул. Воровського, 27, м. Київ, 01601, Україна)

ВИВИХИ ГОЛОВКИ ЕНДОПРОТЕЗУ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА: СТРУКТУРА ТА ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ

Резюме. *На основі вивчення клініко-анамнестичних та рентгенологічних даних 62 хворих із вивихами головки ендопротезу кульшового суглоба визначено, що частота виникнення вивиху склала 2,2% від загальної кількості тотальних ендопротезувань кульшового суглоба та 15,6% серед післяопераційних ускладнень. Ці дані відповідають найкращим результатам провідних клінік світу. Використання головок великих розмірів та збільшення досвіду оперуючих хірургів дозволило знизити частку виникнення вивихів головки ендопротезу з 2,8% у період з 2003 по 2007 рр. до 1,7% у період 2008-2012 рр. Визначено статистично достовірне переважання хворих похилого та старечого віку у випадках спонтанного вивиху головки ендопротезу, що може бути пов'язано зі зниженням тонусу м'язів з віком, не дотриманням профілактичних післяопераційних рекомендацій. Травматичні вивихи, пов'язані з високоенергетичною травмою, спостерігалися переважно в осіб більш молодого віку, 66,7% склали хворі середнього, працездатного віку. Зниження кута інклінації при імплантації вертлюгової западини нижче 50˚ знижує частку спонтанних звихів більше ніж у 2,5 рази та може бути рекомендована при ендопротезуванні осіб похилого та старечого віку.*

Ключові слова: *вивихи головки ендопротезу, структура, чинники виникнення.*

Вступ

Звих у кульшовому суглобі - це одне з найбільш частих ускладнень ендопротезування. За частотою він поступається лише пізній асептичній нестабільності компонентів ендопротезу, складає за даними літературних джерел від 0,7 до 11% після первинних операцій та 4-25% після ревізій [Ахтямов, Кузьмин, 2006; Scifert et al., 1998]. Все це доводить медико-соціальне значення цього ускладнення оперативного лікування зах-

ворювань та травм кульшового суглоба.

Термін "звих" визначається сковзанням штучної головки за межі суглобової поверхні кульшового компоненту ендопротезу. Чинником звиху, частіше всього є "зіткнення" компонентів ендопротезу під час реалізації "механізму важеля", при якому крапка дотику стає крапкою опори, відносно якої стегновий компонент вислизає з порожнини чашки ендопротезу. "Зіткнення" відбувається між двома суглобовими поверхнями в не суглобових місцях, наприклад шийки стегнового компоненту та краю кульшової западини [Scifert et al., 1998]. "Вислизання та типом важеля" є результатом обертального руху відносно крапки опори, при моменті продовження руху, який прикладений до місця дотику двох поверхонь [Yamaguchy et al., 2000]. Дані літературних джерел виділяють цілу низку імовірних факторів, які можуть призвести до звиху [Pollard et al., 1995; Мусалатов и др., 2002; Barrak, 2003]. Будь-який вперше виявлений звих ендопротезу на різних етапах післяопераційного періоду потребує всебічного аналізу можливих причин, які призвели до виникнення звиху, а хірург має скласти алгоритм подальшого обстеження та можливих дій [Кузьмин, Бабихин, 2003]. Тому цікавим вважали проаналізувати структуру та чинники виникнення звиху ендопротезу кульшового суглоба прооперованих у клініці хворих.

Мета роботи: визначити структуру та чинники виникнення звиху головки ендопротезу кульшового суглоба.

Матеріали та методи

Проведений аналіз історій хвороб та рентгенограм 62 хворих, які перебували, на лікуванні в клініці з діагнозом: "вивих головки ендопротезу кульшового суглоба". Були складені розробчі таблиці, де враховували наступні клініко-анамнестичні та рентгенологічні ознаки: ПІП, № історії хвороби, домашню адресу, мешкання, стать, вік, тип ендопротезування та ендопротезу, особливості первинного та ревізійного ендопротезування, класифікували вивихи за етіологією, механізмом та часом виникнення [Morrey, 1996; Pellici et al., 1998]. Для проведення розрахунків користувалися базою даних обстеження хворих з вивихами головки, що були введені в таблицю Microsoft Exel - 2003, статистичним пакетом даної програми та програмою Statistica - 6.0.

Результати. Обговорення

Структура частоти виникнення вивиху головки стегнової кістки в загальній кількості проведених тотальних ендопротезувань кульшового суглоба та післяопераційних ускладнень представлено на рис. 1 та рис. 2. Частота виникнення вивиху головки ендопротезу склала 2,2% від загальної кількості тотальних ендопротезувань кульшового суглоба та 15,6% серед післяопераційних ускладнень. Ці дані відповідають найкращим результатам провідних клінік світу [Pollard et al., 1995; Pellici et al., 1998; Scifert et al., 1998].

Серед можливих чинників розвитку вивихів головки ендопротезу кульшового суглоба провідне місце займає досвід оперуючого хірурга та конструктивні особливості ендопротезу. Так використання головок великих розмірів, які ми використовуємо останні 5 років та збільшення досвіду оперуючих хірургів, зменшення травматичності оперативного втручання дозволило знизити частку виникнення вивихів головки ендопротезу з 2,8% в період з 2003 по 2007 рр. до 1,7% в період 2008 - 2012 рр. (рис. 3).

Розподіл хворих з вивихами головки ендопротезу за віком та статтю представлено в таблиці 1.

Аналізуючи дані, представлені в табл. 1, треба відмітити переважання осіб похилого та старечого віку за критеріями ВООЗ. У загальній структурі хворих з вивихами головки ендопротезу ці групи складають 67,7% [Дупленко, 1985]. Гендерної різниці в обстежених нами

Таблиця 1. Розподіл хворих з вивихами головки ендопротезу за віком (роки) та статтю.

Стать	Вікові групи (роки)								Всього	
	21-44		45-59		60-74		більше 75			
	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%
Чоловіки, (n)	3	10,0	8	26,7	10	33,3	9	30,0	30	48,4
Жінки, (n)	2	6,2	7	21,9	12	37,5	11	34,4	32	51,6
Всього, (n)	5	8,1	15	24,2	22	35,5	20	32,2	62	100,0

Таблиця 2. Розподіл хворих з вивихами головки ендопротезу за віком (роки) та механізмом виникнення вивиху.

Вивихи в залежності від механізму виникнення	Вікові групи (роки)								Всього	
	21-44		45-59		60-74		більше 75			
	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%	абс, (n)	%
Спонтанні, (n)	1	2,2	5	10,6	21	44,7*	20	42,5*	47	75,8
Травматичні, (n)	4	26,7	10	66,7	1	6,6	-	-	15	24,2
Всього, (n)	5	8,1	15	24,2	22	35,5	20	32,2	62	100,0

Примітки: * - дані статистично достовірно ($p < 0,01$) відмінні від даних групи хворих з Ghbvsnrbвіком 45-59 рр.



Рис. 1. Структура вивихів головки стегнової кістки в загальній кількості тотальних ендопротезувань кульшового суглоба, 2825 хворих після ТЕП кульшового суглоба.

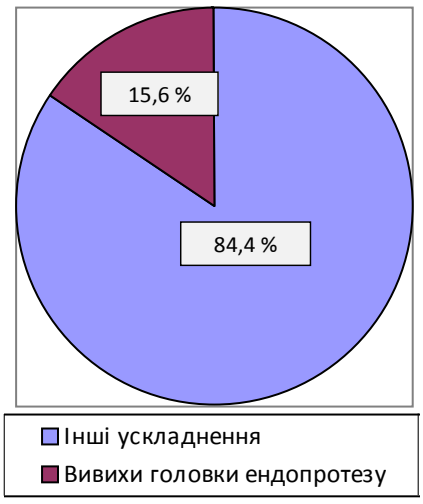


Рис. 2. Структура вивихів головки стегнової кістки в загальній кількості ускладнень після тотальних ендопротезувань кульшового суглоба. 397 ускладнень після ТЕП кульшового суглоба.

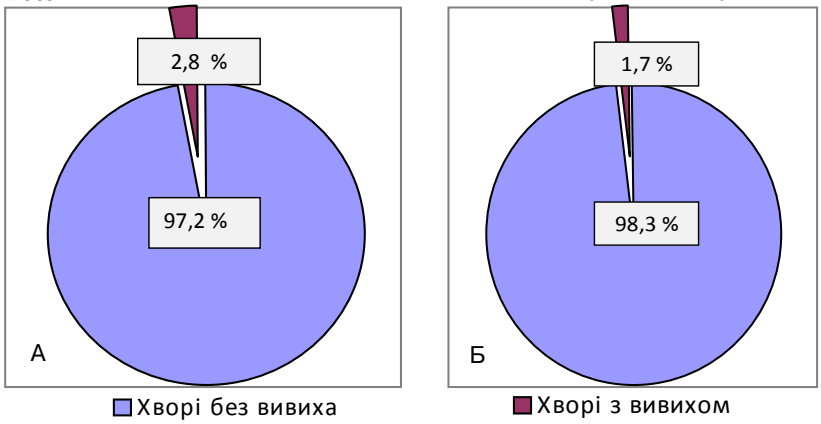


Рис. 3. Структура вивихів головки стегнової кістки в загальній кількості тотальних ендопротезувань кульшового суглоба в періоди 2003-2012 та 2008-2012 рр. А - 1211 хворих після ТЕП кульшового суглоба в період 2003-2007 рр; Б - 1614 хворих після ТЕП кульшового суглоба в період 2008-2012рр.

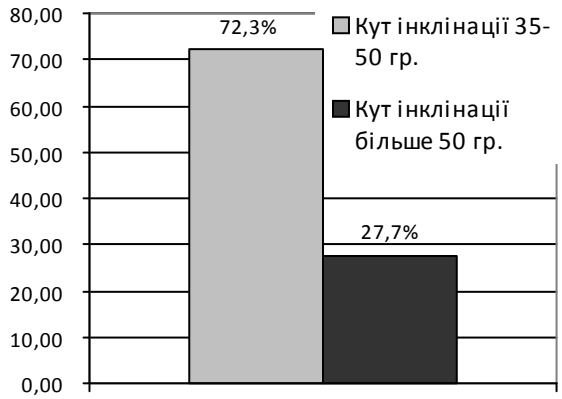


Рис. 4. Частота спонтанних вивихів головки ендопротеза кульшового суглоба залежно від кута інклінації вертлюгового компоненту ендопротезу, 47 спонтанних вивихи головки ендопротеза кульшового суглоба.

осіб виявлено не було.

Розподіл хворих з вивихами головки ендопротезу за віком та механізмом виникнення вивиху представлено в таблиці 2.

Аналізуючи дані, представлені в табл. 2, визначено статистично достовірне (p?0,01) переважання хворих похилого та старечого віку у випадках спонтанного вивиху головки ендопротезу, що може бути пов'язано зі зниженням тонусу м'язів з віком, не дотриманням профілактичних післяопераційних рекомендацій. Травматичні вивихи, пов'язані з високоенергетичною травмою спостерігалися переважно у осіб більш молодого віку, 66,7% склали хворі середнього, працездатного віку.

Ще одним із відомих чинників розвитку вивиху головки стегнової кістки може бути похибки в орієнтації вертлюгової западини ендопротезу [Barrak, 2003]. На рис. 4 представлена структура спонтанних вивихів залежно від кута інклінації вертлюгової западини. Доведено що зниження кута інклінації при імплантації вертлюгової западини нижче 50 градусів знижує частку спонтанних звихів більше ніж у 2,5 рази та може бути рекомендована при ендопротезуванні осіб похилого та старечого віку.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Частота виникнення вивиху головки ендопротезу склала 2,2% від загальної кількості тотальних ендопротезувань кульшового суглоба та 15,6% серед післяопераційних ускладнень. Ці дані відповідають найкращим результатам провідних клінік світу.

2. Використання головок великих розмірів та збільшення досвіду оперуючих хірургів, зменшення травматичності оперативного втручання дозволило знизити частку виникнення вивихів головки ендопротезу з 2,8% у період з 2003 по 2007 рр. до 1,7% у період 2008 - 2012 рр.

3. Визначено статистично достовірне ($p \leq 0,01$) переважання хворих похилого та старечого віку у випадках спонтанного вивиху головки ендопротезу, що може бути пов'язано зі зниженням тонусу м'язів з віком та недотриманням профілактичних післяопераційних рекомендацій. Травматичні вивихи, пов'язані з високоенергетичною травмою, спостерігалися переважно в осіб

більш молодого віку, 66,7% склали хворі середнього, працездатного віку.

4. Зниження кута інклінації при імплантації вертлюгової западини нижче 50 градусів знижує частку спонтанних звихів більше ніж у 2,5 рази та може бути рекомендована при ендопротезуванні осіб похилого та старечого віку.

Визначення структури та чинників вивиху головки ендопротезу кульшового суглоба є перспективним дослідженням, котре дасть змогу хірургу в подальшому скласти певний алгоритм подальшого обстеження пацієнта та спланувати сумісні можливі дії.

Список літератури

Ахтямов И.Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: рук. для врачей /И.Ф.Ахтямов, И.И.Кузьмин.- Казань: Центр оперативной печати, 2006.- 328с.

Вывих головки эндопротеза тазобедренного сустава. Причины его предупреждения /Х.А.Мусалатов, Л.Д.Силин, С.В.Донченко [и др.] //Тез. докл.: VIII съезд травматологов и ортопедов России.- Новосибирск, 2002.- Т.2.- С.257.

Дупленко Ю.К. Старение. Очерки развития проблемы /Ю.К.Дупленко.- Л.: Наука, 1985.- 192 с.

Кузьмин И.И. Послеоперационные вывихи в протезировании тазобедренных суставов /И.И.Кузьмин, А.В.-Бабихин //Человек и здоровье: VIII Росс. нац. конгресс.- Спб., 2003.- С.54-55.

A finite element analisis of influencing total hip dislocation /C.F.Scifert, T.D.Brown, D.R.Pedersen [et al.] //Clin. Orthop.- 1998.-Vol.335.- P.152-162.

Barrak R.L. Dislocation after total hip arthroplasty: implant desing and orientation /R.L.Barrak //J. Am. Acad. Orthop. Surg.- 2003.- Vol.11.- P.89-99.

Morrey B.F. Dislocation /B.F.Morrey // Reconstructive surgery of the joint.- New York, 1996.- Vol.2.- P.1247-1260.

Pellici P.M. Posterior approachto total hip replacement using enhanced posterior soft tissue repair /P.M.Pellici, M.Bostrom, R.Poss //Clin. Ortthop.- 1998.- Vol.355.- P.224.

Pollard J.A. Can simple radiographs be predictive of total hip dislocation / J.A.Pollard, W.J.Daum, T.Ucida // J.Arhtoplasty.- 1995.- Vol.10.- P.800-804.

The spatial location of impingement in total hip arthroplasty /M.Yamaguchy, T.Akisue, T.W.Bauer [et al.] //J. Arthroplasty.- 2000.- Vol.15.- P.305-313.

Гайко Г.В., Калашников Ал.В., Сулима А.Н., Низалов Т.В.

ВЫВИХИ ГОЛОВКИ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: СТРУКТУРА И ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Резюме. *На основе изучения клинико-анамнестических и рентгенологических данных 62 больных с вывихами головки эндопротеза тазобедренного сустава установлено, что частота возникновения вывиха составила 2,2% от общего количества тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава и 15,6% среди послеоперационных осложнений. Эти данные соответствуют лучшим результатам ведущих клиник мира. Использование головок больших размеров и увеличение опыта оперирующих хирургов позволило снизить долю возникновения вывихов головки эндопротеза с 2,8% в период с 2003 по 2007 гг. до 1,7% в период с 2008 года по 2012 г. Определено статистически достоверное преобладание больных пожилого и старческого возраста в случаях спонтанного вывиха головки эндопротеза, что может быть связано со снижением тонуса мышц с возрастом, несоблюдением профилактических послеоперационных рекомендаций. Травматические вывихи, связанные с высокоэнергетической травмой, наблюдали преимущественно у лиц более молодого возраста, 66,7% составили больные среднего, трудоспособного возраста. Снижение угла инклинации при имплантации вертлужной впадины ниже 50˚ снижает долю спонтанных вывихов более, чем в 2,5 раза и может быть рекомендована при эндопротезировании лиц пожилого и старческого возраста.*

Ключевые слова: *вывихи головки эндопротеза, структура, причины возникновения.*

Gaiko G.V., Kalashnikov Al.V., Sulima A. N., Nizalow T. V.

DISLOCATIONS OF THE HEAD OF THE ENDOPROSTHESIS OF THE HIP JOINT: STRUCTURE AND CAUSES OF IT

Summary. *Based on the study of clinical history and radiographic data of 62 patients with dislocation of the head of the endoprosthesis of the hip joint is determined that the incidence of dislocation was 2.2% of total number of total endoprosthesis replacement of hip joint and 15.6% among postoperative complications. These data correspond to the best results of the leading clinics in the world. The use of heads of large size and increasing experience of surgeons has allowed to reduce the share of dislocation of the endoprosthesis head from 2.8% in the period from 2003 to 2007 to 1.7% in the period 2008 - 2012 Identified a statistically significant predominance of patients of elderly and senile age in cases of spontaneous dislocation of the endoprosthesis head that may be associated with decreased muscle tone with age, not the preventive postoperative recommendations. Traumatic dislocations associated with high-energy trauma was observed mainly in patients of a younger age, 66.7% of the medium consisted of patients, of working age. The decrease of the angle of inclination when implanted acetabular below 50˚ decreases the proportion of spontaneous dislocation of more than 2.5 times and can be recommended for total persons of elderly and senile age.*

Key words: *dislocation of the endoprosthesis head, structure, factors of origin.*

Рецензент: д.мед.н., професор Калашніков А.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Гайко Георгій Васильович - д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", завідувач відділом ортопедії та травматології дорослих; +38 044 486-42-49

Калашніков Олексій Валерійович - д. мед. н., наук. сп. відділу ортопедії та травматології дорослих ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 050 687-11-82; Kalashnikov26@ukr.net

Сулима Олексій Миколайович - к. мед. н., наук. співроб. відділу ортопедії та травматології дорослих ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 486-32-62

Нізалов Тарас Володимирович - лікар відділу ортопедії та травматології дорослих ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 486-32-62

© Шкатула Ю.В.
УДК: 616. 718. 41-001.7-07-053.67
Шкатула Ю.В.
Сумський державний університет (вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна)

МЕХАНОГЕНЕЗ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПРОКСИМАЛЬНОМУ ВІДДІЛІ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ПРИ ЮНАЦЬКОМУ ЕПІФІЗЕОЛІЗІ

Резюме. *Теоретично обгрунтовано модель механізму виникнення й розвитку патологічних змін у проксимальному відділі стегнової кістки при юнацькому епіфізеолізі. Запропоновано біомеханічний "маршрут" моделі: "аномалії будови" - "порушення біомеханічних взаємин" + "порушення ендокринних регуляторних механізмів кісткоутворення і резорбції" = "руйнування епіфізарного-метафізарних зв'язків", який визначає суть захворювання. Нова концепція виникнення і розвитку захворювання сприяє переорієнтації уявлень про причини і характер розвитку патологічного процесу при ЮЕГБК, що веде до вдосконалення діагностичної та лікувальної тактики і, як наслідок, до поліпшення результатів лікування даної категорії хворих.*
Ключові слова: *юнацький епіфізеоліз головки стегнової кістки, етіологія, патогенез, ендокринопатії, структурні зміни кісткової тканини, концептуальна модель.*

Вступ

Юнацький епіфізеоліз головки стегнової кістки (ЮЕГСК) - захворювання підліткового віку, яке характеризується тяжким прогресуючим ураженням проксимального відділу стегна [Lehmann et al., 2006]. Хоча частота цього захворювання невисока, воно є однією з основних причин розвитку раннього коксартрозу та інвалідності у молодих людей [Зеленецкий и др., 2010; Пулатов, Минеев, 2010, 2011а,б]. Ситуація ускладнюється ще й тим, що на ранніх стадіях хвороби характерні клінічні прояви відсутні, що призводить до запізнілої діагностики та лікування. До госпіталізації у стаціонар правильний діагноз установлюється лише в 30% випадків [Katz, 2006; Azzopardi et al., 2010; Larson et al., 2010].

За кілька останніх десятиріч вивчення проблем ЮЕГСК набуло значного розвитку. Створено ряд етіопатогенетичних теорій - ендокринна, травматична, інфекційна, рахітична, диспластична тощо, автори яких роблять спроби пояснити механізм виникнення й розвитку хвороби [Соколовский и др., 2006]. Але накопичена інформація складається з фактів різноманітного змісту, які розглядаються ізольовано і часто мають взаємно заперечливі трактування. Рішення цієї проблеми доцільно шукати не тільки шляхом нових досліджень, але і шляхом узагальнення, верифікації та аналізу вже накопиченого матеріала.

Таким чином, проведення досліджень, спрямованих на подальше вивчення питань етіології, патогенезу ЮЕГСК на сьогоднішній день є актуальною задачею ортопедії, рішення якої дасть можливість одержання позитивного медико-соціального ефекту.

Мета роботи: теоретично обґрунтувати механізм виникнення та розвитку патологічних змін у проксимальному відділі стегнової кістки при юнацькому епіфізеолізі для подальшого послідовного удосконалення діагностичної та лікувальної тактики.

Матеріали та методи

Матеріал для клінічних досліджень склали 37 дітей, хворих на юнацький епіфізеоліз головки стегнової кістки. Серед пацієнтів переважали особи чоловічої статі (співвідношення 1,3 : 1). Середній вік хворих - хлопчиків - 12,2 року, дівчаток - 11,3 року. При цьому відзначено, що більшість пацієнтів чоловічої статі були у віці 12-14 років, тоді як серед осіб жіночої статі переважали дівчатка у віці 10-11 років, тобто захворювання в хлопчиків починалося в середньому на 11 місяців пізніше, ніж у дівчаток.

За локалізацією процесу пацієнти були розподілені таким чином: у 17 підлітків було лівобічне ураження, у 13 - правобічне, у 7 - двобічне (відповідно 46%, 35%, 19%).

Термін первинного звертання коливався від 6 годин до 1 року від появи скарг й у середньому склав 3,38 місяця. У термін до 3 тижнів від появи перших ознак патології звернулося 2 хворих (5,4%), у термін від 3 тижнів до 3 місяців - 22 дитини (59, 5%); більше 3 місяців - 13 дітей (35,1%).

При первинному звертанні 21,6% пацієнтів були з правильно встановленим діагнозом, 35,15% направлені з помилковим діагнозом, 43,25% - направлені без діагнозу. В анамнезі 9 підлітків (24,3%) відзначали травму, частіше незначну.

Дослідження проводили з дотриманням морально-етичних норм та принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо прав людини. Усі розрахунки та аналіз даних здійснювалися за критеріями і вимогами доказової медицини, положення та висновки знаходяться у межах вірогідності.

Результати. Обговорення

При антропометричному обстеженні хворих на ЮЕГСК ми виділили ряд загальних конституціональних ознак: надмірна вага, ожиріння з переважною локалізацією в ділянці грудей, черева, таза; кругле місяцеподібне обличчя; менш виражена повнота передпліч, гомілок, кистей і стоп; тонка бархатиста шкіра зі стриями і судинним малюнком; неповноцінність зв'язкового апарату (плоскостопість, genu valgum, cubitus valgus). Наведені вище ознаки зустрічалися в 94,5% випадків і свідчать на користь синдрому Перхкранца-Бабинського-Фреліха. Виявлені подібні конституціональні ознаки

підтверджують системний характер захворювання.

Проведена нами оцінка ступеня статевої зрілості у хворих із ЮЕГСК за розвитком вторинних статевих ознак показала відставання з порушенням показників у дівчаток на півроку, у хлопчиків на рік і більше. Проведено дослідження статевого розвитку. У 20% дівчат мало місце порушення менструального циклу у вигляді альгодисменореї, дисфункціональних метаболічних кровотеч. Крім того, встановлено, що в досліджуваній групі хворих як супутня патологія часто зустрічаються захворювання щитовидної залози (у 36,1% пацієнтів) і яєчників (у 2,8% пацієнтів жіночої статі). Відомо, що поразка щитовидної залози, органів статевої сфери приводять до порушення росто-вагових показників, тобто фактично до дисгармонійного фізичного розвитку. Дисгармонійний фізичний розвиток призводить до вторинного дисбалансу гормонального статусу й збільшення маси жирової тканини.

Загальні ознаки конституціонального розвитку, затримка статевого дозрівання підтверджують думку ряду дослідників про зв'язок захворювання з патологією ендокринної системи.

При комплексному обстеженні загального масиву дослідження виділений ряд загальних клінічних ознак. У залежності від терміну первинного звернення ми розподілили їх на дві групи: ранні клінічні прояви (больовий синдром із різною локалізацією болю, швидка стомлюваність, переміжна кульгавість, болючість при ротаційних рухах у кульшовому суглобі з обмеженням внутрішньої ротації) і пізні клінічні прояви (постійний характер болю з утратою опороздатності у запущених випадках, зовнішньоротаційна установка кінцівки з різким обмеженням внутрішньої ротації, кульгавість, симптом ротації таза, симптом перехрещених гомілок, позитивні симптоми Хофмейстера та Тренделенбурга, надвертлюгове вкорочення кінцівки).

При вивченні механогенезу ЮЕГСК зроблено висновок, що взаємодія трьох статико-динамічних складових: просторової орієнтації проксимальної росткової пластинки стегнової кістки, дії м'язів, що прикріплюються до проксимального відділу стегнової кістки і посилюючий вплив надмірної маси тіла на фоні остеопоротичних змін і є причинами порушення біомеханічних взаємин проксимального відділу стегнової кістки, що й призводить у підсумку до формування складної багатоплощинної деформації.

На підставі проведеного вивчення графічного матеріала, отриманого при рентгенологічному й МР-томографічному обстеженні пацієнтів із ЮЕГСК, встановлено, що в результаті зміщення головки й шийки стегнової кістки у взаємно протилежних напрямках формується складна багатоплощинна деформація проксимального відділу стегнової кістки, що складається з coxa vara epiphysoria, ретроверсії головки, антеверсії шийки з вистоянням у порожнину суглоба її передньоверхнього квадранта. Найбільш характерними ознаками розвитку деформації є зменшення шийково-епіфізарного кута в проекції Лауенштейна до (48,25±1,65), тоді як у здоровому суглобі цей показник склав (88,5±1,94); зменшення епіфізарно-діафізарного кута (кута Альсберга) до (35,57±2,47), в порівнянні зі здоровим суглобом - (61,5±2,02); зменшення шийково-діафізарного кута до (126,97±1,02), у здоровому суглобі - (136,5±1,02); збільшення центрально-крайового кута Віберга (40,07±1,31), тоді як у здоровому суглобі - (29,0±1,17); зменшення висоти епіфіза, його серпоподібність на передньозадній рентгенограмі; наближення нижнього полюса епіфіза до лінії Шентона, а при значному ступені зміщення - перетинання з нею; вистояння в порожнину суглоба передньоверхнього квадранта шийки з утворенням шипа; зменшення трохантерно-артикулярної відстані (36,91±1,18) мм у порівнянні зі здоровим суглобом (45,0±5,0) мм; чітка суперпозиція великого й малого вертлюгів на передньозадній рентгенограмі й зникнення вигину від головки до шийки по верхньому контуру.

Ознаки зміщення супроводжують структурні зміни параепіфізарної зони у вигляді витончення кіркового шару проксимального відділу стегнової кістки, підкресленості країв кіркового шару (рамкової структури), збільшення прозорості кісткового малюнку в трикутнику Уорда (нижній трикутник шийки, обмежений дугою Адамса, головкою стегнової кістки і великим вертлюгом), розмитості трабекулярного малюнку з вертикальною направленістю трабекул, розширення і звивистого характеру епіфізарної лінії, появи періостальних кісткових відкладень по медіальному краю шийки у вигляді ділянки більш інтенсивного сигналу, появи місяцеподібного дефекту в задньонижньому відділі параепіфізарної зони. Найбільш виражені порушення структури кісткової тканини відзначені в період від 1 до 3 місяців від появи перших ознак хвороби. При однобічному захворюванні зміни виявлені й в протилежному, клінічно здоровому суглобі.

Проведені біохімічні дослідження дозволили виявити у хворих на ЮЕГСК порушення кальцій-фосфорного й вуглеводного обмінів, а також рівня деяких кальцій-регулюючих гормонів. Про це свідчить зниження вмісту іонізованого кальцію до (0,96±0,09) ммоль/л, тоді як у контрольній групі - (1,29±0,05) ммоль/л, зниження активності лужної фосфатази до (112,5±6,5) нмоль/с.л (у контрольній групі (261,0±1,26) нмоль/с.л), збільшення екскреції кальцію із сечею, гіпоглікемія натще ((4,15±0,09) ммоль/л, тоді як у контрольній групі - (5,52±0,23) ммоль/л), підвищення рівня тироксину ((161,12±10,45) нмоль/л, проти (102,58±6,31) нмоль/л), а також зниження рівня прогестерону і естрадіолу в крові в дівчаток ((0,73±0,20) нмоль/л проти (1,39±0,04) нмоль/л, та (20,18±2,32) пг/мл, проти (47,87±7,07) пг/мл відповідно). Хоча ряд показників і попадає у межі референтних значень норми, але при складанні контрольної групи враховані вік і регіональні особливості наших пацієнтів. Комплекс метаболічних порушень

пов'язаний з функціональними змінами ряду залоз внутрішньої секреції. Виявлені зміни узгоджуються з наявністю подібних конституціональних ознак і підтверджують системний характер захворювання.

На підставі наявної інформації ми виділили ряд основних патогенетичних ланок механізму виникнення й розвитку ЮЕГСК, що дало можливість об'єднати їх у концептуальну модель.

Анатомічні передумови:

Зміни в будові, а також біомеханічні взаємовідносини проксимального відділу стегнової кістки із суміжними елементами кістково-м'язової системи впливають на функцію кульшового суглоба при фізичних навантаженнях;

Особливості просторової орієнтації проксимальної росткової пластинки стегнової кістки.

У нормі існує нахил проксимальної епіфізарної пластинки стосовно напрямку дії сили ваги під кутом близько 28˚ донизу і під кутом близько 10˚ назад (Полозов Ю.Г., 1985). При дії надмірних осьових навантажень або при прямій чи непрямій травмі кульшового суглоба в ділянці шийково-епіфізарного з'єднання виникають тангенційні сили, що діють у задньонижньому напрямку.

Диспластичні зміни в другому суглобі;

Вальгусна деформація гомілок;

Деформації стоп статичного характеру (плоска, плосковальгусна стопа);

Висновок 1. В елементах кістково-м'язової системи, анатомічно зв'язаних із кульшовим суглобом, існують аномалії будови.

Біомеханічні передумови:

При ходьбі й бігу, у кінцевій фазі одноопорного контакту кінцівки, настає фаза заднього поштовху, що відбувається в результаті скорочення групи м'язів гомілки. При цьому на передньоверхній полюс головки здійснюється вплив сил, вектори яких спрямовані в задньонижні відділи. Антеторсія проксимального відділу стегнової кістки нівелює дію таких сил, а напрямок поштовхового зусилля наближається до осі шийки. Під впливом динамічних впливів задньонижня ділянка шийки стегнової кістки піддається компресії.

Дія м'язів, що прикріплюються до проксимального відділу стегнової кістки.

У фронтальній площині зміщення шийки вгору відбувається під дією сил середнього сідничного й клубово-поперекового м'язів, що зміщують вгору дистальний фрагмент стегнової кістки значно більше, ніж сили, що діють у медіальному напрямку.

У сагітальній площині сили середнього сідничного й малого сідничного м'язів, що зміщують стегнову кістку вгору, однакові з такими у фронтальній площині, але сила клубово-поперекового м'яза, що згинає стегнову кістку, діє більше в горизонтальному напрямку. Особливість напрямку сухожилка клубово-поперекового м'яза зпереду назад і зверху вниз через кістковий блок викликає не тільки згинання стегна, але і його зовнішню ротацію. Тому шийка зміщується уперед і ротується навколо поздовжньої осі діафіза стегнової кістки. Клінічно це виражається у вигляді зовнішньоротаційної контрактури й обмеженні внутрішньої ротації стегна в результаті появи кісткового виступу на передньоверхній поверхні шийки, що упирається в передньоверхній край кульшової западини.

Посилююча дія надмірної маси тіла

При антропометричних дослідженнях у групи хворих із ЮЕГСК відзначене достовірне збільшення маси тіла у порівнянні з контрольною групою практично у всіх вікових градаціях.

Висновок 2. Аномалії будови викликають патологічну біомеханічну ситуацію у вигляді порушення рівноваги навантажень системи, що веде до концентрації сил у задньонижніх відділах параепіфізарної зони проксимального відділу стегнової кістки. Надмірна маса тіла виконує посилюючу дію.

Порушення ендокринних регуляторних механізмів кісткоутворення і резорбції

При комплексному обстеженні хворих із ЮЕГСК виявлений ряд загальних конституціональних ознак.

Дослідження показало, що у хворих із ЮЕГСК має місце затримка статевого розвитку. У дівчаток відбувається відставання показників на 6 місяців, у хлопчиків на рік і більше. У 20% дівчаток було порушення менструального циклу у вигляді альгодисменореї, дисфункціональних метаболічних кровотеч.

Загальні ознаки конституціонального розвитку, затримка статевого дозрівання підтверджують думку ряду дослідників про зв'язок захворювання з патологією ендокринної системи.

Біохімічні дослідження дозволили виявити у хворих із ЮЕГСК порушення кальцій-фосфорного й вуглеводного обміну, гормонів щитовидної залози, а також рівня статевих гормонів у дівчаток. Про це свідчить зниження вмісту іонізованого кальцію, зниження активності лужної фосфатази, збільшення екскреції кальцію із сечею, гіпоглікемія натще, підвищення рівня тироксину, а також зниження рівня прогестерону й естрадіолу в крові у дівчаток.

Висновок 3. Комплекс метаболічних порушень пов'язаний з функціональними змінами ряду залоз внутрішньої секреції. Виявлені зміни узгоджуються з наявністю подібних конституціональних ознак і підтверджують системний характер захворювання.

Руйнування епіфізарно-метафізарних зв'язків

Проведено растрове електронно-мікроскопічне дослідження кісткової тканини проксимального відділу стегнової кістки при юнацькому епіфізеолізі на різних стадіях розвитку захворювання з метою виявлення змін, що виникають в ньому. Встановлено, що в параепіфізарній зоні відбуваються виражені структурні зміни у вигляді витончення кіркого шару, зменшення кількості остеонів на одиницю площі, зменшення їхнього діаметра, зменшення обсягу губчастої кістки й остеоїду. Найбільш виражені за частотою й глибиною патологічних проявів

порушення відбуваються в губчастій речовині параепіфізарної зони в терміни від 1 до 3 місяців від початку захворювання.

На підставі проведеного дослідження графічного матеріалу, отриманого при рентгенологічному й МР-томографічному обстеженні пацієнтів із ЮЕГСК, встановлено, що в результаті зміщення головки й шийки стегнової кістки у взаємно протилежних напрямках формується складна багатоплощинна деформація проксимального відділу стегнової кістки. Появі ознак зміщення передує розвиток структурних змін параепіфізарної зони. Найбільш виражені порушення структури кісткової тканини відзначені в період від 1 до 3 місяців від появи перших ознак захворювання.

При проведенні рентгенометричних досліджень із використанням морфологічного кортикального індексу та індексу Сінгха отримано підтвердження, що найбільш виражені структурні зміни в проксимальному відділі стегнової кістки відбуваються в період від 1 до 3 місяців від появи перших клінічних проявів захворювання.

Виявлено значимість структурних змін в проксимальному відділі стегна при ЮЕГСК, що повинні враховуватися при діагностиці і для оцінки швидкості розвитку патологічного процесу. При однобічному захворюванні зміни виявлені як на боці ураження, так і в клінічно здоровому суглобі.



Рис. 1. Загальна схема патогенетичного механізму при ЮЕГСК.

При томографічному дослідженні встановлено, що в дорсальному відділі шийки відбувається руйнування метафізарного відділу, зумовлене остеопоротичними змінами й дією динамічних навантажень при ходьбі. Епіфіз головки стегнової кістки нахиляється на цій ділянці назад і донизу на величину виниклого дефекту. Нахил епіфіза не означає істинного зміщення і може досягати великого ступеня, через що нижній полюс може розташовуватися в міжвертлюговій ямці. У положенні нахилу епіфіз і шийка зростаються. Але в ряді випадків приєднується істинне зміщення, коли при критичному розташуванні росткової зони відбувається її зісковзування.

Висновок 4. При динамічних впливах задньонижня ділянка шийки стегнової кістки піддається компресії, що веде до розвитку реактивних запально-дистрофічних процесів. У сполученні з метаболічними порушеннями, викликаними "збоєм" ендокринних регуляторних механізмів кісткоутворення й резорбції, відбувається зниження міцності епіфізарно-шийкових зв'язків, а в критичний момент - зрив компенсації й початок лістезу.

Вплив факторів зовнішнього середовища

Зазначені раніше анатомічні й біомеханічні фактори при звичайних обставинах можуть ніяк не проявлятися. За певних умов навантаження ведуть до руйнування епіфізарно-метафізарних зв'язків і зриву компенсації, що є пусковим моментом у початку лістезу з подальшим формуванням складної багатоплощинної деформації проксимального відділу стегнової кістки.

Виникненню епіфізеолізу передують: надмірні за тривалістю й інтенсивністю фізичні навантаження (тривала ходьба, біг на великі відстані); різка зміна режиму навантажень; травма.

Висновок 5. Вплив факторів зовнішнього середовища має важливе, але експозитивне (посилююче, ускладнююче) значення.

Обґрунтування нової концепції

На підставі проведеного аналізу побудована загальна схема патогенетичного механізму при юнацькому епіфізеолізі головки стегнової кістки (рис. 1).

Підводячи підсумки вищевикладеного, необхідно виділити біомеханічний "маршрут" моделі: "аномалії будови" - "порушення біомеханічних взаємин" + "порушення ендокринних регуляторних механізмів кісткоутворення і резорбції" = "руйнування епіфізарно-метафізарних зв'язків", що визначає суть захворювання.

Якщо в проксимальному відділі стегнової кістки наявні аномалії розвитку, за певних умов вони призведуть до дискоординації навантаження системи "проксимальний відділ стегнової кістки - головка стегнової кістки".

Якщо в системі "проксимальний відділ стегнової кістки - головка стегнової кістки" має місце порушення рівноваги навантаження, то воно обов'язково приведе до руйнування епіфізарно-метафізарних зв'язків проксимального відділу стегнової кістки.

Якщо в системі "проксимальний відділ стегнової кістки - головка стегнової кістки" відбуваються процеси руйнування, то вони обов'язково призведуть до переходу процесів репарації в патологічну стадію репаративної регенерації з відповідними наслідками.

Якщо аномалія будови й порушення ендокринних регуляторних механізмів кісткоутворення й резорбції діють як першопричинні, то фактори зовнішнього середовища мають тільки експозитивне значення.

Висновки та перспективи подальших розробок

На підставі комплексного вивчення клініко-конституціональних характеристик пацієнтів; рентгенологічно-томографічних особливостей деформації проксимального відділу стегнової кістки; дослідження ультраструктури параепіфізарної зони; визначення функціонального стану ендокринної системи; оцінки показників мінералізації кісткової тканини, метаболізму органічних і неорганічних компонентів сполучної тканини у хворих із ЮЕГСК побудована теоретична модель виникнення й розвитку патологічних змін у проксимальному відділі стегна при юнацькому епіфізеолізі головки стегнової кістки, що дасть можливість одержання позитивного медико-соціального ефекту.

Запропонована концепція виникнення й розвитку юнацького епіфізеолізу головки стегнової кістки сприяє у перспективі переорієнтації уявлень про причини й характер розвитку патологічного процесу, що веде до подальшого послідовного удосконалення діагностичної й лікувальної тактики, а отже - до поліпшення результатів лікування даної категорії хворих.

Список літератури

Зеленецкий И.Б. Современные подходы к лечению диспластического эпифизеолиза головки бедренной кости у детей и подростков /И.Б.Зеленецкий, А.Ю.Глебов, Ю.И.Вольвач //Травма.- 2010.- №2.- С.178-182.

Пулатов А.Р. Хирургическая тактика в лечении юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости /А.Р.Пулатов, В.В.Минеев //Гений ортопедии.- 2010.- №3.- С.79-83.

Пулатов А.Р. Ранняя диагностика в лечении юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости /А.Р.Пулатов, В.В.Минеев //Вестник Уральской мед. академ. науки.- 2011а.- №4 (37).- С.63-65.

Пулатов А.Р. Результаты хирургического лечения пациентов с тяжелыми нестабильными формами юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости /А.Р.Пулатов, В.В.Минеев //Вестник травматол. и ортопедии Урала.- 2011б.- №1-2.- С.97-102.

Соколовский А.М. Юношеский эпифизеолиз головки бедренной кости /А.М-.Соколовский, О.А.Соколовский, Р.К.Гольдман //Мед. новости.- 2006.- №2.- С.45-51.

Azzopardi T. Slipped capital femoral epiphysis in children aged less than 10 years /T.Azzopardi, S.Sharma, G.C.Bennet //J. Pediatr. Orthop. B.- 2010.- Vol.19(1).- P.13-18.

Incidence of slipped capital femoral epiphysis: a population-based study /A.N.Larson, E.M.Yu, L.J.Melton //J. Pediatr. Orthop. B.- 2010.- Vol.19(1).- P.9-12.

Katz D.A. Slipped capital femoral epiphysis: the importance of early diagnosis / D.A.Katz //Pediatr. Ann.- 2006.- Vol.35(2).- P.102-111.

The epidemiology of slipped capital femoral epiphysis: an update /C.L.Lehmann, R.R.Arons, R.T.Loder [et al.] //J. Pediatr. Orthop.- 2006.- Vol.26, №3.- P.286-290.

Шкатула Ю.В.

МЕХАНОГЕНЕЗ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОКСИМАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ЮНОШЕСКОМ ЭПИФИЗЕОЛИЗЕ

Резюме. *Теоретически обоснована модель механизма возникновения и развития патологических изменений в проксимальном отделе бедренной кости при юношеском эпифизеолизе. Предложен биомеханический "маршрут" модели: "аномалии строения" - "нарушение биомеханических взаимоотношений" + "нарушение эндокринных регуляторных механизмов костеобразования и резорбции" = "разрушение эпифизарно-метафизарных связей", который определяет суть заболевания. Новая концепция возникновения и развития заболевания способствует переориентации представлений о причинах и характере развития патологического процесса при ЮЭГБК, что ведет к усовершенствованию диагностической и лечебной тактики и, как следствие, к улучшению результатов лечения данной категории больных.*

Ключевые слова: *юношеский эпифизеолиз головки бедренной кости, этиология, патогенез, эндокринопатии, структурные изменения костной ткани, концептуальная модель.*

Shkatula Yu.V.

MECHANOGENESIS OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE JUVENILE CAPITAL FEMORAL EPIPHYSIS

Summary. *A model of the mechanism of occurrence and development of pathological changes in the proximal femur in the juvenile capital femoral epiphysis has been theoretically substantiated. We proposed biomechanical "route" of the model: "structure anomalies" - "disturbance of biomechanical relations + "disturbance of endocrine regulatory mechanisms of bone formation and resorption" = "destruction of the epiphyseal-metaphyseal relations", which defines the essence of diseases. The new concept of the origin and development of the disease contributes to the reorientation of the causes and nature of the pathological process development in case of juvenile slipped capital femoral epiphysis that leads to improvement of diagnostic and treatment approach, and as a consequence, to improvement of the results of treatment of these patients.*

Key words: *juvenile capital femoral epiphysis, etiology, pathogenesis, endocrine pathologies, structural changes of osseous tissue, conceptual model.*

Рецензент: д.мед.н., професор Гур'єв С.О.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2015 р.

Шкатула Юрій Васильович - д.мед.н., професор кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії Сумського державного університету; *shkatula_yurii@mail.ru

©Демчук А.В.
УДК: 616-06;616.24-002; 616-037; 616-036.1; 616-036.8

Демчук А.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (Хмельницьке шосе, 96, м. Вінниця, 21018 Україна)

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ПЕРЕБІГ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Резюме. *З метою виявлення особливостей клінічного перебігу, оцінки відповідності та ефективності антибактеріального лікування, короткотривалих та віддалених наслідків негоспітальної пневмонії (НП) у пацієнтів з хронічними захворюваннями органів дихання, які приймають інгаляційні кортикостероїди (ІКС), проведено проспективне порівняльне дослідження 143 пацієнтів (чоловіків - 78 (54,5%), середній вік - 64,0±14,5 років). ІКС серед них приймали 44 особи, не лікувались ІКС - 99 осіб. Клінічні ознаки, важкість та динаміка перебігу НП у обох групах пацієнтів статистично значимо не відрізнялась. Майже всі пацієнти отримували антибактеріальні препарати, які рекомендовані для лікування НП в умовах стаціонару. Первинно призначені антибіотики були ефективними у половини пацієнтів обох груп. Базисна терапія ІКС хронічних захворювань органів дихання не погіршує ранні та відділенні наслідки НП.*
Ключові слова: *негоспітальна пневмонія, інгаляційні кортикостероїди, хронічні захворювання органів дихання.*

Вступ

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) є препаратами, які рекомендовані для базисної терапії поширених хвороб органів дихання, таких як бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ).

Протягом останнього десятиріччя причини виникнення та особливості перебігу негоспітальної пневмонії (НП) у хворих на ХОЗЛ активно вивчаються, особливо після того, як у рамках дослідження TORCH було вперше виявлено збільшення захворюваності на НП у пацієнтів, що приймали ІКС [Crim et al., 2009]. Детальний аналіз результатів дослідження виявив, що факторами ризику НП у цих пацієнтів були вік від 55 років та старше, показник ОФВ1 менше 50%, загострення ХОЗЛ протягом року перед вступом у дослідження, високий бал задишки за шкалою мMRC, низький показник індексу маси тіла.

Інші науковці, вивчаючи ризики виникнення НП, особливості клінічного перебігу та її наслідки у даного контингенту хворих не встановили статистично значимої різниці у осіб, які отримували та не отримували ІКС [Singanayagam et al., 2011].

Суперечливі дані щодо ризику НП у хворих ХОЗЛ, які лікуються ІКС, були отримані в багатьох інших дослідженнях [Woodhead, 2007; Drummond et al., 2008; Rees, 2009; Singh et al., 2009]. Є відомості, що тільки високі дози флютиказону, більше 1000 мкг на добу вдвічі збільшують ризик НП, яка потребує госпіталізації [Ernst et al., 2007]. Застосування будесоніду протягом року не збільшувало ризику НП у хворих з ХОЗЛ [Sin et al., 2009].

У великому оглядовому дослідженні, проведеному Malo de Molina зі співавторами (2010) доведено, що застосування ІКС підвищує ризик виникнення НП у хворих ХОЗЛ, але показники 30- та 90-денної смертності зменшуються [Malo de Molina et al., 2010].

У хворих на БА застосування ІКС не асоціювалось зі збільшенням ризику виникнення НП [Festic et al., 2014].

Відомості щодо клінічних особливостей НП у разі застосування ІКС як хворими БА так и ХОЗЛ дуже обмежені. Мало вивчені ефективність антибактеріальної терапії та віддалені наслідки НП у цього контингенту пацієнтів.

Мета дослідження: виявити особливості клінічного перебігу, оцінити ефективність антибактеріального лікування, короткотривалі та віддалені наслідки НП у пацієнтів з ХОЗЛ та БА, які приймають ІКС.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 143 пацієнтів з НП на тлі хронічних захворювань органів дихання, які були госпіталізовані до пульмонологічного відділення МКЛ №1 м.Вінниці з грудня 2011 р. по червень 2012 р. Середній вік пацієнтів був 64,0±14,5 років, чоловіків - 78 (54,5%), жінок - 65 (45,5%). Діагностику НП, ХОЗЛ та БА проводили відповідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р., що був чинним у період спостереження за пацієнтами.

Більш ніж три чверті пацієнтів з БА та менше третини хворих з ХОЗЛ отримували ІКС протягом 6 місяців та більше до вступу у дослідження для базисної терапії (табл. 1).

Для оцінки впливу тривалого прийому ІКС на перебіг НП порівнювали суб'єктивні, об'єктивні симптоми, дані клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, рентгенологічного обстеження як на початку захворювання, так і протягом лікування у стаціонарі з урахуванням позитивних та негативних змін у стані хворих груп осіб, котрі отримували та не отримували ІКС. Усім хворим розраховано бали за шкалою CRB-65 та індекс важкості пневмонії (PSI) для визначення рекомендованого місця лікування та ризику смерті. Проаналізовано також відповідність та ефективність антибактеріального лікування.

Наслідки НП оцінювали як одужання, коли пацієнта виписували зі стаціонару без будь-яких ознак уражен-

ня дихальної системи, включаючи відсутність інфільтрації на контрольному рентгенологічному знімку. Поліпшення стану відмічали тоді, коли пацієнт під час виписки зі стаціонару мав залишкові респіраторні симптоми, не пов'язані з його хронічним супутнім захворюванням та/або залишкову інфільтрацію на контрольному рентгенологічному знімку, що потребувало додаткового лікування в амбулаторних умовах. НП вважали такою, що завершилась без одужання, у разі летального випадку, або у разі переводу пацієнта для подальшого лікування ускладнень НП до торакального відділення. Оцінені показники короткотривалої та віддаленої смертності протягом 30 місяців від початку НП.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 11. Використовували методи описової статистики, для порівняння номінальних змінних застосовували статистику Хі-квадрат. Для порівняння інтервальних показників за умови їх нормального розподілення застосовували тест Ст'юдента, у разі ненормального розподілення - непараметричний тест Манна-Уітні. Рівень значущості для всіх показників, що аналізували, був при $p<0,05$.

Результати. Обговорення

Аналіз анамнестичних даних, суб'єктивних, об'єктивних ознак НП, результатів інструментальних та лабораторних досліджень не виявив будь-яких статистично значимих відмінностей у пацієнтів, які отримували ІКС та у тих, що їх не приймали (табл. 2).

Основними скаргами були сухий або вологий кашель, задишка. Лихоманка виникала у чверті пацієнтів, біль у грудній клітці спостерігався рідко. Більш ніж у половини пацієнтів захворювання починалось з ознак вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Кожен десятий пацієнт потребував госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

При об'єктивному обстеженні виявляли ознаки обструктивного синдрому, який поєднувався з синдромом ущільнення. Накопичення рідини у плевральній порожнині визначалось у кожного шостого хворого. В більшості випадків НП локалізувалась у правій легені або була двобічною з виявленням рентгенологічно переважно перибронхіальної інфільтрації.

Лейкоцитоз був встановлений майже у третини пацієнтів. У більшості пацієнтів розвивались вентиляційна недостатність за змішаним типом та легенева недостатність середньої важкості.

Розрахунок ризику несприятливого наслідку за шкалою CRB-65 показав, що більш ніж третина госпіталізованих пацієнтів могла б лікуватися вдома, маючи дуже низький ризик. Однак середній бал за шкалою PSI відповідав 3 класу, що підтверджує обгрунтованість госпіталізації цих хворих та кращу відповідність цієї шкали для оцінки пацієнтів з НП на тлі хронічних захворювань органів дихання.

Оцінка антибактеріального лікування виявила, що

Таблиця 1. Застосування інгаляційних кортикостероїдів для базисного лікування хронічних захворювань органів дихання.

Захворювання	Приймали ІКС (n=44)		Не приймали ІКС (n=99)	
	абс	%	абс	%
Бронхіальна астма II ст. (n=4)	3	75,0	1	25,0
Бронхіальна астма IIS ст. (n=11)	8	72,7	3	27,3
Бронхіальна астма II ст. (n=6)	5	83,3	1	16,4
ХОЗЛ I ст. (n=14)	1	7,1	13	92,9
ХОЗЛ II ст. (n=50)	6	12	44	88,0
ХОЗЛ III ст. (n=54)	19	35,2	35	64,8
ХОЗЛ IV ст. (n=4)	2	50	2	50

Таблиця 2. Ознаки негоспітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями органів дихання відповідно до прийому ІКС.

Показник	Група без ІКС (n=99)		Група з ІКС (n=44)		p
	абс	%	абс	%	
Сухий кашель Вологий кашель	38 59	38,4 59,6	13 31	25,9 70,5	0,345
Задишка	67	67,6	33	75,0	0,662
Біль в грудній клітці	7	7,1	7	15,9	0,260
Лихоманка	27	27,3	9	20,5	0,479
Початок з ГРВІ	56	56,6	29	65,9	0,294
Невідкладна госпіталізація у ВРІТ	11	11,1	5	11,4	0,965
Аускультативно Свистячі хрипи Вологі хрипи Крепітація	 16 53 28	 16,2 53,5 28,3	 13 19 11	 29,5 43,2 25,0	0,325
Локалізація Права легеня Ліва легеня Двобічна	 53 22 24	 53,5 22,2 24,2	 26 5 13	 59,1 11,4 29,5	0,301
Ексудативний плеврит	14	14,1	8	18,2	0,537
Рентгенологічно інфільтрація Перибронхіальна Сегментарна Часткова	 51 20 28	 51,5 20,2 28,3	 21 10 13	 47,7 22,7 29,5	0,906
Лейкоцитоз	26	26,3	15	34,1	0,507
Сатурація O_2 менше 90%	16	16,2	9	20,5	0,533
Вентиляційна недостатність Рестриктивний тип Обструктивний тип Змішаний тип	 34 20 25	 34,4 20,1 25,3	 10 14 17	 22,7 31,8 38,6	0,298
Легенева недостатність Легка Середньої важкості Важка	 16 66 17	 16,2 66,7 17,2	 4 31 9	 9,1 70,5 20,5	0,513
CRB-65 $\geq$1 бал	59	59,6	26	59,1	0,816
Середній бал PSI	77,51±26,84		71,93±27,45		0,257
Тривалість госпіталізації, дні	12,12±4,45		13,50±4,67		0,095

переважна більшість пацієнтів (98%), які не приймали ІКС, та всі пацієнти, що лікувались ІКС, отримували пре-

Таблиця 3. Антибактеріальне лікування не госпітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями органів дихання відповідно до прийому ІКС.

Антибіотик	Група без ІКС (n=99)		Група з ІКС (n=44)		p
	абс	%	абс	%	
Захищені амінопеніциліни	1	1,0,0	0	0	0,349
Цефалоспорини	4	4,0	4	9,1	
Фторхінолони	4	4,0	6	13,6	
Амікацин	2	2,0	0	0	
Бета-лактам+ макролід	16	16,1	6	13,6	
Бета-лактам+фторхінолон	62	62,6	24	54,5	
Анисинегнійний цефалоспорин+ фторхінолон+амікацин	10	10,1	4	9,1	

Таблиця 4. Ранні наслідки негоспітальної пневмонії у пацієнтів з хронічними захворюваннями органів дихання.

Антибіотик	Група без ІКС (n=99)		Група з ІКС (n=44)		p
	абс	%	абс	%	
Одужання	59	59,6	27	61,4	0,920
Покращення	35	35,4	14	31,8	
Переведення у торакальне відділення	4	4,0	2	4,5	
Смерть	1	1,0	1	2,3	

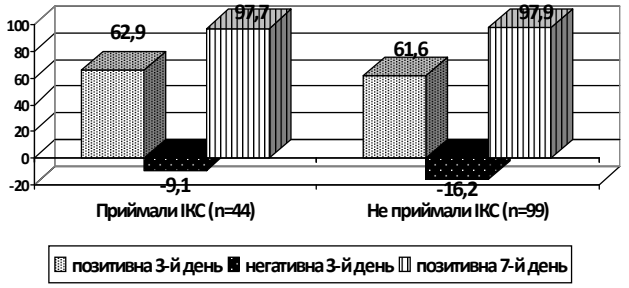


Рис. 1. Динаміка стану пацієнтів, що приймали та не приймали ІКС протягом лікування у стаціонарі, %. Примітка: ІКС - інгаляційні кортикостероїди, p=0,547.

парати, які рекомендовані для лікування НП: захищені амінопеніциліни, цефалоспорини, фторхінолони, макроліди (табл. 3).

Первинно призначені антибіотики були ефективними у 53 (53,5%) осіб, що не отримували ІКС та у 20 (45,5%) осіб, що лікувались ІКС (p=0,372).

Ретельний аналіз лікування показав, що тільки у половини пацієнтів обох груп монотерапія та комбінації антибактеріальних препаратів відповідали важкості стану та враховували ризики наявності резистентних збудників, небажаних лікарських взаємодій, побічних ефектів.

Пацієнти з важким або дуже важким ХОЗЛ мають зазвичай структурні зміни дихальних шляхів, що призводить до колонізації синегнійною паличкою. Тому для лікування таких пацієнтів у разі НП доцільно використовувати антисинегнійні цефалоспорини в поєднанні з фторхінолонами та амікацином, що спостерігається у кожного десятого пацієнта [Boixeda et al., 2014].

З іншого боку макроліди та фторхінолони збільшують ризик серцево-судинних подій, аритмій [Rao et al., 2014]. Цей факт необхідно враховувати у хворих із супутньою серцево-судинною патологією, яка була наявна у більшості обстежених. Спостереження за перебігом НП протягом лікування у відділенні не виявило вірогідних відмінностей у групах (рис. 1).

Позитивна динаміка спостерігалась майже у двох третин пацієнтів на 3 день і практично у всіх пацієнтів на 7 день від початку лікування. Хоча негативна динаміка НП на 3 день лікування частіше спостерігалась у тих, хто не отримував ІКС, достовірної різниці не встановлено (p=0,547). Статистично значимої різниці у тривалості госпіталізаціїї виявлено не було.

Оцінка ранніх наслідків НП на момент виписки зі стаціонару також не виявила достовірної різниці у групах (табл. 4). Більшість пацієнтів одужали.

Ускладнення НП, такі як абсцес, пневмоторакс, осумкований ексудативний плеврит, емпієма плеври, що потребували переведення до хірургічного відділення виникли у незначної кількості пацієнтів обох груп. Показники ранньої смертності від НП були низькими.

Аналіз віддалених наслідків НП також не виявив достовірної різниці у показниках смертності протягом 30 місяців спостереження: серед тих, хто приймав ІКС, померло 9 осіб (20,5%), серед тих, хто не отримував ІКС - 22 (22,2%), p=0,813. Подібні дані отримані у метааналізі 13 досліджень [Singh et al., 2009; Loke et al, 2013].

Враховуючи те, що основною причиною смерті в обох групах були серцево-судинні розлади (16 (16,2%) без ІКС та 4 (9,1%) при прийомі ІКС, p=0,33), саме декомпенсацію серцево-судинних захворювань можна вважати провідним фактором ризику негативного наслідку у віддаленому періоді після перенесеної НП, що відповідає даним багатьох дослідників [Singanayagam et al, 2012, Kolditz, et al 2013].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тривале застосування ІКС для базисної терапії ХОЗЛ та БА не впливає на клінічну картину, динаміку перебігу, відповідність та ефективність антибактеріального лікування НП у хворих з хронічними захворюваннями органів дихання.

2. Базисна терапія ІКС у хворих БА та ХОЗЛ не модифікує ранні та відділенні наслідки НП.

Проведення рандомізованих досліджень із залученням більшої кількості хворих, що тривало приймають різні ІКС, дозволить виявити препарати, які впливають на виникнення НП та модифікують її перебіг, що сприятиме підвищенню безпечності лікування хронічних захворювань органів дихання.

Список літератури:

Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".- МОЗ України.- Київ, 2007.- 20с.

Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death /G.A.Rao, J.R.Mann, A.Shoaibi [et al.] //Ann. Fam. Med.- 2014.- Vol.12.- P.121-127.

Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data /D.D.Sin, D.Tashkin, X.Zhang [et al.] //Lancet.- 2009.- Vol.374.- P.712-719.

Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis /Y.K.Loke, C.S.Kwok, J.M.Wong [et al.] //Int. J. Clin. Pract.- 2013.- Vol.67.- P.477-487.

Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia /A.Singanayagam, J.D.Chalmers, A.R.Akram [et al.] // Eur Respir J.- 2011.- Vol.38.- P.36-41.

Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia / P.Ernst, A.V.Gonzalez, P. Brassard [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2007.- Vol.176.- P.162-166.

Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic-obstructive pulmonary disease. A systemic review and meta-analysis /M.B. Drummond, E.C. Dasenbrook, M.W.Pitz [et al.] //JAMA.- 2008.- Vol.300.- P.2407-2416.

Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with chronic obstructive pulmonary disease and hospitalized with pneumonia /R.Malo de Molina, E.M.Mortensen, M.I.Restrepo [et al.] //Eur. Respir. J.- 2010.- Vol.36.- P.751-757.

Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? / A.Singanayagam, A.Singanayagam, D.H.J.Elder [et al.] //Eur. Respir. J.- 2012.- Vol.39.- P.187-196.

Kolditz, M. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers /M.Kolditz, S.Ewig, G.Hoffken //Eur. Respir. J.- 2013.- Vol.41.- P.974-984.

Pneumonia as comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differences between acute exacerbation of COPD and pneumonia in patients with COPD /R.Boixeda, S.Bacca, L.Elias [et al.] //Arch. Bronconeumol.- 2014.- Vol.50.- P.514-520.

Pneumonia risk in COPD patient receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study result / C.Crim, P.M.A.Caverley, J.A.Anderson [et al.] //Eur. Respir. J.- 2009.- Vol.34.- P.641-647.

Pre-hospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of multicenter cohort study /E.Festic, V.Bansal, O.Gajic [et al.] //Mayo. Clin. Proc.- 2014.- Vol.89.- P.154-162.

Rees P.J. Inhaled corticosteroids do not reduce mortality but increase pneumonia in COPD /P.J.Rees //Evid. Based. Med.- 2009.- Vol.14.- P.74.

Singh S. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic-obstructive pulmonary disease. A meta-analysis / S.Singh, A.V.Amin, Y.K.Loke //Arch Intern Med.- 2009.- Vol.169.- P.219-229.

Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia... or do they? /M.Woodhead //Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2007.- Vol.176.- P.111-112.

Демчук А.В.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Резюме. *С целью выявления особенностей клинического течения, оценки соответствия и эффективности антибактериального лечения, кратковременных и отдаленных последствий негоспитальной пневмонии (НП) у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, принимающих ингаляционные кортикостероиды (ИКС), проведено проспективное сравнительное исследование 143 пациентов (мужчин - 78 (54,5%), средний возраст - 64,0±14,5 года). ИКС среди них принимали 44 человека, не лечились ИКС - 99 человека. Клинические признаки, тяжесть и динамика течения НП в обеих группах пациентов статистически значимо не отличалась. Почти все пациенты получали антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения НП в условиях стационара. Первично назначенные антибиотики были эффективны у половины пациентов обеих групп. Базисная терапия ИКС хронических заболеваний органов дыхания не влияет ранние и отдаленные последствия НП.*

Ключевые слова: *негоспитальная пневмония, ингаляционные кортикостероиды, хронические заболевания органов дыхания.*

Demchuk A.V.

INFLUENCE OF LONG INHALED CORTICOSTEROIDS USE ON COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COURSE IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

Summary. *With purpose of finding clinical features, estimation of accordance and effectiveness of antibacterial therapy, early and late outcome of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic respiratory diseases used inhaled corticosteroids (ICS), a prospective comparative study of 143 patients (male - 78 (54,5%), average age - 64,0±14,5) was conducted. ICS were taken by 44 patients, 99 patients did not use ICS. Clinical presentation, severity and dynamics of CAP were not statistically differed in both groups. Almost all patients received antimicrobial medicines recommended for CAP therapy in hospital. Initially prescribed antibiotics were effective half of the patients in both groups. Basic treatment with ICS for chronic respiratory diseases did not influence on the early and late outcome of CAP.*

Key words: *community-acquired pneumonia, inhaled corticosteroids, chronic respiratory diseases.*

Рецензент - д.мед.н., професор Константинович Т.В.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2015 р.

Демчук Анна Василівна - к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 050 445-48-75; avdemchuk@yahoo.com

© Комшук Т.С.
УДК: 611.81:616-053.36/.37-073

Комшук Т.С.
Кафедра анатомії людини імені М.Г.Туркевича ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (Театральна пл., 2, м.Чернівці, 58001, Україна)

МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БІЧНИХ ШЛУНОЧКІВ В ОСІБ РІЗНОГО ВІКУ

Резюме. *Проаналізовано 80 магнітно-резонансних томограм людей різного віку, юнацького, I та II періодів зрілого віку. При порівнянні показників бічних шлуночків виявлено: в юнаків порівняно з протилежною статтю переважали: довжина передніх і задніх рогів, тіла шлуночків та передньо-задній розмір бічних шлуночків з обох боків, ширина тіла бічного шлуночка зліва, у дівчат - ширина передніх і задніх рогів та довжина нижніх рогів бічних шлуночків з обох боків. У зрілому віці в чоловіків збільшуються наступні параметри: довжина передніх і нижніх рогів, тіла та передньо-заднього розміру обох бічних шлуночків, ширина тіла лівого бічного шлуночка, довжина заднього рога правого бічного шлуночка. У жінок збільшуються: довжина і ширина передніх і задніх рогів, тіла та передньо-заднього розміру з обох боків бічних шлуночків. Представлена нами прижиттєва морфометрична характеристика бічних шлуночків головного мозку людини у періоди юнацького і зрілого віку та виявлені на її основі критерії вікової реорганізації головного мозку можуть виступати еквівалентом анатомічної норми.*
Ключові слова: *МРТ, юнацький вік, зрілий вік, бічні шлуночки, чоловіки, жінки.*

Вступ

Враховуючи органоспецифічні особливості головного мозку та пов'язану з ними складність візуалізації лікворної системи, високий рівень природженої і набутої патології центральної нервової системи, стає зрозумілим актуальність і пріоритетність дослідження структурно-функціональної організації циркумвентрикулярної системи в онтогенезі людини [Гайворонский, Байбаков, 2008].

У літературі висвітлюються розрізнені дані про формування бічних шлуночків головного мозку в онтогенезі людини [Гайворонский, Байбаков, 2008], [Трушель, Пивченко, 2008], структурно-функціональну організацію судинного сплетення шлуночків головного мозку, механізми регуляції лікворо-кровообігу, [Зубарева, 2002; Шемяков, Саркисян, 2006]. Ю.Г.Шевчук зі співавторами у 2013 році довели, що розміри окремих структур головного мозку та його шлуночків мають суттєві індивідуально-типологічні відмінності у представників різних соматотипів та краніотипів. Як у юнаків, так і в дівчат виявлена асиметрія анатомічних структур правої і лівої півкуль із тенденцією до збільшення їх розмірів у правій півкулі [Шевчук, Сарафинюк, 2013].

Останнім часом досить широко обговорюється новий неінвазивний метод візуалізації лікворних просторів людини (магнітно-резонансна томографія), який дозволяє отримувати висококонтрастні зображення лікворних просторів щодо речовини мозку [Трофимова, Ананьева, 2005]. Однак, анатомічні особливості центральної нервової системи, зокрема шлуночків головного мозку в різні вікові періоди життя людини, в умовах норми вивчено недостатньо [Гунас та ін., 2010].

Метою нашого дослідження було вивчення морфометричних особливостей бічних шлуночків в осіб обох статей залежно від віку.

Матеріали та методи

Обстеження проводили у відділенні променевої діагностики КЗ "Рівненської обласної клінічної лікарні" на комп'ютерному томографі General Electric Healthcare "SignaMRI 1.5T" та у кабінеті магнітно-резонансної томографії КЗ "Луцької міської клінічної лікарні" на комп'ютерному томографі "Signa Profile Ce Medical Sistem - 1,5 Тл" у стандартних анатомічних площинах (сагітальній, фронтальній і аксіальній). Вимірювання проводили у людей без візуальних ознак органічних уражень головного мозку і черепа.

Проаналізовано 80 магнітно-резонансних томограм: 11 томограм юнацького віку, а саме: шість юнаків (17-21 рік) та п'ять дівчат (16-20 років). Шість чоловіків (22-35 років) і 12 жінок (21-35 років) I періоду зрілого віку та 25 чоловіків (36-60 років) і 26 жінок II періоду (36-55 років) зрілого віку. При порівнянні парних показників (бічних шлуночків) вираховували коефіцієнт асиметрії (Касм), який дорівнює різниці між показниками правого і лівого бічних шлуночків поділеної на суму показників правого і лівого шлуночків (у %).

Отримані результати обробляли методами дескрипційної статистики з використанням t-критерію подібності-відмінності Стьюдента.

Результати. Обговорення

Вивчено морфометричні параметри бічних шлуночків головного мозку у представників обох статей різного віку. Дані морфометрії представлені в табл. 1.

При порівнянні довжини переднього рога бічного шлуночка між статями спостерігалося наступне: довжина переднього правого і лівого рогів бічних шлуночків у чоловіків перевищує на 11,3% та 18,5% (відповідно) довжину переднього рога у жінок ($p<0,05$).

В юнаків довжина переднього рога бічного шлуночка справа становила 26,5±1,3 мм, а зліва 26,0±1,5 мм ($К_{асм}$=1,0), у дівчат - 23,5±0,9 мм, 21,2±2,0 мм ($К_{асм}$=5,2) відповідно. При аналізі отриманого показника прослідковується тенденція до збільшення довжини переднього рога бічного шлуночка справа як в юнаків, так і у дівчат. Встановлені гендерні відмінності параметра довжини

переднього рога бічного шлуночка, а саме: довжина переднього правого і лівого рогів бічних шлуночків у чоловіків перевищує на 11,3% та 18,5% (відповідно) довжину переднього рога у жінок ($p<0,05$).

Ширина переднього рога бічного шлуночка в юнаків становила справа 5,9±0,6 мм, зліва - 5,3±0,5 мм, у дівчат - справа 6,0±0,5 мм, зліва - 6,3±0,5 мм. Міжпівкульна асиметрія даного показника спостерігалася в юнаків зі збільшенням ширини переднього рога справа на 10,2% ($K_{асм}$=5,4), а у дівчат - зліва на 4,5% ($K_{асм}$=-2,4). Гендерні відмінності ширини переднього рога бічного шлуночка наступні: ширина переднього лівого рога бічного шлуночка в жінок перевищує на 15,9% ширину відповідного рога в чоловіків ($p<0,05$).

Довжина тіла бічного шлуночка в юнаків становила справа 46,0±3,0 мм, зліва - 44,9±3,0 мм, у дівчат - справа 37,2±3,0 мм, зліва - 38,3±3,3 мм. Спостерігалася міжпівкульна асиметрія даного показника зі збільшенням його в юнаків справа ($K_{асм}$=1,5), а в дівчат - зліва ($K_{асм}$=-1,5). При оцінюванні гендерних відмінностей довжина тіла бічного шлуночка як справа, так і зліва була більшою в юнаків на 11,3% та 18,5% (відповідно) ніж у дівчат ($p<0,05$).

При аналізі ширини тіла бічного шлуночка виявлено наступне: в юнаків справа 10,5±1,0 мм, а зліва - 12,0±1,9 мм, що на 12,5% більше, а у дівчат справа 10,5±0,7 мм, а зліва - 9,8±0,8 мм, що на 6,6% менше. При порівнянні ширини тіла бічного шлуночка між статями спостерігалося вірогідне збільшення показника в юнаків зліва на 22,5%.

Довжина заднього рога бічного шлуночка в юнаків була: справа - 37,3±4,6 мм, а зліва - 36,0±3,8 мм, у дівчат справа - 36,6±3,3 мм, зліва - 34,8±3,5 мм. Міжпівкульна асиметрія даного показника спостерігалася у обох статей із збільшенням справа на 3,5% в юнаків ($K_{асм}$=1,9) та 4,9% у дівчат ($K_{асм}$=2,5). При порівнянні довжини заднього рога бічного шлуночка між статями спостерігалося збільшення показника в юнаків справа на 3,5% та зліва - на 3,3%.

Ширина заднього рога бічного шлуночка, становила справа в юнаків 8,4±1,1 мм, а зліва - 7,6±0,1 мм, у дівчат справа 9,0±0,9 мм, зліва - 9,2±0,6 мм. Міжпівкульна асиметрія даного показника спостерігалася справа в юнаків на 9,5% ($K_{асм}$=5,0). У дівчат (порівняно з юнаками) встановлено збільшення цього параметра справа на 6,7%, зліва - на 17,4%.

При аналізі довжини нижнього рога бічного шлуночка в юнаків виявлено наступне: справа - 38,0±3,8 мм, зліва - 37,1±2,9 мм, у дівчат справа - 36,6±3,3 мм, зліва - 34,8±3,5 мм. Міжпівкульна асиметрія траплялася в обох статей справа на 2,4% в юнаків ($K_{асм}$=1,2) та 6,2% у дівчат ($K_{асм}$=1,0). При порівнянні показника між статями виявлено збільшення його в юнаків як справа, так і зліва на 3,7% та 6,2% відповідно.

Передньо-задній розмір бічного шлуночка становив у юнаків: справа 89,7±8,8 мм, зліва - 86,6±6,7 мм, у дівчат справа - 86,2±4,1 мм, зліва - 84,9±3,7 мм. Даний показник був більшим справа як у юнаків, так і в дівчат на 3,5% ($K_{асм}$=1,8) та 1,5% ($K_{асм}$=0,8) відповідно. При вивченні гендерних особливостей показник був більшим у юнаків як справа, так і зліва на 3,9% та 2,0%

Таблиця 1. Морфометричні показники головного мозку в осіб юнацького віку (M±m) (n=11).

№ п/п	Морфометричний показник (мм)		Справа	Зліва
1	Довжина переднього рога бічного шлуночка	Ч	26,5±1,3	26,0±1,5
		Ж	23,5±0,9*	21,2±2,0
2	Ширина переднього рога бічного шлуночка	Ч	5,9±0,6	5,3±0,4
		Ж	6,0±0,5	6,3±0,5*
3	Довжина тіла бічного шлуночка	Ч	46,0±3,0	44,9±3,0
		Ж	37,2±3,0*	38,3±3,3*
4	Ширина тіла бічного шлуночка	Ч	10,6±0,1	11,1±0,6
		Ж	10,6±0,7	9,8±0,8
5	Довжина заднього рога бічного шлуночка	Ч	37,3±1,6	35,9±3,8
		Ж	36,6±3,3	34,8±3,5
6	Ширина заднього рога бічного шлуночка	Ч	8,4±1,1	7,6±0,1
		Ж	9,0±0,9	9,2±0,6*
7	Довжина нижнього рога бічного шлуночка	Ч	38,0±3,8	37,1±2,9
		Ж	38,6±1,4	39,4±1,7
8	Передньо-задній розмір бічного шлуночка	Ч	89,7±8,8	86,6±6,7
		Ж	86,2±4,1	84,9±3,7

Примітки: *- вірогідна різниця між чоловіками і жінками, **- вірогідна різниця між відповідними показниками справа і зліва; Ч - чоловіки, Ж - жінки.

Таблиця 2. Морфометричні показники головного мозку у чоловіків та жінок у І періоді зрілого віку (M±m) (n=18).

№ п/п	Морфометричний показник (мм)		Справа	Зліва
1	Довжина переднього рога бічного шлуночка	Ч	25,7±1,8	25,4±2,0
		Ж	25,8±2,3	26,2±2,5
2	Ширина переднього рога бічного шлуночка	Ч	6,8±0,5	6,4±0,7
		Ж	7,1±1,1	7,5±0,8
3	Довжина тіла бічного шлуночка	Ч	43,7±4,9	41,8±4,7
		Ж	38,6±4,4*	36,9±2,0*
4	Ширина тіла бічного шлуночка	Ч	10,5±1,0	11,9±1,9
		Ж	10,5±0,8	10,8±1,7
5	Довжина заднього рога бічного шлуночка	Ч	33,6±2,2	32,4±2,6
		Ж	27,7±5,4*	28,6±3,8*
6	Ширина заднього рога бічного шлуночка	Ч	9,5±0,8	8,7±1,0
		Ж	7,9±1,4*	9,1±1,1**
7	Довжина нижнього рога бічного шлуночка	Ч	42,0±3,0	37,7±3,8
		Ж	38,9±5,8**	40,0±4,4
8	Передньо-задній розмір бічного шлуночка	Ч	85,1±3,2	81,7±4,3
		Ж	76,9±7,1	80,3±5,9

Примітки: *- вірогідна різниця між чоловіками і жінками, **- вірогідна різниця між відповідними показниками справа і зліва; Ч - чоловіки, Ж - жінки.

Таблиця 3. Морфометричні показники головного мозку у чоловіків та жінок у II періоді зрілого віку (M±m) (n = 51).

№ п/п	Морфометричний показник (мм)		Справа	Зліва
1	Довжина переднього рога бічного шлуночка	Ч	26,9±2,2	27,0±1,8
		Ж	28,6±0,7*	29,2±0,6
2	Ширина переднього рога бічного шлуночка	Ч	7,6±0,5	7,6±0,6
		Ж	8,1±0,7*	8,4±0,7* **
3	Довжина тіла бічного шлуночка	Ч	47,6±3,3	46,8±2,7
		Ж	44,7±3,0*	44,2±3,6*
4	Ширина тіла бічного шлуночка	Ч	10,5±0,9	12,6±1,1**
		Ж	11,1±0,9*	14,8±1,0* **
5	Довжина заднього рога бічного шлуночка	Ч	35,8±4,5	32,6±3,1**
		Ж	31,0±2,6*	31,5±2,4
6	Ширина заднього рога бічного шлуночка	Ч	9,3±0,5	8,9±0,6
		Ж	9,4±0,6	9,8±0,7*
7	Довжина нижнього рога бічного шлуночка	Ч	46,7±1,2	45,6±2,2**
		Ж	45,5±4,4	44,2±4,4
8	Передньо-задній розмір бічного шлуночка	Ч	89,9±2,1	87,5±1,8**
		Ж	89,5±5,3	91,1±4,6*

Примітки: *- вірогідна різниця між чоловіками і жінками, **- вірогідна різниця між відповідними показниками справа і зліва; Ч - чоловіки, Ж - жінки.

відповідно.

Математичний аналіз між величинами структур шлуночкової системи в осіб жіночої статі характеризує гормональний вплив на становлення цієї системи в осіб юнацького віку. Ми можемо висловити припущення, що органи які входять до складу циркумвентрикулярної системи (субкомісуральний орган, субфорнікальний орган, серединне підвищення та ін.) певним чином забезпечують характер анатомічних зв'язків цих компонентів. Незаперечно одне, - їх функціональна єдність у збереженні гомеостазу.

У дівчат вірогідно збільшувалися наступні показники: ширина переднього рога бічного шлуночка справа та ширина заднього рога бічного шлуночка зліва.

У юнаків порівняно з протилежною статтю переважали наступні показники: довжина передніх і задніх рогів, тіла шлуночків та передньо-задній розмір бічних шлуночків з обох боків, ширина тіла бічного шлуночка зліва. У дівчат переважали: ширина передніх і задніх рогів та довжина нижніх рогів бічних шлуночків із обох боків.

Проведено вивчення параметрів бічних шлуночків у осіб обох статей I періоду зрілого віку (табл. 2).

Аналіз табл. 2 свідчить про наявність статевого дизморфізму лікворної системи головного мозку та певної міжпівкульної асиметрії.

При порівнянні довжина переднього рога бічного шлуночка була дещо більшою справого ніж з лівого боку в чоловіків на 1,2% та у жінок на 2,3%. Гендерних відмінностей не виявлено. Ширина переднього рога бічного шлуночка теж була дещо більшою справа в чоловіків на 5,9%, а у представників протилежної статі, навпаки, збільшення спостерігалося зліва на 5,3%.

Довжина тіла бічного шлуночка була вірогідно меншою в жінок порівняно з чоловіками та спостерігається міжпівкульна асиметрія зі збільшенням показника справа в чоловіків на 4,3% ($К_{асм}$=2,2) та в жінок на 4,4% ($К_{асм}$=2,3). Ширина тіла бічного шлуночка дещо більша зліва: у чоловіків на 11,8%, у жінок - на 3,7%. Статевих відмінностей у цьому показнику не виявлено.

Довжина заднього рога бічного шлуночка становила: у чоловіків I періоду зрілого віку справа - 33,6±2,2, а зліва - 32,4±2,6 мм ($К_{асм}$=1,8), у жінок справа - 27,7±5,4 мм, а зліва - 28,6±3,8 ($К_{асм}$=-1,6). Довжина заднього рога бічного шлуночка справа була достовірно меншою в жінок, ніж у чоловіків. У жінок спостерігалася вірогідна асиметрія зі збільшенням довжини заднього рога зліва порівняно з правим, у жінок, а в чоловіків - навпаки.

Довжина нижнього рога бічного шлуночка збільшена справа на 10,0% у чоловіків ($К_{асм}$ = 5,4), та зліва на 2,8% у жінок ($К_{асм}$ = -1,4). Вірогідну різницю встановлено для цього показника, отриманого з правої сторони, між чоловіками та жінками.

Передньо-задній розмір бічного шлуночка становив у чоловіків I періоду зрілого віку справа - 85,1±3,2, зліва - 81,7±4,3 мм ($К_{асм}$=2,0), у жінок справа - 76,9±7,1 мм, зліва - 80,3±5,9 мм ($К_{асм}$=-2,2). Міжпівкульна асиметрія виявлена зі збільшенням показника справа у чоловіків та зліва у жінок. Виявлені відмінності при аналізі морфометричних показників обох статей зрілого віку II періоду представлені в таблиці 3.

При вивченні показників із табл. 3 виявлено певну статеву мінливість лікворної системи головного мозку та певну міжпівкульну асиметрію.

При порівнянні довжини переднього рога бічного шлуночка вона була дещо більшою зліва у чоловіків на 0,7% та на 2,1% у жінок. Спостерігалося вірогідне збільшення довжини переднього рога зліва у жінок, порівняно з чоловіками. Ширина переднього рога бічного шлуночка вірогідно більша у жінок порівняно з чоловіками. Також в осіб жіночої статі спостерігалося вірогідне збільшення ширини переднього рога зліва порівняно з правим. Довжина тіла бічного шлуночка вірогідно менша в жінок порівняно з чоловіками та виявлена міжпівкульна асиметрія із збільшенням показника справа в осіб обох статей: у чоловіків - на 6,1% ($К_{асм}$ = 0,9) і у жінок - на 5,6% ($К_{асм}$ = 0,6). Ширина тіла бічного шлуночка вірогідно більша в жінок як справа, так і зліва, і відмічалася вірогідна асиметрія даного показника зі збільшенням зліва як у чоловіків ($К_{асм}$ = -9,1), так і в жінок ($К_{асм}$ = -14,3).

Довжина заднього рога бічного шлуночка з обох боків вірогідно менша в жінок, ніж у чоловіків. В осіб чоловічої статі спостерігалася вірогідна асиметрія зі збільшенням довжини заднього рога зліва порівняно з правим ($К_{асм}$ = 4,7), а в жінок - навпаки ($К_{асм}$ = -0,8).

Ширина заднього рога бічного шлуночка зліва достовірно більша в жінок порівняно з чоловіками ($K_{асм}$=-2,1), а в чоловіків - навпаки ($K_{асм}$= 2,2).

Довжина нижнього рога бічного шлуночка збільшена справа на 2,1% у чоловіків ($K_{асм}$=1,2), та на 2,2% у жінок ($K_{асм}$=1,5). Вірогідна різниця відмічалася між показником у чоловіків.

Передньо-задній розмір бічного шлуночка становив у чоловіків справа - 89,9±2,1 мм, зліва - 87,5±1,8 мм ($K_{асм}$=1,4), у жінок справа - 89,5±5,3 мм, зліва - 91,1±4,6 мм ($K_{асм}$=-0,9). Міжпівкульна асиметрія виявлена із збільшенням показника справа у чоловіків та зліва у жінок.

Аналіз власних даних свідчить, що приблизно половина морфометричних параметрів бічних шлуночків головного мозку за період зрілого віку (з 21-22 до 55-60 років) змінюється. Проаналізуємо основні з них. В обстежених нами чоловіків зі збільшенням віку проходить збільшення наступних параметрів: довжини переднього рога правого і лівого бічних шлуночків, довжини тіла правого і лівого бічних шлуночків, ширини тіла лівого бічного шлуночка, довжини заднього рога правого бічного шлуночка, довжини нижніх рогів обох бічних шлуночків, передньо-заднього розміру обох бічних шлуночків.

У жінок також відзначено збільшення з віком наступних структур шлуночкової системи: довжини переднього рога правого і лівого бічних шлуночків, ширини переднього рога бічного шлуночка справа і зліва, довжини тіла бічного шлуночка, ширини тіла з обох боків, довжини заднього рога правого і лівого бічних шлуночків, ширини заднього рога бічного шлуночка справа, передньо-заднього розміру правого і лівого бічних шлуночків.

У цілому можна дійти висновку про вікові тенденції збільшення основних розмірів бічних шлуночків. Особливо слід відзначити збільшення розмірів структур шлуночкової системи мозку: довжини передніх рогів бічних шлуночків і в чоловіків, і в жінок, довжини центральної частини бічних шлуночків у чоловіків, ширини центральної частини лівого бічного шлуночка в чоловіків і жінок, довжини заднього рога бічних шлуночків у чоловіків і жінок, передньо-заднього розміру бічних шлуночків у чоловіків і жінок.

При вивченні морфометричних показників довжини переднього рога бічного шлуночка між статями відмічалося збільшення у II періоді зрілого віку даного показника у жінок як справа, так і зліва. При порівнянні вікових змін у ширині переднього рога бічного шлуночка виявлено збільшення показників з віком, як справа, так і зліва у обох статей.

Довжина тіла бічного шлуночка поступово збільшувалася з віком в обох статей, а ширина тіла бічного шлуночка була більшою зліва незалежно від статі.

Довжина заднього рога бічного шлуночка збільшувалася з віком у чоловіків справа, а у жінок з обох боків. Міжпівкульна асиметрія із збільшенням ширини заднього рога бічного шлуночка спостерігалася справа у чоловіків та зліва у жінок обох вікових груп.

При порівнянні довжини нижнього рога бічного шлуночка між статями виявлено збільшення його у чоловіків порівняно з жінками у II періоді зрілого віку. Міжпівкульна асиметрія передньо-заднього розміру виявлена із збільшенням показника справа у чоловіків та зліва у жінок.

Вивчення вікової анатомічної мінливості передбачає встановлення діапазону індивідуальних коливань, меж анатомічної норми відповідно віку та уточнює періоди найбільших морфологічних зрушень, тобто основні етапи формування органа після народження. Вікова анатомічна мінливість досліджується по вертикалі для порівняння анатомічних ознак різних вікових періодів розвитку людини або по горизонталі для виявлення анатомічних індивидуальних відмінностей одного періоду розвитку.

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, є підстави вважати, що представлена нами прижиттєва морфометрична характеристика бічних шлуночків головного мозку людини в періоди юнацького і зрілого віку та виявлені на її основі критерії вікової реорганізації головного мозку можуть становити інтерес для фахівців в галузі вікової анатомії, нейрофізіології і нейрохірургії, а для фахівців з МРТ-діагностики виступати еквівалентом анатомічної норми.

У подальшому планується досліджувати морфометричні параметри бічних шлуночків головного мозку залежно від соматотипу.

Список літератури

Гайворонский И.В. Использование магнитно-резонансной томографии в нейроанатомических исследованиях (краткий обзор литературы) /И.В.Гайворонский, С.Е.Байбаков // Морфол. аспекты фундаментальных и прикладных исследований: сб. научн. тр.- Воронеж, ИПК "Кириллица", 2008.- С.84-89.

Зубарева Е.А. Ультразвуковое исследование венозной системы мозга у детей раннего возраста /Е.А.Зубарева: Сб. тез. междун. конф. по ультразв. диагностике, приуроч. к 10-летию каф. ультразвук. д-ки Росс. мед. акад. последип. образ. МЗ РФ //Ультразвук. и функцион. диагностика.- 2002.- №2.- С.246.

Кореляції комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка та основних ядер кінцевого мозку з антропометричними і соматотипологічними параметрами тіла здорових міських юнаків та дівчат поділля /І.В.Гунас, О.О.Гавриленко, В.О.Ольховський [та ін.] //Наук. вісник Ужгород. ун-ту : Серія: Медицина/ гол. ред. А.С-.Головацький.- Ужгород: Вид-во УжНУ "Говерла".- 2010.- Вип.38.- С.23-26.

Трофимова Т.Н. Нейрорадиология / Т.Н.Трофимова, Н.И.Ананьева, Ю.В-.Назинкина.- СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005.- 288с.

Трушель Н.А. Вариабельность строения сосудов Виллизиева круга человека /Н.А. Трушель, П.Г. Пивченко: матер. Междунар. науч.-практ. конф. ["Акт. вопросы морфологии"] /под

ред. д. мед. н., проф. Е.С.Околокулака.- Гродно: ГрГМУ, 2008.- С.118-119.

Шевчук Ю.Г. Кореляції комп'ютерно-томографічних параметрів ліквороутримуючих структур головного мозку з конституціональними показниками здорових юнаків і дівчат брахіцефалів /Ю.Г.Шевчук, Л.А.Сарафинюк //Укр. мед. альманах.- 2013.- Т.16, №5.- С.68-73.

Шемяков С.Е. Возрастная динамика морфометрических показателей головного мозга человека /С.Е.Шемяков, К.Д.Саркисян //Матер. докл. VIII конгр. Междун. ассоциация морфологов (г. Орел, 15 сент. 2006 г.) //Морфология.- 2006.- Т.129, №4.- С.143.

Комшук Т.С.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. *Проанализированы 80 магнитно-резонансных томограмм людей разного возраста: юношеского, I и II периодов зрелого возраста. При сравнении показателей боковых желудочков выявлено: у юношей (по сравнению с противоположным полом) преобладали: длина передних и задних рогов, тела желудочков и передне-задний размер боковых желудочков с обеих сторон, ширина тела бокового желудочка слева, у девушек - ширина передних и задних рогов и длина нижних рогов боковых желудочков с обеих сторон. В зрелом возрасте у мужчин увеличиваются следующие параметры: длина передних и нижних рогов, тела и передне-заднего размера обеих боковых желудочков, ширина тела левого бокового желудочка, длина заднего рога правого бокового желудочка. У женщин увеличиваются: длина и ширина передних и задних рогов, тела и передне-заднего размера с обеих сторон боковых желудочков. Представленная нами прижизненная морфометрическая характеристика боковых желудочков головного мозга человека в периоды юношеского и зрелого возраста и обнаруженные на ее основе критерии возрастной реорганизации головного мозга могут выступать эквивалентом анатомической нормы.*

Ключевые слова: *МРТ, юношеский возраст, зрелый возраст, боковые желудочки, мужчины, женщины.*

Komshuk T.S.

FEATURES MORPHOMETRIC OF LATERAL VENTRICLE IN PERSONS OF ALL AGES

Summary. *Analyzed 80 magnetic resonance tomograms of all ages, youth, I and II periods adulthood. When comparing the performance of the lateral ventricles revealed: in boys compared with the opposite sex prevailed length front and rear horns, body and ventricular anteroposterior size of the lateral ventricles on both sides, the width of the body of the lateral ventricle to the left; in girls - width front and rear horns and length lower horns of the lateral ventricles of both sides. In adulthood in men increases following parameters: length front and lower horns, body and anteroposterior size of both lateral ventricles, the width of the left lateral ventricle body length posterior horn of the right lateral ventricle. In women, increased the length and width of the front and rear horns, body and anteroposterior size on both sides of the lateral ventricles. The presented lifetime morphometric characteristics of the lateral ventricles of the human brain in times of youth and adulthood and identified on the basis of age criteria of brain reorganization may make an anatomical equivalent standards.*

Key words: *MRI, adolescence, mature age, lateral ventricles, men, women.*

Рецензент: д.мед.н., професор Хмара Т.В.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Комшук Тетяна Сергіївна - к.біол.н., докторант ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"; tetyana_komshuk@list.ru

© Шевчук Ю.Г.

УДК: 100.42:621.90.02.001.5:612.627:612.621:575.191:613.954

Шевчук Ю.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ШИРИНА БІЧНИХ ЯМОК ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Резюме. *В статті представлені результати дослідження ширини бічних ямок півкуль головного мозку у практично здорових юнаків і дівчат різних соматотипів. Доведено, що в більшості випадків досліджувані розміри не мають відмінності у осіб аналогічної статі з різним типом тілобудови. Встановлено, що лише ширина бічної ямки зліва має тенденцію до більших значень у юнаків екто-мезоморфів порівняно із юнаками ектоморфами.*

Ключові слова: *бічна ямка, півкуля головного мозку, юнаки, дівчата, соматотипи.*

Вступ

Попри свої відносно невеликі розміри, ділянка бічної ямки великих півкуль головного мозку містить в собі ряд надзвичайно важливих для фундаментальних дисциплін, а також неврологічної та нейрохірургічної практики утворень. Так, цистерна бічної ямки великого мозку є другим за розміром утворенням цистернальної системи субарахноїдального простору та виконує захисну, розподільно-колатеральну, розмежувальну та опорно-статичну функції [Гринберг, 2010].

В глибині латеральної борозни розташовується острівкова доля, яка інтегрує сенсорні і вегетативні імпульси від внутрішніх органів, задіяна в певних мовних функціях та обробці больового, температурного і, можливо, смакового сприйняття. Середня мозкова артерія входить в глибину латеральної борозни великого мозку і кровостачає частину лобної, скроневої і тім'яної долей

[Котов, 2011].

До найбільш поширеної патології ділянки бічної ямки належать вроджені порушення розвитку, новоутворення та структурні перебудови лікворної системи. При здійсненні доступу в даній ділянці існує можливість травмування судин, розташованих в ліквороносних каналах або в цистерні бічної ямки, що призводить до вазоспазму, або оклюзії середньої мозкової артерії [Гусев и др., 2010].

В той же час, роботи з морфометричного дослідження даної ділянки з урахуванням віку, статі, форми черепа,особливостей тілобудови в доступній літературі практично відсутні [Ткаченко, 2004; Савельев, 2005].

Мета роботи - встановити особливості ширини бічних ямок великих півкуль головного мозку у здорових юнаків і дівчат різних соматотипів.

Матеріали та методи

82 практично здоровим юнакам і 86 дівчатам, у третьому поколінні мешканцям Подільського регіону України, було проведено комп'ютерну томографію голови, поперекового відділу хребта та грудної клітки у межах планових профілактичних оглядів згідно добровільної письмової згоди досліджуваних або їх батьків (ефективна доза опромінення не перевищувала 1 мЗв/рік).

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 06.03.2014) встановлено, що проведені дослідження відповідають біоетичним і морально-правовим вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України згідно наказу МОЗ від 01.11.2000.

Комп'ютерну томографію голови проведено за допомогою спірального комп'ютерного томографа "SeleCT SP" фірми "Elscint"(Ізраїль) (10 зрізів, напруга та сила струму 120kV/2-25mA - ефективна доза опромінення 0,3 мЗв).

Поперечний розмір бічної ямки визначався паралельно фронтальній площині як відстань від найбільше віддаленого від кісток склепіння черепа краю однойменної ямки [Хейнс, 2008].

Антропометричне обстеження здорових юнаків і дівчат було проведено за схемою В.В. Бунака [1941]. Для оцінки соматотипу використовували математичну схему J. Carter і B. Heath [2003]. Для визначення компонентного складу маси тіла застосовували формули J. Matiegka [1921].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснено за допомогою пакету "STATISTICA 6.1", який належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (ліцензійний № BXXR901E246022FA), з використанням параметричних

Таблиця 1. Комп'ютерно-томографічні параметри борозен півкуль головного мозку у юнаків різних соматотипів (M±)

Показник	Мезо-	Екто-	Ек-ме	Ен-ме	Сбал	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{2-5}	p_{2-6}	p_{3-4}	p_{3-5}	p_{3-6}	p_{4-5}	p_{4-6}	p_{5-6}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ширина бічної ямки справа (мм)	2,67± 2,38	2,44± 0,69	2,37± 0,96	2,81 ± 1,03	2,28± 0,60	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ширина бічної ямки зліва (мм)	2,75± 2,36	2,09± 0,71	3,33± 0,96	2,66± 0,77	2,7± 1,20	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	=0,063	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: Мезо- - мезоморфи; Екто- - ектоморфи; Ек-ме- - екто-мезоморфи; Ен-ме- - ендо-мезоморфи; СП - середній проміжний тип тілобудови; p_{2-3} - достовірність відмінностей між юнаками мезоморфами і юнаками ектоморфами; p_{2-4} - достовірність відмінностей між юнаками мезоморфами і юнаками екто-мезоморфами; p_{2-5} - достовірність відмінностей між юнаками мезоморфами і юнаками ендо-мезоморфами; p_{2-6} - достовірність відмінностей між юнаками мезоморфами і юнаками із середнім проміжним типом тілобудови; p_{3-4} - достовірність відмінностей між юнаками ектоморфами і юнаками екто-мезоморфами; p_{3-5} - достовірність відмінностей між юнаками ектоморфами і юнаками ендо-мезоморфами; p_{3-6} - достовірність відмінностей між юнаками ектоморфами і юнаками із середнім проміжним типом тілобудови; p_{4-5} - достовірність відмінностей між юнаками екто-мезоморфами і юнаками ендо-мезоморфами; p_{4-6} - достовірність відмінностей між юнаками екто-мезоморфами і юнаками із середнім проміжним типом тілобудови; p_{5-6} - достовірність відмінностей між юнаками ендо-мезоморфами і юнаками із середнім проміжним типом тілобудови.

Таблиця 2. Комп'ютерно-томографічні параметри борозен півкуль головного мозку у дівчат різних соматотипів (M±)

Показник	Мезо-	Ен-ме	СП	Ендо	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{2-5}	p_{3-4}	p_{3-5}	p_{4-5}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ширина бічної ямки справа (мм)	3,04±0,94	2,52±0,59	2,56±0,65	2,61±0,72	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ширина бічної ямки зліва (мм)	3,05±0,77	2,58±0,85	2,83±0,60	2,51±0,84	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: Ендо- - ендоморфи; p_{2-3} - достовірність відмінностей між дівчатами мезоморфами і дівчатами ендо-мезоморфами; p_{2-4} - достовірність відмінностей між дівчатами мезоморфами і дівчатами із середнім проміжним типом тілобудови; p_{2-5} - достовірність відмінностей дівчатами мезоморфами і дівчатами ендоморфами; p_{3-4} - достовірність відмінностей між дівчатами ендо-мезоморфами і дівчатами із середнім проміжним типом тілобудови; p_{3-5} - достовірність відмінностей між дівчатами ендо-мезоморфами і дівчатами ендоморфами; p_{4-5} - достовірність відмінностей між дівчатами із середнім проміжним типом тілобудови і дівчатами ендоморфами.

та непараметричних методів оцінки.

Результати. Обговорення

Результати дослідження ширини бічних ямок великих півкуль головного мозку у здорових юнаків і дівчат різних соматотипів представлені в таблицях 1 і 2.

В попередніх дослідженнях при розподілі на соматотипи встановлено, що більшість поперечних розмірів парних структур головного мозку достовірно збільшуються в напрямку доліхоморф → мезоморф → брахіморф [Shevchuk, 2015].

У нашому дослідженні встановлено, що лише ширина бічної ямки зліва має тенденцію (p=0,063) до більших значень у юнаків екто-мезоморфів порівняно із юнаками ектоморфами. Така невелика кількість відмінностей узгоджується з даними С.В. Савельєва [2005], який визначив, що ділянка сільвієвої борозни є найменш варіабельною структурою головного мозку людини.

Проте, за попередніми нашими дослідженнями встановлено, що при розподілі здорових міських юнаків або дівчат у залежності від форми черепа серед практично здорових юнаків різних краніотипів, у більшості випадків, встановлені статистично значущі, або тенденції до менших значень комп'ютерно-томографічних параметрів бічних ямок півкуль головного мозку у мезоцефалів, ніж у представників інших краніотипів [Шевчук, 2014].

К.Д. Ткаченко [2004] встановив крайні варіанти будови і форми цистерни бічної ямки великого мозку: довга і вузька з магістральним типом розгалуження середньої мозкової артерії - у доліхоцефалів і коротка і широка з розсипним типом розгалуження одноіменної артерії - у брахіцефалів.

Таким чином, особлива індивідуалізація оперативних втручань вимагає деталізацію всього спектру індивідуальної розмірної мінливості бічної ямки головного мозку і її структур у більшій мірі з урахуванням типології черепа, та у меншій - з типом тілобудови.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Лише ширина бічної ямки зліва має тенденцію до більших значень у юнаків екто-мезоморфів порівняно із юнаками ектоморфами

2. Переважна більшість параметрів бічних ямок великих півкуль головного мозку достовірно не відрізняються у дівчат або юнаків різних соматотипів.

Вивчення відмінностей інших ліквороутримуючих структур у осіб з різною тілобудовою дозволить підтвердити або спростувати модифікуючий вплив соматотипу на їх розмірні характеристики, що дасть необхідні додаткові відомості про їх макроструктуру та судинно-ліквор ні взаємовідношення.

Список літератури

Бунак В.В. Антропометрия: практический курс / В.В. Бунак. - М.: Учпедгиз, 1941. - 368 с.

Гринберг М.С. Нейрохирургия / М.С. Гринберг. - М.: МЕД-пресс-информ, 2010. - 1008 с.

Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 т. Т. 1. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.

Котов С.В. Основы клинической неврологии / С. В. Котов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 724 с.

Савельев С.В. Атлас мозга человека. Изменчивость мозга человека / С.В. Савельев - М.: ВЕДИ, 2005. - 400 с.

Ткаченко К.Д. Індивідуальна анатомічна мінливість цистерни бічної ямки великого мозку та її взаємовідношення з магістральними мозковими судинами: автореф.дис. ...канд. мед. / К.Д. Ткаченко. - Харків, 2004 - 21 с.

Хейнс Д. Нейроанатомия: атлас структур, срезов и систем / Пер. с англ. под ред. М.Ю. Бобылевой. - М.: Логосфера, 2008. - 344 с.

Шевчук Ю.Г. Параметри ліквороутримуючих структур головного мозку юнаків і дівчат у нормі та при синдромі повторних пароксизмальних станів (комп'ютерно-томографічне дослідження: автореф. дис. ...докт. мед. / Ю.Г. Шевчук. - Вінниця, 2014. - 43 с.

Carter J. The Heath-Carter antropometric somatotype. Instruction manual. / J. Carter; [revised by J.E.L.Carter]. - Department of Exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. CA. U.S.A., March 2003. - 26 p.

Matiegka J. The testing of physical effeciecy / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Antropol. - 1921. - Vol. 2, № 3. - P. 25-38.

Shevchuk Yu.G. Особливості комп'ютерно-томографічних параметрів передніх рогів бічних шлуночків головного мозку у здорових юнаків і дівчат різних соматотипів = Features of computed tomography parameters of anterior horn of the lateral ventricle of brain in healthy boys and girls with various somatotypes / Yu.G. Shevchuk // Journal of Education, Health and Sport. - 2015. - Vol. 5, № 11. - P. 356-362. ISSN 2391-8306. Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.

Шевчук Ю.Г.

ШИРИНА БОКОВЫХ ЯМОК БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Резюме. *В статье представлены результаты исследования ширины боковых ямок полушарий головного мозга у практически здоровых юношей и девушек разных соматотипов. Доказано, что в большинстве случаев исследуемые размеры не имеют различия у лиц аналогичной пола с различным типом телосложения. Установлено, что только ширина боковой ямки слева имеет тенденцию к большим значениям у юношей экто-мезоморфов по сравнению с юношами эктоморфами.*

Ключевые слова: *боковая ямка, полушарие головного мозга, юноши, девушки, соматотип.*

Shevchuk Yu.H.

WIDTH LATERAL FOSSA OF THE CEREBRAL HEMISPHERES IN PRACTICALLY HEALTHY YOUNG MEN AND WOMEN OF VARIOUS SOMATOTYPES

Summary. *The article presents the results of research lateral width of the fossa cerebral hemispheres in practically healthy young*

men and women of different somatotypes. It is proved that in most cases studied dimensions do not have differences in patients with similar sex and with different types of constitution. Established that only the width of the left lateral holes has a tendency to larger values in ecto-mesomorph young men compared to young men ectomorphs.
Key words: *lateral fossa, brain hemisphere, boys, girls, somatotypes.*

Рецензент - д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Шевчук Юрій Григорович - д.мед.н., старший науковий співробітник кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 172-54-10

© Усенко О.Ю., Петрушенко В.В., Татарін А.Є., Гребенюк Д.І.
УДК: 616.14-007.64

Усенко О.Ю.[1], Петрушенко В.В.[2], Татарін А.Є.[3], Гребенюк Д.І.[2]
[1]Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова НАМН України (вул. Героїв Севастополя, 30, м.Київ, 03680, Україна); [2]Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна); [3]Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 46, м.Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ ТА ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ НА СУДИННУ СТІНКУ ВАРИКОЗНО ЗМІНЕНИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Резюме. *У статті наведено результати патоморфологічного дослідження стінки вен 168 пацієнтів із варикозною хворобою вен нижніх кінцівок. У даному контингенті 148 пацієнтам було виконано радіочастотну абляцію вен, 20 - ендовенозну лазерну коагуляцію. Було продемонстровано кращі результати лікування хворих з використанням радіочастотної абляції. Позитивний ефект радіочастотної абляції досягали за рахунок більш щадного впливу на стінку вени та оточуючі тканини.*
Ключові слова: *варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, патоморфологія, ендовенозна лазерна коагуляція, радіочастотна абляція.*

Вступ

На сьогоднішній день одним з найбільш розповсюджених та радикальних методів лікування варикозно розширених вен нижніх кінцівок вважається флебектомія, проте травматизм, тривалий період реабілітації та незадовільний косметичний дефект обумовлюють пошук більш щадних методик. Не дивлячись на появу великої кількості нових способів лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (ВХВНК), єдиний патогенетично обумовлений підхід до вирішення даної проблеми відсутній, що призводить до появи протиріч між різними авторами щодо оптимального застосування нових методів [Jacquet, 2015]. Одними з найбільш ефективніших способів лікування ВХВНК, що дозволяють максимально скорегувати порушення флебогемодинаміки на сучасному етапі розвитку флеботології, є ендовазальна лазерна коагуляція (ЕВЛК) та радіочастотна абляція (РЧА). Проте їх вплив на венозну стінку залишається недостатньо з'ясованим [Joh et al., 2014; Tezuka et al., 2015].

Мета дослідження - вивчити та провести порівняльну характеристику патоморфологічних змін венозних стінок у хворих на ВХВНК після впливу ЕВЛК та РЧА для оптимізації подальшої лікувальної тактики ведення даних хворих.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі кафедри хірургії № 1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова та судинного відділення ВОКЛ ім. М.І.Пирогова. За період з жовтня 2013 року по квітень 2015 року було проліковано 168 пацієнтів із ВХВНК з явищами хронічної венозної недостатності класів С2, С3, С4 (за класифікацією СЕАР). Із них у 148 виконано РЧА, а у 20 - ЕВЛК. Групи були однорідні за віком та статтю.

Для виготовлення препаратів з метою подальшого морфологічного дослідження використовували стандартні протоколи ущільнення та зневоднення. Для оцінки морфологічних змін судин хворих на ВХВНК макропрепарати фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Мікропрепарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, резорцин-фуксином за Вейгертом [Сапожников, Дорошевич, 2000; Автандилов, 2007].

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3". При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Г.Г.Автандилова [2007].

Результати. Обговорення

Патогістологічний аналіз варикозно розширених вен нижніх кінцівок встановив, що зміни, які виникали в

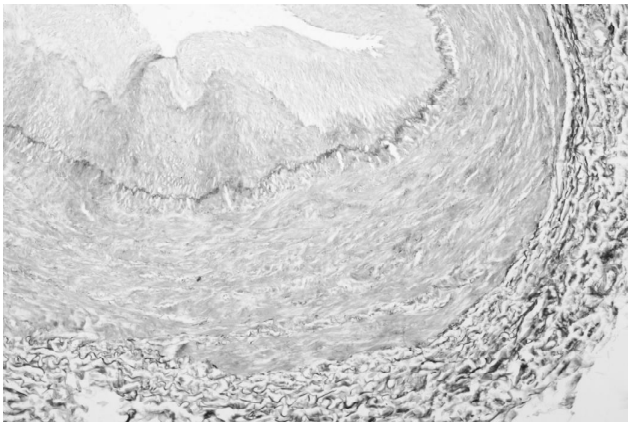


Рис. 1. Подушкоподібне розростання інтими, гіпертрофія циркулярних м'язових волокон середнього та повздовжніх волокон зовнішнього шару, осередковий гіпереластоліз внутрішньої еластичної мембрани та еластичних волокон адвентиції. Резорцин-фуксин за Вейгертом. х200.



Рис. 2. Атрофія всіх шарів венозної стінки з помірним склерозом та відшаруванням внутрішньої та середньої оболонок. Стінка вени хворого Л. після РЧА. Ван-Гізон. х100.



Рис. 3. Формування пустот зі скупченням плазменних білків у субендотеліальних відділах судинної стінки. Стінка вени хворого Р. після ЕВЛК. Гематоксилін-еозин. х100.

судинних стінках після впливу ЕВЛК та РЧА різнилися між собою та мали певні особливості.

При гістологічному аналізі препаратів, отриманих після проведення ЕВЛК та РЧА, в обох досліджуваних групах виявлено нерівномірне кровонаповнення вен, агрегація еритроцитів з їх пристінковою адгезією, пошкодження ендотеліоцитів у вигляді набряку та некрозу останніх зі злущенням їх у просвіт судин.

В обох групах спостереження поряд з характерними для ВХВНК подушкодібними розростаннями інтими, де розташовувалися гіпертрофовані повздовжні м'язові волокна, які межували з середнім шаром, відмічали гіпертрофію циркулярних м'язових волокон середнього та повздовжніх волокон зовнішнього шару (рис. 1). Поряд із цим у даній групі спостерігали гіперплазію еластичних волокон інтими, проте внутрішня еластична мембрана не завжди виявлялася на всій ділянці зрізу.

Після ЕВЛК при фарбуванні за Вейгертом в еластичних волокнах спостерігали значно виражений еластоліз. При цьому у внутрішній оболонці сплетіння цих волокон визначали лише в окремих ділянках, на інших - мав місце їх розпад. У поодиноких випадках формувалась структура, схожа на внутрішню еластичну мембрану. У середній та зовнішній оболонках визначали виражений розпад еластичних волокон на фрагменти. Всі зазначені зміни свідчили про виражений склероз, помірну гіпертрофію, еластоліз, в окремих ділянках - атрофію переважно внутрішньої оболонки.

У ряді випадків спостерігали менш виражені склеротичні змін, що проявлялись поєднанням помірно виражених явищ склерозу та гіпертрофії всіх оболонок і венозної стінки в цілому та наявністю еластолізу і вогнищ атрофії. В інтимі ендотелій виявлявся не скрізь. Поєднання гіпертрофії гладком'язового шару та склерозу було виражено в різній мірі у різних ділянках. Внутрішнє сплетіння еластичних волокон в окремих ділянках було розволокнено, іноді формувало подобу еластичної мембрани. Середня оболонка була значно розщеплена за рахунок колагенових волокон, містила також пучки гіпертрофованих міоцитів, які іноді змінювали свій напрямок. Еластичні волокна були частково фрагментовані.

Через інтенсивне розростання щільної сполучної тканини медіа була розшарована, при цьому міоцити зберігали свою орієнтацію та формували шари. В адвентиції відмічали потовщення, склерозування, наявність пучків гладких міоцитів різної товщини та численних vasa vasorum. Еластичні волокна у ній були різко потовщені, деякі зруйновані (помірний еластоліз). Значно рідше спостерігався другий тип змін стінки вен, при якому характерним було поєднання явищ атрофії, помірного склерозу, еластолізу та, в меншій мірі, гіпертрофії, що призводило до істотного витончення всіх оболонок (рис. 2). При цьому ендотелій виявлявся не скрізь, субендотеліальний шар був тонким. Сплетіння еластичних волокон визначали не на всьому протязі, вони характеризувались помірно вираженими явищами еластоліза. М'язовий шар був виражений помірно, у ряді випадків сильно склерозований. У середній оболонці зустрічалися пучки гладких міоцитів різної тов-

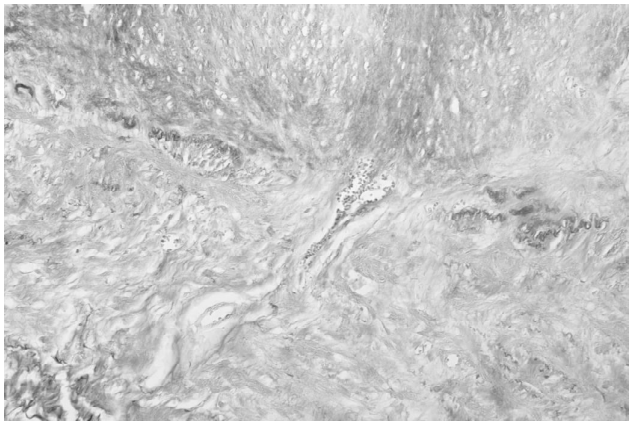


Рис. 4. Повний еластоліз еластичних волокон в потовщеній інтимі та медії у хворого на ВХВНК після ЕВЛК. Резорцин-фуксин за Вейгертом. х200.

щини з вакуолізацією та поєднанням гіпертрофії та атрофії. У ряді випадків досить чітко відмічалися явища склерозу. Еластичні волокна мали нерівномірну товщину, іноді були фрагментовані, розташовувалися нерівномірно, в окремих ділянках відсутні. Адвентиція на великому протязі була стоншена, іноді значно стоншена. Наявні у ній м'язові пучки були різної товщини та розділялися вираженими прошарками щільної сполучної тканини.

Еластичні волокна переважно були товсті, але зустрічалися і тонкі волокна, з явищами еластолізу. При цьому явища атрофії у більшості випадків були невираженими. На тлі вогнищевої десквамації ендотелію внутрішньої оболонки мале місце потовщення субендотеліального шару та його склерозування. У шарі м'язових волокон відмічався виражений склероз з частковою загибеллю міоцитів. Медіа була різко потовщена та складалася із товстих пучків гладких міоцитів, розділених широкими прошарками товстих колагенових волокон. Адвентиція містила велику кількість колагенових волокон, які в частині випадків замуровували атрофічні пучки гладких міоцитів.

Колагенові волокна в потовщеній інтимі були тонкими, розташованими рихло, їх було значно менше у порівнянні зі середньою оболонкою, де вони більш товстими й формували міцний еластично-м'язовий каркас.

Еластичні волокна були представлені у вигляді густої звивистої огрубілої сітки, зовнішня оболонка різко потовщена, м'язові клітини в ній гіпертрофовані, пучки колагенових волокон набряклі.

В іншій групі спостереження в подушкоподібних потовщеннях інтими відмічали скупчення плазменних білків та формування пустот (рис. 3). На фоні фіброеластозу інтими відзначали збільшення кількості колагенових волокон як у внутрішньому, так і у середньому шарі.

У хворих з тривалим анамнезом хвороби (поряд з дифузним потовщенням інтими за рахунок огрубіння еластичних елементів) спостерігали розпушену та зруйновану внутрішню еластичну мембрану на більшій її ділянці. У потовщеній інтимі поряд з накопиченням плазменних білків відмічали явища гіалінозу. Колагенові волокна, що розрослися, у потовщеній інтимі оточували шар поздовжньо розташованих гладком'язових клітин, місцями з їх атрофією. Подібне розростання колагенових волокон з атрофією м'язових циркулярних пучків спостерігали і в середній оболонці.

Місцями еластичні волокна в інтимі та середній оболонці вени були повністю зруйновані, зустрічалися обривки та глибки еластину (рис. 4). В судинах, що живлять венозну стінку (vasa venarum), стінка також потовщувалася за рахунок фіброзу з подальшим звуженням їх просвіту. У середній та зовнішній оболонках спостерігали велику кількість капілярів з дистрофічно зміненими ентодотеліоцитами. У зовнішньому шарі еластичні волокна були оточені грубими пучками колагенових волокон.

Отже, розпад еластичних елементів венозної стінки у більшої частини хворих на ВХВНК поєднувався з гіпертрофією, дистрофією гладком'язових клітин та явищами флебосклерозу.

Явища флебосклерозу були нерівномірними в різних судинах, кількість колагенових волокон визначалася у більшій мірі у внутрішньому повздовжньому та циркулярному м'язових шарах середньої оболонки та переважала у хворих, котрим була виконана ендовенозна лазерна коагуляція.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поряд із глибиною коагуляційного некрозу необхідно враховувати ступінь склеротичних змін варикозно розширених вен, так як у хворих зі склерозованими стінками та значним ступенем фіброзу глибина проникнення некрозу була меншою, ніж на початкових етапах.

2. За нашими даними, більш оптимальним методом на ранніх етапах лікування ВХВНК є радіочастотна абляція.

Результати патоморфологічних досліджень можуть надати можливість у перспективі розробляти методики з урахуванням індивідуальних особливостей післяопераційного перебігу хворих на ВХВНК, які здатні значно покращити якість життя пацієнтів.

Список літератури

Tezuka M. Endovenous laser treatment for varicose veins /M.Tezuka, Y.Kanaoka, T.Ohki //Nihon Geka Gakkai Zasshi.- 2015.- №116.- P.155-160.

Consensus for the Treatment of Varicose Vein with Radiofrequency Ablation /J.H.Joh, W.S.Kim, I.M.Jung [et al.] //Vasc. Specialist Int.- 2014.- №30.- P.105-112.

Jacquet R. Treatment of lower limb varicose veins in 2015: The present and the future /R.Jacquet //Ann. Dermatol. Venereol.- 2015.- №142.- P.483-492.

Сапожников А.Г. Гистологичсекая и микроскопичекая техника: Руководство /А.Г.Сапожников, А.Е.Доросевич.- Смоленск: САУ, 2000.- 476с.

Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Руководство (издание третье дополненное) /Г.Г.Автандилов.- М.: Росс. мед. академия ПО.- 2007.- 480с.

Усенко А.Ю., Петрушенко В.В., Татарин А.Е., Гребенюк Д.И.

ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ И ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ НА СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ ВАРИКОЗНО ИЗМЕНЁННЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. *В статье приведены результаты патоморфологического исследования стенки вен 168 пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей. В данном контингенте 148 пациентам была выполнена радиочастотная абляция вен, 20 - эндовенозная лазерная коагуляция. Были продемонстрированы лучшие результаты лечения больных с использованием радиочастотной абляции. Положительный эффект радиочастотной абляции достигали за счёт более щадящего воздействия на стенку вены и окружающие ткани.*

Ключевые слова: *варикозная болезнь вен нижних конечностей, патоморфология, эндовенозная лазерная коагуляция, радиочастотная абляция.*

Usenko O.Yu., Petrushenko V.V., Tatarin A.E., Hrebeniuk D.I.

EFFECT OF RADIOFREQUENCY ABLATION AND ENDOVENOUS LASER COAGULATION ON THE VASCULAR WALL OF VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITIES

Summary. *The results of the pathomorphological study of veins wall of 168 patients with varicose veins of the lower extremities are presented in this article. In this cohort 148 patients were performed radiofrequency ablation of veins, 20 - endoveous laser coagulation. It has been demonstrated better treatment using radiofrequency ablation. The positive effect of radiofrequency ablation was achieved through a more gentle effect on the wall of the vein and on the surrounding tissue.*

Key words: *varicose veins of the lower extremities, pathomorphology, endovenous laser coagulation, radiofrequency ablation.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Годлевський А.І.

Стаття надійшла до редакції 24.06.2015 р.

Усенко Олександр Юрійович - д.мед.н., проф., директор ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалікова" НАМН України; +38 044 454-20-50; o.usenko@shalimov.org

Петрушенко Вікторія Вікторівна - д.мед.н., проф., проректор з наукової роботи ВНМУ ім.М.І.Пирогова;+38 0432 35-32-16; science@vsmu.vinnica.ua

Татарін Александр Єфимович - лікар-хірург відділення хірургії судин ВОКЛ ім.М.І.Пирогова; +38 093 682-73-84; tatarin_alex@mail.ru

Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри хірургії №1 з курсом "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 067 595-44-83; Doctor.Svo@gmail.com

© Ярмак О.А.
УДК: 616.366-003.7-089:616.367-003.7-07
Ярмак О.А.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДІВ НАПРУЖЕНОГО ТА ДОЗОВАНОГО ЛІФТ-АСИСТОВАНОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМУ

Резюме. *В дослідженні проведено порівняння результатів лапароскопічного лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу з використанням методів стандартного напруженого карбоксиперитонеуму (10-12 мм. рт. ст.) та дозованого ліфт-асистованого карбоксиперитонеуму (4-6 мм. рт. ст.). Вказані методики достовірно не відрізнялися за частотою конверсій, інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалістю перебування у стаціонарі. Використання запропонованого методу подовжувало тривалість лапароскопічної холецистектомії в середньому на 14 хв, проте, достовірно зменшувало ступінь больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді.*
Ключові слова: *напружений карбоксиперитонеум, лапароліфтинг, ускладнення, конверсія, больовий синдром.*

Вступ

Насьогодні, спостерігається розширення спектру оперативних втручань від звичайної лапароскопічної холецистектомії до втручань на шлунку і кишечнику, позапечінкових жовчних шляхах, органах заочеревинного простору. Зі збільшенням об'єму оперативних втручань збільшилась і тривалість втручань в умовах пневмоперитонеуму. Розширились покази до оперативних втручань у хворих похилого і старечого віку із серйозними супутніми захворюваннями серцево-судинної і легеневої систем, для яких додаткова "агресія" у вигляді пневмоперитонеуму стає клінічно значимою [Ничитайло и др., 2013 а,б; Грубник и др., 2013; Ren et al., 2014]. У зв'язку з цим, зрозумілим є інтерес до безгазової лапароскопії, при якій ендохірургічний простір у черевній порожнині створюється за допомогою спеціальних пристосувань - ендоліфтів.

Відомі конструкції громіздкі, з високою вірогідністю травми черевної стінки пацієнта, не забезпечують адекватну експозицію і візуалізацію операційного простору, обмежують екстракорпоральні рухи лапароскопічних інструментів, потребують демонтажу при необхідності інтраопераційних рентгенологічних досліджень. Прилади для збільшення об'єму оперативного простору - ретрактори - обмежують свободу рухів і кут атаки інструмента, защемлюють м'які тканини при розкритті-закритті, не фізіологічно розтягують м'язи черевної стінки з пошкодженням парієтальної очеревини, без демонтажу не переміщуються по квадрантам черевної порожнини [Четверіков та ін., 2010; Ren et al., 2014].

Метою даного дослідження було порівняння результатів лапароскопічних оперативних втручань з використанням методів напруженого та дозованого ліфт-асистованого карбоксиперитонеуму.

Матеріали та методи

В основу дослідження покладено аналіз результатів лікування 97 хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену холедохолітіазом, які проходили лікування на клінічних базах кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. До I групи (n=52) увійшли пацієнти, у яких для створення робочого простору під час лапароскопічних втручань застосовано стандартний напружений карбоксиперитонеум

(НКП) з рівнем внутрішньочеревного тиску 10-12 мм. рт. ст. II групу (n=45) склали пацієнти, яким для створення робочого простору під час лапароскопічних оперативних втручань застосовано розроблений спосіб дозованого ліфт-асистованого карбоксиперитонеуму (ДЛКП) з рівнем внутрішньочеревного тиску 4-6 мм. рт. ст. та використанням запропонованого атравматичного пристрою для лапароліфтингу. Серед оперативних втручань виконувались лапароскопічна холецистектомія, як другий етап малоінвазивної корекції холецистохоледохолітіазу після попередніх ЕПСТ, ЕБПД та одноетапне малоінвазивне хірургічне лікування, що передбачало лапароскопічну холецистектомію з одночасною ревізією жовчних протоків та їх зовнішнім дренуванням.

З метою оцінки результатів оперативного лікування визначали частоту конверсій, кількість інтраопераційних та післяопераційних ускладнень. Крім того, враховували середню тривалість перебування у стаціонарі та середню тривалість лапароскопічних оперативних втручань. Для оцінки перебігу післяопераційного періоду враховували динаміку клініко-лабораторних показників (температурної реакції, лейкоцитозу, показників загального та прямого білірубіну, АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП). Місцеві ускладнення, пов'язані з механічним підняттям черевної стінки, оцінювали шляхом візуального огляду області тракції лапароскопом з бічною оптикою під час оперативного втручання та перед виведенням троакарів. В ранньому післяопераційному періоді (через 24 та 48 годин) оцінювали показники больового синдрому шляхом вивчення інтенсивності болю за трьома оціночними шкалами: вербальна рейтингова шкала (ВРШ, verbal rating scale, VRS), цифрова рейтингова шкала (ЦРШ, numeric rating scale, NRS), візуально-аналогова шкала (ВАШ, visual analog scale, VAS).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc®, USA). Застосовували параметричні та непараметричні критерії (Стьюдента, Манна-Уітні, Уілкоксона). Для порівняння відносних показників використовували аналіз таблиць спряженості з застосуванням критерію χ^2. Відмінності вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати. Обговорення

В основній групі перехід на відкрите оперативне втручання був необхідним у 6 випадках (11,8%). У групі порівняння конверсія була здійснена у 5 (8,77%). Найчастішою причиною переходу до традиційного втручання в обох групах були виражені рубцево-запальні зміни в області шийки жовчного міхура та гепатодуоденальної зв'язки. При проведенні порівняльного аналізу частоти конверсій було констатовано відсутність достовірних відмінностей між двома групами пацієнтів (X^2кр.=3,84, X^2отр.=0,26). Загальна кількість інтраопераційних ускладнень в основній групі склала 5 (11,54%). Серед них мали місце 1 кровотеча з міхурової артерії та у 2 випадках з зони троакарного доступу, котрі було зупинено інтраопераційно.

У двох пацієнтів ускладнення були пов'язані з накладанням карбоксиперитонеуму (підшкірна емфізема та пневмоментум) і не потребували додаткових маніпуляцій. В групі порівняння загальна кількість інтраопераційних ускладнень склала 6 (11,54%). Серед них - кровотеча з міхурової артерії у 2 пацієнтів, надрив тканини печінки з незначною кровотечею у 1 хворої, кровотеча з зони троакарного доступу - у 2 пацієнтів, підшкірна емфізема - у 1 пацієнта. При порівнянні між групами, різниця у кількості інтраопераційних ускладнень статичної достовірності не несла (X^2кр.=3,84, X2отр.=0,004). Розроблений спосіб створення робочого простору не створював додаткових труднощів під час лапароскопічних втручань та не підвищував ризику інтраопераційних ускладнень.

У післяопераційному періоді у хворих основної групи зафіксовано 6 (10,53%) ускладнень. Серед них - підтікання жовчі у 3 випадках, яке припинилось на фоні консервативної терапії, міграція дренажу ЗЖП - в 1 випадку, яка потребувала релапароскопії, післяопераційна транзиторна гіперамілаземія - спостерігалась у 1 хворого, нагноєння параумбілікальної рани - в 1 випадку. Після виконання втручань з використанням стандартного НКП зафіксовано 8 (15,38%) ускладнень. Серед них - підтікання жовчі по дренажу з черевної порожнини зустрічалось у 2 пацієнтів і зупинилось на фоні консервативних міроприємств, рідинне утворення підпечінкового простору - в 1 випадку, ліквідоване пункцією під УЗД - контролем, гнійно-запальні процеси з боку параумбілікальної рани виникли у 2 пацієнтів, транзиторну гіперамілаземію зафіксовано у 3 пацієнтів, консервативне лікування було ефективним. За результатами проведеного порівняльного аналізу виявлено, що за частотою ускладнень післяопераційний період у хворих двох груп не відрізнявся (X^2кр.=3,84, X^2отр.=0,08).

Середня тривалість перебування у стаціонарі у порівнюваних групах хворих як в цілому, так і за видом оперативного втручання достовірно не відрізнялась (основна група - 8,1±0,24, група порівняння - 7,96±0,26, p=0,40). При порівнянні часу оперативних втручань виявлено, що середня тривалість процедур з використанням запропонованого способу створення робочого простору була вищою. Середній час втручання в досліджуваних групах склав 79,27±4,91 хв - при використанні методу НКП і 87,87±4,62 хв при використанні методу ДЛКП, проте, відмінність не несла статистичної достовірності (p=0,17).

При порівнянні тривалості оперативних втручань в підгрупах, розподілених за видом втручання, виявлено вищі показники для методу ДЛКП в підгрупі, в котрій виконувалась холецистектомія з ревізією жовчних проток - 7,2±0,29, однак без статистичної достовірності (p=0,18). У підгрупі хворих, котрим лапароскопічні втручання виконували в об'ємі холецистектомії, використання методу ДЛКП подовжувало оперативне втручання майже на 14 хв, статистично достовірно ($p<0,001$). Даний показник ми пов'язуємо з необхідністю опанування методикою використання ліфтингової системи на перших етапах її застосування.

При порівняльному аналізі динаміки клініко-лабораторних показників до оперативного втручання та на 1, 3, 5 добу після втручання статистично достовірних відмінностей по жодному показнику не виявлено. За даними спостереження серед усіх 45 пацієнтів групи ДЛКП не зафіксовано розривів парієтальної очеревини, кровотеч, гематом в зоні прилягання балону-ретрактору. Відсутність місцевих ускладнень ліфтингової методики обумовлена більшою площею контакту ретракторів з парієтальною очеревиною і атравматичним характером ендоліфта, що забезпечує некритичний тиск на 1 см^2 м'яких тканин. Таким чином, завдяки конструктивним особливостям запропонованої ліфтингової системи і розробленому способу створення робочого простору, ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з використанням пристрою - мінімальний.

Порівняльний аналіз показників больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді виявив вищі середні показники в групі НКП за трьома шкалами, проте, статистично достовірною різниця була на 24 годину після втручання за даними ВРШ (p=0,04) та на 24, 48 години за даними ЦРШ (p=0,02).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Доведено співставність результатів хірургічного лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу при використанні методу стандартного напруженого карбоксиперитонеуму та запропонованого методу. Використання методу ДЛКП забезпечує достовірно нижчі по-

казники больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді в порівнянні з методом НКП.

2. Отримані результати свідчать про відповідність розробленого методу створення робочого простору принципам мінімальної інвазивності та його атравматичність по відношенню до тканин передньої черевної стінки, що є одним з важливих критеріїв при характеристиці систем для виконання лапароліфтингу.

Дані, отримані в процесі дослідження, дають підставу рекомендувати у подальшому розроблені спосіб створення робочого простору та пристрій для лапароліфтингу до клінічного застосування.

Список літератури

Видеоэндоскопическая диагностика и минимально инвазивная хирургия холелитиаза: монография / [Ничитайло М.Е., Грубник В.В., Лурин И.А. и др.].- К.: Медицина, 2013а.- 295с.

Ничитайло М.Е. Мини-инвазивная хирургия доброкачественной обструкции дистального отдела общего желчного протока /М.Е.Ничитайло, П.В.Огородник, А.Г.Дейниченко // Укр. журнал хірургії.- 2013б.- №3 (22).- С.45-50.

Тактика лечения больных с бессимптомным холедохолитиазом / В.В.Грубник, А.И.Ткаченко, В.В.Ильяшенко [та ін.] //Укр. журнал хірургії.- 2013.- № 3 (22).- С.74-80.

Четверіков С.Г. Травматичність лапароскопічного доступу в хірургії жовчнокам'яної хвороби /С.Г.Четверіков, М.Р.Баязитов, О.О.Олійник // Шпитальна хірургія.- 2010.- №3.- С.51-52.

Abdominal wall-lifting versus CO2 pneumoperitoneum in laparoscopy: a review and meta-analysis /H.Ren, Y.Tong, X.B.Ding [et al.] //Intern. J. of Clinical and Experim. Med.- 2014.- №7.- P.1558-1568.

Ярмак О.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ НАПРЯЖЕННОГО И ДОЗИРОВАННОГО ЛИФТ-АССИСТИРОВАННОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА

Резюме. *В исследовании сравнили результаты лапароскопического лечения больных желчнокаменной болезнью с использованием методов стандартного напряженного карбоксиперитонеума (10-12 мм. рт. ст.) и дозированного лифт-ассистированного карбоксиперитонеума (4-6 мм. рт. рт.). Указанные методики достоверно не отличались по частоте конверсий, интра- и послеоперационных осложнений, длительности пребывания в стационаре. Использование предложенного метода удлиняло продолжительность лапароскопической холецистэктомии в среднем на 14 минут, однако, достоверно уменьшало степень болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде.*

Ключевые слова: *напряженный карбоксиперитонеум, лапаролифтинг осложнения, конверсия, болевой синдром.*

Yarmak O.A.

THE RESULTS OF LAPAROSCOPIC SURGERIES USING THE METHODS OF TENSED AND DOSED LIFT-ASSISTED CARPOXYPERITONEUM

Summary. *The study compared the results of laparoscopic treatment of patients with cholelithiasis using the methods of standard tensed carboxyperitoneum (10-12 mm Hg) and dosed lift-assisted carboxyperitoneum (4-6 mm Hg). These methods did not differ significantly in terms of conversion frequency, intra- and postoperative complications, length of hospital stay. The usage of the proposed method prolongs the duration of laparoscopic cholecystectomy on average 14 minutes, however, significantly reduces the level of pain in the early postoperative period.*

Key words: *tensed carboxyperitoneum, laparolifting, complications, conversion, pain syndrome.*

Рецензент: д.мед.н., доцент Саволюк С.І.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2015.

Ярмак Олег Анатолійович - аспірант кафедри хірургії №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 063 460-45-38; ole_jik@i.ua

© Бруско А.Т., Юхимчук О.А., Калашніков А.В.

УДК: 616-073.75:616.71-003.9-001.5-089.227.84

Бруско А.Т.[1], Юхимчук О.А.[2], Калашніков А.В.[1]

[1]ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" (вул. Воровського, 27, м.Київ, 01601, Україна); [2]Київська міська клінічна лікарня №7 (вул. Котельнікова, 95, м. Київ, 03179, Україна)

РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ІНТРАМЕДУЛЯРНИХ МЕТАЛЕВИХ ФІКСАТОРІВ РІЗНОЇ ПРУЖНОСТІ НА ЗАГОЄННЯ ПЕРЕЛОМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Резюме. *Виконано експериментальне дослідження на 27 статевозрілих кроликах. Тварини були розподілені на 3 дослідні групи. Всі кролики отримували однотипну травму стегнової кістки, в підвертлюговій ділянці - поперечний перелом, з подальшою репозицією та фіксацією кісткових уламків металевими стрижнями. Тваринам контрольної групи було виконано інтрамедулярний метало-остеосинтез за допомогою стрижня із нержавіючої сталі (316L); тваринам другої групи стрижня із титаново-ванадієвого сплаву (ВТ-6) та тваринам третьої групи стержня із цирконієво-титанового сплаву (Zr-Ti). На підставі даних клініко-рентгенологічної динаміки формування кісткової мозолі на ділянці перелому та рентгенологічних проявів змін у кісткових відламках визначено, що для фіксації діафізарних переломів стегнової кістки найбільш фізіологічним та біомеханічно обґрунтованим є використання інтрамедулярних стержнів-фіксаторів, виготовлених із сплавів з низьким модулем пруж-*

ності та його наближенням до модуля пружності кісткової тканини. Саме розроблений в інституті металофізики НАН України низькомодульний β-(Zr-Ti) сплав своїми фізичними та механічними властивостями максимально наближується до таких властивостей кісткової тканини, що у свою чергу забезпечує кращі умови для біологічного прояву гідродинамічних ефектів пружних деформацій та позитивно впливає на динаміку регенерації в місці перелому та процеси перебудови кісткової тканини. Проведене експериментальне дослідження доводить доцільність розробки та впровадження в клінічну практику травматологів-ортопедів імплантатів на основі низькомодульного β-(Zr-Ti) сплаву, що дозволить поліпшити результати лікування переломів довгих кісток та зменшити відсоток післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: *перелом, цирконієво-титановий сплав, рентгенологічні особливості, загоєння перелому, структурно-функціональний стан кісткової тканини.*

Вступ

На сьогоднішній день на теренах України за рік реєструється близько 2 млн. травм, у зв'язку з чим виконується понад 150 тис. оперативних втручань на кістках [Гайко та ін., 2006]. При лікуванні діафізарних переломів кісток, за даними вітчизняних та закордонних фахівців, випадки розвитку розладів репаративного остеогенезу (РРО) становлять від 2,5% до 18% [Калашніков, 2003; Гиршин, 2004; Гайко та ін., 2008]. Тому проблема РРО при переломах кісток зараз є одною із самих актуальних проблем травматології та ортопедії.

Для поліпшення результатів лікування, скорочення строків непрацездатності і зниження відсотку ускладнень ортопеди-травматологи ведуть пошук нових способів впливу на перебіг репаративних процесів кісткової тканини.

Протягом останніх років велике значення в процесі репаративного остеогенезу приділяють використанню різного роду біологічних матеріалів з остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями. Існує велика кількість досліджень, в яких використовували ауто- й аллокістку, керамічний гідроксиапатит та ін., але проблема вдосконалення металевих імплантатів для металоостеосинтезу кісток, а також, проблема профілактики і лікування РРО все ще залишається актуальною [Дедух и др., 2008; Корж и др., 2008; Dallari et al., 2007].

У зв'язку з цим принципово важливою є розробка технологій оптимізації репаративного остеогенезу з використанням металофіксаторів, модуль пружності яких максимально наближений до модуля пружності кісткової тканини.

У 2008 році японськими вченими було винайдено новий сплав металу, який за модулем пружності наближується до модуля пружності кісткової тканини, тобто 60-63 ГПа [Yamamoto et al., 2013]. Було встановлено, що застосування імплантатів із високими показниками модуля пружності введеними в інтактну стегнову кістку кролів призводить до виникнення синдрому "stress-shilding", тобто резорбції кісткової тканини внаслідок зменшення пружній деформацій кістки. В той же час, імплантація фіксаторів із сплавів металів, розроблених японськими вченими не призводить до негативних змін у структурі кісткової тканини.

Інженерами матеріалознавцями Київського науково-дослідного інституту металофізики НАМН України винайдено сплав металів, який за показниками модуля пружності (модуль Юнга) наближається до показників модуля пружності кісткової тканини, а саме: сплав цирконій-титан (ZrTi). При модулю пружності кісткової тканини 15-30 ГПа, модуль пружності даного сплаву металів складає 47-53 ГПа.

Тому цікавим у науковому плані вважаємо проведення експериментального дослідження, щодо впливу імпланту з вітчизняного сплаву ZrTi на репаративний процес при переломі діафізу стегнової кістки лабораторних тварин.

Мета роботи - визначити рентгенологічні особливості впливу інтрамедулярних металевих фіксаторів різної пружності на загоєння перелому та структурно-функціональний стан кісткової тканини в умовах експерименту.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження виконано на 27 статевозрілих кроликах породи "шиншила", віком 8-10 міс., вагою від 3,2 до 3,5 кг. Тварини були розподілені на 3 дослідні групи - по 9 кроликів у кожній. Всі кролики отримували однотипну травму стегнової кістки, проксимальної третини діафіза, в підвертлюговій ділянці - поперечний перелом, виконаний з допомогою ветеринарного остеома, з подальшою репозицією та фіксацією кісткових уламків металевими стрижнями [Yamamoto et al., 2013]. В якості експериментальних імплантатів було виготовлено 27 металевих стрижнів з різних матеріалів: β-(Zr-Ti) сплав, титановий сплав (ВТ-6) та нержавіюча сталь (316L), довжина стрижня становить 6,5 см, діаметр 3,2 мм.

Тваринам першої (контрольної) групи було виконано інтрамедулярний метало-остеосинтез за допомогою стрижня із нержавіючої сталі (316L); тваринам другої групи стрижня із титаново-ванадієвого сплаву (ВТ-6) та тваринам третьої групи стержня із цирконієво-титанового сплаву (Zr-Ti). Кожній тварині в перший тиждень експерименту виконувались перев'язки. Протягом перших 3-х діб після оперативного втручання тварини отримували курс антибіотикотерапії та збалансоване вітамінізоване харчування. Кроликів утримували в умовах віварію при ветеринарній клініці для експериментальних тварин, під наглядом кваліфікованих робітників та ветеринарних лікарів, на стандартному харчовому раціоні, з вільним доступом до їжі та води при стабільній температурі повітря [Кожем'якін та ін., 2002]. Строки клініко-рентгенологічного спостереження - 30, 60 та 90 доба. У вказані вище строки, піддосл-

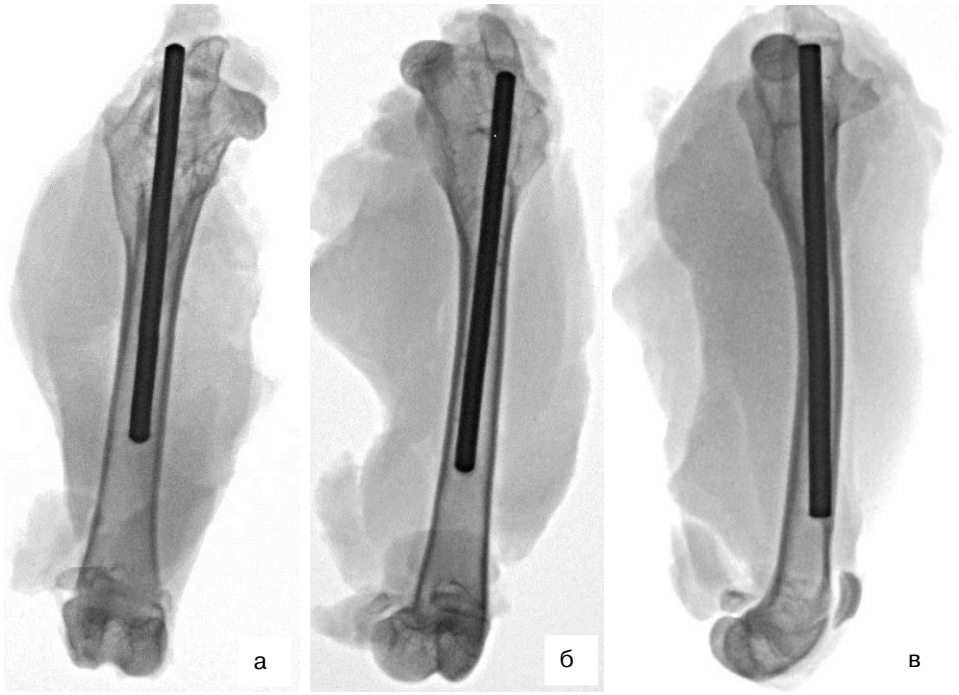


Рис. 1. Рентгенівські знімки стегнової кістки на 90 добу клінічного експерименту для різних груп спостереження (а - використання стрижня із нержавіючої сталі (316L), б - стрижень з титаново-ванадієвого сплаву (ВТ-6) та в - стрижень з цирконієво-титанового сплаву (Zr-Ti).

ідних тварин виводили з експерименту шляхом внутрішньом'язевого введення летальної дози розчину кетаміну та тіопенталу натрію, після чого виконувалось вилучення макропрепарату стегнової кістки.

Усі маніпуляції з тваринами здійснювали відповідно до вимог біоетики та міжнародних принципів європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [European convention ..., 1986]. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакетів програм "Microsoftexel-2010"та "Statistica 7,0".

Результати. Обговорення

На наведених рентгенограмах стегнової кістки (рис. 1) у тварин усіх груп експерименту відмічали різну щільність компактної кісткової тканини діафіза, яка найбільш виразна з боку стегнової кістки другої групи тварин, у котрих остеосинтез було зроблено за допомогою стержня із нержавіючої сталі (316L) (рис. 1а).

На рентгенограмах кісток з модельованим переломом стегнової кістки, при якому для остеосинтезу кісткових відламків використовували стержні зі сплавів ВТ-6 та 316L (див. рис.1 а та б), помітна менша щільність кісткового регенерату мозолі, що сформована на ділянці перелому та менш чіткий контур діафіза кісток поза ділянкою перелому, що свідчить про більшу активність резорбційних процесів кісткової тканини, особливо в місцях прилягання стержня з сплавів 316L та ВТ-6 до внутрішньої поверхні кортикального шару кістки. Крім цього, на рентгенограмах стегнової кістки на 90 добу при використанні сплавів ВТ-6 та 316L навколо встановленого імплантату спостерігали ділянки зменшення щільності кістки, які вказують на розлади фізіологічної перебудови діафіза стегнової кістки експериментальних тварин, при яких переважають процеси резорбції кісткової тканини. Такі "просвітлення" свідчать про те, що кістка не зазнає достатнього рівня навантажень. Це відбувається внаслідок того, що металевий стрижень з набагато більшим модулем пружності, ніж модуль пружності кістки, приймає значну частину зовнішнього навантаження на себе, тим самим не дозволяє збільшитися кількості кісткової тканини, тобто її відновленню.

Визначені вище процеси з боку кісткової тканини та формування кісткової мозолі можна пояснити впливом використаних стержнів із сплавів ВТ-6 та 316L та є проявами ефекту екранування. Наслідком розвитку цього ефекту є демінералізація та розвиток остеопорозу, у результаті активізації резорбції кісткової тканини, що може призвести до сповільнення зрощення кісткових відламків та виникненню повторного перелому.

У той же час, при використанні інтрамедулярного стержня з низькомодульного β-(Zr-Ti) сплаву за рахунок зменшення різниці модулів пружності кісткової тканини та матеріалу стержня спостерігається краща динаміка регенераторного утворення кісткового тканини (рис. 1в). У результаті використання стержня із сплаву з низьким модулем пружності, рівень якого наближається до рівня модуля пружності кісткової тканини, частка механічних навантажень на стегнову кістку збільшується, за рахунок зменшення їх екранізації, завдяки остеосинтезу відламків більш пружним стержнем, та кращому розподілу механічних напружень у кісткових відламках стегнової кістки.

Отже, аналіз результатів проведених клінічних спостережень та отриманих порівняльних даних рентгенівського дослідження динаміки загоєння змодельованого перелому стегнової кістки у різних біомеханічних умовах експерименту (застосування інтрамедулярних фіксаторів із матеріалів з різними показниками пружності) дозволив зробити нам певні висновки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На підставі даних клініко-рентгенологічної динаміки формування кісткової мозолі на ділянці перелому та рентгенологічних проявів змін у кісткових відламках визначено, що для фіксації діафізарних переломів стегнової кістки найбільш фізіологічним та біомеханічно обґрунтованим є використання інтрамедулярних стержнів-фіксаторів, виготовлених із сплавів з низьким модулем пружності та його наближенням до модуля пружності кісткової тканини.

2.Саме розроблений в інституті металофізики НАН України низькомодульний β-(Zr-Ti) сплав своїми фізичними та механічними властивостями максимально наближується до таких властивостей кісткової тканини, що у свою чергу забезпечує кращі умови для біологічного прояву гідродинамічних ефектів пружних деформацій та позитивно впливає на динаміку регенерації в місці перелому та процеси перебудови кісткової тканини.

Проведене експериментальне дослідження доводить доцільність розробки та впровадження в клінічну практику травматологів-ортопедів імплантатів та основі низькомодульного β-(Zr-Ti) сплаву, що дозволить поліпшити результати лікування переломів довгих кісток та зменшити у перспективі відсоток післяопераційних ускладнень.

Список літератури

Аналіз стану травматологічно-ортопедичної допомоги населенню України в 2006-2007 рр. Довідник / Г.В.Гайко, М.О.Корж, А.В.Калашніков [та ін.].- К: Видавнича компанія "Воля", 2008.- 134с.

Аналіз структури первинної інвалідності та чинників її формування при травмах кінцівок в умовах великого міста /Г.В.Гайко, А.В.Калашніков, В.А.Боєр [та ін.] //Матер. наук.-практ. конф. з міжн. участю "Медико-соціальна експертиза і реабілітація хворих внаслідок травм і захворювань опорно-рухового апарату".- Дніпропетровськ, "Пороги", 2008.- С.23-24.

Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии /С.Г.Гиршин.- Москва, 2004.- 543с.

Дедух Н.В. Новые технологи в регенерации кости: использование факторов роста /Н.В.Дедух, С.А.Хмызов, А.А.Тихоненко //Ортопедия, травматол. и протез.- 2008.- №4.- С.129-133.

Калашніков А.В. Розлади репаративного остеогенезу у хворих із переломами довгих кісток (діагностика, прогнозування, лікування, профілактика): дис .... д-ра мед. н.: 14.01.21 / Калашніков Андрій Валерійович.- К., 2003.- 284с.

Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости /Н.А. Корж, Л.А.Кладченко, С.В.Малышкина //Ортопедия, травматол. и протез.- 2008.- №4.- С.5-14.

Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними /[Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайдетдінова Г.А.].- К.: Авіцена, 2002.- 156с.

Dallari D. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel and bone marrow stromal cells /D.Dallari, L.Savarino, C.Stagni [et al.] //J. Bone Surg.- 2007.- Vol.89, №11.- P.2413-2420.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986.- Strasburg, 1986.- 52p.

Influence of Alloy Elements on the Osteoconductivity of Anodized Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr Alloy /D.Yamamoto, A.Waki, K.Kuroda [et al.] //J. Biomaterials and Nanobiotechnology.- 2013.- Vol.4.- P.229-236.

Бруско А.Т., Юхимчук О.А., Калашников А.В.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ФИКСАТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ УПРУГОСТИ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ПЕРЕЛОМА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Резюме. *Выполнено экспериментальное исследование на 27 половозрелых кроликах. Животные были разделены на 3 исследовательские группы. Все кролики получали однотипную травму бедренной кости, в подвертельной области - поперечный перелом, с последующей репозицией и фиксацией костных отломков металлическими стержнями. Животным контрольной группы был выполнен интрамедуллярный металло-остеосинтез с помощью стержня из нержавеющей стали (316L); животным второй группы стержня с титаново-ванадиевым сплавом (ВТ-6) и животным третьей группы стержня из циркониево-титанового сплава (Zr-Ti). На основании данных клинико-рентгенологической динамики формирования костной мозоли в области перелома и рентгенологических проявлений изменений в костных отломках определено, что для фиксации диафизарных переломов бедренной кости наиболее физиологичным и биомеханически обоснованным является использование интрамедуллярных стержней-фиксаторов, изготовленных из сплавов с низким модулем упругости и его приближением к модулю упругости костной ткани. Именно разработанный в институте металлофизики НАН Украины низкомодульный β-(Zr-Ti) сплав своими физическими и механическими свойствами максимально приближается к таким свойствам костной ткани, что, в свою очередь, обеспечивает лучшие условия для биологического проявления гидродинамических эффектов упругих деформаций и положительно влияет на динамику регенерации в месте перелома и процессы перестройки костной ткани. Проведенное экспериментальное исследование доказывает целесообразность разработки и внедрения в клиническую практику травматологов-ортопедов имплантатов и основе низкомодульного β-(Zr-Ti) сплава, что позволит улучшить результаты лечения переломов длинных костей и уменьшить процент послеоперационных осложнений.*

Ключевые слова: *перелом, циркониево-титановый сплав, рентгенологические особенности, заживление перелома, структурно-функциональное состояние костной ткани.*

Brusco A.T., Yukhymchuk O.A., Kalashnikov A.V.

RADIOLOGICAL FEATURES OF INFLUENCE OF METAL INTRAMEDULLARY FIXATOR OF VARIETY ELASTICITY ON THE HEALING OF FRACTURE AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN THE EXPERIMENT

Summary. *An experimental investigation on 27 mature rabbits was done. The animals were divided into 3 study group. All rabbits received the same type of trauma to the femur in the subtrochanteric region - transverse fracture, followed by reposition and fixation*

of bone fragments by metal rods. Animals of the control group was performed intramedullary metal osteosynthesis with a rod of stainless steel (316L); animals of the second group of rod with a titanium-vanadium alloy (W-6) and the animals of the third group of the rod of zirconium-titanium alloy (Zr-Ti). On the basis of data from clinical and radiological improvement of the formation of callus in the area of the fracture and radiographic manifestations of changes in the bone fragments is determined that for the fixation of diaphyseal fractures of the femur are the most physiologically and biomechanically justified is the use of intramedullary rods-clamps made of alloys with a low elastic modulus and its approximation to the modulus of elasticity of the bone tissue. It is developed at the Institute for metal physics of NAS of Ukraine low modulus β-(Zr-Ti) alloy physical and mechanical properties as close as possible to such properties of bone tissue that, in turn, provides the best conditions for the biological existence of hydrodynamic effects of elastic deformation and has a positive effect on the dynamics of regeneration at the site of fracture and the processes of reconstruction of bone tissue. An experimental study shows the feasibility of the development and introduction into clinical practice of orthopedic specialists of the implants and the basis of low modulus β-(Zr-Ti) alloy that will improve the results of treatment of long bone fractures and to reduce the postoperative complication rate.

Key words: *fracture, zirconium-titanium alloy, radiological features, fracture healing, structural-functional state of bone tissue.*

Рецензент: д.мед.н. Калашніков О.В.

Стаття надійшла до редакції 4.06.2015 р.

Бруско Антон Тимофійович - д.мед.н., професор, керівник лабораторії патоморфології з експериментально-клінічним відділом (віварієм) ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 486-16-33
Юхимчук Олег Аркадійович - лікар-ординатор травматологічного відділення Київської міської лікарні №7; +38 044 424-34-17
Калашніков Андрій Валерійович - д.мед.н., професор, завідувач відділом травматології та проблем остеосинтезу ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38 044 234-73-33; Kalashnikov26@ukr.net

© Черепаха О.Л., Тереховська О.І.

УДК: 572.087:81'255:811.111:811.161.2

Черепаха О.Л., Тереховська О.І.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

УНІФІКОВАНІ ТРАДИЦІЙНІ АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТЕРМІНИ ТА ЇХ ЕКВІВАЛЕНТИ АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ З ПЕРЕКЛАДОМ УКРАЇНСЬКОЮ МОВОЮ

Резюме. *Було проаналізовано англомовну та вітчизняну наукову літературу; проведено співставлення антропометричних вимірювань, що стосуються обличчя та голови, українською та англійською мовою. Було помічено, що в різних дослідженнях, які стосуються англомовних наукових статей та доповідей, дослідники використовують різні терміни для одних й тих самих параметрів. Це надзвичайно ускладнює роботу з іноземними науковими матеріалами та сприйняття даних. Для того, щоб уникнути невідповідностей та плутанини, які виникають при перекладі, було розроблено довідник. Він містить традиційні уніфіковані антропометричні терміни разом з їх еквівалентами, які застосовують дослідники різних країн на англійській мові, а також їх переклад українською мовою.*

Ключові слова: *антропометрична термінологія, еквівалентні терміни, переклад, англійська мова.*

Вступ

На теперішній час антропометричні дослідження впевнено посіли своє місце в науці та медицині. Так вони корисні не лише для оцінки стану здоров'я, але й в цілому використовуються в дуже багатьох випадках: клінічна практика, судова медицина, акушерство і гінекологія, педіатрія, а також для діагностики надмірної ваги, для спортивного контролю, для стандартизації. Симптоми багатьох хвороб виражаються в антропометричних змінах.

Тому на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова в рамках загально-університетської наукової тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних захворювань", на протязі багатьох років науковцями та співробітниками ряду кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова виконується науково-планова робота.

Метою роботи стало проведення стандартизації та уніфікації перекладу антропометричних термінів з підборкою відповідних синонимів на англійській мові з подальшим перекладом українською.

Матеріали та методи

На сьогоднішній день науковці досить часто зустрічаються з труднощами при роботі зі статтями з антропологічної тематики та підручниками на англійській мові. Треба відмітити, що, на жаль, досі є плутанина з термінами, які позначають одну й ту саму антропометричну точку. Так, якщо взяти лише антропометричні параметри, що стосуються голови та обличчя, то по кожному з них є багато еквівалентних термінів, що ускладнює їх сприйняття та переклад на українську мову. У зв'язку з

цим є нагальна потреба розробити термінологічний довідник, який би вміщував не лише один уніфікований термін на англійській мові та переклад його на українську, але й найбільш вживані альтернативні позначення цього терміну, якій зустрічається у англомовних виданнях, яким змогли би користуватися антропологи.

Цей довідник був розроблений на основі наступних підручників та довідників: антропометрія та системи топографо-анатомічних координат тіла людини [Шапаренко, Бурих, 2000], 3D Facial Norms Database [2014], National Aeronautic and Space Administration [2008], Handbook of anthropometry, Physical measures of human form in health and disease [2012], Anthropometry the individual and the population [2005], Anthropometric data analysis sets manual [1994], Head and face anthropometry of adult U.S. citizens [Joseph, 1993] and an anthropometric survey of 500 Royal Air Force aircrew heads [Hobbs, 1975].

Довідник містить як традиційний уніфікований антропометричний термін, який стосується антропометричних точок голови та найчастіше вживані альтернативні назви цього терміну з його перекладом українською, так і визначення місця знаходження антропометричної точки та її схематичне зображення.

Результати. Обговорення

1. Nose breadth це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: bialar diameter, nasal breadth, bialar breadth, bialar width, soft nose width, soft nose breadth, nasal width and nose width. Українською мовою він буде перекладатися, як ширина носа, або міжкрильна відстань. Traditional measurement definition: nose breadth is bilateral distance between right and left alare landmarks of the nose or the maximum horizontal breadth of the nose.

2. Lip length це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: bicheilion diameter, bicheilion breadth, mouth breadth, lip width, labial fissure width, labial width/breadth and mouth width/breadth.

Українською мовою він буде перекладатися, як ширина рота або губно-кутова відстань. Traditional measurement definition: lip length is bilateral distance between right and left cheilion landmarks without facial expression or the distance between the corners of the mouth is measured while the facial muscles are relaxed.

3. Biocular breadth (рис. 1) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: biectocanthus breadth, maximum biocular diameter, lateral canthus diameter, outer intercanthal distance, biocular diameter, outercanthal width, biocular width/distance, exocanthal width/breadth/distance; external biocular width/breadth/distance; external interorbital width/breadth/distance and external bipalpebral width/breadth/distance.

Українською мовою він буде перекладатися, як зовнішньо-очна ширина. Traditional measurement definition: biocular breadth is bilateral distance between right and left lateral eyelid junctions (ectocanthion landmarks) or the distance between the outer corners of the eyes.

4. Interocular distance це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: bientocanthus breadth, interocular diameter, medial canthus diameter, inner intercanthal distance, innercanthal width/breadth/distance, endocanthal width/breadth/distance, internal bipalpebral width/breadth/distance, internal interorbital width/breadth/distance, intercanthal width and interocular width/breadth/distance.

Українською мовою він буде перекладатися, як міжочноямкова ширина. Traditional measurement definition: interocular distance is bilateral distance between right and left medial eyelid junctions (entocanthion landmarks) or the distance between the inner corners of the eyes.

5. Bigonial breadth (рис. 2) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: bigonial diameter, maximum lower face breadth, mandible width/breadth, mandibular width and bigonial width.

Українською мовою він буде перекладатися, як ширина нижньої щелепи. Traditional measurement definition: bigonial breadth is breadth of the jaw across the gonial angle or the bilateral distance between right and left gonion landmarks at the gonial angles of the mandible.

6. Biorbital breadth (рис. 3) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: maximum frontal diameter, maximum orbital diameter, maximum biorbital breadth.

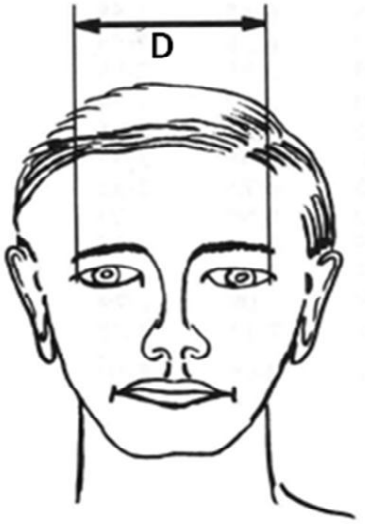


Рис. 1. Biocular breadth. D = the distance between the outer corners of the eyes.



Рис. 2. Bigonial breadth. D = breadth of the jaw across the gonial angle.

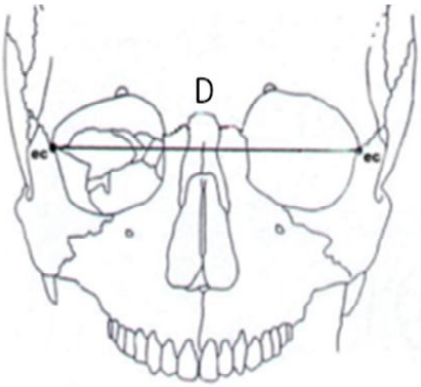


Рис. 3. Biorbital breadth. D = the direct distance between right and left ectoconchion.



Рис. 4. Bizygomatic breadth. D = is the maximum horizontal breadth of the face (between the zygomatic arches).



Рис. 5. Head length. D = the maximum distance between glabella and the back of the head in the midsagittal plane.

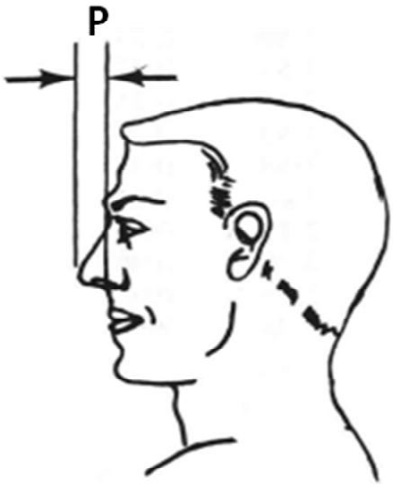


Рис. 6. P = the maximum anterior protrusion of the nose measured from subnasale to pronasion.

Українською мовою він буде перекладатися, як зовнішньо-очноямкова ширина. Traditional measurement definition: biorbital breadth is bilateral distance between right and left lateral orbital surface (ectoorbitale landmarks) or the direct distance between right and left ectoconchion.

7. Interpupillary distance це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: bipupil breadth, interpupillary breadth, interpupillary diameter, biocular breadth. Українською мовою він буде перекладатися, як ширина між зіницями. Traditional measurement definition: interpupillary distance is the distance between the two pupils is measured with a pupilometer or the bilateral distance between right and left pupil centers of the eyes when looking straight ahead.

8. Bizygomatic breadth (рис. 4) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: face breadth, upper face breadth, bizygomatic diameter, maximum facial width, face width, facial width/breadth; upper facial width/breadth; and bizygomatic width.

Українською мовою він буде перекладатися, як ширина обличчя. Traditional measurement definition: bizygomatic breadth is the maximum horizontal breadth of the face (between the zygomatic arches) measured with a spreading caliper or measurement of maximum horizontal breadth of face across most laterally projecting bones of cheek (zygomatic arches).

9. Head breadth це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: maximal head width/breadth, maximal head diameter, maximum cranial width, and biparietal width/breadth.

Українською мовою він буде перекладатися, як найбільша ширина голови. Traditional measurement definition: head breadth is the maximum horizontal breadth of the head above the attachment of the ears measured with a spreading caliper or the maximum bilateral distance between right and left sides of the head.

10. Head length (рис. 5) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: glabellar-opisthocranion length, glabella to occiput length, maximum head length, cranial length, glabello-occipital length and maximum cranial length. Українською мовою він буде перекладатися, як найбільша довжина голови.

Traditional measurement definition: head length is the distance from the glabella landmark between the browridges to the posterior point on the back of the head which is measured with a spreading caliper or the maximum distance between glabella and the back of the head in the midsagittal plane.

11. Nose protrusion (рис. 6) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: nose projection, horizontal nose protrusion, nasal tip salient, pronasale height from maxillonasale plane line, nasal depth and nasal protrusion.

Українською мовою він буде перекладатися, як довжина носової перегородки (глибина носа). Traditional measurement definition: nose protrusion is the maximum anterior protrusion of the nose measured from subnasale to pronasion.

12. Menton-nasal root depression (sellion) це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі:

sellion-menton length, menton-sellion length, total face length, face height, face length, anatomical facial length, facial height and total facial length. Українською мовою він буде перекладатися, як морфологічна довжина обличчя. Traditional measurement definition: the distance between the tip of the chin and the deepest point of the nasal root depression or the midsagittal distance between sellion and menton landmarks with the teeth in occlusion.

13. Nose length це традиційний уніфікований термін, який має наступні альтернативні назви, що зустрічаються в англомовній літературі: sellion-subnasion length, subnasale-sellion length, subnasale-nasal root depression length, nasal height and nose height.

Українською мовою він буде перекладатися, як висота носа.

Traditional measurement definition: The distance from the nasal root depression (sellion) to the bottom of the nose or midsagittal distance between sellion and subnasale landmarks of the nose.

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, до довідника увійшли традиційні уніфіковані антропометричні терміни, що стосуються антропометричних точок голови, та найчастіше вживані альтернативні назви цих термінів з їх перекладом українською, а також визначення розташування місця вимірювання антропометричних точок та їх схематичне зображення, а саме: nose breadth, lip length, biocular breadth, interocular distance, bigonial breadth, biorbital breadth, interpupillary distance, bizygomatic breadth, head breadth, head length, nose protrusion, menton-nasal root depression (sellion), nose length.

Сподіваємось, що у перспективі цей довідник буде доповнений новими термінами, що стосуються вимірів не лише голови, але й інших частин тіла людини.

Список літератури

Шапаренко П.П. Антропометрія та системи топографоанатомічних координат тіла людини /П.П.Шапаренко, М.П.Бурих.- Вінниця: ВДМУ, 2000.- 102с.

3D Facial Norms Database: by the National Institute of Dental and Craniofacial Research [Electronic resource]: University of Southern California, 2014.- Режим доступу до ресурсу: https://www.facebase.org/facial_norms/summary/measures/1/nasalbdglength

National Aeronautic and Space Administration NASA-STD-3000 275e [Electronic resource] Anthropometry and biomechanics.- 2008.- Vol.1, section III.- P..32-79 - Режим доступу до ресурсу: http://msis.jsc.nasa.gov/Volume1.htm

Handbook of anthropometry. Physical measures of human form in health and disease [Editor Victor R. Preedy].- New York: Springer Science & Business Media, Vol.1.- 2012.- 3107p.

Anthropometry the individual and the population [ed. by Stanley J. Ulijaszek, C.G.Nicholas Mascie-Taylor].- Cambridge Un. press.- 2005.- 228p.

Anthropometric data analysis sets manual [Electronic resource] by data of Human Systems Information Analysis Center the United States Department of Defense.- 1994.- 54p. - Режим доступу до ресурсу: http://mreed.umtri.umich.edu/mreed/downloads/anthro/ansur/ADAS-Dimension_Definitions.pdf

Joseph W. Young Head and face anthropometry of adult U.S. citizens / Joseph W. Young - Oklahoma city: Civil Aeromedical Institute, 1993.- 44 p.

Hobbs P. C. An anthropometric survey of 500 Royal Air Force aircrew heads / P.C. Hobbs.- Farnborough: by the Royal Air Force Institute of Aviation Medicine and the Royal Aircraft Establishment, 1975.- 118 p.

Черепаха Е.Л., Тереховская Е.И.

УНИФИЦИРОВАННЫЕ ТРАДИЦИОННЫЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ЭКВИВАЛЕНТЫ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ С ПЕРЕВОДОМ НА УКРАИНСКИЙ ЯЗЫК

Резюме. *Была проанализирована англоязычная и отечественная научная литература; проведено сопоставление антропометрических измерений, касающихся лица и головы на украинском и английском языке. Было отмечено, что в разных исследованиях, касающихся англоязычных научных статей и докладов, исследователи для одних и тех же параметров используют разные антропометрические термины. Это чрезвычайно усложняет работу с иностранными научными материалами и их восприятие. Для того, чтобы избежать несоответствий и путаницы, возникающих при переводе, был разработан справочник. Он содержит традиционные унифицированные антропометрические термины вместе с их эквивалентами, применяющимися исследователями разных стран на английском языке, а также их перевод на украинский язык.*

Ключевые слова: *антропометрическая терминология, эквивалентные термины, перевод, английский язык.*

Cherepakha O.L., Terekhovska O.I.

STANDARDIZED TRADITIONAL ANTHROPOMETRIC TERMS AND THEIR EQUIVALENTS IN THE ENGLISH LANGUAGE WITH UKRAINIAN TRANSLATION

Summary. *English and domestic scientific literature was analyzed; face and head anthropometric measurements were compared in the English and Ukrainian language. It was noticed that in different surveys related to English scientific articles and reports investigators using different anthropometric terms for the same parameters. It enormously complicates work on the foreign scientific data and their perception. To eliminate these inconsistencies and the confusion they create during translation a unified manual was developed. It includes standardized traditional anthropometric terms together with their equivalents in the English language applying by different countries investigators and also their Ukrainian translation.*

Key words: *anthropometric terminology, equivalent terms, translation, English language.*

Рецензент: д.мед.н., професор Маєвський О.Є.

Стаття надійшла до редакції 2.06.2015

Черепаха Олена Леонідівна - к. мед. н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; elsalena@mail.ru
Тереховська Олена Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім.М.І.Пирогова,; +38 063 477-72-28

© Усенко О.Ю., Петрушенко В.В., Стукан С.С., Гребенюк Д.І., Стойка В.І.

УДК: 616.36-002.951.21-089

Усенко О.Ю.[1], Петрушенко В.В.[2], Стукан С.С.[2], Гребенюк Д.І.[2], Стойка В.І.[2]

[1]Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова НАМН України (вул. Героїв Севастополя, 30, м.Київ, 03680, Україна); [2]Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПАРАЗИТАРНИХ ТА НЕПАРАЗИТАРНИХ КІСТАХ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ АРГОНОПЛАЗМОВОЇ КОАГУЛЯЦІЇ

Резюме. *У статті наведено аналіз патоморфологічних змін у паренхімі печінки після лікування паразитарних та непаразитарних кіст із використанням аргоноплазмової коагуляції та при загальноприйнятому хірургічному лікуванні. У хворих з паразитарними кістами було виявлено персистуючу запальну проліферативну реакцію, яка призводить до вираженої циротичної перебудови оточуючої паренхіми печінки. Продемонстровано більш щадний вплив аргоноплазмової коагуляції на паренхіму печінки, у порівнянні із загальноприйнятим хірургічним лікуванням.*

Ключові слова: *вогнищеві ураження печінки, аргоноплазмова коагуляція, кісти печінки, патоморфологія.*

Вступ

В даний час з'явилася велика кількість досліджень, присвячених ефективному застосуванню в різних областях медицини аргоноплазмової коагуляції, в тому числі в хірургічній гепатології [Gugenheim et al., 2011; Sperling et al., 2012; Katkhouda et al., 2013]. Проте, ці дослідження знаходяться на початкових етапах, на сьогоднішній день немає чітких рекомендацій щодо використання даних операцій. Не відпрацьовані критерії, що дозволяють обґрунтувати вибір методу малоінвазивного оперативного втручання в залежності від розмірів і локалізації вогнищевих захворювань печінки, наявності ускладнень та клініко-лабораторних показників. Багато питань, що стосуються патоморфологічної характеристики кістозних (паразитарних та непаразитарних) уражень печінки також залишаються ще недостатньо з'ясованими [Aoki et al., 2007].

Мета дослідження - вивчити патоморфологічні зміни, що виникають у паразитарних та непаразитарних кістах, а також в оточуючій паренхімі печінки під впливом аргоноплазмової коагуляції у порівнянні із загальноприйнятим хірургічним методом лікування.

Матеріали та методи

В основу дослідження покладено ретроспективний та проспективний аналіз лікування 216 хворих, оперованих в Вінницькій обласній клінічній лікарні імені М.І.Пирогова та Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова (м.Київ). Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 100 хворих за період із 2005 по 2010 рік (група порівняння) та комплексне обстеження 116 хворих, оперованих у клініці в період з 2010 до 2015 року (основна група). Всього у досліджуваному контингенті чоловіків було 68 (31,92%), жінок - 148 (68,50%).

Хворі були розподілені на дві групи. Основну групу склали 116 хворих, яким в період спостереження виконували "відкриті" та лапароскопічні втручання із використанням АПК, у групу порівняння увійшло 100 пацієнтів, яким у ці ж терміни проводили традиційні ("відкриті") оперативні втручання. Представлені групи, було порівняно за статтю, віком, патологічними формами вогнищевих захворювань печінки. Середній вік хворих становив 52,0±3,4 роки.

У всіх підгрупах близько половини оперативних втручань було виконано з використанням міні-інвазивних технологій. Застосування АПК в режимі міні-інвазивного втручання супроводжувалося невеликим числом конверсій. Причому, цей показник досягав максимального значення при втручаннях з приводу паразитарних кіст.

Під час усіх оперативних втручань частину матеріалу відправляли на гістологічне дослідження.

Для оцінки морфологічних змін паренхіми печінки при паразитарних, непаразитарних кістах та гемангіомах операційний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Мікропрепарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном та використовували ШИК-реакцію в комбінації з альціановим синім [Сапожников, Доросевич, 2000; Автандилов, 2007].

Мікроскопію та фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 та 400 разів. Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3".

Результати. Обговорення

При гістологічному дослідженні кістозних стінок паразитарних кіст у 95% випадків, як після аргоноплазмової коагуляції, так і після загальноприйнятого хірургічного лікування визначалася характерна для гідатидного ехінококу шарувата хітинова оболонка, яка складалася з гермінативного та кутикулярного шарів. Внутрішня паренхіматозна оболонка - зародкова (гермінативна) була представлена зернистою тканиною, багатою на глікоген та утворювала випинання (вивідні камери) з протосколексами і дочірніми міхурами (рис. 1).

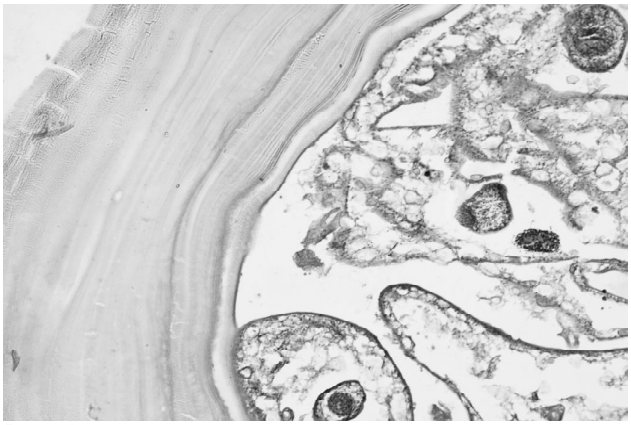


Рис. 1. Гермінативна оболонка з вивідними камерами, протосколексами та дочірніми міхурами. Гематоксилін-еозин. х200.



Рис 2. Кутикулярний шар хітинової оболонки з ШИК-позитивними глікопротеїнами рожевого кольору та кислими глікозаміногліканами синього кольору. ШИК-реакція з альціановим синім. х200.

Кутикулярний шар був утворений з концентрично розташованих пластинок, які інтенсивно фарбувалися в рожевий колір при застосуванні ШИК-реакції в комбінації з алціановим синім, що свідчило про накопичення глікопротеїнів які межували з альціан-позитивними кислими глікозаміногліканами (рис. 2).

Товщина зародкового шару складала 0,01 - 0,025 мм, мікроскопічно він складався з двох шарів клітин - зовнішнього, прилеглого до кутикулярного шару, створеному з великих клітин в яких інколи спостерігали відкладання вапняних тілець. Кутикулярний тегумент був представлений утворенням товщиною близько 0,3-0,5 мкм з мікроворсинками довжиною до 0,3 мкм, дистальні ділянки яких проникали в прилеглий шар кутикулярної оболонки. З внутрішньої сторони тегумент був відмежований тонкою базальною мембраною, яка пронизана безліччю субтегументальних відростків, що лежали глибше клітин. У більшості випадків виявлялися протосколекси з детритом, набряком, дистрофією і порушенням цілісності гермінативного шару, а в кутикулярній оболонці визначалися ознаки дезінтеграції та фрагментації волокон. Зрілі вивідні камери були розірвані, сколекси осідали на дно та утворювали разом із дрібними дочірніми міхурами характерний ехінококовий (гідатидний) "пісок". В результаті проведеного мікроскопічного дослідження ми спостерігали в ларвоцистах виводкові капсули як з молодими, так із зрілими протосколексами.

Клітинні реакції і тканинні зміни в зоні персистуючого паразита мали поліморфний характер, де на тлі проліферативного запалення і склерозу виявлялися свіжі вогнища деструкції і ексудації.

Навколо власної оболонки кісти формувалася фіброзна капсула. В основі механізму її утворення лежить хронічне запалення, що розвивається в межуючих з ехінококової кістою тканинах. Це запалення етіологічно обумовлено дією на оточуючу паренхіму і строму продуктів життєдіяльності паразита і тканинного розпаду. У фіброзній капсулі чітко виявлялися три шари - внурішній, прилеглий до хітинової оболонки, гіаліновий і шар пухкої сполучної тканини з грануляціями, запальним інфільтратом та крововиливами (рис. 3).

Внутрішній шар являв собою детрит, або шар некрозу, в якому зустрічалися живі і мертві протосколекси, епітеліоїдні клітини. Товщина цього шару була неоднакова, місцями він зникав повністю. У невеликих кістах некротичного шару не спостерігалося. Товщина гіалинового шару також була різною. У цьому шарі капсули переважала міжклітинна речовина з чіткою внутрішньою межею, яка скаладалася з пучків колагенових волокон. З клітинних елементів в ньому зустрічалися поодинокі макрофаги та фіброцити.

У зовнішньому шарі фіброзної капсули міжклітинна речовина сполучної тканини було виражена значно слабше, ніж у внутрішньому. У ньому зустрічалися численні клітинні елементи, переважно фібробласти. Вони мали досить великі ядра, в яких виявлялися 1-2 ядерця. Цитоплазма клітин мала слабке базофільне фарбування. У цьому шарі були присутні також у невеликій кількості макрофаги, зернисті лейкоцити, лімфоцити і плазматичні клітини. Зрідка зустрічалися епітеліоподібні клітини, геморагічний детрит.

Гігантські багатоядерні клітини типу сторонніх тіл розташовувалися частіше у внутрішньому шарі фіброзної капсули поблизу кутикулярних фрагментів паразитарних кіст.

У 10% випадків у фіброзній капсулі спостерігали осередкові деструктивні зміни, що займали до 7% її внутрішньої поверхні та виражене вогнищеве колагеноутворення. В оточуючій склерозованій паренхімі печінки зустрічалися ділянки мукоїдного або фібриноїдного набухання сполучної тканини з переходом у фібриноїдний некроз та фрагментацією, глибчатим розпадом окремих сполочнутканинних волокон.

Отже, можна констатувати, що фіброзна капсула ехінокока має органоподібну структуру, що відрізняє її від рубцевих змін в тканинах, які виникають навколо сторонніх тіл. Паразит змінює захисну запальну реакцію

оточуючої тканини. Замість знищення паразита макрофагами, або його ізоляції рубцем, відбувається формування васкуляризованої капсули. Сформована капсула зберігає свою структуру, поки паразит життєздатний.

В окремих випадках спостерігали відхилення від класичної будови капсули, коли між хітиновою оболонкою та грануляційною тканиною розташовувалася вузька смужка дозріваючої сполучної тканини, яка місцями втрачала цілісність та періодично зникала внаслідок некротичних ділянок, які обмежували гіалінізований шар капсули, з клітинною запальною реакцією в периферичних відділах. Враховуючи, можливість періодичної імунної відповіді тканин на антигенний вплив, можливо запідозрити, що при такій морфологічній структурі, фіброзна капсула, що формується не є достатнім бар'єром для пошкоджуючі дії ехінококу на оточуючі тканини, що підтверджувалося в наших дослідженнях наявністю протосколексів за межою фіброзної капсули з утворенням нової сполучнотканинної оболонки навколо протосколексів, що вийшли за межи старої фіброзної капсули (рис. 4).

Серед волокнистої сполучної тканини капсули кіст при їх загибелі (руйнування кутикулярної оболонки, дочірніх кіст, наявність в порожнині еозинофільних мас) виявляли значно більше число новоутворених жовчних проток, які солучалися з наявними вже ходами. Ця обставина має, на нашу думку, практичне значення для пояснення післяопераційного жовчовиділення у певної частини хворих. Основною причиною післяопераційного виділення жовчи із залишкової порожнини є, ймовірно, слабкий розвиток грануляційної тканини капсули, а також наявність множинних жовчних проток.

Механічний вплив паразита, що зростає, формує оточуючу грануляційну тканину, обумовлює концентричну структуру фіброзних волокон. Коли фіброзна капсула сформована цей вплив призводить до атрофії паренхіми та колапсу печінкової строми.

Ступінь виразності змін в паренхімі печінки хворих на ехінококоз залежали від обсягу ураження. При солітарних неускладненних кістах вони мінімальні, при множинному ехінококозі спостерігаються зміни, характерні для дифузного ураження печінки з гістологічними ознаками хронічного холестатичного гепатиту.

При оцінці гістологічної картини хітинової оболонки, фіброзної капсули і тканини печінки безпосередньо навколо паразитарних кіст спостерігали нерівномірне чергування фокусів альтерації та проліферативних реакцій, як з боку паренхіми, так і строми. Ці зміни проявлялися в атрофії печінкових часточок, розростанні сполучної тканини, що є характерним для циротичної перебудови, обширному периваскулярному і перидуктальному фіброзі, появі ділянок грануляційної тканини з великою кількістю гигантських клітин. Поряд з дрібними атрофованими гепатоцитами за рахунок механічного впливу ехінококового міхура, що поступово розростався, спостерігалися великі клітини з поліхромної цитоплазмою. У цитоплазмі гепатоцитів виявлялася зернистість, різний ступінь вакуолізації, балонна дистрофія. Цитоплазма таких клітин була просвітленої та комірчастої, особливо в перинуклеарних відділах, місцями спостерігалася жирова дистрофія гепатоцитів, що проявлялося збільшенням клітин з крапельками жиру, які розташовувалися по периферії ядер, цитоплазма навколо ядра зберігалася у вигляді вузького гомогенного обідка. У деяких гепатоцитах виявляли ознаки регенераторної гіперплазії із збільшенням їх розмірів, появою великих вакуолізованих ядер, число яких було 2-3, інтрагепатоцелюлярний холестаз.

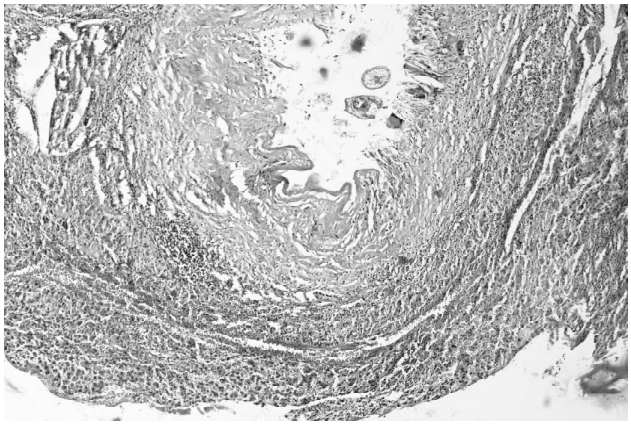


Рис. 3. Ехінококовий міхур, обмежений фіброзною капсулою з гіалінозом, гігантоклітинною реакцією, крововиливами та хронічним запаленням. Гематоксилін-еозин. х100.

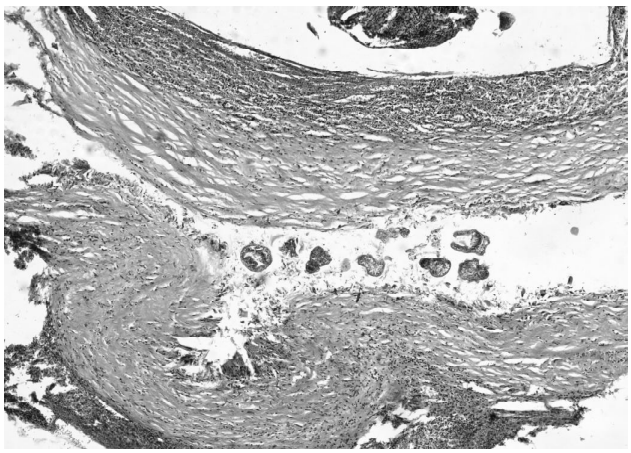


Рис. 4. Протосколекси, що вийшли за межи фіброзної капсули. Формування нової сполучнотканинної капсули з вогнищевими крововиливами. Гематоксилін-еозин. х100.

У жовчних капілярах виявлявся застій жовчі, в кровоносних судинах - гіпертрофія еластичних мембран, нерідко їх розволокнення. Кровоносні судини капсули поблизу кіст були розширені і заповнені тромботичні масами, що складалися з фібрину і еритроцитів. З боку мікроциркуляторного русла спостерігали звуження і деформацію капілярів, стінок дрібних артерій і артеріол з набряком і разволокненнням периваскулярної сполучної тканини з переважно мононуклеарною інфільтра-

цією: васкуліт і періваскуліт з трансформацією у періваскулярний склероз. З боку ендотеліальних клітин відзначали їх гіперплазію з набряком та дистрофічними змінами. Ці зміни супроводжувалися формуванням дрібних агрегатів з формених елементів крові. ШИК позитивні речовини і кислі мукополісахариди виявлялися в помірній кількості в судинних стінках, проте в періваскулярних прошарках сполучної тканини визначалася більш інтенсивна реакція за рахунок накопичення кислих глікопротеїнів.

У випадках паразитарних кіст, що ускладнювалися нагноєнням у 30% випадків зміни в гермінативній та кутикулярній мембрані кісти, перикістозній тканини були взаємопов'язані та проявлялися дистрофічними, запальними реакціями з боку оточуючої печінкової паренхіми, що свідчило про хронізацію поцесу внаслідок сповільненої імунної відповіді макроорганізму. Паралельно відбувалася колагенізація фіброзної капсули навколо паразита з появою в ній вогнищ кальцинації. Все це супроводжується зниженням біологічної активності кісти, омертвінням окремих частин паразита, розпадом і секвестрацією ехінокока.

У випадках з ознаками деструкції кісти у фіброзній капсулі переважали еозинофіли. У кістах з асептичним некрозом або нагноєнням, на відміну від життєздатного паразита, фіброзна капсула мала вдвічі більше товщину. Поряд з мікроабсцесами і вогнищами некрозу спостерігалися значні зміни з боку судин зовнішнього шару, у вигляді ендо- та періваскулітів, стазу, тромбозу та склерозу. При ускладненому ехінококозі печінки залежно від розмірів паразитарних кіст та їх ускладнень, взаємодія паразит - макроорганізм характеризується дистрофічними і запальними процесами, структурною перебудовою, деформацією і розвитком циротичних мін. Важливою особливістю є інтенсивна регенерація внутрішньопечінкових жовчних проток в капсулі і в навколишньому рубцевої сполучної тканини при пригніченій регенераторной активності гепатоцитів.

У фіброзній капсулі деяких мертвих ехінококових кіст у печінці виявлялися окремі кістозні порожнини, вистелені хітинової оболонкою, на внутрішній поверхні яких виявлялися численні мертві сколекси (одиночні і групами). Внутрішні шари капсулим у цих випадках проявляли слабку ШИК позитивну реакцію. Назовні фіброзної капсули визначалася густа мережа новоутворених кровоносних судин з потовщеними стінками і ознаками фібриноїдного набухання.

Зміни деструктивного і запального характеру, що спостерігалися в печінці переважно при інфікованих кістах, слід вважати основною причиною персистенції та прогресування патологічного процесу з результатом склерозу і фіброзу в межуючій тканині печінки. У ділянках фібриноїдного набухання, які також зустрічалися преважно при нагноєних кістах, пучки колагенових волокон ставали гомогенними, інтенсивно сприймали кислі барвники - еозинофільні, пікрофуксином забарвлювалися в жовтий колір, були різко ШИК позитивні. На тлі низької активності регенерації гепатоцитів інтенсивна регенерація спостерігалася з боку внутрішньопечінкових жовчних проток і сполучної тканини, що призводило до циротичної реструктуризації паренхіми печінки. Періваскулярна сполучна тканина в таких ділянках містила велику кількість кислих глікозаміногліканів, що підтверджувалося ШИК-реакцією в комбінації з альціановим синім. Також характерним було скупчення лімфоцитів з формуванням лімфоїдних фолікулів в цих ділянках.

Фіброз розвивався як в перипортальній тканині, так і всередині часточок. В перипортальній тканини він був пов'язаний з проліферацією фібробластів. Усередині часточок сполучна тканина утворювалася в результаті колапсу строми на місці фокусів некрозу або вклинення в часточку сполучних перегородок, або септ, з портальних і перипортальних полів з окремими ділянками клітинної інфільтрації, що призводило до з'єднання центральних вен з портальними судинами і появи дрібних несправжніх часточок. Порушення мікроциркуляції в несправжніх часточках вели до гіпоксії їх тканини, розвитку дистрофії і некрозу гепатоцитів. У несправжніх часточках звичайна радіарна орієнтація печінкових балок була відсутня, а судини розташовувалися неправильно (центральна вена була відсутня, портальні тріади виявлялися непостійно). Отже, до структурної перебудови і деформації печінки вели її регенерація і склероз, причому перебудова зачіпала всі елементи печінкової тканини - часточки, судини, строму.

У 40% випадках рецидивного ехінококозу перипаразитарна капсула мала порівняно невелику товщину, також складалася з некротизованої сполучної тканини, гіалінізованої з грануляціми та запальним інфільтратом і крововиливами , проте мала широку зону некрозу, прилеглу до хітинового шару міхурів, яка утворювалася за рахунок деструкції грануляційної тканини і колагенових волокон фіброзної капсули (рис. 5). За зоною некрозу, оточеною епітеліоїдними і гігантськими клітинами, визначався шар грубоволокнистої, а потім тонковолокнистої сполучної тканини, що містила велику кількість склерозованих кровоносних судин, новостворених і склерозованих жовчних проток, фібробластів, макрофагів, лімфоїдних, плазматичних клітин і еозинофілів.

Важливою особливістю рецидивних паразитарних кіст була інтенсивна регенерація внутрішньопечінкових жовчних проток в капсулі і в навколишній рубцевії сполучній тканині. Клітинні запальні інфільтрати охоплювали не тільки склерозовані портальні, перипортальні поля, але й внутрішньочасточкову склерозовану строму печінки. Навколо старіших кіст зона некрозу в фіброзної капсулі виражена слабо, поступово зникають епітеліоподібні і гігантські клітини, розширюється шар грубоволокнистої гіалінізованої сполучної тканини, знижується запальна реакція і посилюється процес фіброзу в зовнішньому сполучнотканинному шарі. З боку перипара-

зитарної фіброзної капсули і навколишньої перикістозної паренхіми ураженої частки спостерігалися різного ступеня виразності нервово-судинні та дистрофічні зміни, явища посиленого колагеноутворення. У перикістозній паренхімі паралельно з проліферативними і регенераторними проявами, змінами в судинному і протоковому компоненті мали місце токсико-дистрофічні і запальні зміни з поліморфноклітинною інфільтрацією. Поза фіброзною капсулою паразита при розповсюдженні некрозів спостерігалася наявність еозінофільних клітин і формування гранулематозних структур, а в паренхімі - циротична реструктуризація архітектоніки тканини перикістозної паренхіми. У цих випадках перипаразитарна капсула мала переважно трьохшарову структуру та складалася з ділянок некрозу, шару фіброзно-гіалінозних змін з поодиноким фібробластами і шару поліморфноклітинної інфільтрації і формування лімфоїдних фолікулярних структур.

У прилеглих до фіброзної капсули тріадах реєстрували проліферацію жовчних проток. У перипортальній стромі за ходом портальних трактів, переважно навколо жовчних проток і міжчасточкових судин, виявлялися набряк і дрібновогнищеві інфільтрати, що складалися з лімфоїдних, плазматичних клітин і еозинофілів. Ці зміни виявлялися в основному на тлі помірного розростання сполучної тканини і холестазу. Після Ззагальноприйнятого хірургічного лікування зона некрозу оточуючої кісти паренхіми печінки складала 0,91±0,025 мм, зона атрофічних змін в середньому 0,39±0,01 мм. Після застосування аргоноплазмової коагуляції зона некрозу була 0,71±0,006 мм, а атрофії 0,29±0,01 мм (табл. 1).

Непаразитарні кісти печінки спостерігали у 67 випадках та за морфологічною будовою поділяли їх на справжні (60%) та несправжні (40%). Множинні кісти були у 7 хворих, поодинокі кісти у 46 (68,6%) пацієнтів. Стінка несправжніх кіст була представлена ущільненою та фіброзованою паренхімою печінки у вигляді пухкої сполучної тканини з наявністю колагенових волокон, багатої капілярно-судинною мережею і незначним клітинним компонентом (фібробластами і поодинокими лімфоцитами) на межі з гепатоцелюлярною паренхімою. Справжні кісти складалися з фіброзної капсули, що за своєю будовою відповідали стінкам жовчновивідних шляхів та були вистелені циліндричним або сплощеним кубічним епітелієм (рис. 6).

Це залежало від їх розмірів, так у кіст розміром до 50 мм епітеліальна вистилка була представлена однорядним циліндричним епітелієм, із збільшенням діаметра кіст епітелій ставав кубічним або плоским. Тканина печінки, розташована безпосередньо навколо кіст, була місцями патологічно змінена: гепатоцити розташовані хаотично, мали місце ділянки зі склеротичними змінами, лімфогістіоцитарною інфільтрацією, гіперпроліферацією жовчних проток. У міру віддалення від кісти клітини печінки набували нормальну будову. Більш виражені фіброзні зміни і відсутність нормальної печінкової архітектоніки були характерні для полікістозу у 10% випадків. Таким чином, у міру свого зростання кіста надає механічний вплив на навколишню тканину печінки, що призводить до її ішемії, порушення трофіки гепатоцитів і заміщенню паренхіми сполучною тканиною. Ступінь вираженості морфологічних змін в паренхімі печінки також залежав від розмірів кіст, проте в порівнянні з ехінококовими кістами зона атрофічних, склеротичних та дистрофічних зміг було достовірно меншою (p< 0,001) та складала 0,38±0,01 мм після застосування загальноприйнятого хірургічного лікування та 0,28±0,01мм після аргоноплазмової коагуляції (табл. 1). Крововливи та некрози печінкової паренхіми навколо непразитарних кист спостерігалися лише у 8% випадків.



Рис. 5. Широка зона некрозу з лейкоцитарною інфільтрацією, залишки хітинової оболонки в рецидивній паразитарній капсулі. Гематоксилін-еозин. х400.

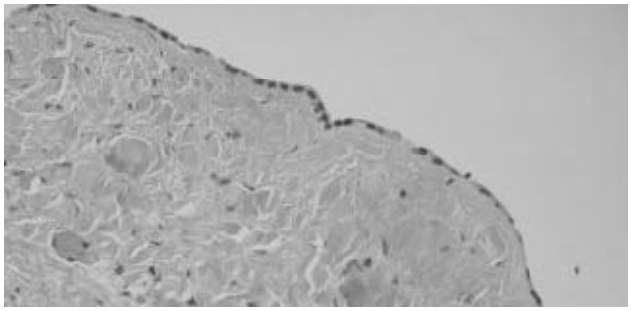


Рис. 6. Стінка справжньої непаразитарної кісти печінки, вистелена сплощеним кубічним епітелієм. Гематоксилін-еозин. х200.

Таблиця 1. Зона некрозу в оточуючій кісти паренхімі печінки при застосуванні АПК в порівнянні з ЗПХЛ (мм).

Групи	Зона некрозу		Зона атрофії	
	ЗПХЛ	АПК	ЗПХЛ	АПК
Паразитарні кісти	0,91±0,025	0,71±0,006*	0,39±0,01	0,29±0,01*
Непаразитарні кісти	0,87±0,026	0,68±0,031*	0,38±0,01	0,28±0,01*

Примітки. * - p<0,001 (t-критерій Стьюдента) у порівнянні із ЗПХЛ; ЗПХЛ - загальноприйняте хірургічне лікування. АПК - аргоноплазмова коагуляція.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При курації хворих з паразитарними кістами, на відміну непаразитарних кіст, необхідно враховувати персистуючу запальну проліферативну реакцію, яка призводить до вираженої цирротичної перебудови оточуючої паренхіми печінки, що пов'язано, на нашу думку, з життєдіяльнітю паразита та імунної відповіддю макроорганізму на антиген.

2. Як у випадку паразитарних, так і непаразитарних кіст, при застосуванні аргоноплазмової коагуляції продемонстровано достовірно ($p< 0,001$) менші зони некрозу та атрофії паренхіми печінки, ніж при загальноприйнятому хірургічному лікуванні.

Наступним етапом планується оцінка патоморфологічних змін паренхіми печінки при аргоноплазмовій коагуляції та загальноприйнятому хірургічному лікуванні гемангіом печінки.

Список літератури

Автандилов Г. Г. Основы патологоанатомической практики. Руководство (издание третье дополненное) / Г.Г.Автандилов.- М.: Росс. мед. академия последипломного образования.- 2007.- 480с.

Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологичсекая и микроскопичекая техника: Руководство. - Смоленск: САУ, 2000. - 476 с.

A comparative evaluation of ablations produced by high-frequency coagulation-, argon plasma coagulation-, and cryotherapy devices in porcine liver / J. Sperling, C. Ziemann, J. Schuld [et al.]. // Int J Colorectal Dis. - 2012. - № 27. - P. 1229-1235.

Argon beam coagulation versus fibrin sealant for hemostasis following liver resection: a randomized study in a porcine model / N. Katkhouda, M. Friedlander, A. Darehzereshki [et al.]. / / Hepatogastroenterology. - 2013. - № 60. - P. 1110-1116.

Cyst wall resection and ablation by hand-assisted laparoscopic surgery combined with argon plasma coagulator for huge hepatic cysts / T. Aoki, T. Kato, D. Yasuda [et al.] // Int Surg. - 2007. - № 92. - P. 361-366.

Gugenheim J. A randomized controlled trial comparing fibrin glue and PlasmaJet on the raw surface of the liver after hepatic resection / J. Gugenheim, L. C. Bredt, A. Iannelli. // Hepatogastroenterology. - 2011. - № 58. - P. 922-925.

Усенко А.Ю., Петрушенко В.В., Стукан С.С., Гребенюк Д.И., Стойка В.И.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРАЗИТАРНЫХ И НЕПАРАЗИТАРНЫХ КИСТАХ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ

Резюме. *В статье приведен анализ патоморфологических изменений в паренхиме печени после лечения паразитарных и непаразитарных кист с использованием аргоноплазменной коагуляции и при общепринятом хирургическом лечении. У больных с паразитарными кистами, было обнаружено персистирующую воспалительную пролиферативную реакцию, которая приводит к выраженной цирротической перестройке окружающей паренхимы печени. Продемонстрировано более щадящее воздействие аргоноплазменной коагуляции на паренхиму печени, по сравнению с общепринятым хирургическим лечением.*

Ключевые слова: *очаговые поражения печени, аргоноплазменная коагуляция, кисты печени, патоморфология.*

Usenko O.Yu., Petrushenko V.V., Stukan S.S., Hrebeniuk D.I., Stoika V.I.

PATHOLOGICAL CHANGES IN THE PARASITIC AND NON-PARASITIC HEPATIC CYSTS IN THE CONDITIONS OF USE OF ARGON PLASMA COAGULATION

Summary. *The analysis of pathological changes in the liver parenchyma following treatment of parasitic and non-parasitic cysts using argon plasma coagulation and in the conventional surgical treatment is presented in this artide. In patients with parasitic cysts were found persistent proliferative inflammatory reaction that leads to severe cirrhotic restructuring of surrounding liver parenchyma. Sparing effect of argon plasma coagulation on liver parenchyma, compared to conventional surgery was demonstrated.*

Key words: *focal lesions of the liver, argon plasma coagulation, hepatic cysts, pathomorphology.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Годлевський А.І.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Усенко Олександр Юрійович - д.мед.н., проф., директор ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалімова" НАМН України; +38 044 454-20-50; o.usenko@shalimov.org

Петрушенко Вікторія Вікторівна - д.мед.н., проф., проректор з наукової роботи ВНМУ ім.М.І.Пирогова;+38 0432 35-32-16; science@vsmu.vinnica.ua

Стукан Сергій Степанович - асистент кафедри хірургії №1 з курсом "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 097 904-12-16; stykan888215@gmail.com

Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри хірургії №1 з курсом "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 067 595-44-83; Doctor.Svo@gmail.com

Стойка Вадим Іванович - аспірант кафедри хірургії №1 з курсом "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" ВНМУ ім. М.І.Пирогова;+38 097 911-90-95; stoikavadim@i.ua

© Bulavenko O., Konkov D., Burtyak N.
UDC: 618.177-089.888.11-06:618.11-008.61-084

Bulavenko O.[1], Konkov D.[2], Burtyak N.[2]
[1]Department obstetrics and gynecology №2, Vinnytsya Pirogov Memorial National Medical University (Pirogov str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine); [2]Department obstetrics and gynecology №2, Vinnytsya Pirogov Memorial National Medical University (Pirogov str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine)

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME. THE NEW APPROACHES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

Summary. *Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most serious consequence of induction of ovulation, as part of assisted conception techniques. Although the ultimate physiologic mechanism of OHSS is not yet known, there are well-known risk factors that must be considered during the administration of medications to treat infertility. The clinical course of OHSS may involve, according to its severity and the occurrence of pregnancy, electrolytic imbalance, neurohormonal and hemodynamic changes, pulmonary manifestations, liver dysfunction, hypoglobulinaemia, febrile morbidity, thromboembolic phenomena, neurological manifestations and adnexal torsion. Specific approaches such as paracentesis, pleural puncture, surgical approach of OHSS and specific medication during OHSS were evaluated sporadically. More adequate treatment methods would require a better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms, to promote an etiopathogenic therapeutic approach. The following review aims to examine the available evidence to guide best practice in diagnosis, treatment and preventing ovarian hyperstimulation syndrome.*
Key words: *ovarian hyperstimulation syndrome, in vitro fertilization, human chorionic gonadotrophin, anti-müllerian hormone, cabergoline, relcovaptan, GnRH agonists, cryopreservation.*

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is encountered in practice as an iatrogenic complication of controlled ovarian stimulation (COS). COS is aimed at producing multiple ovarian follicles during assisted conception cycles in hope of increasing the number of oocytes available for collection. OHSS, however, is characterised by an exaggerated response to this process [ASRM., 2008]. OHSS was first described in 1943, and the first fatal cases were documented in 1951. As many as 33% of IVF cycles have been reported to be associated with mild forms of OHSS. While these are often described as not being clinically significant, the severity of OHSS can worsen over time and even initially mild presentations should be kept under review. More severe OHSS has been reported in 3,1-8,0% of IVF cycles. This calculation lends important perspective on the potential impact of this condition. Notably, mortality is rare but several cases have been reported. The incidence of OHSS is increased in young women, women with polycystic ovaries and in cycles where conception occurs, particularly multiple pregnancies [Nastri et al., 2015].

The precise cause of OHSS is currently unknown and is the subject of controversy, however, ovarian response is directly correlated with risk of OHSS. Typically, OHSS is a phenomenon which is associated with gonadotrophin use during COS. There are instances, however, where OHSS has been documented to arise spontaneously either in conjunction with clomiphene or with gonadotrophin releasing hormone use [Tan, Mathur, 2013]. Increased estradiol levels occurring in such a scenario are important, but are unlikely to be high enough to cause OHSS; nevertheless, in the presence of human chorionic gonadotropin (hCG), high estradiol levels may increase the expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator leading to a massive shift in body fluids through epithelial ion channels. There is also evidence of an increased secretion of inflammatory mediators, vascular endothelial growth factor (VEGF) and activation of the renin-angiotensin system in women with OHSS. VEGF seems to play a key role in the pathophysiology of OHSS, with a probable mechanism of action dependent on hCG, acting on cell-to-cell adhesion complexes in the endothelium, particularly claudin [Papanikolaou et al., 2010]. VEGF concentration has also been shown to be increased in the follicular fluid, but not in the blood, of women who undergo final oocyte maturation triggering with hCG, compared to maturation triggering with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist. The first objective of the present review was to identify, appraise and summarize the predictive accuracy of tests aimed at identifying women who develop an exaggerated response to COS and/or who develop OHSS during ART. The second, and equally important, objective was to identify and estimate the effect of interventions aimed at reducing the risk of a high ovarian response during COS and/or the occurrence of OHSS [Nastri et al., 2015].

This review *aims* to examine the pathophysiology of OHSS and the evidence behind the various methods employed by clinicians to prevent its occurrence.

A literature search was carried out on the following electronic databases (until April 2015): MEDLINE, EMBASE, PubMed database, and the Cochrane central register of controlled trials. Only articles in English were taken into consideration and abstracts were excluded. A combination of text words or Medical Subject Headings (MeSH) terms were subsequently utilized to generate a list of citations: ("OHSS" OR "ovarian hyperstimulation syndrome") AND ("diagnosis, treatment, prevention"). Articles and their references were then examined in order to identify other potential studies which could provide perspective for the following review.

Systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials (RCTs) were then preferentially selected over other forms of data where feasible in order to formulate the following review and recommendations.

OHSS is an exaggerated response to COS characterized

by the shift of protein-rich fluid from the intravascular space to the third space, mainly the abdominal cavity that occurs when the ovaries become enlarged due to follicular stimulation [Delvinge, Rozenberg, 2002]. This shift in fluid is due to increased vascular permeability in response to stimulation with human chorionic gonadotropin (hCG). Prostaglandins, inhibin, the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory mediators have all been implicated in the aetiology of OHSS, however, vascular endothelial growth factor (VEGF) has been identified as the major mediator (Figure 1). The expression of VEGF and VEGF receptor 2 (VEGFR-2) mRNA increases significantly in response to hCG, and peak levels coincide with maximum vascular permeability. The clinical manifestations of OHSS reflect the extent of the shift of fluid into the third space and the resulting hemoconcentration due to intravascular volume depletion. Symptoms range from mild abdominal distention due to enlarged ovaries alone or with an accompanying fluid shift into the abdomen, to renal failure and death as a result of hemoconcentration and reduced perfusion of organs such as the kidneys, heart and brain.

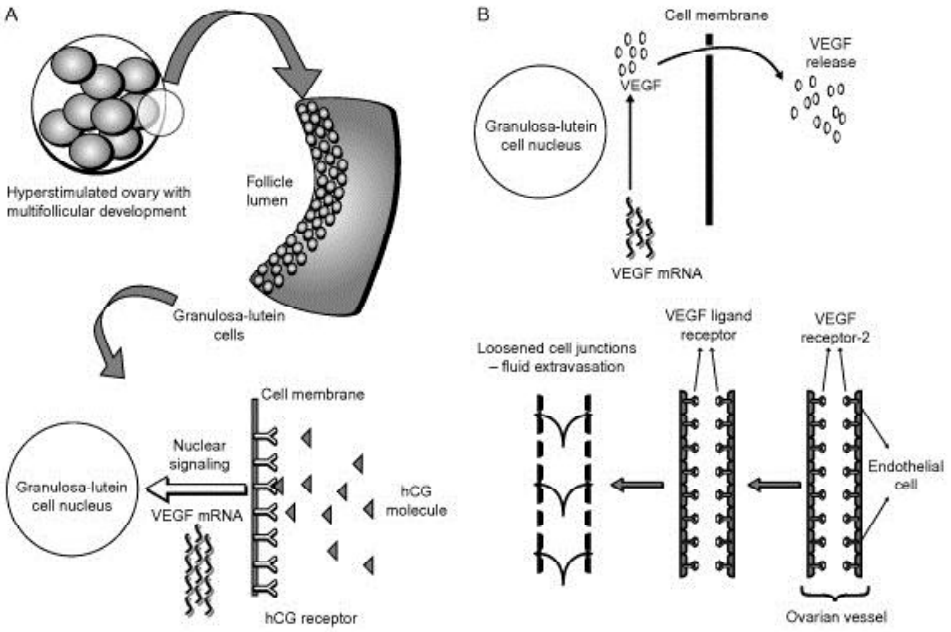


Fig.1. The pathogenesis of OHSS. Human chorionic gonadotropin (hCG) stimulates a high number of granulosa-lutein cells leading to the increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA (Figure 1A); VEGF receptor-2 (VEGFR-2) mRNA production in the granulosa-lutein and endothelial cells is also increased in response to hCG. High amounts of VEGF are produced and released from the granulosa-lutein cells and bind to VEGFR-2 on the endothelial cell membranes. Downstream signaling augments vascular permeability (Figure 1B). Adapted from Tollan, et al., 1990.

We found seven different classifications based on the severity of OHSS (Tab. 1). Although many of the studies were published decades ago, they are still valid and might be useful in clinical practice [Nastri et al., 2015].

Seven studies were included, the number of participants in each ranging from 107 to 256. The incidence of moderate/severe OHSS in these studies was 3.8% (95% CI, 2.3-5.6%). All studies were considered to be at low risk of bias and concerns regarding applicability, according to QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2).

Hormonal markers are also increasingly being utilized in predicting ovarian response to stimulation. Anti-MÜllerian Hormone (AMH) in particular is a marker which shows much promise. Gnoth et al., in their prospective study of 316 women, have demonstrated that AMH [AMH≤0,18pmol/L (1,26 ng/mL)] can identify normal responders (≥4 oocytes retrieved) to COS with a success rate of 98% [Broer et al., 2011]. This predictive capacity extends to identifying women at risk of developing OHSS as well. Using receiver operating characteristics (ROC) curves, Lee et al. have identified a high pretreatment basal AMH concentration [AMH >0,47 pmol/L (3,36 ng/mL)] as a useful predictor of developing OHSS (sensitivity 90,5%, specificity 81,3%). Moreover, AMH performed better than weight, age, or ovarian response markers in identifying these women. Given its low inter- and intracycle variability, AMH has the potential to become an excellent predictive tool should issues surrounding its validity be completely resolved [Dewailly et al., 2014].

Absolute serum oestradiol (E2) concentrations, however, have performed poorly in identifying women at risk of developing OHSS. This can mostly be attested to the marked heterogeneity in studies with regard to the threshold E2 levels used to define high risk women [Aboulghar, Mansour, 2003].

Ultrasonographic markers, such as the antral follicle count (AFC), are also another facet worthy of mention in the prediction of OHSS. Available evidence suggests that the AFC is equally predictive of excessive response to COS and OHSS as the basal serum AMH. Jayaprakasan et al., in their prospective study of 1012 subjects, noted an AFC≥24 to be correlated with an increased risk of moderate to severe OHSS in comparison to an AFC<24 (8.6% versus 2.2%). These findings are mirrored by Delvigne and Rozenberg who cite an increased risk of OHSS with an AFC (2-8 mm) ≥12. There are, however, variances amongst the studies regarding the definition of what constitutes antral follicles on ultrasound

Table 1. Classification of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by severity and time of onset, as determined previously in 15 studies included in the meta-analysis.

Severity:	Mild	Moderate	Sever
Rabau (1967)	Grade 1: Estrogen >150 μg/24 h and pregnanediol>10 mg/24 h Grade 2: Grade 1+enlarged ovaries and possibly palpable cysts	Grade 3: Grade 2+confirmed palpable cysts and distended abdomen Grade 4: Grade 3+vomiting and possibly diarrhea	Grade 5: Grade 4+ascites and possibly hydrothorax Grade 6: Grade 5+changes in blood volume, viscosity and coagulation tim
WHO (1973)	Grade 1: Variable ovarian enlargement sometimes associated with small cysts; urinary estrogen levels>150 μg/24 h and pregnanediol excretion titers>10 mg/24 h	Grade 2: Additional symptoms of a variable nature: abdominal distension, nausea, vomiting and diarrhea	Grade 3: Large ovarian cysts, ascites and sometimes hydrothorax; hemoconcentration with increased blood viscosity and coagulation abnormalities may appear
Schenker (1978)	Grade 1: Estrogen >150 μg/24 h and pregnanediol>10 mg/24 h Grade 2: Grade 1+enlarged ovaries, sometimes small cysts	Grade 3: Grade 2+abdominal distension Grade 4: Grade 3+nausea, vomiting and/or diarrhea	Grade 5: Grade 4+large ovarian cysts, ascites and/or hydrothorax Grade 6: Marked hemoconcentration +increased blood viscosity and possibly coagulation abnormalities
Schwartz (1981)	Lower abdominal discomfort; ovaries slightly enlarged, but no larger than 5x5 cm, and no marked weight gain.	Ovaries enlarged up to 10x10 cm; some ascites and weight gain of up to 100 lbs	Ovaries extremely enlarged and easily palpated abdominally; ascites, pleural effusion, oliguria, hemoconcentration, hypotension, azotemia and electrolyte imbalance occur; increased blood coagulability and weight gain of more than 10 lbs are common
Golan (1989)	Grade 1: Abdominal distension and discomfort Grade 2: Grade 1+nausea, vomiting and/or diarrhea, enlarged ovaries 5-12 cm.	Grade 3: Grade 2+US evidence of ascites	Grade 4: Grade 3+clinical evidence of ascites and/or hydrothorax and breathing difficulties Grade 5: Grade 4+hemoconcentration, increased blood viscosity, coagulation abnormality and diminished renal perfusion
Navot (1992)			Severe OHSS: variable enlarged ovary; massive ascites, hydrothorax; Hct>45%; WBC>15 000; oliguria; creatinine 1.0-1.5 mg/dL; creatinine clearance>50 mL/min; liver dysfunction; anasarca Critical OHSS: variable enlarged ovary; tense ascites, hydrothorax; Hct>55%; WBC>25 000; oliguria; creatinine>1.6; creatinine clearance<50 mL/min; renal failure; thromboembolic phenomena; acute respiratory distress syndrome
Risk (1999)		Discomfort, pain, nausea, distension, US evidence of ascites and enlarged ovaries, normal hematological and biological profiles.	Grade A: Dyspnea, oliguria, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, clinical evidence of ascites, marked distension of abdomen or hydrothorax, US showing large ovaries and marked ascites, normal biochemical profile Grade B: Grade A+massive tension ascites, markedly enlarged ovaries, severe dyspnea and marked oliguria, increased Hct, elevated serum creatinine and liver dysfunction Grade C: Complications such as respiratory distress syndrome, renal shut-down or venous thrombosis.

which limits their applicability [Delvinge, Rozenberg, 2002].

Body mass index was found to be a moderately useful test, though with lower accuracy compared to the aforementioned tests, but it, also, was only evaluated in one small study. During COS, OHSS may be predicted successfully by three markers of high ovarian response: estradiol levels, medium/large follicle count on the day of hCG administration and the number of oocytes retrieved subsequent to follicle aspiration. These three tests were evaluated by more than one study, and accounted for a relatively high number of participants. The estimate on vascular endothelial growth factor (VEGF) was too imprecise to reach any conclusion regarding its applicability [Nastri et al., 2015].

Eight studies evaluated high ovarian response, which was defined as more than 15-20 oocytes retrieved. We identified eight studies encompassing 34 databases; the number of participants in each study ranged from 110 to 4650. One study was an individual patient meta-analysis that included databases from five other identified studies, accordingly these five studies were removed from the analysis to avoid duplication of the participant count. Another study was reported by four articles and information from all of them was used in this review. This study was deemed to be at high risk of applicability bias because extremely strict inclusion/exclusion criteria were adopted. All other studies were considered as being at low risk of bias according to QUADAS-2 [Nastri et al., 2015].

The calculated estimates of interventions to reduce the occurrence of OHSS and its precision, the interpretation of the observed effect, the assessed heterogeneity, the number of studies and participants included and the overall quality of evidence was described considering all evaluated interventions and comparisons.

The mechanisms underlying the potential effect of intravenous fluids on OHSS is unknown, however, some theories have been suggested. One theory attributes a beneficial effect of the binding properties of albumin in neutralizing vascular permeability mediators that could be responsible for the onset of OHSS. Another theory is that intravenous fluids, such as albumin and hydroxyethyl starch (HES), promote a rapid increase in intravascular volume, which could maintain the volume in the event of capillary leakage, thus avoiding hypovolemia and hemoconcentration. This theory is, however, somewhat inconsistent, as two-thirds of the infused albumin is rapidly distributed across the capillary membrane, even when permeability is normal, thus increasing the albumin concentration in extracellular fluid. Similarly, 16% of the infused HES shifts to the extravascular space soon after administration. HES is a plasma expander that has been mooted as an alternative to albumin as it is nonbiological and therefore negates the above-mentioned risks associated with albumin use. The evidence behind its benefit is certainly more robust as well. The Cochrane Review by Youssef et al. noted that there was a statistically significant decrease in severe OHSS (OR 0,12; 95% CI 0,04-0,40) with HES use without any effect on pregnancy rates (OR 1,20; 95% CI 0,49-2,95). There is also a systematic review on the topic51, the authors of which included eight of the 10 studies evaluated in the present review. They also observed a decrease in rates of OHSS with a small decrease in rates of clinical pregnancy [Venetis et al., 2011].

The GnRH antagonist competes with the natural GnRH for its receptor, causing a fast and reversible suppression of gonadotropin release, and constitutes an alternative for the prevention of premature luteinizing hormone (LH) surges during COS. The introduction of a GnRH antagonist in COS enables the use of shorter protocols with reduced amounts of gonadotropin. We identified 28 studies that compared the effect of using a GnRH antagonist with long GnRH agonist protocols in women undergoing ART. In 12 studies, the antagonist was used in daily doses, beginning on a fixed day of COS; in one study a single dose of long-lasting antagonist was used; in 14 studies the antagonist was used in daily doses beginning on a flexible day depending on the size of the leading follicle. Although the stimulation protocols differed between the studies, the heterogeneity found was not substantial and the estimates could be pooled together. We observed moderate-quality evidence showing that antagonist protocols are associated with a lower risk of OHSS and that they are unlikely to have a clinically relevant impact on clinical pregnancy rate [Nastri et al., 2015].

Aspirin inhibits a cyclo-oxygenase enzyme in platelets, preventing the synthesis of thromboxane, thus having been tested as an intervention to improve pregnancy rates in ART. Two studies evaluating the effect of administering 100 mg/day aspirin during COS reported OHSS. The average rate of OHSS in the control groups was 6%. Both reported rates of OHSS incidence and clinical pregnancy. They described very low-quality evidence for the benefit of aspirin compared with no intervention with regard to rates of OHSS and found no effect on clinical pregnancy. Considering these two studies, along with the other 15 studies that evaluated the effect of aspirin on clinical pregnancy, pooled for two published systematic reviews, we observed high-quality evidence that aspirin does not reduce rates of clinical pregnancy [Nastri et al., 2015].

We identified 11 studies that utilized dopamine agonists for the prevention of OHSS. Cabergoline is a dopamine antagonist which prevents the excessive increase in VEGF mediated vascular permeability encountered with OHSS through its antiangiogenic properties [Venetis et al., 2011]. Tang et al. in their Cochrane Review of 230 women in 2 RCTs found cabergoline to be effective in significantly reducing the incidence of moderate OHSS (OR 0,38; 95% CI 0,19-0,78) with no significant effect on clinical pregnancy rate and miscarriage rates. This protective effect, however, did not extend to severe OHSS, possibly due to the number of studies available for comparison [Tang et al., 2012]. A recent systemic review by Leitao at el. on the issue, which took 7 RCTs into consideration, has further established its efficacy in preventing the occurrence of moderate and severe OHSS (RR 0,38; 95% CI 0,29-0,51) as well as without a negative impact on clinical pregnancy or oocytes retrieved. Therefore, the use of cabergoline is recommended and it is suggested that treatment be commenced on the day of hCG trigger at a dose of 0,5 mg for 8 days [Kasum et al., 2014].

Amongst the novel therapies being investigated for the prevention of OHSS, the vasopressin V1a receptor antagonist, relcovaptan, has been studied for its ability to inhibit VEGF by modulating vasoconstriction and vascular smooth muscle proliferation. Relcovaptan, in the hyperstimulated rat model, has shown lower concentrations of VEGF-A in the peritoneal fluid and lesser ovarian weight gain significant decreases in the number of corpora lutea in contrast to control groups. Further research in this area remains rather promising and may broaden the management protocols which clinicians have for OHSS in the near future [Cenksoy et al., 2014].

"Coasting" is defined as the withholding of ovarian stimulation drugs for a few days, waiting for a time when it would be safer to trigger the final maturation with hCG. Coasting is a commonly used first line secondary prevention strategy by clinicians [Delvinge, Rozenberg, 2002]. Question marks remain however about the evidence behind the procedure. D'Angelo et al., in their Cochrane Review, identified 4 RCTs which highlighted that there was no difference in the incidence of moderate and severe OHSS (OR 0,53, 95% CI 0,44-1,08) with coasting. In addition, a lower number of oocytes were retrieved from the coasting group which prompted them to recommend that there was no benefit of coasting in comparison to other interventions [SOGC-CFAS, 2011]. An earlier meta-analysis also came to the conclusion that coasting may decrease the risk of OHSS in high risk women but does not completely prevent it. Coasting, however, seems to have no effect on live birth rates and clinical pregnancy rates [Nastri et al., 2015].

Aspiration of the follicles from one ovary before this final maturation has been proposed as an intervention to decrease the risk of OHSS. Follicle aspiration is believed to cause intrafollicular hemorrhage and a decline in some ovarian substances, such as estradiol, progesterone and hCGThree studies evaluated unilateral follicular aspiration before final oocyte maturation: one compared this with standard care, one with coasting and one with albumin 50 g. In two studies, complete aspiration of one ovary was performed before hCG was administered, and in one study, aspiration was performed 10-12 h after administration of hCG. All three studies reported cases of OHSS but only two reported rates of clinical pregnancy, however, the estimates were too imprecise for any conclusion to be drawn [Nastri et al., 2015].

One strategy to decrease hCG exposure would be to limit the use of hCG to the trigger dose only, avoiding extended exposure to the natural hCG from pregnancy, which could prolong and worsen an otherwise brief OHSS. In 'freeze all' following oocyte retrieval, all oocytes/embryos are cryopreserved and, afterwards, transferred in a non-stimulated cycle. A Cochrane Review only identified 2 RCTs for analysis and came to the conclusion that there was insufficient evidence to support routine cryopreservation [Nastri et al., 2015]. Recent evidence however strongly supports the use of a GnRHa trigger followed by cryopreservation as being the most effective method in preventing OHSS, best illustrated by Devroey and colleagues through their OHSS-Free Clinic.

OHSS-related complications could theoretically be eliminated if hCG was not used, and very few cases of OHSS without the use of hCG for final maturation have been reported. In order to completely avoid OHSS, cycle cancellation before final follicular maturation with hCG is a simple and safe alternative. It is, however, associated with significant emotional and financial burdens for the couple. Other options would be to replace hCG with GnRH agonists therefore reducing the hCG dose. There is consensus on the fact that reducing the duration of gonadotrophin exposure reduces the risk of OHSS. One way this is achieved is through "mild" stimulation protocols which delay the administration of FSH till the mid or late follicular phase. However, the addition of GnRH antagonists for late cycle suppression of gonadotrophin release has resulted in improved clinical outcomes, a lower risk of OHSS, and multiple pregnancies and made it cost effective as well. On a side note, the pooled data of 3 RCTs have shown mild stimulation to be less effective than conventional "long" regimens in terms of the pregnancy rates per cycle (15% versus 29%) [Mathur, Sumaya, 2008].

Ketoconazole inhibits key steroidogenic enzymes of the p450 family. In the ovary, it acts in the theca and granulosa cells, leading to reduced estradiol production, and high estradiol levels are correlated with an increased risk of OHSS. Two studies were included, one of which evaluated the use of ketoconazole 50 mg/day starting on Day 4 of stimulation until hCG administration compared with no drug, and the other compared ketoconazole 50 mg every other day, from Day 1 to the last day of administration of human menopausal gonadotropin (hMG) compared with placebo. Both reported rates of OHSS and clinical pregnancy, the average rate of OHSS in the control groups was 17,3%. The estimates of the effect on both OHSS and clinical pregnancy were too imprecise for any conclusions to be drawn [Nastri et al., 2015].

PCOS may be associated with some hormonal changes, such as hyperandrogenism and hyperinsulinemia, and anovulation. The granulosa cells' intracellular metabolism of glucose, dependent on insulin, is impaired in women with anovulatory PCOS while their LH-dependent glucose metabolism is normal. Metformin is a biguanide that enhances insulin sensitivity not only in the liver but also peripherally, in target tissues. One of these target tissues is the granulosa cells in the ovaries. Metformin changes the insulin-dependent metabolism of glucose in granulosa cells, and decreases ovarian sensitivity to FSH, possibly ameliorating the response to COS. Metformin is theorized to exert its influence in preventing OHSS by inhibiting the secretion of vasoactive molecules, such as VEGF, during OI and thereby modulates vascular permeability. In the recent Cochrane Review by Tso et al., based upon 8 RCTs with 798 women, it was noted that there was a lower risk of OHSS with metformin use (OR 0,29; 95% CI 0,18-0,49). It was also of note that metformin reduced the risk of OHSS by 63% and increased the clinical pregnancy rate (OR 1,52; 95% CI 1,07-2,15) without an effect on live birth rates [Tso et al., 2014]. These findings were consistent with an earlier systemic review by Palombo et al., which described a significantly lower OHSS rate with metformin administration too (0,27; 95% CI 0,16-0,46). Based on the studies, a daily dose between 1000 and 2000 mg at least 2 months prior to COS is recommended for the purpose of preventing OHSS [Nastri et al., 2015].

Extensive ovarian stimulation may take several weeks, cause discomfort and increase the risk of adverse symptoms. OHSS is dependent on the degree of ovarian stimulation and is expected to be more frequent as more follicles are stimulated. Moreover, there is concern regarding the abnormal luteal-phase endocrinology and its impact on embryo genetics and endometrial receptivity. Stimulation protocols that include daily FSH doses of less than 150 IU are considered to be milder than the traditional protocols and are expected to cause fewer adverse events, including OHSS. Eight studies evaluated milder ovarian stimulation compared to the long-agonist protocol. They all reported OHSS and clinical pregnancy rates; the average rate of OHSS in the control groups was 4,6%. We observed moderate-quality evidence that mild stimulation reduces OHSS without producing a clinically relevant difference in clinical pregnancy rate [Nastri et al., 2015].

Aromatase Inhibitors (AIs), such as letrozole, function by downregulating oestrogen production through inhibition of cytochrome P450 enzymes. This causes an increase in pituitary secretion of FSH which promotes folliculogenesis. In addition, the central negative feedback mechanisms still remain intact, which leads to the theory that it may reduce

the incidence of OHSS during ovulation induction (OI). A recent Cochrane Review by Franik et al., however, failed to show any difference in OHSS rates through utilization of AIs in contrast to other methods of OI. As such, AIs are not routinely recommended [Franik et al., 2014].

This meta-analysis combined data from studies that differed in the baseline OHSS risks as well as in nuances in the interventions or predictive tests analyzed. Before starting COS, the assessment of either AFC or AMH levels allows prediction of the risk of facing a high ovarian response to COS. Other baseline parameters, such as age, FSH and inhibin-B levels, have lower predictive accuracy. At this point, COS might be planned according to the assessed risk. The use of a GnRH antagonist protocol (with either standard or, preferably, mild stimulation) is beneficial to high-risk women as it markedly decreases the incidence of OHSS without affecting clinical pregnancy. Another option is the use of aspirin throughout COS until the pregnancy test is performed, as it possibly reduces the risk of OHSS without interfering with reproductive outcome; increased bleeding during oocyte retrieval due to aspirin is not an issue [Nastri et al., 2015]. However, there is one point to consider before deciding to use this intervention: aspirin is unlikely to reduce the occurrence of a high response to ovarian stimulation, and some patients/clinicians will probably consider using additional strategies in such a situation.

On the day of hCG administration, the risk of OHSS may be predicted by serum estradiol levels and a medium/large follicle count. In the case of a high-risk situation, administration of cabergoline or another dopamine agonist may be initiated, as they markedly decrease the incidence of OHSS without affecting clinical pregnancy. If an imminent risk of OHSS is identified, a possible alternative is to use an agonist for the final maturation, as it strongly reduces OHSS risk. There is, however, concern regarding a possible negative effect on clinical pregnancy, and the freezing of all oocytes/embryos for later transfer would constitute a conservative approach. The other interventions identified that seem to be beneficial, but for which the evidence is still of very low quality, are: albumin or other plasma volume expander, coasting, metformin for PCOS women and intravenous calcium gluconate. Some studies also evaluated early unilateral follicular aspiration, the use of lower doses of hCG for the final maturation and luteal support after agonist triggering, glucocorticoids following oocyte retrieval, ketoconazole, increased progesterone for luteal support and laparoscopic ovarian drilling; however the estimates of effect are imprecise and no conclusions may be drawn. There are useful predictive tools and several preventive interventions aimed at reducing the incidence of OHSS. Having a good understanding of these tools and interventions is of crucial importance for planning the treatment of, and, ultimately, eliminating the occurrence of, OHSS, while maintaining high pregnancy rates.

Conclusion and prospects for future research in this direction

1. OHSS is a complication associated with COS which clinicians have no complete way of preventing at present.

2. Through the various prevention strategies reviewed in this paper, there are avenues by which its incidence can be greatly reduced.

3. This begins with the identification of the "high risk" woman through to the woman who is "at risk" and subsequently initiating the appropriate therapies.

The further research initiatives should be directed in a bid to strengthen the preexisting evidence base for available therapies and to develop novel techniques to aid in the prevention of OHSS. Continued research will further our understanding of the pathophysiology of OHSS and may advance our ability to predict and prevent this potentially serious illness.

References

A potential novel strategy, inhibition of vasopressin-induced VEGF secretion by relcovaptan, for decreasing the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in the hyperstimulated rat model /C.Cenksoy, P.O.Cenksoy, O.Erdem [et al.] //European J. of Obstetrics Gynecol. and Reproductive Biol.- 2014.- Vol.174, №1.- P.86-90.

Aboulghar M.A. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures / M.A.Aboulghar, R.T.Mansour // Human Reproduction Update.- 2003.- Vol.9, №3.- P.275-289.

AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis / S.L.Broer, M.D?Ileman, B.C.Opmeer [et al.] //Human Reproduction Update.- 2011.- Vol.17, №1.- P.46-54.

Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome / S.Franik, J.A.Kremer, W.L.Nelen [et al.] //Cochrane Database of Systematic Rev.- 2014.- Vol.2.- Article ID CD010287.

ASRM. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and Sterility.- 2008.- Vol.90, №5.- P.S188-S193.

Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome /H.Tang, T.Hunter, Y.Hu [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2012.- №2.- Article ID CD008605.

Clinical Practice Guideline SOGC-CFAS. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome / /J. of Obstetrics and Gynaecology Canada.- 2011.- Vol.2068.- P.1156-1162.

Delvinge A. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review /A.Delvinge, S.Rozenberg //Human Reproduction Update.- 2002.- Vol.8, №6.- P.559-577.

Dopamine agonists in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / M.Kasum, H.Vr?i?, P.Stani? [et al.] / /Gynecological Endocrinology.- 2014.- Vol.30, №12.- P.845-849.

Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome / E.G.Papanikolaou, P.Humaidan, N.P.Polyzos [et al.] //Seminars in Reproduct. Medicine.- 2010.- Vol.28, №6.- P.458-462.

Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis / C.A.Venetis, E.M.Kolibianakis, K.A.Toulis [et al.] //Fertility and Sterility.- 2011.- Vol.95, №1.- P.188.e3-196.e3.

Mathur R. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome / R.Mathur, W.Sumaya //Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.- 2008.- Vol.18, №1.- P.18-22.
Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome /L.O.Tso, M.F.Costello, L.E.Albuquerque [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2014.- Vol.11.- Article ID Cd006105.
Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention /C.O.Nastri, D.M.Teixeira, R.M.Moroni, [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.- 2015.- Vol.45, №4.- P.377-393.
Tan K. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS policy and practice committee / K.Tan, R.Mathur //Human Fertility.- 2013.- Vol.16, №3.- P.151-159.
The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women / D.Dewailly, C.Y.Andersen, A.Balen [et al.] //Human Reproduction Update.- 2014.- Vol.20, №3.- P.370-385.
Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization /A.Tollan, N.Holst, F.Forsdahl [et al.] //The American J. of Obstetrics and Gynecology.- 1990.- Vol.162, №2.- P.554-558.

Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Буртяк Н.Г.

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Резюме. *Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее серьезным последствием индукции овуляции, при вспомогательных репродуктивных технологиях. Хотя механизм СГЯ пока не известен, существуют факторы риска, которые должны быть рассмотрены во время назначения препаратов для лечения бесплодия. Клинические симптомы СГЯ могут включать, в соответствии с его тяжестью и вероятности беременности - дисбаланс электролитов, нейрогормональные и гемодинамические нарушения, легочные проявления, дисфункция печени, гипоглобулинемия, лихорадка, тромбоэмболическую и неврологическую симптоматику и болевой синдром. Современный менеджмент при СГЯ, как пункции плевральной пункции, хирургическое вмешательство и назначение конкретных препаратов был оценен спорадически. Более адекватные методы лечения требуют лучшего понимания основных патофизиологических механизмов, чтобы проводить этиопатогенетическую терапию. Данный обзор направлен на изучение имеющихся доказательств, для лучшей клинической практике в диагностике, лечении и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников.*

Ключевые слова: *синдром гиперстимуляции яичников, оплодотворение, хорионический гонадотропин человека, антимюллеров гормон, каберголин, агонисты ГнРГ, криоконсервация.*

Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Буртяк Н.Г.

СИНДРОМ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ. НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

Резюме. *Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є найбільш серйозним наслідком індукції овуляції при допоміжних репродуктивних технологіях. Хоча механізм СГЯ доки не відомий, існують фактори ризику, які повинні бути розглянуті під час призначення препаратів для лікування незпліддя. Клінічні симптоми СГЯ можуть включати, згідно з його важкістю та вагітності - дисбаланс електролітів, нейрогормональні та гемодинамічні порушення, легеневі прояви, дисфункція печінки, гіпоглобулінемія, лихоманка, тромбоемболічну та неврологічну симптоматику і больовий синдром. Сучасний менеджмент при СГЯ, як пункції плевральної порожнини, хірургічне втручання і призначення конкретних препаратів був оцінений спорадично. Більш адекватні методи лікування потребують кращого розуміння основних патофізіологічних механізмів, щоб проводити етіопатогенетичну терапію. Даний огляд спрямований на вивчення наявних доказів, для кращої клінічної практики у діагностиці, лікуванні і профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників.*

Ключові слова: *синдром гіперстимуляції яєчників, запліднення, хоріонічний гонадотропін людини, антимюлерів гормон, каберголін, агоністи ГнРГ, кріоконсервація.*

Рецензент: д.мед.н., професор Дзись Н.П.

Стаття надійшла до редакції 9.06.2015 р.

Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 0432 57-03-60; admission@vnmu.edu.ua
Коньков Дмитро Геннадійович - д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1; +38 0432 57-03-60; dkonkov69@mail.ru
Буртяк Наталія Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1; +38 0432 57-03-60

© Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.

УДК: 578.82/.83: 61

Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (пр. Перемоги, 34, м.Київ, 03057, Україна)

НОВІ ДАНІ ПРО ЛЮДСЬКИЙ ВІРОМ ТА ВПЛИВ МІКРОБІОТИ НА ЙОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ

Резюме. *В оглядовій статті зібранні останні наукові матеріали, які стосуються персистенції вірусів в кишківнику людини. Охарактеризовано роль вірусно-бактеріальних асоціацій в нормі та при патології. На основі аналізу літературних даних зроблено висновок, що шлунково-кишковий тракт є середовищем для однієї з найскладніших мікробних екосистем, який вимагає значно глибшого вивчення його складу, ролі в фізіологічних процесах і динаміки змін при дії навколишнього середовища.*

Ключові слова: *віром, мікробіота, бактеріофаги, інфекційність, асоціації, нормальна мікрофлора, кишкові інфекції.*

За останніми оцінками вчених кишківник людини містить близько 100 трильйонів бактерій, 70-80% з яких на сьогоднішній день не вдається ще культивувати [Qin, 2010]. Кожна людина, як вважають, має кілька сотень видів бактерій. Це головним чином грампозитивні *Firmicutes* (в першу чергу *Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus*) і грамнегативні Bacteroides. Останні дані метагеномного дослідження свідчать, що базовий контингент складає ~ 1200 найбільш поширених видів, а загальний кишковий мікробіом містить в 150 разів більше генів, ніж геном людини [Qin, 2010].

Разом із тим, у кишківнику людини та в інших системах організму присутні величезні популяції вірусів. Розуміння ролі цих популяцій в нормі та при патології вимагає значно глибшого вивчення їх складу та особливостей взаємодії з мікробіотою. Сукупність усіх вірусів, що знаходяться в організмі людини, сьогодні прийнято називати віромом. Постійно оновлюючись, віром включає в себе бактеріофаги та так звані людські "еукаріотичні" віруси, що викликають гостру, затяжну або приховану інфекцію, а також віруси, що можуть самостійно інтегруватися в геном людини, наприклад, ендогенні ретровіруси [Fields et al., 2007; Virgin, 2014]. Крім того, вірусогенні генетичні елементи після інтеграції з хромосомою хазяїна здатні модифікувати його геном та викликати експресію білкових молекул [Stelekati, Wherry, 2012].

Метою даного огляду є висвітлення питання персистенції вірусів у кишківнику людини та їх взаємодію з мікробіомом.

Слід відмітити, що чисельність людського вірому досі точно не встановлено, разом із тим, доведено, що кількість бактерій у нашому організмі приблизно у десять разів більша за кількість власних клітин [Mokili et al., 2012]. Сиквенс вірусного геному людини дозволив зробити припущення, що загальна кількість вірусів в організмі може у рази перевищувати цю цифру. Більш того, саме віром так званих "еукаріотичних людських" вірусів може бути значно більшим, ніж вважалося раніше [Acevedo, Andino, 2014].

В 1 грамі фекальних мас здорової людини встановлено присутність до 109 вірусних часток, серед яких найбільш поширеними є бактеріофаги [Rohwer, 2003; Breitbart et al., 2008]. Деякі дослідники вважають, що бактеріофагів в кишечнику людини і тварин у десять разів більше ніж прокаріотів [Duerkop et al., 2012]. Це свідчить про існування в шлунково-кишковому тракті динамічної колоніальної системи, яка характеризується взаємодією "хижак-жертва" і тим самим забезпечує горизонтальне перенесення генів [Brussow et al., 2004].

Хоча більшість бактеріофагів досі не до кінця класифіковані, найбільш поширеним вірусом кишечнику вважається хвостатий двонитковий ДНК бактеріофаг порядку *Caudovirales* (родини *Podoviridae, Siphoviridae,* та *Myoviridae*), разом з безхвостими, кубічними, ниткоподібними, одноланцюговими ДНК-вірусами родини Microviridae [Ackermann, 2009].

Бактеріофаги здатні суттєво впливати на здоров'я людини, вражаючи структуру і функції бактеріальних клітин [Reyes et al., 2010]. Паралельний аналіз глибокого секвенування бактеріальних популяцій показав коваріацію вірому з більшою частиною мікробіоти. Сьогодні відомо, що розмаїття бактеріофагів збільшується з віком і суттєво залежить від раціону людини [Minot et al., 2013].

Так званих "людських еукарітичних" вірусів у кишечнику набагато менше, ніж бактеріофагів [Minot et al., 2011]. Секвенування зразків фекалій здорових дітей засвідчує існування складного вірусного консорціуму, до якого передусім входять представники родин *Picornaviridae, Picobirnaviridae, Adenoviridae, Anelloviridae, Astroviridae* [Zhang et al., 2006]. Слід відмітити, що, не зважаючи на кількісну меншість, ці віруси мають значний вплив на здоров'я людини, при чому у осіб як із здоровим, так і з ослабленим імунітетом, спричиняючи гострі ентерити, гастроентерити або коліти [Glass et al., 2009, Eckardt, Baumgart, 2011].

На основі аналізу вірусних РНК вчені зробили висновок про поширеність в кишківнику людини так званих рослинних вірусів. Показано, що їх кількість та видове розмаїття в значній мірі залежить від раціону [Ackermann, 2009, Eckardt, Baumgart, 2011]. Більш того, досліджуючи мікрофлору кишківника у дітей перших двох років життя, вченими виявлено залежність складу вірому від деяких навколишніх чинників та змін в раціоні харчування [Minot et al., 2011].

Відомо, що кишкова імунна система існує в безперервній і динамічній рівновазі з усіма компонентами кишкового мікробіому та вірому [McFall-Ngai, 2007]. Цілком ймовірно, що взаємодія між ними може вплинути на здоров'я і захворюваність хазяїна шляхом безпосередньої модуляції імунної системи [Duerkop, Hooper, 2013]. Останніми роками показана здатність вірусів стимулювати імунні реакції, не викликаючи жодних явних симптомів захворювання. Ця здатність була зареєстрована у декількох системних вірусів, включаючи віруси герпесу, вірусу поліоми та деяких інших вірусів [Foxman, Iwasaki, 2011].

Існують переконливі докази того, що бактеріофаги можуть взаємодіяти з людською імунною системою. Описані гуморальні реакції, спричинені бактеріофагами [Uhr et al., 1962]. Крім того, показано здатність перорально введених фагів транслокуватись in vivo до системних тканин, де вони спонукають вроджену і набуту імунну відповідь [Hamzeh-Mivehroud et al., 2008]. Тим не менш, механізм, завдяки якому бактеріофаги викликають вроджені противірусні імунні реакції, досі є маловивченим. Встановлено, що динамічна рівновага між віромом та кишковою імунною системою тонко регулюється цитокінами, які секретуються імунними клітинами. Ці клітини здатні розпізнавати антигенні компоненти або патоген-асоційовані молекулярні компо-

ненти [Virgin, 2014]. Толл-подібні рецептори (toll-like receptors - TLRs) також виступають у ролі вроджених противірусних імунних сенсорів, як і TLR3, TLR7, TLR8 та TLR9, так само як і RIG-I - цитоплазматична дволанцюгова РНК геліказа та цитоплазматичний ДНК сенсор - цГМФ-АМФ синтетаза, що в якості мессенжерів беруть учать в розпізнаванні вірусної структури. Активація цих рецепторів запускає каскад сигнальних реакцій, які активують транскрипцію ядерних факторів, таких як NF-kB, IRF3 та IRF7, що, в свою чергу, сприятиме експресії противірусних ефекторів, а саме ІФН-І, протизапальних цитокінів (інтерлейкін-6 та інтерлейкін-1 бета (β)) та хемокінів (інтерлейкін-8 та CXCL-10) [Lee, Mazmanian, 2010]. Синантропні бактеріофаги активують один або декілька з цих шляхів, тим самим індукуючи стимуляцію противірусної імунної відповіді, а, отже, і безперервний цикл продукції цитокінів [Duerkop, Hooper, 2013].

Інший механізм, через який бактеріофаги взаємодіють з імунною системою - це їх взаємодія з бактеріальним мікробіомом. Деякі бактеріофаги використовують синантропні бактерії як з'єднувальну ланку для власного геному [Duerkop et al., 2012]. Крім того, встановлено, що бактеріофаги модулюють антигенність бактерій шляхом виробництва ферментів, здатних модифікувати О-антигенний компонент ліпополісахариду (ЛПС) у таких мікроорганізмів як сальмонели, кишкові палички, шигелли та холерні вібріони [Davies et al., 2013]. Показана також здатність бактеріофагальних білків підвищувати ефективність ДНК-вакцин [Cuesta et al., 2006].

Існують припущення про здатність кишкових бактріофагів впливати на екосистему мікрофлори кишечника та викликати дисбіоз [de Paepe et al., 2014]. Вчені навіть демонструють гіпотетичні механізми, за якими вони можуть так діяти. Один з таких механізмів відомий під назвою "Вбивство переможця": бактеріофаги вбивають лише домінантні синантропні бактерії (мікроорганізми "переможці") в кишковій екосистемі, зменшуючи їх популяцію. Цей механізм був продемонстрований на мишах-гнотобіонтах, яких колонізували 15-ма симбіотичними бактеріями та інфікували сумішшю відповідних фекальних бактеріофагів [Reyes et al., 2013]. Відповідно до іншої гіпотези, яка має назву "Модель біологічної зброї", синантропні бактерії використовують свої бактеріофаги для знищення інших бактерій-конкурентів в боротьбі за середовище існування [Mills et al., 2013]. У даному сценарії розвитку подій, бактеріофаги будуть забезпечувати захист для бактерії-носія проти подальших інфекцій [Zhang et al., 2000]. Діючи як "біологічна зброя", бактеріофаги викликають масовий лізис конкуруючих мікроорганізмів і послідовну зміну композиції популяцій, призводячи до дисбіозу, а в деяких випадках і до запальних процесів [de Paepe et al., 2014]. І хоча це приваблива гіпотеза, але необхідна подальша робота, аби підтвердити такий механізм.

Існують моделі, які демонструють значення бактеріофагів у розвитку кишкового дисбіозу. Одна з таких моделей має назву "модель змішаної колонії" [Mills et al., 2013]. Згідно цією моделлю, стресові стани (антибіотикотерапія, запальні процеси шлунково-кишкового тракту, та ін.) у таких видів бактерії, як наприклад, *E. coli* та *Clostridium difficile*, були визначені активаторами профагової індукції [Zhang et al., 2000; McFall-Ngai, 2007; Meessen-Pinard et al., 2012]. Ця теорія підтверджується 30-кратним збільшенням кількості вірусоподібних часточок у біопсійному матеріалі в пацієнтів із хворобою Крона по відношенню до біопсійного матеріалу здорових осіб [Lepage et al., 2008]. На штамі *Escherichia coli* O104:H4, який може підлягати лізогенному перетворенню, набуваючи властивостей закодованого бактеріофагом шига-токсину, було продемонстровано формування нових бактеріальних штамів [Muniesa, 2012]. Літературні дані також свідчать, що кишковий дисбіоз, викликаний віромом, може бути ініціюючим фактором появи запальної хвороби кишечника (ЗХК) [Sun et al., 2011], хвороби Крона (ХК) [Cario, 2013], а також раку кишечника [Hanahan, Weinberg, 2011].

На сьогодні існує невелика кількість праць про взаємодію між людськими "еукаріотичними" кишковими вірусами та імунною системою хазяїна. Результати останніх досліджень свідчать про їх можливий вплив на формування захисного механізму хазяїна проти вірусних (або й бактеріальних) інфекцій. Так, показано, що віруси, які постійно знаходяться в здорових тканинах індивіда (герпесвірус, вірус поліоми, аденовірус та деякі інші) можуть спричиняти гострі або латентні інфекції, що захищають хазяїна від подальших вірусних (або бактеріальних) інфікувань. Крім того, доведено, що інфекція, викликана гамма-герпесвірусом, підвищує резистентність у мишей до Listeria monocytogenes та *Yersinia pestis* [Barton et al., 2007]. Сьогодні віруси розглядають як активатори природних клітин-кіллерів (NK-клітин), що призводить до зростання резистентності до пухлинних трансплантатів [White et al., 2012].

Разом із тим відомо, що хронічні вірусні інфекції можуть сприяти зниженню імунітету хазяїна та підвищити сприйнятливість до інших бактеріальних або вірусних інфекцій. Зокрема, віруси імунодефіциту, включаючи мавпячий вірус імунодефіциту (*Simian Immunodeficiency Virus*), який викликає СНІД у резус-мавп, сприяють видовому розширенню кишкового вірому [Duerkop, Hooper, 2013]. Хронічне пригнічення імунної системи неминуче призводить до глобального імунодефіциту, дозволяючи кишковим вірусам пошкоджувати стінку епітелію кишківника, сприяючи дисемінації кишкового вірусу, синантропних бактерій та бактеріальних антигенів, ініціюючи запалення і розвиток системної інфекції [Handley et al., 2012].

Останні дослідження "мікробного пейзажу" показали, що віруси є поширеними в організмі людини, в основному в шлунково-кишковому тракті, не викликаю-

чи патології, принаймні клінічних симптомів хвороби [Mokili et al., 2012]. Пікорнавіруси, наприклад, були знайдені як у зразках фекалій осіб з діареєю невідомого походження, так і в здорових індивідів [Banyai et al., 2003, Smits, Osterhaus, 2010]. Останнє схиляє науковців до додаткового обговорення патогенності вищеописаних вірусних агентів. Історично склалося так, що віруси були класифіковані як облігатні внутрішньоклітинні збудники. Сьогодні результати експериментів з залученням новітніх технологій для виявлення вірусів дозволяють зробити припущення, що присутність вірусів у здорової людини виходить далеко за межі простого паразитизму. Роль більшості вірусів, які персистують у здорової людини, залишається неясною. Не виключено, що найближчим часом деякі з вірусів можна буде розглядати з позиції коменсалів. Вчені допускають, що наявність вірусів в організмі людини без будь-яких патологічних проявів може бути корисним для самого макроорганізму, а також для мікробної флори. Прикладом такого симбіозу також може бути симбіоз фагів та людини. Цей симбіоз може відігравати важливу роль у контролі бактеріальних популяцій [Popgeorgiev et al., 2013]. З іншого боку, така взаємодія може мати й негативні наслідки для макроорганізму, оскільки бактеріофаги можуть бути важливим резервуаром для генів полірезистентності до антибіотиків та сприяти підвищенню патогенності бактерій через горизонтальний переніс генів [Willner et al., 2011; Modi et al., 2013]. В решті-решт межі між патогенними та мутуалістичними вірусами залишаються невідомими [Haynes, Rohwer, 2011].

Не виключено, що кишкова мікробіота може певним чином впливати на кишковий віром. Сьогодні активно обговорюється питання вірусно-бактеріальних асоціацій. Не зважаючи на розвиток вакцинації і застосування потужних антибіотиків, вірусно-бактеріальні інфекції є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі [Haynes, Rohwer, 2011].

Клінічний перебіг таких інфекцій відрізняється глибшими порушеннями в порівнянні із захворюваннями, викликаними окремо вірусами чи бактеріями [Боковой и др., 1995]. Часто клінічна картина інфекційних захворювань в умовах змішаної інфекції різко змінюється, створюючи труднощі при їх діагностиці. При бактеріальних пневмоніях, що викликані гемофільною паличкою, стрептококами або стафілококами, у людини в 50 % випадків виявляють супутні віруси, серед яких превалює вірус грипу [Loosli, 1968]. Важливою є роль вірусно-бактеріальних асоціацій у патології шлунково-кишкового тракту [Аксенов и др., 1995]. З таких асоціацій найчастіше зустрічаються асоціації шигел Зонне, ентеропатогенних кишкових паличок з різними кишковими вірусами [Шкребко и др., 1967].

Питання вірусно-бактеріальних асоціації не є новим для медичної мікробіології. Ще в середині 20 минулого століття Г.К.Бургвіц показав здатність дріжджових клітин під впливом вірусу змінювати свої морфологічні і фізіологічні властивості. В свою чергу, віруси під впливом бактерій теж змінюють свої властивості. Вченими показано, що в культурах клітин комбінація вірусу і бактерій викликає більш виражений цитопатичний ефект, ніж моноінфекція вірусами або бактеріями [Зильбер, 1952]. Аналогічний результат досягається при інфікуванні культури перещеплюваних клітин аденовірусом за три години до внесення шигел та при інфікуванні клітин вірусом грипу з наступним (через 24 години) внесенням стафілококу [Токарь и др., 1971].

Відомо про здатність бактерії під дією вірусів набувати здатності проникати в цитоплазму і навіть в ядро клітини [Бахуташвили и др., 1981]. Це явище дослідники інтерпретують як зростання вірулентності бактерій в умовах змішаних інфекцій. Хоча інші науковці вважають, що в даному випадку слід казати не про зростання вірулентності, а про зміну властивостей самої еукаріотичної клітини по відношенню до бактерій [Гостєва, 1984]. Описано збільшення адсорбційних властивостей еукаріотичних клітин при їх попередньому інфікуванні вірусом [Sanford, 1978]. Припускають, що це відбувається за рахунок зміни рецепторної структури їх мембрани під дією вірусів. Висловлено припущення про здатність вірусних глікопротеїдів, які вбудовуються в мембрану еукаріотичної клітини, слугувати рецепторами для бактеріальних клітин [Sanford, 1979].

Дуже цікавим і важливим для практичної охорони здоров'я є ступінь прояву вірулентних властивостей збудників в умовах змішаної інфекції. Посилення патогенної дії було неодноразово показано в дослідах, спрямованих на визначення вірулентності. Так, у стафілококів, виділених з культури клітин, інфікованої ними одночасно з вірусом грипу, помічено зростання дерматонекротичних властивостей [Токарь и др., 1971]. Описано стимулюючий вплив вірулентних стафілококів на репродукцію вірусу грипу. Автори пов'язують це з руйнуванням клітин стафілококами, в результаті чого прискорюється вихід віріонів грипу з клітин [Токарь и др., 1971].

Разом із тим, деякі вірулентні штами бактерій, на відміну від авірулентних, навпаки, можуть мати інгібуючий вплив на репродукцію вірусів в перещеплюваних клітинних культурах. Подібний ефект пов'язують із швидко наступаючою деструкцією клітин моношару за рахунок цитопатичної дії бактерій, що перериває цикл розвитку вірусів в інфікованій клітині [Эссель и др., 1978]. Натомість, у вірусу грипу внаслідок взаємодії з S.aureus в двічі зростає здатність до аглютинації еритроцитів, а також посилюється цитопатична дія, яка проявляться скороченням життєздатності культури клітин на 2 доби, при цьому зростає концентрація вірусу грипу [Паньков, 2012]. Помічено також, що при відсутності вірусу грипу S. aureus в культурі клітин росте значно гірше, а його фактори патогенності проявляються помітно слабше [Паньков, 2010]. Описано важливу роль асоціації респіраторних вірусів та бактеріальних патогенів (пневмокок, гемофільна паличка і моракселла катараліс)

у патогенезі середнього отиту [Moore et al., 2010].

Відомі експериментальні праці про взаємодію мікоплазм та онковірусів. Вчені досліджували такі асоціації на моделі перещеплюваних клітин [Быковский, Миллер, 1979; Миллер, Раковская, 1983]. Встановлено, що M. agalactiae, M. bovigenitallum виявляються переважно в тих міжклітинних просторах, де сконцентровані найбільші скупчення віріонів BLV (bovine leukemia virus). Зареєстровано феномен адсорбції віріонів на поверхні мікоплазм. Встановлено здатність онковірусів типу С і D адсорбуватися на поверхні бактеріальних клітин (S.typhi, E.coli, M.tuberculosis) та показано зростання репродукції онковірусів в перещеплюваних клітинах L929 при їх взаємодії з M.tuberculosis (штам БЦЖ). Дослідники описують особливості взаємодії таких ассоціантів з еукаріотичною клітиною: фагоцитоз бактерій з адсорбованими на них віріонами і подальше формування фагосом, що містять як бактерії, так і віруси [Гостева, 1984]. У цілому вірусно-бактеріальні асоціації характеризуються взаємним посиленням факторів патогенності та персистенцією асоціантів, що сприяє дисбіозу з домінуванням патогенної мікрофлори та розвитку бактеріальних ускладнень [Паньков, 2011].

Симбіоз вірусів та бактерій може мати різні наслідки для гомеостазу організму хазяїна та впливати на характер перебігу інфекційного процесу. При комплексній оцінці мікрофлори з використанням ГРХ отримано дані, які корелюють з патогенетично обумовленими особливостями клінічної картини вірусних і бактеріальних кишкових інфекцій. Так, при бактеріальних ГКІ внаслідок інвазії збудника виникає запальний процес у слизовій оболонці товстої кишки з пригніченням метаболічної активності більшості мікроорганізмів. На відміну від бактеріальних, при вірусних ГКІ патологічний процес захоплює верхні відділи ШКТ і тонкий кишківник з розвитком ферментопатії (дисахаридазна недостатність) [Белобородова, Белобородов, 2000].

Виявлені значні комплексні зміни мікрофлори декількох біотопів організму (кишечника, зіву, носа, сечовивідних шляхів) при гострих і хронічних вірусних гепатитах. Крім того, при гострому вірусному гепатиті В показана пряма, а при вірусному гепатиті А - зворотна залежність тяжкості хвороби та вираженості дисбіотичних змін ряду біотопів організму. Описані більш виражені зміни біоценозу у хворих з гострими і хронічними вірусними гепатитами, які мають супутні хронічні захворювання, що зумовлені ендогенними інфекціями, з патологією травної системи, і максимальні - у хворих з дегенеративними захворюваннями [Толоконская и др., 2010; Cadwell, 2015].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, людський шлунково-кишковий тракт є середовищем для однієї з найскладніших мікробних екосистем.

2. Науковий прогрес із залученням сучасних методів секвенування дозволяє не тільки встановити наявність вірусних агентів, але й з'ясувати їх вплив на здоров'я людини, зокрема, прояснити патогенез деяких кишкових та позакишкових захворювань.

Сьогодні існує достатня кількість наукових праць, направлених на вивчення взаємодії організму людини та вірусних агентів. Подальші дослідження у даному напрямку, безсумнівно, нададуть нові можливості для лікування інфекційних хвороб.

Список літератури

Аксенов О.А. Роль персистирующих ДНКовых инфекций в патогенезе сочетанных вирусных инфекций / О.А.Аксенов, З.А.Осипова, Л.Г.Горячева //Сб. матер. межрегион. научно-практ. конф.: Микст-инфекции у детей.- Москва, 1995.- С.34-40.

Бахуташвили В.И. Иммунодепрессия и вирусные инфекции /В.И.Бахуташвили, Б.М.Корсантия, М.Г.Тохадзе.- АН ГССР, Ин-т эксперим. морфологии им.А.Н. Натишвили.- Тбилиси: Мецниереба, 1981.- 114с.

Белобородова Н.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма /Н.В.Белобородова, С.М.Белобородов //Антибиотики и химиотер.- 2000.- Вип.2.- С.28-35.

Быковский А.Ф. Ультраструктурная характеристика вируса бычьего лейкоза и его ассоциантов в культуре тканей /А.Ф.Быковский, Г.Г.Миллер //В сб.: Вирусы рака и лейкоза.- М., 1979.- С.115-117.

Гостєва В.В. Взаємодія бактерій, вірусів і еукаріотичних клітин в умовах змішаної інфекції (електронно-мікроскопічне дослідження): автореф. ... к. біол. н.: спец. 03.00.07 "мікробіологія" /В.В.Гостєва.- Москва, 1984.- 30с.

Зильбер Л.А. О симбиозе вирусов и микробов /Л.А.Зильбер //Успехи совр. биологии.- 1952.- Вип.33.- С.81-100.

Миллер Г.Г. Электронно-микроскопическое изучение ассоциации микоплазмы и бычьего лейкозного вируса в культуре ткани /Г.Г.Миллер, И.В.Раковская //Вопр. Вирусологии.- 1983.- Вип.5.- С.615-622.

Паньков А.С. Межбактериальные взаимодействия при гриппе /А.С.Паньков //Инфекционные болезни.- 2011.- Т.9.- №1.- С.285.

Паньков А.С. Модификация факторов патогенности в вирусно-бактериальной ассоциации /А.С.Паньков / Матер. VIII междун. конф.: conference "Dny v?dy-2012".- L?ka?stv?. Ekologie: Praha, 2012.- С.7-10.

Паньков А.С. Характеристика бактериальных ассоциаций при гриппе /А.С. Паньков //Вестник Росс. гос. мед. унив.- 2010.- №2.- С.528.

Токарь Р.Г. Результаты совместного заражения тканевой культуры вирусом гриппа А2 и стафилококком /Р.Г.Токарь, Л.Я.Закстельская, С.Ф.Шендорович //ЖМЭИ.- 1971.- №6.- С.100-103.

Толоконская Н.П. Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов / Н.П.Толоконская, И.В.Покровская, Н.И.Хохлова //Бюлл. Сибирского отд. Росс. академии мед. наук.- 2010.- №141.- С.88-95.

Шкребко В.А. Микробно-вирусные ассоциации при острых кишечных расстройствах у детей /В.А.Шкребко, А.И.Яковлев, Е.Б.Белявский //В кн.: Полиомиелит и вирусные энцефалиты. Энтеровирусы. Матер, пробл. комисс. АМН СССР.- 1967.- Вып.1.- С.171-172.

Эссель А.Е. Вирусно-бактериальные ассоциации /А.Е.Эссель, Л.Г.Пантелеева, А.М.Мясненко.- Изд-во Ростовс-

кого Унив-та, 1978.- 224с.
A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium / B.A.Duerkop, C.V.Clements, D.Rollins [et al.] //Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.- 2012.- Vol.109, №43.- P.17621-17626.
Acevedo A. Library preparation for highly accurate population sequencing of RNA viruses /A.Acevedo, R.Andino //Nature Protocols.- 2014.- Vol.9, №7.- P.1760-1769.
Ackermann H.W. Phage classification and characterization /H.W.Ackermann // Methods in Molecular Biology.- 2009.- Vol.501.- P.127-140.
Adherence of group B streptococci and human erythrocytes to influenza A virus-infected MDCK cells (40424) / B.A.Sanford, N.Smith, A.Shelokov [et al.] //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1979.- Vol.160.- P.226-232.
Antibiotic Treatment Expands the Resistance Reservoir and Ecological Network of the Phage Metagenome /Sh.R. Modi, H.H. Lee, C.S.Spina [et al.] //Nature.- 2013.- Vol.499 (7457).- P.219-222.
Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? /M. de Paepe, M.Leclerc, C.R.Tinsley [et al.] // Frontiers in Cellular and Infect. Microbiol.- 2014.- Vol.5.- Article 39.- 11p.
Brussow H. Phages and the evolution of bacterial pathogens: fromgenomic rearrangements to lysogenic conversion /H.Brussow, C.Canchaya, W.-D.Hardt / /Microbiology and Molecular Biology Rev.- 2004.- Vol.68, №3.- P.560-602.
Cadwell K. Expanding the Role of the Virome: Commensalism in the Gut /K.Cadwell //J. of Virology.- 2015.- Vol.89, №4.- P.1951-1953.
Cario E. Microbiota and innate immunity in intestinal inflammation and neoplasia /E.Cario //Current Opinion in Gastroenterology.- 2013.- Vol.29, №1.- P.85-91.
Cuesta A.M. Enhancement of DNA vaccine potency through linkage of antigen to filamentous bacteriophage coat protein III domain I /A.M.Cuesta, E.Suarez, M.Larsen [et al.] //Immunology.- 2006.- Vol.117, №4.- P.502-506.
Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses / N.Popgeorgiev, S.Temmam, D.Raoult [et al.] //Intervirology.- 2013.- Vol.56.- P.395-412.
Duerkop B.A. Resident viruses and their interactions with the immune system / B.A.Duerkop, L.V.Hooper //Nature Immunology.- 2013.- Vol.14, №7.- P.654-659.
Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? /P.Lepage, J.Colombet, P.Marteau, T.Sime-Ngando [et al.] //Gut.- 2008.- Vol.57, №3.- P.424-425.
Eckardt A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J.Eckardt, D.C.Baumgart //Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery.- 2011.- Vol.6, №1.- P.54-63.
Fields B.N. Fields' Virology /B.N.Fields, D.M.Knipe, P.M.Howley //Lippincott-Williams.- Philadelphia, 2007.- 89p.
Foxman E.F. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease / E.F.Foxman, A.Iwasaki //Nature Reviews Microbiology.- 2011.- Vol.9, №4.- P.254-264.
Glass R.I. Norovirus gastroenteritis /R.I.Glass, U.D.Parashar and M.K.Estes //The New England J. of Medicine.- 2009.- Vol.361, №18.- P.1726-1785.
Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut / A.Reyes, M.Wu, N.P.McNulty [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.- 2013.- Vol.110, №50.- P.20236-20241.
Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation /D.Hanahan, R.A.Weinberg //Cell.- 2011.- Vol.144, №5.- P.646-674.
Haynes M. The human virome /M.Haynes, F.Rohwer //Metagenomics of the Human Body.- Ed: Karen E. Nelson.- Springer Link, 2011.- P.63-77.
Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection / E.S.Barton, D.W.White, J.S.Cathelyn [et al.] //Nature.- 2007.- Vol.447, №7142.- P.326-329.
Horizontally acquired glycosyltransferase operons drive salmonellae lipopolysaccharide diversity / M.R.Davies, S.E.Broadbent, S.R.Harris [et al.] //PLoS Genetics.- 2013.- Vol.9, №6.- Article ID e1003568.
http://techparm.ru/epidemiology 1-120.
Jane C. Deng Viral-bacterial interactions-therapeutic implications /C.Jane // Influenza Other Respir. Viruses.- 2013.- Vol.7.- P.24-35.
Lee Y.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? /Y.K.Lee, S.K.Mazmanian //Science.- 2010.- Vol.330, №6012.- P.1768-1773.
Loosli C. Synergism between respiratory viruses and bacteria /C.Loosli //Yaie J. Biol. Med.- 1968.- Vol.40.- P.522-540.
McFall-Ngai M. Adaptive immunity: Care for the community /M.McFall-Ngai // Nature.- 2007.- Vol.445, №7124.- P.153.
Meessen-Pinard M. Evidence of in vivo prophage induction during clostridium difficile infection /M.Meessen-Pinard, O.Sekulovic, L.-C.Fortier //Applied and Environmental Microbiology.- 2012.- Vol.78, №21.- P.7662-7670.
Metagenomic detection of phage-encoded plateletbinding factors in the human oral cavity /D.Willner, M.Furlan, R.Schmieder [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2011.- Vol.108, Suppl. 1.- P.4547-4553.
Mokili J.L. Metagenomics and future perspectives in virus discovery / J.L.Mokili, F.Rohwer, B.E.Dutilh // Current Opinion in Virology.- 2012.- Vol.2, №1.- P.63-77.
Moore H.C. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic Aboriginal and non-Aboriginal children /H.C.Moore, P.Jacoby, A.Taylor [et al.] / /Pediatr. Infect. Dis. J.- 2010.- Vol.29 (6).- P.540-545.
Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota /S.Mills, F.Shanahan, C.Stanton [et al.] //Gut microbes.- 2013.- Vol.4, №1.- P.4-16.
Non-specific translocation of peptidedisplaying bacteriophage particles across the gastrointestinal barrier / M.Hamzeh-Mivehroud, A.Mahmoudpour, H.Rezazadeh [et al.] //European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.- 2008.- Vol.70, №2.- P.577-581.
Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome /S.A.Handley, L.B.Thackray, G.Zhao [et al.] //Cell.- 2012.- Vol.151, №2.- P.253-266.
Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing //J. Qin //Nature.- 2010.- Vol.464.- P.59-65.
Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice /X.Zhang, A.D.McDaniel, L.E.Wolf [et al.] //J. of Infectious Diseases.- 2000.- Vol.181, №2.- P.664-670.
Rapid evolution of the human gut virome / S.Minot, A.Bryson, C.Chehoud [et al.] / /Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.- 2013.- Vol.110, №30.- P.12450-12455.
RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses / T.Zhang, M.Breitbart, W.H.Lee [et al.] / /PLoS Biology.- 2006.- Vol.4, №1.- P.108-118.
Rohwer F. Global phage diversity /F.Rohwer //Cell.- 2003.- Vol.113, №2.- P.141.
Sanford B.A. Bacterial Adherence to Virus-Infected Cells: A Cell Culture Model of Bacterial Superinfection /B.A.Sanford, A.Shelokov, M.A.Ramsey //J. of Inf. Dis.- 1978.- Vol.137.- P.176-181.
Sequence heterogeneity among human picobirnaviruses detected in a gastroenteritis outbreak /K.Banyai, F.Jakab, G.Reuter [et al.] //Archives of Virology.- 2003.- Vol.148, №12.-

P.2281-2291.
Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4: a new challenge for microbiology /M.Muniesa, J.A.Hammerl, S.Hertwig [et al.] //Applied and *Environmental Microbiology.- 2012.- Vol.78, №12.- P.4065-4073.
Smits L. Human picobirnaviruses identified by molecular screening of diarrhea samples /L.Smits, A.D.M.E.Osterhaus //J. of Clin. Microbiology.- 2010.- Vol.48, №5.- P.1787-1794.
Stelekati E. Chronic bystander infections and immunity to unrelated antigens /E. Stelekati, E.J.Wherry //Cell Host and Microbe.- 2012.- Vol.12, №4.- P.458-469.
Sun L. Host genetic susceptibility, dysbiosis, and viral triggers in inflammatory bowel disease /L.Sun, G.M.Nava, T.S.Stappenbeck //Current Opinion in Gastroenterology.- 2011.- Vol.27, №4.- P.321-327.
The antibody response to bacteriophage phi-X 174 in newborn premature infants / J.W.Uhr, J.Dancis, E.C.Franklin [et al.] //The J. of clin. investigation.- 1962.- Vol.41.- P.1509-1513.
The human gut virome: Interindividual variation and dynamic response to diet /S.Minot, R.Sinha, J.Chen [et al.] // Genome Research.- 2011.- Vol.21, №10.- P.1616-1625.
Viral diversity and dynamics in an infant gut /M.Breitbart, M.Haynes, S.Kelley [et al.] //Research in Microbiology.- 2008.- Vol.159, №5.- P.367-373.
Virgin H.W. Redefining chronic viral infection /H.W.Virgin, E.J.Wherry, R.Ahmed // Cell.- 2009.- Vol.138, №1.- P.30-50.
Virgin H.W. The virome in mammalian physiology and disease /H.W.Virgin // Cell.- 2014.- Vol.157, №1.- P.142-150.
Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers /A.Reyes, M.Haynes, N.Hanson [et al.] //Nature.- 2010.- Vol.466, №7304.- P.334-338.
White D.W. Immune modulation during latent herpesvirus infection /D.W.White, R.S.Beard, E.S.Barton //Immunol. Reviews.- 2012.- Vol.245, №1.- P.189-208.

Бобыр В. В., Понятовский В. А., Дюжикова Е. М., Широбоков В. П.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ВИРОМЕ И ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ЕГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

Резюме. *В обзорной статье обобщены материалы, касающиеся персистенции вирусов в кишечнике человека. Охарактеризована роль вирусных популяций в норме и при патологии. После анализа литературных данных сделан вывод, что желудочно-кишечный тракт является средой для одной из самых сложных микробных экосистем, которая требует более глубокого изучения его состава, роли в физиологических процессах а также динамики изменений на влияние внешней среды.*

Ключевые слова: *виром, микробиота, бактериофаги, инфекционность, ассоциации, нормальная микрофлора, кишечные инфекции.*

Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Djugikowa E.M., Shyrobokov V.P.

NEW FACTS ABOUT HUMAN VIROME AND INFLUENCE OF MICROBIOTA ON ITS FUNCTIONING

Summary. *In this review article facts about viral persistence in the human gut are summarized. It is described the role of viral populations during health and diseases. After analyzing of the literary facts it was concluded that the gastrointestinal tract is an environment for one from the most complex microbial ecosystems, which requires of more deeper study of its composition, role in physiological processes, as well as the dynamics of changes under influence of the environment.*

Key words: *virome, microbiota, bacteriophages, contagiousness, associations, normal microflora, intestinal infections.*

Рецензент: д. мед.н., професор Войцеховський В.Г.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2015 р.

Бобир Віталій Васильович - к. мед. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; Vitalibobyr@ukr.net
Понятовський Вадим Анатолійович - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; vadpon@yandex.ru
Дюжикова Олена Михайлівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; narinede@mail.ru
Широбоков Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; shirobokov-bent@rambler.ru

© Головатюк Л.М.

УДК: 616.36-002-009-16:612

Головатюк Л.М.
Кременецька гуманітарно-педагогічна академія ім.Тараса Шевченка (вул. Ліцейна 1, м. Кременець, Тернопільська обл., 47004, Україна)

РОЛЬ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ УШКОДЖЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Резюме. *В статті розглянуто роль етіологічних факторів у розвитку ушкоджень товстої кишки. Обґрунтовано основні причини виникнення та поширення гастроентерологічних захворювань. Встановлено, що наведені етіологічні чинники призводять до порушень нейрогуморальної регуляції, змін мікробіоценозу товстої кишки, виникнення синдрому ендогенної інтоксикації, морфологічних змін у слизовій товстої кишки.*

Ключові слова: *товста кишка, хронічний коліт, етіологічні фактори.*

Вступ

Медичне та соціальне значення захворювань органів травлення визначається значною поширеністю їх серед різних груп населення, у тому числі в молодих осіб, значними втратами як тимчасової, так і стійкої

працездатності, високим рівнем інвалідності та смертності. Захворювання органів травлення у своїй більшості часто рецидивують і важко піддаються лікуванню [Білоусова, 2000; Береза, Крилова, 2000; Ардатская и др., 2001; Звягинцева, Гриднева, 2002; Гриднєва, 2003; Сабковська, 2008; Валуйских и др., 2008; Міщук та ін., 2008; Хазанов и др., 2009]. За останні роки поширеність хвороб органів травлення зросла в Україні на 24,7%, у тому числі, виразкової хвороби - на 12,0%, хронічного гастриту і дуоденіту - на 26,6%, хронічного холециститу - на 29,5% і хвороб підшлункової залози - на 71,3%. Поряд з ростом поширеності вказаних патологій показник смертності в результаті різних ускладнень хвороб органів травлення збільшився на 14,0% [Голубчиков, 2000; Лісничук, Гнатюк, 2000; Бойко та ін. 2011; Вдовиченко, Пасічна, 2011]. В свою чергу хвороби шлунка, печінки, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки у більшості випадків (70,0% та 90,0%, відповідно) перебігають із залученням суміжних, анатомічно і функціонально поєднаних органів системи травлення [Губергриц, Христич, 2000; Сергиенко, Юрков, 2002; Гриднєва, 2003; Бойко и др., 2011]. При цьому варто зазначити, що поєднані ураження органів травлення обумовлені тісними анатомічними і функціональними зв'язками органів травної системи [Златкина, 1999].

За даними ВООЗ, хвороби органів травлення є одними з найбільш поширених у світі та займають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних патологій [Білоусова, 2000; Голубчиков, 2000; Дегтярьова та ін., 2000; Ткачишин, 2004; Мосієнко, 2006]. Поширенню гастроентерологічних захворювань сприяють такі чинники: нераціональне харчування, забруднення довкілля, неконтрольоване вживання медикаментів, зростання наркоманії, алкоголізму, хімізація усіх сфер життєдіяльності людини. Однією з актуальних проблем є вивчення хронічних колітів. Ці хвороби за поширеністю можуть бути віднесені до хвороб цивілізації [Дегтярьова та ін., 2000; Лісничук, Гнатюк, 2000; Звягинцева, Гриднева, 2002]. Більш, ніж 50% хворих, які зверталися за медичною допомогою у зв'язку з різними розладами процесів травлення, страждають на хронічний коліт. Зростає і рівень захворюваності на вторинні хронічні коліти, що розвинулися на фоні різних хвороб органів травлення. Найбільш часто запальні захворювання товстої кишки відзначаються при патології гепатобіліарної системи [Сергиенко, Юрков, 2002; Воробьев и др., 2008, Корнійчук та ін., 2011; Gaspers, Thomas, 2005].

Мета дослідження: вивчити за літературними джерелами роль етіологічних чинників у розвитку ушкоджень товстої кишки.

Хронічний коліт (ХК) - це групове поняття, яке включає захворювання товстої кишки різної етіології з запальними й запально-дистрофічними змінами в її стінці. Хронічний невиразковий коліт (ХНВК) - це хронічне запальне захворювання товстої кишки, що характеризується розвитком запально-дистрофічних, а при тривалому існуванні - атрофічних змін слизової оболонки, а також порушенням функцій товстої кишки [Белоусова, 2000; Береза, Крилова, 2000; Звягинцева, Гриднева, 2002; Гриднєва, 2003; Бабак, 2006; Рибацька, 2009; Андреєва та ін., 2011].

В останні роки провідні вітчизняні гастроентерологи виявляють занепокоєність гіпердіагностикою хронічних колітів, коли функціональні захворювання кишки, хронічні закрепи, дисбіоз розглядають як хронічний коліт. Цю схильність до гіпердіагностик слід розглядати у зв'язку з відсутністю надійних критеріїв розпізнання хвороби і чіткої межі між органічними та функціональними захворюваннями кишок [Береза, Крилова, 2000; Мосієнко, 2006, Валуйских и др., 2008].

У диференціальній діагностиці ХНВК і функціональних захворювань товстої кишки провідна роль належить морфологічним методам дослідження. В даному питанні між вченими існують незначні розбіжності. Одні вважають, що відсутність гістологічних даних, які би свідчили про запальні, запально-дистрофічні зміни слизової оболонки, при вираженій дискінезії товстої кишки і психовегетативних проявах в клінічній картині відповідає діагнозу синдрому подразненого кишечника (СПК). Цей синдром включає в себе досить різноманітні функціональні кишкові розлади, при яких ендоскопічно не вдається виявити очевидних вогнищ запалення слизової оболонки. Інші допускають невеликі запальні зміни на слизовій оболонці товстої кишки [Степанов, Федорова, 2010; Вдовиченко, Пасічна, 2011]. Деякі автори вважають, що при СПК є наявними мікроскопічні зміни в слизовій оболонці, які завжди поверхневі, багато в чому зворотні в період ремісії, не схильні до прогресування в міру збільшення тривалості хвороби, що дозволяє їх розглядати як вторинні - внаслідок порушення складу та хімізму кишкового вмісту [Ардатская и др., 2001; Андреєва та ін., 2011; Вдовиченко, Пасічна, 2011].

Як вважає А.М.Ногаллер, в етіології та патогенезі СПК головну роль відіграють психогенні (неврози, депресивні, астенічні стани та ін.), неврогенні (вегетосудинна дистонія та ін.), ендокринно-гормональні, аліментарні, токсичні, медикаментозні, травматичні, гіподинамічні фактори, дисбактеріоз, рефлекторні реакції. За даними деяких авторів найбільш частою причиною ХНВК є інфекція. Серед кишкових інфекційних агентів, що мають тропізм до слизової оболонки товстої кишки, найчастіше виявляють шигели, сальмонели. Хронічні інфекції - туберкульоз, сифіліс, актиномікоз, малярія - також можуть бути причинами розвитку цього захворювання. Хронічний коліт може бути зумовлений найпростішими (амебами, лямбліями, балантидіями, трихомонадами) та гельмінтами. Розвиток хронічного "медикаментозного" коліту можливий при тривалому лікуванні послаблюючими середниками, що містять антраглікозиди, антибіотиками, саліцилатами та іншими нестероїдними протизапальними середниками, препаратами наперстянки, хіміо-

терапевтичними засобами тощо.

Розвитку ХНВК сприяють також екзогенні інтоксикації (отруєння свинцем, ртуттю, миш'яком, алкоголем, грибами, фенолом, лугами, кислотами), ендогенні інтоксикації (хронічний гломерулонефрит, уремія, тиреотоксикоз, цироз печінки, ракова інтоксикація). При цьому відбувається виділення токсичних речовин слизовою оболонкою товстої кишки, що сприяє розвитку в ній запально-дистрофічних та некробіотичних змін.

Сприяючим чинником у виникненні ХНВК є й аліментарний фактор: вживання грубої їжі, недоброякісних продуктів, нерегулярне приймання їжі, одноманітне харчування з перевагою вуглеводів і недостатністю білка.

ХНВК досить часто розвиваються у хворих, які страждають хронічним гастритом із секреторною недостатністю, хронічним панкреатитом із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози, хронічним холециститом, виразковою хворобою шлунка і 12-палої кишки, хронічним гепатитом, цирозом печінки, вродженим чи набутим дефіцитом ферментів. Це так звані вторинні коліти [Білоусова, 2000; Береза, Крилова, 2000; Ардатская и др., 2001; Валуйских и др., 2008].

Необхідно зазначити, що складні багатогранні і не до кінця вивченні зв'язки існують між печінкою і кишками. Зміни процесів жовчоутворення веде до порушення травлення і всмоктування в кишках, що клінічно проявляється диспептичними розладами і супроводжується морфологічними змінами слизової оболонки тонкої та товстої кишок.

Про клінічні прояви функціональних і морфологічних змін кишок, які спостерігаються у хворих на хронічні захворювання печінки, згадується в багатьох роботах [Ардатская и др., 2001; Сергиенко, Юрков, 2002; Воробьев и др., 2008, Рибіцька, Гнатюк, 2009]. Вказується, що ці зміни проявляються насамперед, здуттям бурчанням і переливанням в животі, болем навколо пупка або в нижній частині живота, який носить тупий, ниючий характер та інколи минає після відходження газів [Дегтярьова та ін., 2000; Рибіцька, Гнатюк, 2009].

Частина авторів відмічає, що стійка або періодична діарея спостерігається у 50% хворих на цирози печінки. Разом із тим, біля 50% хворих можуть не відчувати ніяких суб'єктивних порушень. Відомо, що в початковій, компенсованій фазі портальна гіпертензія клінічно не визначається або проявляється неспецифічними диспепсичними порушеннями і метеоризмом, схильністю до діареї, нудотою і болем в правому підребер'ї. Біохімічні проби печінки можуть бути нормальними навіть при різко вираженій портальній гіпертензії [Андреєва та ін., 2011]. Деякі автори, що вивчали стан печінки за допомогою сканування і пункційної біопсії, виявили хворих, які скаржилися тільки на нудоту, періодичну блювоту, метеоризм, розлади стільця і схуднення. Біохімічні функціональні проби печінки у цих пацієнтів були нормальними. У багатьох хворих були виявлені гістологічні зміни гепатоцитів, які характерні для хронічного гепатиту [Ардатская и др., 2001; Бабак, 2006, Корнійчук та ін., 2011].

При виникненні ХНВК на фоні хронічного гастриту з секреторною недостатністю зниження секреції хлористоводневої кислоти веде до зменшення бактерицидних властивостей шлункового соку, в результаті чого виникає інфікування кишок. Одночасний розвиток дисбактеріозу призводить до недостатнього всмоктування вітамінів А, С, В1, В12, РР, порушення синтезу вітамінів В6, К, які забезпечують антиоксидантний захист і регулюють систему ПОЛ. Отже, в таких умовах відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та поглиблення антиоксидантної недостатності, що, за даними деяких дослідників, лежить в основі розвитку вторинного коліту [Звягинцева, Гриднева, 2002]. Щодо виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, то вона характеризується тривалим хронічним перебігом, значними морфофункціональними змінами, які можуть призводити до різних порушень мікроекології та структурно-функціональних змін товстої кишки [Береза, Крилова, 2000; Степанов, Федорова, 2010; Ткач, 2011]. Таким чином, при виразковій хворобі спостерігаються явища дисбактеріозу, а він, у свою чергу, є одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ХНВК.

Часто вторинний коліт розвивається на фоні патології гепатобіліарної системи. Дослідження останніх років виявили, що в розвитку хронічного холециститу відіграють важливу роль нейроендокринні порушення, які також мають значення у виникненні ХНВК. При захворюваннях печінки порушується її дезінтоксикаційна функція, в результаті чого токсичні речовини подразнюють слизову товстої кишки, погіршують її кровопостачання, що ускладнюється в ній запально-дистрофічними процесами.

В останні роки відмічається певний ріст числа хворих з функціональною патологією шлунково-кишкового тракту. Особливо спостерігається зростання розповсюджень функціональних захворювань кишечника, зокрема, СПК. За даними різних авторів захворювання діагностують у 40-70% хворих гастроентерологічного профілю. Співвідношення жінок і чоловіків від 2:1 до 4:1. Частіше хворіють жінки в репродуктивному віці. СПК відноситься до групи функціональних розладів і визначається, як комплекс порушень продовжуваністю більше трьох місяців, включаючи болі в животі, що зменшуються після акту дефекації і диспептичні розлади (метеоризм, гуркотіння, проноси, закрепи або їх чергування, відчуття неповного випорожнення кишечника, імперативні позови на дефекацію та ін.) [Дегтярьова та ін., 2000; Ардатская и др., 2001; Вдовиченко, Пасічна, 2011; Ткач, 2011].

Ряд авторів притримуються думки, що СПК стоїть в структурі невиразкових захворювань товстої кишки на межі функціональної та органічної патології. Вважають, що при будь-яких функціональних розладах обов'язково існує їх морфологічний субстрат. Структурна основа функціональних захворювань рано чи пізно вияв-

ляється на інших рівнях організації живого (молекулярному, генному, тощо). Відомо, що при СПК виникають структурно-функціональні зміни джерел регенерації епітелію - кишкових крипт. З часом, при прогресуванні захворювання, зовнішній діаметр кишкових крипт та інші морфометричні параметри крипт та кишкового епітелію зменшуються, що супроводжується змінами у клінічній картині, збільшенням частоти розвитку хронічного невиразкового неуточненого коліту (ХННК) [Сергиенко, Юрков, 2002; Вдовиченко, Пасічна, 2011]. Запальні захворювання кишок супроводжуються зниженням моторної активності товстої кишки, яка корелює із ступенем важкості морфологічних змін при важких формах перебігу і гіперкінезією кишки на ранніх стадіях хвороби [Златкина, 1999].

Виявлена етіопатогенетична подібність СПК і ХННК (хронічного неінфекційного неуточненого коліту) дозволяє зробити припущення про те, що вказані патології є різними стадіями одного і того ж процесу [Сергиенко, Юрков, 2002; Вдовиченко, Пасічна, 2011; Ткач 2011].

За даними літератури і результатами досліджень відомо, що дистрофічні зміни поверхневого епітелію слизової оболонки (СО) товстої кишки виявляють на ранніх стадіях морфогенезу СПК і ХНВК у разі великої інтенсивності факторів агресії, що діють на кишковий епітелій, або розладу нейрогуморальних механізмів регуляції його трофіки на стадії резистентності та виснаження стресу. В епітеліоцитах кишок з'являються дистрофічні зміни, прискорюється процес їх десквамації. Поверхневий епітелій змінюється на низько диференційовані функціонально неповноцінні клітини. Захисна бар'єрна функція епітеліоцитів послаблюється. Це призводить до розвитку запальних та аутоімунних процесів і виникнення коліту, а при тривалому їх перебігу - до атрофії і склерозу СО товстої кишки.

Останнім часом дослідники все більше уваги звертають на мікроциркуляторні розлади при хронічних колітах, а також на пов'язані із ними порушення трофіки і фізіологічної регенерації слизової оболонки товстої кишки. Так, при ХНВК спостерігаються гемодинамічні розлади в слизовій оболонці ободової кишки, порушення реологічних властивостей крові, морфометричні зміни дрібних артерій сигмоподібної кишки [Гриднєва, 2003].

Основною морфологічною ознакою ХНВК, яка чітко відрізняє його від гострої фази, є зміна структури залоз слизової оболонки товстої кишки. Через повторні процеси запалення залози стають рідкими, атрофічними, вкороченими, розгалуженими, зі зміненою формою. У фізіологічних умовах процеси регенерації та десквамації кишкового епітелію добре збалансовані. У випадках розвитку в поверхневому епітелії дистрофічних змін загибель і десквамація колоноцитів прискорюються. Порушення диференціації епітеліоцитів викликає поступове заміщення поверхневих епітеліоцитів недозрілими, меншими за розмірами і неповноцінними в функціональному відношенні клітинами. Зменшення розмірів дистрофічно змінених і недозрілих колоноцитів, кількості проліферуючих клітин зумовлює зменшення діаметрів кишкових крипт, що свідчить про прогресування захворювання і маніфестує стадійність патологічного процесу [Мосієнко, 2006]. Внаслідок погіршення бар'єрної функції незрілих, дистрофічно змінених колоноцитів і посиленої через це дифузії у товщу кишкової стінки токсинів та сторонніх антигенів розвиваються запальні процеси - виникає хронічний неінфекційний коліт, а при тривалому перебігу захворювання - явища атрофії і склерозу слизової оболонки товстої кишки.

Висновки та перспективи подальших розробок

Отже, наведені вище етіологічні фактори та сприяючі чинники при ХНВК призводять до порушень нейрогуморальної регуляції, змін мікробіоценозу товстої кишки, імунологічного статусу організму, дисбалансу пероксидантно-антиоксидантної системи, виникнення синдрому ендогенної інтоксикації, морфологічних змін у слизовій товстої кишки.

Детальне і всебічне вивчення ролі етіологічних чинників у розвитку ушкоджень товстої кишки дає можливість їх врахування при діагностиці корекції та профілактиці даної патології.

Список літератури

Андреєва І.В. Особливості розвитку гастроентероколопатології при портальній гіпертензії /І.В.Андреєва, І.С.Ковальова, О.А.Виноградов // Наук. вісник Ужгородського унів.- 2011.- Вип.2(41).- С.9-12.

Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения /М.Д.Ардатская, А.В.Дубинин, О.Н.Минушкин //Тер. архив.- 2001.- №2.- С.67-72.

Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы /О.Я.Бабак // Сучасна гастроентерологія.- 2006.- №6.- С.4-9.

Белоусова Е.А. Патогенез и лечение воспалительных заболеваний кишечника: современные представления /Е.А.Белоусова //Врач.- 2000.- №3.- С.14-17.

Береза Н.М. Цитокіни і їх застосування у лікуванні неспецифічного виразкового коліту /Н.М.Береза, О.О.Крилова //Сучасна гастроентерол. і гепатологія.- 2000.- №2.- С.39-44.

Бойко Т.Й. Зміни якості життя у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечнику під впливом лікування /Т.Й.Бойко, Т.М.Толстикова, О.В.Сорочан // Сучасна гастроентерол.-2011.- №5(61).- С.36-40.

Валуйских Е.Ю. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника /Е.Ю.Валуйских, И.О.Светлова, С.А.Курилович // Росс. журнал.гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.- 2008.- Т.18, №6.- С.68-74.

Вдовиченко В.І. Синдром подразненої кишки після перенесеної гострої інфекції та його лікування /В.І.Вдовиченко, І.О.Пасічна //Сучасна гастроентерол.- 2011. - №5(61).- С.108-115.

Воробьев Г.И. Колит отключенной толстой кишки /Г.И.Воробьев, А.П.Жученко, А.Ф.Филон [и др.] //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.- 2008.- Т.18, №5.- С.65-70.
Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення /М.В.Голубчиков //Сучасна гастроентерол. і гепатологія.- 2000.- №1.- С.17-20.
Гріднєва С.В. Порушення функції судинного ендотелію при хронічному не виразковому коліті /С.В.Гріднєва // Сучасна гастроентерол.- 2003.- №3.- С.61-64.
Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология /Н.Б.Губергриц, Т.Н.Христич.- Донецк: Лебедь, 2000.- 416с.
Порушення мікробіоценозу товстої кишки і метаболічні аспекти його впливу на формування патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів /І.І.Дегтярьова, І.М.Скрипник, С.В.Скопіченко [та ін.] //Гастроентерологія: міжвідомств. зб.- 2000.- Вип.31.- С.88-97.
Звягинцева Т.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим колитом /Т.Д.Звягинцева, С.В.Гриднева // Сучасна гастроентерол.: питання діагностики та лікування: материалы конференции.- Харків, 2002.- С.47-48.
Зв'ягінцева Т.Д. Порушення регуляторних механізмів при хронічних захворюваннях кишечника і їх корекція /Т.Д.Зв'ягінцева, І.М.Плутенко // Клін. фармація.- 2000.- Т.4, №2.- С.23-26.
Златкина А.Р. Хронический колит /А.Р.-Златкина //Клин. медицина.- 1999.- №7.- С.59-62.
Клиническая гастроэнтерология (протоколы диагностики и лечения) /под ред. Ю.А.Филиппова.- Днепропетровск: Журфонд, 2003.- 299с.
Корнійчук І.Ю. Морфологічні особливості печінки та слизової оболонки товстої кишки при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння / І.Ю.Корнійчук, С.А.Андрєєв, О.В.Бесединська //Клін. анатомія та опер. хірургія.- 2011.- Т.10, №4.- С.65-68.
Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология /Г.Н.Крыжановский //Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 2002.- № 3.- С.2-19.
Лісничук Н.Є. Імунопатологічні зміни при свинцевому коліті та їх медикаментозна корекція (експериментальне дослідження) /Н.Є.Лісничук, М.С.Гнатюк //Наук. записки Тернопільського педунів. Серія біологія.- 2000.- №2(9).- 36-42.
Міщук В.Г. Ефективність різних схем терапії при неспецифічному виразковому коліті /В.Г.Міщук, Т.І.Маковецька, Е.Й.Лапковський //Сучасна гастроентерол.- 2008.- №2(4).- С.11-14.
Мосієнко Г.П. Деякі особливості функціональних захворювань травного каналу в осіб молодого віку /Г.П.Мосієнко //Лікарська справа.- 2006.- №6.- С.37-41.
Рибіцька Л.Н. Інформаційний аналіз структурної перебудови м'язової оболонки товстої кишки при токсичному ураженні /Л.Н.Рибіцька, М.С.Гнатюк //Вісник Львівського університету.- 2009.- Вип.50.- С.118-121.
Сабковська Х.О. Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою в поєднанні з синдромом подразненого кишечнику /Х.О.Сабковська //Сучасна гастроентерол.- 2008.- №2.- С.61-64.
Сергиенко Е.И. Состояние слизистой оболочки толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника и неязвенном колите /Е.И.Сергиенко, Н.П.Юрков //Сучасна гастроентерол.: питання діагностики та лікування: матер. конф.- Харків, 2002.- С.92-94.
Скляр С.И. Сочетанное поражение органов пищеварения и хронические воспалительные заболевания толстой кишки /С.И.Скляр, А.И.Денисюк, Н.А.Москвичев //Лікарська справа.- 1999.- №2.- С.74-77.
Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим колитом /Л.Н.Бобро, Л.М.Пасиешвили, Е.В.Супрун [и др.] //Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2002.- Т.12, №5.- С.52-54.
Степанов Ю.М. Содержание фенольного кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника /Ю.М.Степанов, Н.С.Федорова //Сучасна гастроентерол.- 2010.- №2(52).- С.44-46.
Ткачишин В.С. Профессиональные токсические гепатиты /В.С.Ткачишин //Сучасна гастроентерол.- 2004.- №1.- С.84-86.
Ткач С.М. Современные рекомендации по ведению больных с синдромом раздраженной кишки, основанные по данным доказательной медицины /С.М.Ткач //Сучасна гастроентерол.- 2011.- №5(61).- С.98-102.
Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени /А.И.Хазанов, С.В.Плюскин, С.А.Белякин [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.- 2009.- №1.- С.43-52.
Шульгай А.Г. Особливості моторно-евакуаторної функції кишки при механічній жовтяниці та після декомпресії жовчних шляхів //Шпитальна хірургія.- 2005.- №1.- С.111-115.
Gaspers L.D. Calcium signaling in liver / L.D.Gaspers, A.P.Thomas //Cell calcium.- 2005.- Vol.38.- P.329-342.

Головатюк Л.М.

РОЛЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Резюме. *В статье рассмотрена роль этиологических факторов в развитии повреждений толстой кишки. Обоснованы основные причины возникновения и распространения гастроэнтерологических заболеваний. Установлено, что приведенные этиологические факторы приводят к нарушениям нейрогуморальной регуляции, изменениям микробиоценоза толстой кишки, возникновения синдрома эндогенной интоксикации, морфологических изменений слизистой толстой кишки.*

Ключевые слова: *толстая кишка, хронический колит, этиологические факторы.*

Golovatyuk L.M.

ROLE OF ETIOLOGIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF COLON DAMAGES

Summary. *The article deals with the role of etiological factors in development of the colon injuries. The main reasons for the emergence and spread of gastrointestinal diseases have been verified. It has been found out that the etiological factors result in the violations of neurohumoral regulation, lead to the changes in the colon microbiota, the emergence of endogenous intoxication syndrome, morphological changes in the mucosa of the colon.*

Key words: *colon, chronic colitis, etiological factors.*

Рецензент:д.мед.н., професор Гнатюкс М.С.

Стаття надійшла до редакції 1.06.2015 р.

Головатюк Людмила Михайлівна - к. біол. н., старший викладач кафедри біології та загальної екології Кременецької гуманітарно-педагогічної академії ім. Тараса Шевченка (м. Кременець); luda888m@rambler.ru

© Некрут Д.О., Яковлева О.О.
УДК: 616.36:616.153.478.6

Некрут Д.О., Яковлева О.О.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ПРО МОЖЛИВИЙ ЗВ'ЯЗОК НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. *Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює до 40% популяції, в окремих випадках - до 75%. Однак її етіологія та патогенез є недостатньо вивченими. Зокрема це стосується гіпергомоцистеїнемії, як предиктору розвитку НАЖХП. Експерименти підтверджують точку зору, що гіпергомоцистеїнемія є одним із патогенетичних чинників виникнення та прогресування НАЖХП. Біохімічними механізмами стеатогенної дії гіпергомоцистеїнемії є гіпометилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, індуковані цим станом. Тому одним із додаткових заходів профілактики та лікування стеатозу печінки може бути застосування засобів та технологій гіпогомоцистеїнемічної терапії.*
Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія.*

Вступ

При написанні наведеного нижче огляду були використані визначення та термінологія, що містяться у нещодавно опублікованому "Уніфікованому клінічному протоколі ..." [Хобзей та ін., 2014]. Згідно з цим документом неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) "об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах". Спочатку НАЖХП вважалася доброякісним станом, оскільки зміна способу життя, а саме обмежувальна дієта, підвищення фізичної активності тощо сприяють зворотному розвитку простого печінкового стеатозу. Але виявилось, що при продовженні дії шкідливих факторів простий стеатоз може трансформуватися у НАСГ, а далі у фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [Miyake et al., 2013]. Пацієнти із НАСГ мають скорочену тривалість життя на відміну від хворих на простий стеатоз.

НАЖХП вважається найпоширенішим хронічним захворюванням, що охоплює 10-40% популяції. У зв'язку з тим, що приблизно у 30% пацієнтів із стеатозом розвивається НАСГ, який у 10% випадків може трансформується в ЦП, НАЖХП є однією з найактуальніших медичних проблем сучасності. Тому потрібні подальші дослідження недостатньо вивчених питань етіології, патогенезу, лікування, профілактики та причин прогресування цієї хвороби. *Мета* нашого огляду: розглянути можливу участь в етіології та патогенезі НАЖХП іншого розповсюдженого синдрому - гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

Епідеміологія НАЖХП

НАЖХП та НАСГ зустрічаються в усіх вікових групах населення, включаючи дітей. Але найбільш часто НАЖХП діагностують у людей 40-60 років. При гістологічній оцінці потенційних донорів печінки виявили поширеність НАЖХП близько 20% та 51% у двох різних дослідженнях [Marcos et al., 2000; Angulo, 2007; Lee et al., 2007]. При проведенні сонографічного дослідження знайдено, що поширеність НАЖХП складає близько 17-46% в залежності від популяції, яку досліджували [Vernon et al., 2011]. В розвинутих країнах світу НАЖХП реєструється у 20-35% дорослого населення, а у жінок, що досягли постменопаузального віку - у 75% випадків [Звенигородская, 2011]. Число хворих з НАЖХП постійно зростає. На теперішній час НАЖХП вважається однією з найчастіших причин під'йому рівня трансаміназ в сироватці крові у пацієнтів Європи та США [Хворостинка и др., 2007; Драпкина и др., 2011]. Поширеність НАЖХП в Україні досі детально не вивчена. Причиною є безсимптомність захворювання та несвоєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою. Жирова дистрофія печінки зустрічається частіше у осіб з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та при кардіоваскулярних захворюваннях.

Етіопатогенез НАЖХП

В основі сучасних уявлень щодо етіопатогенезу НАЖХП традиційно лежить гіпотеза "двох ударів" [Day, James, 1998]. Перший "удар" - процес відкладання ліпідів (в основному жиру та тригліцеридів) у печінці, тобто жирова інфільтрація печінки. Вказують на 3 основних механізми первинного накопичення жиру в печінці: надмірне надходження, (наприклад, при підвищеному вмісті жирів у раціоні); надмірний синтез та/або уповільнене окиснення жирних кислот (наприклад, при порушенні регуляції процесів синтезу - розпаду); недостатнє виведення жирів з органу (наприклад, при порушенні синтезу в печінці транспортних форм тригліцеридів (ТГ)). Накопичення жиру в печінці провокується дією ряду факторів: дієтарних (жиро-вуглеводне харчування), гормональних, (у тому числі інсулінорезистентністю, підвищеним утворенням цитокінів жирової тканин), метаболічним синдромом тощо [Величко та ін., 2014; Zhan, An, 2010; Garcia-Ruiz et al, 2011]. За НАЖХП, як і при інших хворобах печінки, відмічається прискорений розвиток серцево-судинної патології, а серцево-судинні ускладнення є основною причиною смерті цих хворих; НЖХП - шлях до атеросклерозу [Величко та ін., 2014]. При тривалій дії провокуючих факторів і накопиченні ліпідів у печінці від 1,5% в нормі до вели-

чин, що перевищують 5%, автоматично запускаються процеси, що обумовлюють прогресування НАЖХП [Adams et al., 2005] ("другий удар").

Схоже, що серед процесів, які при цьому запускаються, основна патогенетична роль в прогресуванні жирової хвороби належить активації оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за участі в цьому процесі мітохондрій. Мітохондрії займають центральне місце в метаболізмі гепатоцитів, у тому числі в обміні ліпідів. Мітохондрії приймають участь в синтезі та β-окисненні жирних кислот, утворенні ТГ, фосфоліпідів, холестеролу, транспортних форм ліпідів тощо. В мітохондріях відбувається окисне фосфорилювання - утворення АТФ, пов'язане з тканинним диханням. У нормі, в ході цього процесу частина (~8%) електронів з першого комплексу дихального ланцюга безпосередньо переноситься на кисень, в результаті чого утворюється супероксидний аніон-радикал O_2^- та інші активні (реактивні) форми кисню (РФК). Показано, що за НАЖХП в печінку надходять у підвищеній кількості вільні жирні кислоти (ВЖК) [Petta et al., 2009]. Це призводить до пришвидшення їх транспорту в мітохондрії та β-окиснення, активації тканинного дихання та збільшення синтезу РФК. Надлишок РФК пошкоджує мітохондріальну ДНК, мембрани і кластер ферментів дихального ланцюга мітохондрій, призводячи до мітохондріальної дисфункції [Mylonas, Kouretas, 1999]. Пошкодження мембран мітохондрій, особливо внутрішньої, призводить до ефекту "роз'єднання" тканинного дихання з синтезом АТФ, тобто компенсаторної активації тканинного дихання з утворенням феномену "зачарованого кола". Катастрофа не наступає завдяки дії факторів та систем антиоксидантного захисту.

Надлишок ВЖК (тобто жирних кислот, не зв'язаних з КоА та Z-протеїном цитоплазми) проявляє власну токсичну дію та викликає активацію цитохром Р450-залежних монооксигеназ ендоплазматичної мережі гепатоцитів. Так, індукція цитохрому Р450 (CYP2C1) є джерелом оксидативного стресу та активації запальних цитокінів. В умовах стеатозу ВЖК викликають пряме пошкодження структур гепатоцитів і мають шкідливу дію. Крім перерахованих вище причин, в розвитку оксидативного стресу певне місце займає оксид азоту. Під впливом TNF-α в мітохондріях гепатоцитів відбувається експресія ендотеліальної NO-синтази. Оксид азоту вступає у взаємодію з цитохром-с-оксидазою, що призводить до порушення переносу електронів і блокуванню їх зв'язку з киснем. Продукт взаємодії оксиду азоту з супероксидом кисню викликає пошкодження мітохондріальної ДНК і білкових структур клітинних органел [Dowman et al., 2010].

Внаслідок вищезазначених складних процесів, такі фактори як ожиріння та інсулінорезистентність сприяють захопленню жирних кислот печінкою, індукують синтез нових жирних кислот внаслідок активації транскрипційних факторів гепатоцитів. Збільшений вміст жирних кислот може спочатку залишатися компенсованим, тобто стабілізуватися на високому рівні за рахунок їх підвищеного окиснення в мітохондріях і збільшеного виведення з печінки у формі ТГ у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). В подальшому відбувається роз'єднання процесів тканинного дихання та окисного фосфорилювання, активації утворення реактивних форм кисню. Це призводить до структурних та функціональних порушень ліпідного бішару мембран мітохондрій та прогресуванню стеатозу печінки і супроводжується підвищенням продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНПα, IL-2, IL-6 та інших [Фадеенко, 2003; Хобзей та ін., 2014; Mendez-Sanchez, 2007].

Реалізація "другого удару" полягає у прогресуванні накопичення ліпідів у печінки, виникнення стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки. Рушійною силою цього процесу є подальша активація оксидативного стресу та мітохондріальна дисфункція, чому сприяють ожиріння, інсулінорезистентність та інші гормональні порушення, метаболічний синдром, операції, порушення дієти тощо [Бутрова, 2012]. Певну роль відіграє феномен так званої "ліпотоксичності" продуктів пероксидації ліпідів [Malhi, Gores, 2008] та активація зірчастих клітин і мобілізація профіброгенних цитокінів: фактору росту сполучної тканини, β-трансформуючого фактору росту пухлин.

Гіпергомоцистеїнемія

Загальні дані. ГГЦ - це стан, що характеризується підвищеним вмістом в плазмі крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). ГЦ є нормальним проміжним метаболітом обміну амінокислоти метіоніну. В нормі метіонін використовується не лише для біосинтезу білків, але і в якості єдиного донора метильних груп в процесі синтезу великої кількості біологічно активних речовин - креатину, адреналіну, бетаїну, холіну і, що важливо - для регуляції активності ДНК та білків. Після деметилування метіонін перетворюється в ГЦ. Менша частина ГЦ за допомогою B_9- та B_{12}-залежного ферменту знову перетворюється в метіонін, а більша частина взаємодіє з серином з утворенням цистатіоніну, цистеїну, важливого біорегулятора сірководню, та α-кетобутирату. В цих процесах задіяні В6-вмісні ферменти [Пентюк та ін., 2007]. В нормі рівень загального ГЦ в плазмі крові низький і визначається в кількостях до 10-15 мкмоль/л. Підвищений рівень ГЦ у крові - доволі розповсюджене явище. Так, в Україні ГГЦ виявляють у 10% здорового населення та до 43% у пацієнтів із серцево-судинною патологією [Андрушко, 2008]. Тому існує висока вірогідність наявності у пацієнтів одночасно обох синдромів - стеатозу печінки та ГГЦ. Підвищені рівні ГЦ спостерігають при серцево-судинних хворобах, за ниркової недостатності, псоріазі, остеопорозі, цукровому діабеті, захворюваннях печінки, невиношуванні вагітності, ряді нервово-психічних захворювань, дефектах розвитку, канцерогенезі тощо, причому існує тенденція до постійного розширення цього списку [Пентюк та ін., 2003; Луцюк та ін., 2013; Abraham, Cho, 2010; Brustolin, Giugliani, 2010; Ansari et al, 2014; Faloon, 2015].

Серед факторів, що призводять до підвищення рівня загального ГЦ у плазмі крові є фізіологічні (вік, раса, менопауза тощо), гігієнічні (низька фізична активність, особливості способу життя т.і.), аліментарні (нераціональне харчування, надлишок в дієті білків, багатих метіоніном, недостатність вітамінів, що беруть участь в метаболізмі ГЦ (B_6, B_9 та B_{12}); генні мутації ферментів метаболізму вказаних вітамінів та ГЦ; ураження печінки, нирок, серцево-судинна патологія; велика група лікарських препаратів з різним механізмом гіпергомоцистеїнемічної дії та інші фактори, але часто причина виникнення ГЦ, у тому числі при серцево-судинних захворюваннях, залишається невідомою [Луцюк та ін., 2013].

Механізми патогенетичної дії ГГЦ

Описані багато механізмів патогенетичної дії ГГЦ, серед яких основними вважають пригнічення процесів метилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, що запускають інші патологічні процеси - дестабілізацію геному (внаслідок зниження ступеня метилування ДНК), дисрегуляцію деяких редокс-счутливих генів, зниження рівня синтезу сірководню, тромбофілію тощо [Пентюк та ін., 2003].

Гіпометилування. Підвищення рівня ГГЦ автоматично приводить до збільшення в клітинах концентрації S-аденозилгомоцистеїну - потужного інгібітора активності практично всіх (більше 50) метилтрансфераз. Внаслідок цього гальмується і синтез холіну - важливої складової фосфоліпідів та сфінгомієлінів. В синтезі холіну задіяні чотири незамінних фактори - метіонін (джерело метильної групи), вітаміни B_9 (фолієва кислота) та B_{12} - переносники метильних груп та вітамін В6, що приймає безпосередню участь в утворенні етаноламіну, з якого синтезується холін. Етаноламін та холін - складові фосфоліпідів - фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну та сфіномієліну. Недостатність в харчування всіх цих факторів та повноцінних білків - кожного окремо та в комплексі - супроводжується недостатнім синтезом холіну, фосфатидилхоліну та сфінгомієліну - незамінних складових біологічних мембран. Ці ж речовини входять до складу ліпідного моношару ліпопротеїнів-транспортних форм ліпідів. Тому зрозуміло, чому недостатність вказаних речовин супроводжується накопиченням ліпідів в печінці. Нагадуємо, що глибока недостатність вітамінів В6, В9 та В12 - класичний приклад однієї з доведених причин виникнення стеатозу печінки [Хобзей та ін., 2014].

За ГГЦ внаслідок підвищення концентрації S-аденозилгомоцистеїну виникає також феномен неефективного метилування ДНК, РНК та білків, що є причиною нестабільності геному, виникненням патології судин, інших хронічних хвороб, включно злоякісних новоутворень [Пентюк та ін., 2003]. Було розшифровано спектр жирних кислот (ЖК)[Жданов и др., 2008], що входять в нормі до складу профіля ДНК-зв'язних ліпідів щурів і показано, що за фолат-дефіцитної ГГЦ цей профіль значно змінюється, як і стабільність самої ДНК, визначену по ряду фізико-хімічних та біологічних властивостей. Показано, що у щурів з дефектом цистатіон-бета-синтази (КФ 4.2.1.22), який супроводжується ГГЦ, виникає дисрегуляція генів, залучених в обмін ліпідів в печінці, стеатоз та фіброз печінки [Robert et al., 2005].

Активація оксидативного стресу. Печінка - орган, дуже чутливий до дії активних форм кисню. Так, по даним [Губский, 2015] механізм ураження печінки щурів чотирьоххлористим вуглецем в основному пов'язаний з підсиленою продукцією активних форм кисню та їх радикалів. Стан ГГЦ також закономірно супроводжується оксидативним стресом. Це пояснюється тим, що ГЦ (як і цистеїн та інші тіоли) містить активну тіогрупу і у присутності іонів перехідних металів піддається самоокисненню з утворенням супероксидного аніон-радикалу, перекису водню, гідроксильного радикалу та інших РФК [Пентюк та ін., 2003]. Тривала ГГЦ та індукований нею оксидативний стрес можуть мати системні наслідки у вигляді зміни експресії редокс-чутливих генів, активації або гальмування синтезу відповідних білків. Так, відбувається активація синтезу стресового білка GRP78, змінюється активність генів метаболізму ГЦ, фактора активації транскрипції-4, гальмується утворення білків, що відповідають за ріст та диференціацію ендотеліальних клітин та ферментів антиоксидантного захисту. Індукований ГГЦ оксидативний стрес запускає не тільки експресію редокс-чутливих генів, але і каскад запальних процесів, у тому числі в печінці [Пентюк та ін., 2003; Звягинцева и др., 2014].

Гомоцистеїнування білків. Гомоцистеїн є амінокислотою і тому здатен зв'язуватися з тРНК та помилково входити до складу білків, порушуючи при цьому їх функції [Jakubowski, 2011]. Це може торкатися і білків, що приймають участь в ліпідному обміні. Особливо підсилює гомоцистеїнування білків похідне ГЦ тіолактон. У всякому разі у хворих за ГГЦ відмічається значне зростання рівня гомоцистеїнізованих білків [Пентюк та ін., 2003; Jakubowski, 2011].

Можлива участь ГГЦ в етіопатогенезі НАЖХП. В циклі робіт, проведених у ВНМУ імені М.І.Пирогова на щурах та в клініці [Пентюк, 2009; 2010; 2011; Пентюк та ін., 2013] вивчали біохімічні показники (більше 30) стану печінки та інших органів в умовах дії чотирьоххлористого вуглецю (CCl4, у тому числі на фоні ГГЦ), високожирової дієти та фармакологічної корекції виявлених порушень вітамінами, мікроелементами, S-аденозилметіоніном. Були зроблені такі висновки: 1. За ураження печінки CCl4 та при стеатозі, викликаному високожировою дієтою, спостерігається підвищення рівня ГЦ у крові (при дії ГГЦ+CCl4 - з 6,52 до 9,11 мкмоль/л). ГГЦ спостерігається також у хворих з захворюваннями печінки різної етіології. 2. Штучна ГГЦ, створена введенням тіолактону ГЦ, підсилює гепатотоксичну дію CCl4, наприклад, значно збільшується в сироватці крові вміст маркера фіброгенезу ТФР-β1. 3. Препарати гіпогомоцистеїнемічної дії (вітаміни B_6, B_9, B_{12}, мікроелементний

комплекс Есмін та S-аденозилметіонін) проявляють виражену гіпогомоцистеїнемічну, антитоксичну, антиоксидантну та гепатопротекторну дію. Важливо, що комплекс Вітаміни-Есмін майже вдвічі знижує в сироватці крові рівень ТФР-β1.

У роботі А.В.Власенко [2013] визначалось багато показників функції печінки у здорових осіб та хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, НАЖХП та за поєднання цих двох хвороб. Виявлено, що рівень ГЦ в порівнянні з контролем (6.08 мкмоль/л) був підвищений як при ЦД (9,46 мкмоль/л), та і при НАДХП (19,2 мкмоль/л) та особливо за поєднання двох хвороб (27,4 мкмоль/л). Підвищення під впливом ГГЦ показників розвитку атеросклерозу, перекисного окиснення ліпідів, вільних радикалів, інтоксикації, інших метаболічних порушень дало автору основу для твердження, що вказані показники можна вважати маркерами жирової дистрофії печінки. У пацієнтів (50 осіб) з НАЖХП знайдено підвищений рівень загального ГЦ в плазмі крові та виявлена пряма кореляція цього показника з окружністю талії, індексом маси тіла, рівнем вільного холестеролу та холестеролу ЛПНЩ, активністю трансфераз, концентрацією малонового діальдегіду, товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонної артерії; негативна кореляція з вмістом загального та відновленого глутатіону, активністю γ-глутамілтрансферази, активністю глутатіонпероксидази, відсутність зв'язку з показниками забезпечення організму вітамінами B_6, B_9 та B_{12}. Автори вважають НАЖХП незалежним чинником розвитку серцево-судинної патології, а рівень ГЦ, оксидативний стрес та ТКІМ - індикаторами цього процесу [Promrat et al., 2010; Leach et al., 2014].

Вважають також, що ГГЦ супроводжується зниженням продукції мукополісахаридів, які активують плазмову ліпопротеїнліпазу, внаслідок чого підвищується вміст ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а це сприяє розвитку НАЖХП [Звягинцева и др., 2014].

ГГЦ має безпосередній негативний вплив на функціонування печінки [Пентюк, 2010]. За ГГЦ гальмується один з фундаментальних біохімічних процесів, що протікає в печінці - метилування. ГГЦ викликає активацію оксидативного стресу до ступеня, якому чутлива печінка. За ГГЦ в печінці спостерігаються певні порушення судинного русла [Артемчук, 2007]. Підвищений рівень ГЦ впливає на функцію так званих "редокс-чутливих" генів. Відомо, що печінка є основним джерелом білків плазми крові, а при ГГЦ частина білків підлягає гомоцистеїнуванню, що супроводжується зниженням їх функцій [Cholewa et al., 2013]. Згідно з наведеними даними можна стверджувати, що ГГЦ має відношення до обох "ударів", анонсованих [Day, James, 1998] і відповідальних за виникнення та прогресування стеатозу печінки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпергомоцистеїнемія є одним з патогенетичних чинників виникнення та прогресування НАЖХП. Біохімічними механізмами стеатогенної дії гіпергомоцистеїнемії є гіпометилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, індуковані цим станом.

2. Одним з додаткових заходів профілактики та лікування стеатозу печінки може бути застосування засобів та технологій гіпогомоцистеїнемічної терапії.

У перспективі подальших розробок планується проведення експериментів, націлених на визначення препарату з гіпогомоцистеїнемічною дією, який характеризувався б вираженим антистеатогенним ефектом.

Список літератури

Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості // Укр. кардіол. журнал.- 2008.- №5.- С.89-95.

Артемчук М.А. Синдром гіпергомоцистеїнемії - принципи лікування та підходи до класифікації гіпогомоцистеїнемічних лікарських препаратів, засновані на аналізі механізму їх дії //Biomedical and biosocial Anthropol.- 2007.- №9.- С.297-303.

Бутрова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Нац. общество по изучению пробл. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний, Секция липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний Росс. научн. мед. общества терапевтов.- М.: Форте принт, 2012.- 52с.: ил.- (Клин. гепатология).- ISBN 978-5-905757-02-0

Вітаміни В9, В12 та В6, поліморфізм ферментів їх обміну, зв'язок з метаболізмом гомоцистеїну, роль в патології. Ренесанс клінічної вітамінології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко //Медична хімія.- 2007.- Т.9, №1.- С.122-127.

Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете /А.В. Власенко //Междун. эндокр. журнал.- 2013.- №49 (1).- С.10-14.

Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз /Губский Ю.И.- Винница: Новая Книга, 2015.- 360 с.

Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП - что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М.Драпкина, В.И.Смирин, В.Т.Ивашкин //РМЖ.- 2011.- №28.- С.1717-1721.

Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения /Звенигородская Л.А.- М.: Медпрактика, 2011.- 312 с.

Звягинцева Т.Д. Хроническое заболевание печени и нарушние синтеза S-аденозил-L-метионина /Т.Д.Звягинцева, А.И.Чернобай, С.В.Глущенко // Сучасна гастроентерол.- 2014.- Т.77, №3.- С.80-88.

Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] //Укр. біохімічний жур.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.

Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря /В.І.Величко, Л.І.Колотвіна, А.М.Гур'єв [та ін.] //Медицина транспорту України.- 2014.- №1.- С.79-82.

Пентюк Н.О. Активація печінкового фіброгенезу за умов високожирової дієти у щурів. Роль гіпергомоцистеїнемії та вазоактивних медіаторів / Н.О.Пентюк //Вісник проблем біол. та мед.- 2010.- №1.- С.164-169.

Пентюк Н.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування ССІ4-індукованого фіброзу печінки у щурів /Н.О.Пентюк

//Сучасна гастроентерологія.- 2009.- №5.- С.33-37.
Пентюк Н.О. Вплив донорів метильних груп бетаїну та S-аденозилметіонінуна формування експериментального цирозу печінки у щурів /Н.О.-Пентюк //Вісник проблем біології та медицини.- 2013.- №3.- С.148-152.
Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія та асоційовані з нею метаболічні та судинні фактори прогресування фіброзу і цирозу печінки: можливості патогенетичної терапії : дис. ... докт.мед.наук : 14.01.36 /Н.О.Пентюк - Вінниця, 2011.- 334 с.
Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування /М.Б.Луцюк, Н.В.Заїчко, Г.С.Григор'єва [та ін.] //Рациональная фармакотерапия.- 2013.- Т. 29, № 4.- С. 55-60.
Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит. /М.К.Хобзей, О.М.Ліщишина, Н.В.Харченко [та ін.] //Затверджено наказом МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826.
Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д.Фадеенко //Сучасна гастроентерол.- 2003.- №3 (13).- С.9-17.
Хворостинка В.Н. Особенности нарушения микро- и макроэлементарного спектра сыворотки крови прижировой дистрофии печени у больных СД 2 типа /В.Н.Хворостинка, О.В.Лахно, О.И.Цивенко //Междун. эндокрин. журнал.- 2007.- №3 (9).- С.23-26.
Abraham J.M. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? / J.M.Abraham, L. Cho //Cleve Clin J. Med.- 2010.- Vol.77, №12.- P.911-918.
Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease //Alimentary Pharmacology & Therapeutics /P.Angulo.- 2007.- Vol.25.- P.883-889.
Brustolin S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disoders / S.Brustolin, R.Giugliani //Braz. J. Med. Biol. Res.- 2010.- №43.- P.1-7.
Current Consepts in the Patogenesis of Nonalcogolic Fatty Liver Disease / N.Mendez-Sanchez, M.Arrese, D.Zamora-Valdes [et al.] //Liver Int.- 2007.- Vol.27, №4.- P.423-433.
Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver /K.Robert, J.Nehme, E.Bourdon [et al.] //Gastroenterology.- 2005.- Vol.128 (5).- P.1405-1415.
Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? /C.P.Day, O.F.James // Gastroenterology.- 1998.- Vol.114, №4.- P.842-845.
Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease /J.K.Dowman, J.W.Tomlinson, P.N.Newsome // QJM.- 2010.- Vol.103, №2.- P.71-83.
Effects of betaine on body composition, performance, and homocysteine thiolactone. /J.M.Cholewa, M.Wyszczelska-Rokiel, R.Glowacki [et al.] //J. Int. Soc. Sports Nutr.- 2013.- Vol.10, №1, №39.- P.1-12.
Faloon W. AS WE SEE IT. Newly Identified Risks Of Excess Homocysteine / W.Faloon //Life Extension Magazine.- 2015.- №5. [Електрон. ресурс http: // www.lifeextension.com/Magazine/ 2015/5/Newly-Identified-Risks-Of-Excess-Homocysteine/Page-01].
Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review /R.Ansari, A.Mahta, E.Mallack [et al.] //J. Clin. Neurol.- 2014.- Vol.10, №4.- P.281-288.
Jakubowski H. Quality control in tRNA charging - editing of homocysteine // Acta Biochim. Pol.- 2011.- Vol.58, №2.- P.149-163.
Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease / H.Malhi, G.J.Gores //Semin Liver Dis.- 2008.- Vol.28, №4.- P.360-369.
Metabolic therapy: lessons from liver diseases. /C.Garcia-Ruiz, M.Mari, A.Colell [et al.] //Curr. Pharm. Des. - 2011. - Vol.17, № 35. - P. 3933-3944.
Mylonas C. Lipid peroxidation and tissue damage /C.Mylonas, D.Kouretas //In vivo.- 1999.- Vol.13, №3.- P.295-309.
Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset / T.Miyake, T.Kumagi, S.Furukawa [et al.] //J.Gastroenterol. Hepatol.- 2013.- №28 (Suppl 4).- P.71-78.
Petta S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future /S.Petta, C.Muratore, A.Craxi //Dig. Liver Dis.- 2009.- Vol.41.- P.615-625.
Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. /J.Y.Lee, K.M.Kim, S.G.Lee [et al.] //J. Hepatol.- 2007.- Vol.47, №2.- P.239-244.
Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis /K.Promrat, D.E.Kleiner, H.M.Niemeier [et al.] //Hepatology.- 2010.- Vol.51, №1.- P.121-129.
Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation./ A.Marcos, R.A.Fischer, J.M.Ham [et al.] //Transplantation.- 2000.- Vol. 69, № 11.- P. 2410-2415.
Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis /N.V.Leach, E.Dronca, S.C.Vesa [et al.] //Eur. J. Intern. Med.- 2014.- Vol.25, №8.- C.762-767.
The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study /L.A.Adams, J.F.Lymp, J.St.Sauver [et al.] //Gastroenterology.- 2005.- Vol.129.- P.113-121.
Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G.Vernon, A.Baranova, Z.M.Younossi / /Aliment. Pharmacol. Ther.- 2011.- Vol. 34, № 3.- P. 274-285.
Zhan Y.T. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease / Y.T.Zhan, W.An //World J. Gastroenterol.- 2010.- Vol.16, №37.- P.4652-4660.

Некрут Д.А., Яковлева О.А.

О ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. *Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает до 40% популяции, в отдельных случаях - до 75%. Однако её этиология и патогенез изучены недостаточно. В частности это относится к гипергомоцистеинемии, как предиктору развития НАЖБП. Эксперименты подтверждают точку зрения, что гипергомоцистеинемиія является одним из патогенетических факторов появления и развития НАЖБП. Биохимическими механизмами стеатогенного действия гипергомоцистеинемии являются индуцированные этим состоянием гипометилирование, активация оксидативного стресса и гомоцистеинирование белков. Поэтому одной из дополнительных мер профилактики и лечения стеатоза печени может быть применение средству и технологий гипогомоцистеинемической терапии.*

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.*

Nekrut D.O., Jakovleva O.O.

ABOUT THE POSSIBLE CONNECTION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA (REVIEW)

Summary. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) covers up to 40% of the population, in some cases - up to 75%. However, its etiology and pathogenesis are studied insufficiently. In particular, this applies to the hyperhomocysteinemia as a predictor of NAFLD*

progression. Experiments confirm the view that hyperhomocysteinemia is one of the pathogenetic factors of the emergence and progression of NAFLD. Hyperhomocysteinemia induces hypomethylation, protein homocysteinylation and activates oxidative stress. These phenomena are biochemical mechanisms of steatogenous action of hyperhomocysteinemia. Therefore, one of the additional measure of prevention and treatment of hepatic steatosis may be in using of hypohomocysteinemic therapy.
Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia.*

Рецензент: д.мед.н., професор Луцюк М.Б.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Некрут Дар`я Олександрівна - аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38 068 210-59-31; ilchdaria@gmail.com
Яковлева Ольга Олександрівна - д. мед. н., професор, завідуюча кафедрою клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 52-96-79; dr_yakovleva@inbox.ru

© Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В.
УДК: 618.145-007.61-074:575.218
Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В.
Одесский национальный медицинский университет (Валиховский пер., 2, г.Одеса, 65000, Украина); Одесский городской центр по проблемам климактектерия (ул.Пионерская, 14, г.Одесса, 65009, Украина)

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО И НЕОПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Резюме. *В статье проведен анализ современных направлений в диагностике пролиферативных состояний эндометрия и оценки перспективы их малигнизации. Сопоставлены литературные данные по маркерам пролиферации, апоптоза, молекулярно генетическим показателям. Установлена целесообразность дифференцированного подхода постановки диагностической точности различных методов и дальнейшая конкретизация их использования в клинической практике.*
Ключевые слова: *гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, пролиферация, апоптоз, теломераза.*

Одной из наиболее распространенных патологий слизистой оболочки тела матки являются диффузные гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ), которые, представляют собой совокупность изменений стромального и железистого компонентов ткани. Интерес исследователей к этой проблеме обусловлен способностью данного патологического процесса как к самостоятельному излечению, так и к малигнизации, в зависимости от степени морфологических изменений [Чернуха, 2009; Думановская, 2015; Doddamani et al., 2014]. Изучение различных этиопатогенетических механизмов предрака и рака эндометрия обусловлено неуклонным ростом этих нозоформ в последние десятилетия. В экономически развитых странах рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующее место в структуре онкогинекологической патологии, уступая лишь раку молочной железы [Чернышова и др., 2010; Фролова, 2010], а в некоторых и опережая [Bednarek et al., 2014; Doddamani et al., 2014].

Цель работы: проанализировать современные методы исследования образцов эндометриальной ткани, изучить целесообразность дифференцированного подхода постановки диагностической точности различных методов и дальнейшая конкретизация их использования в клинической практике.

Важным аспектом в постановке диагноза и терапевтического прогноза имеет точность и информативность патоморфологического исследования. Существует значительная вариабельность изменений эндометриальной ткани, в связи с чем дифференциальный диагноз может быть достаточно затруднен [Перельмутер, 2008; Метельская, Рогов, 2012].

Современные используемые классификации ГЭ предложенные ISGP, FIGO и ВОЗ делят гиперплазии на простые и сложные с наличием или без атипии [Метельская, Рогов, 2012]. Специалистами European group of experrts (1999) и G.Mutter вместе с Endometrrial Collaborative Group в 2000 году предложено разделение ГЭ на 2 группы: эндометриальную гиперплазию и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию [Перельмутер, 2008], что позволяет в перспективе оценивать их прогноз, в первом случае - благоприятным, а во втором - как предрак с высоким риском прогрессии до 30% [Чернуха, 2009; Фролова, 2010].

Описаны случаи, когда провести дифференциальную диагностику атипической железистой гиперплазии от высокодифференцированного РЭ крайне затруднительно [Метельская, Рогов, 2012]. Сложность дифференциальной диагностики увеличивается при анализе препаратов эндометриальной ткани, полученной у женщин в перименопаузальном периоде на фоне кровотечения, когда материал исследования, в известной мере, некротизирован. В таких случаях эпителий желез эндометрия на светооптическом уровне "имитирует" как гиперплазию, так и рак [Метельская, Рогов, 2012; Doddamani et al., 2014].

Дифференциальная диагностика ГЭ основывается не только на морфологических данных, но и использо-

вании различных биохимических, иммуногистохимических, цитологических исследованиях. Поиск новых высоко информативных маркеров ранней диагностики неопластических процессов эндометриальной ткани остается актуальным и может играть существенную практическую роль в формировании как групп риска развития рака эндометрия, так и определения перспективы терапевтического или хирургического метода лечения.

Современными иммуногистохимическими, иммуноцитохимическими методами, гибридизацией in situ, ПЦР, лазерной микродиссекцией, микрочиповыми технологиями и т.д. исследуются белки, регулирующие апоптоз и митотическую активность, гены-супрессоры и промоторы опухолей, факторы роста и их рецепторы, интерлейкины, цитокины и другие регуляторные системы на клеточном уровне [Чернуха, 2009; Боженко и др., 2012; Чернуха и др., 2013; Думановская, 2015; Laas et al., 2014, Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015]. При малигнизации клеточное деление преобладает над элиминацией, либо за счет активации процессов пролиферации, либо угнетения процессов запрограммированной клеточной гибели или при их сочетанных нарушениях, образующих клон клеток способных в дальнейшем проявлять автономность и иммортализацию [Давыдов, Ганцев, 2010]. В проявлении этого процесса могут иметь значение как состояния гормонального гомеостаза в целом, так и состояние местных изменений клеточного метаболизма на тканевом уровне [Фролова, 2010; Laas et al., 2014].

Половые стероиды и их рецепторы

Роли несбалансированной эстрогенной стимуляции в развитии ГЭ отдают предпочтение очень многие исследователи, учитывая, что их избыточная стимуляция может сопровождаться повышением митотической активности клеток, приводящей к пролиферативной активности [Думановская, 2015]. Я.В.Бохман с соавторами (1989), Emons and Heyl [Боженко и др., 2012] предположили существование двух независимых клинически патогенетических варианта канцерогенеза в эндометрии: I (гормонозависимый) характеризуется гиперэстрогенией и обменно-эндокринными нарушениями, возникает в результате трансформации ГЭ, встречающийся у 60-70% больных с атипической гиперплазией и РЭ и экспрессирующие эстрогеновые и прогестероновые рецепторы [Jadoul, Donnez, 2013]; II (автономный, гормононезависимый) не связан с эстрогенным воздействием, наблюдается в 30-40% случаев и связанный с развитием наиболее агрессивных опухолей на фоне атрофических изменений в эндометрии и яичниках [Фролова, 2010; Боженко и др., 2012]. В этом варианте функционирующие рецепторы эстрогенов и прогестерона не экспрессируются [Mafra et al., 2014]. Патогенез II варианта остается малоизученным, он развивается в постменопаузальном периоде и чем старше пациентка, тем хуже прогноз [Фролова, 2010]. Корелятивная взаимосвязь между выраженностью пролиферативной активности эндометриальной ткани и уровнем эстрогенов в плазме крови имеет место лишь на определенном этапе [Думановская, 2015].

На основании результатов исследований были предложены варианты гормонального лечения, базирующиеся на наличии эстрогеновых, прогестероновых и ГнРГ-рецепторов: прогестагены, антиэстрогены, агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы [Думановская, 2015; Jadoul, Donnez, 2003].

Результаты исследований Kisstner продемонстрировали способность прогестинов вызывать регресс ГЭ [Jadoul, Donnez, 2003]. При эффективности терапии в строме эндометрия развивается выраженная псевдодецидуальная реакция, снижается митотическая активность клеток, исследователи связывают такие изменения с антиэстрогеновым влиянием гестагенов, которые снижают количество и активность эстрогеновых рецепторов, ускоряют их катаболизм и повышают уровень клеточной эстроген-дегидрогеназы, но молекулярные механизмы данных изменений до конца не известны [Перельмутер, 2008; Чердынцева, Жорданиа, 2015]. Gal с соавторами предоставили результаты лечения гестагенами женщин в постменопаузальном периоде с ГЭ, которым было противопоказано оперативное лечение. Пациенток с отсутствием терапевтического эффекта они отнесли в группу риска развития РЭ. Авторы считают, что степень ответа на консервативную терапию зависит от присутствия атипии клеток [Чернышова и др., 2010].

В некоторых исследованиях приведены данные использования прогестинов как паллиативной терапии при аденокарциноме эндометрия с клинической эффективностью до 20-40% [Jadoul, Donnez, 2003]. В этом направлении на результаты лечения могут оказывать влияние наличие рецепторов прогестерона [Чернуха и др., 2013; Думановская, 2015].

Randale and Kurman показали, что лечебный эффект от терапии прогестинами составил 83-94% для атипической комплексной ГЭ и 57-75% - для высокодифференцированной аденокарциномы [Чернуха, 2009; Чернышова и др., 2010; Думановская, 2015]. В последнее десятилетие проведены исследования, демонстрирующие возможность данного вида терапии при лечении некоторых форм РЭ у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию [Jadoul, Donnez, 2003]. Исследования по консервативной терапии аденокарциномы у нерожавших женщин и последующей беременности демонстрируют возможность ее использования с последующим тщательным контролем, поскольку существует риск рецидива и гистерэктомии после родов [Jadoul, Donnez, 2003; Bednarek et al., 2014].

Исследованиями показано наличие рецепторов к ГнРГ в 80% РЭ [Чернуха, 2009; Думановская, 2015; Bednarek et al., 2014]. При этом получен значительный антипролиферативный эффект при лечении комплек-

сной ГЭ агонистами ГнРГ, что позволило рекомендовать данный вид терапии, как альтернативный способ консервативного лечения, в то же время не было получено адекватного результата при лечении простой ГЭ [Чернуха и др., 2013; Shang et al., 2015].

Маркеры пролиферации и апоптоза. Пролиферация и апоптоз - взаимосвязанные процессы, находятся под контролем стимулирующих или ингибирующих факторов [Давыдов, Ганцев, 2010; Чернуха и др., 2013].

Одним из наиболее изученных и перспективных маркеров пролифаративной активности, является уровень экспрессии ядерного белка Ki-67 [Abike et al., 2011; Shevra et al., 2015]. Этот протеин не участвует в репарации ДНК, его экспрессия дает возможность идентифицировать клетки, находящиеся во всех фазах клеточного цикла, кроме фазы покоя, что и позволяет использовать его, как маркер пролиферации для оценки темпов роста, онкологической сущности и агрессивности опухолей [Чернышова и др., 2010].

В работах C.R.Shevra с соавторами [2015] была выявлена взаимосвязь экспрессии Ki-67 с содержанием эстрогеновых рецепторов в нормальном функционирующем эндометрии. Установлена также обратно пропорциональная связь между уровнем Ki-67 и наличием рецепции к половым стероидам [Фролова, 2010]. Наиболее высокая выраженность пролиферативного процесса, по уровню экспрессии протеина Ki-67, выявлена в пролиферативном эндометрии в сравнении с неатипической и атипической ГЭ [Чернышова и др., 2010]. Аналогичные данные были получены в исследованиях других авторов, которые выявили более высокую экспрессию протеина при аденокарциноме, чем при атипической ГЭ [Abike et al., 2011]. Физиологическая роль Ki-67 в жизни клетки на сегодняшний момент не выяснена [Laas et al., 2014; Shevra et al., 2015].

По мнению А.Л.Чернышовой с соавторами [2010] индекс пролиферативной активности является прогностическим признаком, определяющим выживаемость и вероятности возникновения рецидива при неопластических процессах.

Апоптоз, как генетически регулируемая смерть клетки, посредством которой элиминируются нежелательные или дефектные клетки - при невосстановимом повреждении ДНК [Давыдов, Ганцев, 2010]. Некоторая активация апоптоза сопровождает митотическую активность клеток, возникающую в результате воздействия митогена. Дальнейшая судьба дочерних клеток зависит от активаторов или ингибиторов апоптоза [Перельмутер, 2008].

Полифункциональный белок p53 - продукт онко-супрессорного гена P53, представляет собой ядерный транскрипторный фактор, одной из функций которого является блокирование митотического цикла клетки и индукция апоптоза. Утрата клеткой p53 ведет к повышенной скорости роста опухоли [Laas et al., 2014; Tzortzatos et al., 2015]. В результате мутации гена P53 образуется мутантный тип mt p53, долгоживущий протеин, который уже не выполняет своей функции, что приводит к нарушению механизмов регуляции клеточного цикла и не реализует апоптоз [Чернышова и др., 2010], что может как инициировать канцерогенез, так и обеспечивать агрессивные свойства опухоли в результате ее роста [Чернуха и др., 2013].

Процессам, которые активируют апоптоз, противопоставлены ингибиторы, к которым относится протеин bcl-2, продукт аналогичного гена Bcl-2 [Чернуха, 2009; Чернуха и др., 2013]. Установлено, что белок p53 снижает активность bcl-2, что, вероятно, способствует запуску процессов апоптоза в поврежденных клетках [Чернуха и др., 2013; Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015]. Низкая степень злокачественности, указывающая на благоприятный прогноз, характерна для экспрессии bcl-2, что коррелирует с наличием рецепторов к половым стероидам [Чернышова и др., 2010]. В эндометрии в фазу пролиферации и в неатипическом гиперплазированом выявлена высокая степень экспрессии протеина bcl-2, существенное снижение установлено при аденокарциноме и атипической ГЭ [Чернуха, 2009; Чернышова и др., 2010; Shevra et al., 2015]. Чернышова А.Л. с соавторами в 2004 году получили слабо позитивную и периодически иммунонегативную экспрессию bcl-2 при атипической гиперплазии эндометрия, при аденокарциноме - слабую и, в основном, в высокодифференцированных опухолях.

Гены. Данные о наследственной предрасположенности рака эндометрия, достаточно мозаичны. S.B.Gruber и W.D.Thompson в 1996 году определили в 5% случаев РЭ семейную наследственность [Фролова, 2010]. Аналогичная предрасположенность выявлена при мутации генов MSH2 и MSH6 (синдром Линча), который выявлен, в основном, при раке толстой кишки, но вторым по частоте встречаемости, при данных изменениях, установлен рак эндометрия [Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015].

В работах Upson K. (2012) уделено внимание снижению экспрессии PTEN, мутации гена MSH1, снижению апоптотического индекса BCL-2/BAX. Определена вероятная роль изменения экспрессии BCL2, BAG1, BIRC5, BAX, NDRG1, PTEN [Чернуха и др., 2013; Tzortzatos et al., 2015]. Установлено, что полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 может являться фактором риска развития РЭ [Abike et al., 2011; Bednarek et al., 2014].

В течение последнего десятилетия ведутся исследования по изучению генетического дуализма при РЭ I и II типов. Выявлено, что для опухоли I типа характерны изменения экспрессии PTEN в 83% РЭ, потеря его активности описана при предраковых заболеваниях [Думановская, 2015; Tzortzatos et al., 2015]. В 20-45% случаев описаны нарушения MSI [Боженко и др., 2012; Laas et al., 2014], мутации KRAS, PT53, CDH1, PIK3CA, KRAS были отмечены как характерные изменения [Чернуха, 2009]. Deng L. с соавторами отметили изменение эксп-

рессии EIG121, в 3,8 раз его повышение при малигнизации ГПЭ в РЭ I типа, но в дальнейшем при прогрессировании экспрессия снижалась. При исследовании 28869 генов при аденокарциноме I типа и неизмененном эндометрии F.S.Saghir с соавторами были установлены изменение экспрессии 621 гена. Для развития РЭ II типа характерны изменения экспрессии многих генов, в частности, установлены мутации TP53, CDHI, HER2/neu, p16, E-кардегина [Чернуха, 2009; Боженко и др., 2012].

Теломераза. Одной из неотъемлемых черт опухолевого процесса является неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление "лимита Хейфлика"), который сопряжен с экспрессией теломеразы, фермента, достраивающего утраченные, в ходе репликации, теломерные повторы [Давыдов, Ганцев, 2010].

Большинство соматических клеток не экспрессируют теломеразу, теломеразная активность присутствует в эмбриональных, стволовых клетках, лимфоцитах, семенниках, сосудистых эндотелиальных клетках, волосяных фолликулах. В эндометриальной ткани активность теломеразы возрастает в пролиферативную фазу и снижается в секреторную, но в любом случае она значительно ниже, чем при опухолевом процессе [Адамян и др., 2009].

Выявлено повышение экспрессии гена hTERT при РЭ, отсутствие изменений при простой и атипической ГЭ [Адамян и др., 2007; Mafra et al., 2014; Mafa et al., 2014]. Аналогичные результаты были получены при изучении теломеразной активности при аденокарциноме, пролиферативном, секреторном и атрофическом эндометрии. Отмечено незначительная теломеразная активность в фазу пролиферации и ее возрастание при эндометриоидной карциноме [Lehner et al., 2002].

При малигнизации в 85% образцов тканей, оцененных гистологически, как раковые, наблюдается реактивация теломеразы [Адамян и др., 2009], высокие уровни экспрессии теломеразы свойственны иммортальным клеткам. Имеются данные, указывающие на наличие дополнительных механизмов, ограничивающих пролиферативный период жизни определенных типов клеток, не связанных с теломерами [Адамян и др., 2007; Давыдов, Ганцев, 2010]. Целесообразность измерения экспрессии теломеразы рекомендуется при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований матки, а также раннего выявления малигнизации [Адамян и др., 2009].

В последнее время широко изучается и обсуждается возможность использования подавления теломеразной активности при терапии опухолей. Установлено, что стабилизация теломер является важной ступенью в развитии опухолей, что позволяет считать теломеразу, как мишень при противоопухолевой терапии, поскольку в большинстве соматических клеток нет необходимости в теломеразной активности [Давыдов, Ганцев, 2010; Lehner et al., 2002; Mafra et al., 2014].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Методы исследования образцов эндометриальной ткани используемые, в последнее время, в современной практической и научной практике имеют определенные преимущества перед традиционными методами.

2. Методы исследования образцов эндометриальной ткани используемые, в последнее время, в современной практической и научной практике имеют определенные преимущества перед традиционными методами.

3. Вышеизложенное подтверждает актуальность данной проблемы и убеждает в целесообразности проведения сравнительных исследований по диагностической точности различных методов, целью которых является конкретизация их использования в клинической практике на основе доказательной медицины.

Перспективы дальнейших разработок позволят выявить новые ранние предикторы гиперпластических изменений в эндометриальной ткани, а также их место в модели неоплазии пролиферативного эндометрия, что даст возможность определения прогноза эффективности терапевтического воздействия или хирургического метода лечения.

Список литературы

Адамян Л.В. Ген каталитической субъединицы теломеразы (HTERT) и сочетанные заболевания матки / Л.В.Адамян, Х.З.Гусаева, И.А.Марченко //Вестник ВолГМУ.- 2009.- №1 (29).- С.84-95.

Давыдов М.И. Онкология: учебник / М.И.Давыдов, Ш.Х.Ганцев.- 2010.- 920с.

Думановская М.Р. Клиническое значение экспрессии молекулярно генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии: автореф. дис. ... к. мед.н. /М.Р.Думановская.- М., 2015.- 13с.

Изучение экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы (hTERT) при сочетанных доброкачественных заболеваниях эндо- и миометрия (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / Л.В.Адамян, Х.З.Гусаева, И.А.Марченко [и др.] //Пробл. репродукции.- 2007.- №3.- С.6-10.

Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия /А.Л.-Чернышова, Л.А.Коломиец, Н.В.Бочкарева [и др.] //Сибирский онкол. журнал.- 2010.- №1 (37).- С.79-84.

Метельская М.А. Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативного, диспластического эндометрия и аденокарцином как проблемное поле диагностики /М.А.Метельская, Ю.И.Рогов //Вопр. организации и информатизации здравоохранения.- №3.- 2012.- С.75-81.

Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии /В.М.Перельмутер //Сибирский онкол. журнал.- 2008.- №5 (29).- С.5-10.

Профиль экспрессии генов как фактор прогноза при пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы //В.К.Боженко,

Н.В.Харченко, Г.М.Запиров [и др.] //Вестник Росс. научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.- 2012.- Т2, №12.- С.34-38.
Фролова И.И. Факторы риска рака эндометрия /И.И.Фролова //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2010.- Т9, №1.- С57-66.
Чердынцева Н.В. Иммунологические параллели при беременности и злокачественных новообразованиях / Н.В.Чердынцева, К.И.Жорданиа // Жіночий лікар.- 2015.- №1 (57).- С.30-35.
Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Г.Е.Чернуха //Акушерство и гинекол.- 2009.- №4.- С.11-15.
Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной аденокарциноме /Г.Е.Чернуха, М.Р.Думановская, О.В.Бурменская [и др.] //Акушерство и гинекол.- 2013.- №1.- С.24-27.
Aberrant Telomerase Expression in the Endometrium of Infertile Women with Deep Endometriosis /F.A.Mafra, D.M.Christofolini, V.Cavalcanti [et al.] //Archives of Medical Research.- 2014.- Vol.45.- P.31-35.
Aberrant Telomerase Expression in the Endometrium of Infertile Women with Deep Endometriosis /A.Mafra, M.Christofolini, V.Cavalcanti [et al.] // Archives of Medical Research.- 2014.- Vol.45.- P.31-35.
Clinicopathological Correlation of Endometrrium in Abnormal Uterine Bleeding /U.G.Doddamani, G.B. Doddamani, G.Katageri //Sch. J. App. Med. Sci.- 2014.- Vol.2 (1A). P.46-49.
Evolution of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma /M.Bednarek, M.Constantinou, L.Kqprzyfiskil [et al.[//Gynecol. Pol.- 2014.- Vol.85(11).- P.828-832.
Jadoul P. Консервативное лечение может быть предпочтительным для молодых женщин с атипической гиперплазией эндометрия или аденокарциномой /P.Jadoul, J.Donnez //Fertility and Sterility.- 2003.- Vol.80, №6.- P.1315-1322.
Overexpression of ANCCA/ATAD2 in endometrial carcinoma and its correlation with tumor progression and poor prognosis /P.Shang, F.Meng, Y.Liu [et al.] //Tumor Biol.- 2015.- №12.- P.25-29.
PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasia's and evaluation of the potential of malignancy /F.Abike, O.L.Tapisiz, S.Zergeroglu [et al.] //Eur. J. Gynaecol. Oncol.- 2011.- Vol.32(1).- P.77-80.
Quantitative Analysis of Telomerase hTERT mRNA and Telomerase Activity in Endometrioid Adenocarcinoma and in Normal Endometrium /R.Lehner, T.Enomoto, J.A. McGregor [et al.] // Gynecologic Oncology.- 2002.- Vol.84.- P.120-125.
Rahaba Mojakgomo, Zukile Mbita, Zodwa Dlamini. Linking the ceramide synthases (CerSs) 4 and 5 with apoptosis, endometrial end colon cancers// Exp. Mol. Pathol.- 2015.- Mar.- 13.- 123-31.
Screening for germline phosphatase and tensin homolog-mutation in suspected Cowden syndrome and Cowden syndrome-like families among uterine cancer patients /G.Tzortzatos, Ch.Aravidis, A.Lindblom //Oncol. Lett.- 2015.- Vol.9(4).- P.1782-1786.
Shevra C.R. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium /C.R.Shevra, A.Ghosh, M.Kumar //J. of Postgraduate Med.- 2015.- Vol.61, №1.- P.15-20.
Su Jin Han. Clinical significance of mismatch repair genes immunohistochemical expression of complex endometria hyperplasia //Su Jin Han, Min Kyu Kim //Obstetrics & Ginecol.- 2015.- Vol.58, №2.- P.123-130.
Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atipical endometrial hyperplasia /E.Laas, M.Ballester, A.Cortez [et al.] //Gynecol. Endocrinol.- 2014.- №12.- P.1-4.

Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М.В.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ГІПЕРПЛАЗОВАНОГО ТА НЕОПЛАЗОВАНОГО ЕНДОМЕТРІЮ

Резюме. *В статі проведено аналіз сучасних напрямків в діагностиці проліферативних станів ендометрію та оцінки перспективи їх малігнізації. Порівнянні дані літератури по маркерам проліферації, апоптозу, молекулярно генетичним показникам. Встановлено доцільність диференційованого підходу постановки діагностичної точності різних методів та подальша конкретизація їх використання в клінічній практиці.*

Ключові слова: *гіперплазія ендометрію, рак ендометрію, проліферація, апоптоз, теломераза.*

Chumak Z.V., Zelinsky O.O., Shapoval M.V.

IMMUNE HISTOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF HYPERPLASTIC AND NEOPLASTIC ENDOMETRIUM

Summary. *The article analyzes the modern trends in the endometrial proliferative processes diagnosis and their malignancy prospective assessment. The published data of proliferation, apoptosis, molecular genetic indicators markers are compared. The expediency of the differentiated approach of different methods diagnostic point setting and further specification of their use in clinical practice is established.*

Key words: *endometrial hyperplasia, endometrial cancer, proliferation, apoptosis, telomerase.*

Рецензент: д.мед.н., професор Єрмоленко Т.О.

Стаття надійшла до редакції 9.06.2015 р.

Чумак Зинаида Васильевна - к.мед.н., врач "Городского Центра по проблемам климактерия" г.Одесса; +38 067 116-73-59; chumak-doc@rambler.ru
Зелинский Александр Алексеевич - д.мед.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии №2 ОНМедУ; +38 0482 68-04-86
Шаповал Николай Витальевич - д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ОНМедУ; +38 0482 68-04-86

Гунько П. М., Гайдуков В. А., Мартынова З. С.

БЕЗЗАВЕТНОЕ СЛУЖЕНИЕ СТРАЖДУЩЕМУ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ (ПАМЯТИ СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ ЕКАТЕРИНЫ МИХАЙЛОВНЫ БАКУНИНОЙ)

"Мы... не должны дозволить никому переделывать историческую истину. Мы имеем долг истребовать пальму первенства в деле столь благословенном, благотворном и ныне всеми принятом [женская помощь раненым на театре войны]... Женщины должны занять место в обществе более отвечающее их человеческому достоинству и их умственным способностям... До сей поры мы совершенно игнорировали чудные дарования наших женщин" [1].

Н. И. Пирогов

Много отваги, мужества и патриотизма проявили в период Крымской войны 1853-1856 гг. сестры милосердия Крестовоздвиженской общины, работой которых руководил Н.И.Пирогов. Ученый впоследствии писал, что "видел женскую службу в госпиталях и больницах, но еще нигде не было испробовано посылать женщин на поле битвы" [2]. Одной из первых военных медицинских сестер, проявившей выдающиеся способности в организации медицинского ухода за ранеными и больными была сподвижница Н.И.Пирогова Екатерина Михайловна Бакунина.

Е.М.Бакунина (фото 1) родилась в Санкт-Петербурге в 1812 году в дворянской семье, принадлежащей старинному роду, давшему отечеству плеяду общественных и государственных деятелей. Дочь Санкт-Петербургского губернатора Михаила Михайловича Бакунина и Варвары Ивановны (урожд. Голенищева-Кутузова), Екатерина Михайловна по материнской линии являлась внучатой племянницей фельдмаршала М.И.Кутузова. Она получила блестящее по тому времени образование и воспитание.

В период Крымской войны вся страна с напряженным вниманием и тревогой следила за героической обороной Севастополя, который стал главным театром военных действий. К городу-герою было приковано внимание не только России, но и мировой общественности. "В ту незабвенную эпоху каждое сердце в Петербурге билось сильнее и тревожнее", - вспоминал Н.И.Пирогов спустя двадцать лет. События в Крыму глубоко волновали Николая Ивановича, и он настойчиво просит разрешения отправиться на театр военных действий.

В октябре 1854 года в сопровождении молодых врачей Л.А.Беккерса, Реберга, Пабо, П.А.Хлебникова, В.И.Тарасова, А.Л.Обермиллера ученый выехал в действующую армию. Первое знакомство с обстановкой в госпиталях и на перевязочных пунктах поразило его. "Я застал в это время несколько тысяч раненых после битвы при Альме и Инкермане. Несчастные... были лишены почти всякого ухода. Многие валялись без матрацев, в грязном белье, на грязном полу, без всякого разбора и без присмотра. Воздух был страшно испорчен, раны смрадны и воспалены. Не доставало ни умов, ни рук, чтобы хоть немного привести этот невообразимый хаос в известность и в порядок..." [1].

Перед Николаем Ивановичем Пироговым вставало множество сложных, требующих неотложного решения проблем, касающихся организации и тактики медицинской службы в конкретных условиях осажденного города.

В Севастополе Н.И.Пирогов (фото 2) впервые в мире осуществил сортировку раненых и больных в зависимости от характера и места ранения, создал врачебно-транспортные отделения для их сопровождения. По инициативе ученого впервые в истории отечественной и зарубежной медицины на театр военных действий были привлечены сестры милосердия. Большую помощь в этом ему оказала великая княгиня Елена Павловна (фото 3), отдавая много сил и времени делу благотворительности. У нее "созрел гигантский план - основать организованную женскую помощь больным и раненым на поле битвы, и предложено мне самому избрать медицинский персонал и взять управление всего дела...", - писал Н.И.Пирогов [2].

Одновременно она обнародовала воззвание о помощи больным и раненым "ко всем русским женщинам, не связанным обязательствами семейными, желающим принести свою долю жертвы и добра... Отчизне" [3]. Многие женщины различных слоев населения горячо откликнулись на этот призыв, изъявив желание отправиться в Крым и принять участие в уходе за ранеными севастопольцами. Среди них была и Екатерина Михайловна Бакунина. "...Когда сделали воззвание, я не могла не отозваться..." [4], - вспоминала она.

В октябре 1854 года была учреждена Крестовоздвиженская община сестер милосердия, которая положила начало женской помощи больным и раненым воинам на поле сражения; она явилась предшественницей будущих организаций Красного Креста. "Если сегодня Красный Крест охватывает мир, то это благодаря примеру, поданному во время войны в Крыму ее императорским высочеством великой княгиней Еленой Павловной", - писал основатель Международного комитета Красного Креста Анри Дюнан в 1896 году.

Е.М.Бакунина немедленно обратилась в Петербург с просьбой зачислить ее в отряд сестер милосердия и отправить в Севастополь. "Итак, сбудется мое сердечное желание, чуть ли не с самого детства, - я буду се-



Фото 1. Е.М.Бакунина (1812-1894).



Фото 2. Н.И.Пирогов (1810-1881).



Фото 3. Великая княгиня Елена Павловна(1806-1883).

строй милосердия!" [4] - писала она. Однако "желание поступить в сестры милосердия встретило сильную оппозицию родных и знакомых..., так как жизнь девушек нашего звания проходила в выездах, занятиях музыкой, рисованием, домашними спектаклями, балами, на которых я, должна прямо признаться, танцевала с удовольствием", - вспоминала Екатерина Михайловна [4]. Поэтому поездка в Крым постоянно откладывалась. Е.М-.Бакунина с возмущением писала: "...когда дочь Бакунина, который был губернатором в Петербурге, и внучка И.Я.Голенищева-Кутузова желает ходить за матросами, то странно, кажется, отказывать ей в этом" [4].

Наконец она была приглашена в Петербург к великой княгине Елене Павловне. В ноябре 1854 года Е.М.-Бакунина вступила в Крестовоздвиженскую общину сестер милосердия, пройдя ускоренную медицинскую подготовку в Санкт-Петербурге на базе 2 Военно-сухопутного госпиталя, и вскоре была отправлена на театр военных действий в Крым, где пробыла пятнадцать месяцев, семь из которых в Севастополе. "...Бедный Севастополь! Сколько крови льется в нем и за него!" [4] - вспоминала она. Екатерина Михайловна с увлечением предалась всецело служению больным и с полным самоотвержением несла эту тяжелую службу. Она сделалась примером терпения и неустанного труда для всех сестер общины. "...Старшая сестра второго и третьего отделений Е.М.Бакунина отличалась своим усердием. Ежедневно днем и ночью можно было ее застать в операционной комнате, ассистирующей при операциях, в то время, когда бомбы, ракеты то перелетали, то не долетали и ложились кругом... Она обнаруживала со своими сообщницами присутствие духа, совместное с женскою натурою" [5].

"Екатерина Михайловна вела все дела присмотра за уходом больных с таким тактом, энергией и совестливостью, что полученный успех оказался блестящим и для всех здравомыслящих людей неоспоримым" [5], - писал Н.И.Пирогов. Работая в палатах по уходу за ранеными в перевязочной, операционной, Екатерина Михайловна выполняла не только медицинские, но и хозяйственные обязанности. Она организовала контроль за работой интендантской службы: "Я считаю, что я должна была сопротивляться всеми средствами и всем моим уменьем злу, которое разные чиновники, поставщики и пр. причиняли в госпиталях нашим страдальцам, и сопротивляться этому я считала и считаю теперь священным долгом" [6].

Без устали, без отдыха работали врачи и сестры милосердия в перевязочных и операционных, ухаживали за ранеными в палатах, приготовляли лекарства в аптеках, следили за выдачей пищи и др. "В это тяжкое время без неутомимости врачей, без ревностного содействия сестер... не было бы никакой возможности подать безотлагательную помощь пострадавшим за Отечество" [2], - писал Н.И.Пирогов.

"Все сестры были истинно полезны, разумеется, по мере сил и способностей своих. Во-первых, денежного интереса не могло и быть, так как сестры Крестовоздвиженской общины... жалованья не получали.... Были между нами и совсем простые и безграмотные, и полувоспитанные, и очень хорошо воспитанные..., были и такие, которые... никогда и не слыхали ... чем должны быть сестры милосердия... но все трудились не жалея ни сил, ни здоровья" [6], - отмечала Е.М.Бакунина.

В течение всей севастопольской обороны Екатерина Михайловна находилась на самом ответственном и в то же время опасном участке - Главном перевязочном пункте города, работой которого непосредственно руководил Н.И.Пирогов.

Во время бомбежек сестрам было предоставлено право оставлять госпитали и перемещаться в более безопасное место. Е.М.Бакунина изъявила твердое желание остаться на Главном перевязочном пункте до тех пор, пока все больные не были эвакуированы.

В октябре 1855 года по рекомендации Н.И.Пирогова создано эвакуационно-транспортное отделение медицинских сестер, в задачи которого входило сопровождение транспортов с ранеными в южные районы России. Работу этого отделения возглавила Е.М.Бакунина. Она сама вызвалась сопровождать транспорт с ранеными и больными. "В больших сапогах и в бараньем тулупе, она тащилась пешком по глубокой грязи (перекопская грязь) и сопровождала мужицкие телеги, битком набитые больными и ранеными; она заботилась, насколько было возможно, о страдальцах и ночевала с ними в грязных холодных этапных избах" [2]. В таких тяжелых условиях далекого и трудного пути Е.М.Бакунина добилась того, чтобы во время остановок для раненых стали готовить горячую пищу и устраивать теплый ночлег.

Как простая сиделка она была кроткая и любящая, для сестер милосердия - старшая среди равных, а как начальница - строгая, заботливая и требовательная. Она внушала руководимым ею сестрам понятие о высоте их служения, воспитывала в их сознании святость этого служения. Екатерину Михайловну, которая поставила авторитет сестры милосердия на высокую ступень, называли идеалом.

В знак заслуг сестер милосердия в Крымской войне Комитет Крестовоздвиженской общины учредил памятный серебряный позолоченный крест. Многие из них, в том числе и Е.М.Бакунина, были награждены также бронзовыми медалями "За оборону Севастополя".

После окончания Крымской войны Е.М.Бакунина получила предложение от великой княгини Елены Павловны возглавить Крестовоздвиженскую общину в Петербурге: "Вполне ценя высокие нравственные качества Ваши, столь блистательно выказанные во время осады Севастополя, я избрала Вас сестрой-настоятельницей Крестовоздвиженской общины и поручаю Вам вступить в исправление Вашей должности" [4].

Н.И.Пирогов писал ей в письме по этому поводу: "Не отговаривайтесь и не возражайте, здесь скромность неуместна... Я Вам ручаюсь, Вы теперь необходимы для Общины как настоятельница. Вы знаете ее значение, сестер, ход дел, у вас есть благонамерение и энергия... Не время много толковать - действуйте!" [7]

С неустанной энергией Е.М.Бакунина вместе с доктором В.И.Тарасовым трудилась над организацией общины. Она выезжала в Париж и Берлин для ознакомления с работой общин и сестер милосердия в госпиталях и больницах. От своего пребывания за рубежом и осмотра тамошних учреждений женской помощи Екатерина Михайловна была не в восторге: "Это не те сестры, о которых мы мечтали: о сестрах-утешительницах больных, сестрах, вносящих в чужие госпитали горячие чувства любви и участия, правду и добросовестность. Для этого высокого занятия не сформируешь сестер чисткой полов... Они очень холодно относятся к больным... [Их общины] - произведение рассудка и желания жить по-христиански с кой-какими удобствами. Крестовоздвиженская община - произведение патриотического чувства, стремящегося участвовать в общем деле, испытывающего сильное сочувствие к стольким страданиям и готовность разделить общую опасность и труды" [5]. Е.М.Бакунина отзывалась положительно только об устройстве помещений зарубежных общин. Сравнивая нравственную сторону, она подчеркивала преимущество отечественной общины. Н. И. Пирогов в своем письме к сестре милосердия писал: "Я понимаю очень хорошо, как Вы теперь смотрите на нашу общину, побывав в Берлине и Париже... Будем утешать себя той мыслью, она пригодится не для нас, но, может быть, для наших внуков. Не все же жить в настоящем, надо уметь жить и в будущем... Не теряйте терпения" [8].

Вскоре Е.М.Бакунина была вынуждена оставить общину в Санкт-Петербурге. Военное министерство предложило ввести в штаты военных госпиталей должность сестры милосердия. Однако это предложение было отвергнуто главными врачами госпиталей, что поразило не только Екатерину Михайловну, но и самого Н.И.-Пирогова. Кроме того, в общине начались обычные житейские дрязги и недоразумения, борьба самолюбий. Да и не все сестры соответствовали по своему развитию, нравственным качествам и высокому призванию сестры милосердия.

В середине 1860 года Е.М.Бакунина сложила с себя полномочия сестры-настоятельницы. "Я решилась оставить общину. Как мне это ни было грустно и тяжело, но я видела, что более я не была полезна..." [6] Она уехала из Санкт-Петербурга и поселилась в селе Козицино Новоторжского уезда Тверской губернии, в родовом имении Бакуниных. В 60-е годы XIX ст. в земских губерниях насчитывалось очень мало сельских врачей. В то время не все и не сразу признали необходимость оказания врачебной помощи сельскому населению. Некоторые считали, что для оказания медицинской помощи на селе не следует строить больницы и аптеки, а достаточно выделить двух-трех фельдшеров. Однако против таких взглядов выступили передовые врачи того времени. Так, знаменитый ученый Н.И.Пирогов в деревенской глуши доказал необходимость, возможность и эффективность оказания медицинской помощи сельскому населению и на личном примере, создав первую на Подолии сельскую больницу, показал, как ее нужно организовать. Ученик Н.И.Пирогова В.А.Караваев в Актовой речи, произнесенной на торжественном собрании в Киевском университете, доказывал необходимость обслуживания крестьян квалифицированной врачебной помощью.

Е.М.Бакунина, оставаясь верной заветам Н.И.Пирогова, продолжала медицинскую деятельность в деревне. Недалеко от барского дома она построила за собственный счет лечебницу для крестьян и бесплатно вела амбулаторный прием, тяжелых больных лечила на



Фото 4. Медаль "Сестра милосердия Екатерина Бакунина".- 2011 г.



Фото 5. Золотая Книга Санкт-Петербурга.

дому. Требовательная к себе, она постоянно совершенствовала свои знания, изучая различные медицинские пособия. Во всех трудных случаях приглашала за свой счет врача для консультации больных. Ее лечебница расширялась. Вскоре Е.М.Бакунина открыла стационарное отделение на несколько коек, а в собственном доме - аптеку. С утра до ночи она принимала больных, давала им лекарства, перевязывала раны, накладывала повязки. Благодаря доброму, внимательному и требовательному отношению к ним, Екатерина Михайловна скоро завоевала глубокое уважение. Все это она делала с неутомимой энергией и каким-то величественным спокойствием. В первый год существования лечебницы к ней обратилось за помощью более 2000 больных, а через год это число удвоилось и стало возрастать с каждым днем. Вскоре из Кабинета Императрицы на содержание больницы было выделено 200 руб. в год, что дало возможность значительно расширить ее. В одном из писем Н.И.Пирогову Екатерина Михайловна писала, что и земское собрание дало ей "фельдшера, лекарства, содержание больных и визиты доктора три раза в месяц" [9].

В 1867 году Новоторжское земство приступило к организации земско-медицинской помощи населению. Лечебница в селе Козицино вошла в общеземскую медицинскую сеть. На одном из собраний Екатерине Михайловне было предложено принять на себя обязанность попечительницы земских больниц уезда. Она приняла это предложение.

В 1868 году в уезде свирепствовала эпидемия возвратного тифа. Врачи, которых тогда было только два на весь уезд, постоянно разъезжали по деревням, где находилось большое количество больных. Екатерина Михайловна приняла активное участие в борьбе с эпидемией. Утром она принимала больных в своей лечебнице, затем в простой крестьянской телеге объезжала пораженные тифом деревни, оказывая помощь больным. И это почти изо дня в день, в течение нескольких месяцев, несмотря на ненастную погоду и непроходимые грунтовые дороги.

В 1877 году началась русско-турецкая война. Передовая общественность с воодушевлением поддержала борьбу болгарского народа против турецкого ига. Сразу же стали формироваться отряды добровольцев, с каждым днем увеличивались пожертвования в фонд помощи болгарам. Активное участие в этом движении приняло Общество попечения о раненых и больных воинах. За короткое время оно сумело сосредоточить на Балканском театре военных действий многочисленные медицинские силы. В 1877 году на службе Общества состояло 113 врачей, 112 фельдшеров, 658 сестер, 360 санитаров и др.

Среди врачей, находившихся на театре военных действий, было немало знаменитых ученых, в т.ч. Н.И.Пирогов, С.П.Боткин, Н.В.Склифосовский, С.П.Коломнин и др.

Е.М.Бакунина в числе первых выехала на войну, где в течение года энергично и самоотверженно руководила отрядом сестер милосердия пяти госпиталей Кавказского фронта, расположенных в горных районах Грузии и Армении. Она выхаживала раненых и больных, сестер милосердия, ставших жертвами эпидемии сыпного тифа.

О деятельности Е.М.Бакуниной на театре войны мы имеем красноречивый документ - адрес врачей, служивших с ней в военных госпиталях: "Многоуважаемая Екатерина Михайловна! ...Мы затрудняемся определить, какому из Ваших душевных качеств отдать предпочтение. Во всех отношениях Вы вели себя достойной имени святой веры. Ни жар лета, ни осенние ненастья, ни зимний холод, ни позднее ночное время, ни утомление физических сил Ваших, ни дальность расстояния того места, куда Вас звала нужда больных, ничто и никогда не удерживало Вас от исполнения своего долга. И этот Ваш пример не остался бесследным... Вы поспешали везде, являясь там, где присутствие ваше было



Фото 6. Торжественная церемония внесения имени Е.М.-Бакуниной в Золотую Книгу Санкт-Петербурга.

необходимым и неотложным. Для высокой идеи, для благородной цели Вы признавали всякий труд себе по силам, всякую работу на пользу больных, даже самую черную, Вы облагораживали личным участием... С какой неподдельной радостью, с какой любовью встречали Вас раненые и больные!.. Мы, врачи, для коих Вы были благонадежнейшей и опытнейшей помощницей, питали и навсегда сохранили к Вам чувство беспредельной благодарности, искреннего почтения и самого глубокого уважения. Имя Ваше останется неизгладимым в памяти нашей, как не изгладится оно в памяти больных, коим Вы так всецело приносили себя в жертву" [10].

В 1879 году исполнилось 25 лет со дня основания Крестовоздвиженской общины сестер милосердия. Е.М.Бакунина получила поздравительную телеграмму от Великой княгини Екатерины Михайловны (дочери кн. Елены Павловны): "В сегодняшний день исполняется двадцатипятилетие. Крестовоздвиженская община сестер милосердия не может не вспомнить с чувством особой признательности о вашей неутомимой образцовой деятельности в Общине в самые трудные для нее годы зарождения и устройства - Екатерина" [11]. По окончании военных действий Е.М.Бакунина возвратилась в Козицино к своим обычным занятиям.

Многие годы заветной мечтой Екатерины Михайловны было превратить свою маленькую лечебницу в участковую больницу. В 1880 году земство решило перейти от разъездной системы медицинской помощи населению к стационарной и построить в уезде 2 большие больницы. Екатерина Михайловна предложила бесплатно свой земельный участок под больничные постройки, но, к сожалению, земство не нашло возможным принять ее предложение.

У Е.М.Бакуниной появилось сомнение о пользе ее многолетней деятельности, о чем она пишет в 1881 году Н.И.Пирогову: "Я никак не могу согласиться, чтобы мое дело не приносило пользы... Я все-таки за эти 20 лет принесла пользу многим не десяткам, а, надеюсь, сотням людей..., круглым счетом в год в лечебнице перебывает три тысячи человек, а с вторичными посещениями - более пяти тысяч... Очень мучительно думать, что все это время я никому не сделала добра" [11].

В ответном письме Николай Иванович призывал ее не сомневаться в значении проводимой ею работы и продолжать ее в будущем: "Ни одной минуты Вам не следует сомневаться в значении исполняемых вами обязанностей, - пишет он, - главное не терять уверенности в значении дела, которому посвящена была жизнь или долгое время жизни..." [12] В каждом из ответных посланий торжественно именовал ее "Почтеннейшая сестра-настоятельница Екатерина Михайловна".

На склоне лет Е.М.Бакунина написала "Воспоминания сестры милосердия Крестовоздвиженской общины", в которой описала героизм и мужество защитников Севастополя, врачей и сестер милосердия, самоотверженно работавших на театре войны под непосредственным руководством Н.И.Пирогова, с болью вспоминала о гибели героя обороны Севастополя адмирала П.С.Нахимова, раненого на Малаховом кургане и похороненного во Владимирском соборе в Севастополе.

Скончалась Екатерина Михайловна в августе 1894 года и похоронена в с.Прямухино (ныне Кувшиновского района) Тверской губернии в фамильном склепе Бакуниных.

В 1900 году на ее родине была учреждена стипендия Е. М. Бакуниной для девушек Тверской губернии, изучавших медицину.

В г.Севастополе в честь Е.М.Бакуниной названа одна из улиц, где расположена общеобразовательная школа. В Твери по инициативе общественности в 2011 году был создан благотворительный фонд имени Е.М.Бакуниной. Одним из первых его деяний стало учреждение медали "Сестра милосердия Екатерина Бакунина" (фото 4), которая является общественной неправительственной наградой. Ее девиз "Долг. Подвиг. Милосердие." Медалью награждаются лица, получившие общественное признание за заслуги в области медицины, здравоохранения и благотворительности в медицинской сфере.

17 октября 2010 года в связи с 200-летием со дня рождения Е.М.Бакуниной в Твери проходила церемония, посвященная внесению ее имени в Летопись Славы Великого города - Золотую Книгу Санкт-Петербурга (фото 5). Для участия в торжественном вечере в Тверь был доставлен Фолиант Золотой Книги, который называют святыней Санкт-Петербурга.

В Золотую Книгу во время торжеств была произведена запись (фото 6), посвященная выдающейся сестре милосердия, которая заканчивается такими словами:

"Пусть же яркий образ Екатерины Бакуниной, подвижницы милосердного служения ближнему, освещает наши сердца, является назидательным примером и побуждает современное поколение к активной деятельности по возрождению и утверждению истинного христианского отношения к страждущим и нуждающимся"[13].

Список литературы

1. Письмо Н.И.Пирогова к Э.Ф.Раден от 27 февраля 1876 г. /Н.И.Пирогов. Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.197, 198, 208.
2. Письмо Н.И.Пирогова к Э.Ф.Раден от 27 февраля 1876 г. /Н.И.Пирогов. Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.121, 196, 207.
3. Воспоминания графини А.Д.Блудовой //Русский архив.- 1878.- Кн.3.- №9-12.- С.363.
4. Вестник Европы.- 1898.- Т.2.- С.68-69, 133, 134, 135, 165, 166.
5. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.119, 124, 534.
6. Вестник Европы.- 1898.- С.65, 151, 614.
7. Письмо Н.И. Пирогова Е.М.Бакуниной от 9 февраля 1856 г., С.-Петербург / Н.И.Пирогов Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.134-135.

8. Письмо Н.И.Пирогова Е.М.Бакуниной от 1 сентября 1859 г. /Н.И.Пирогов Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.142.
9. Национальный музей-усадьба Н. И. Пирогова - Экспонат № 688.
10. Синицын А. Е.М.Бакунина /А.Синицын //Вестник Европы.- Июль 1898.- С.224-225.
11. Бакунина Е.М. Воспоминания сестры милосердия Крестовоздвиженской общины /Е.М.Бакунина //Вестник Европы.- Июнь 1898.- С.615-616; Июль.- С.226-227.
12. Письмо Н.И.Пирогова Е.М.Бакуниной от 3 июня 1881 г., с. Вишня / Н.И.Пирогов.- Севастопольские письма и воспоминания.- М., 1950.- С.495-496.
13. Памятная запись, посвященная сестре милосердия Е.М.Бакуниной, в Золотой Книге Санкт-Петербурга от 17 октября 2010 г.- Золотая Книга Санкт-Петербурга.

Гунько Петр Маркович - Заслуженный врач Украины, к.мед.н., Лауреат Государственной премии в области науки и техники, доцент, генеральный директор Национального музея-усадьбы Н.И.Пирогова
Гайдуков Виктор Алексеевич - ученый секретарь Национального музея-усадьбы Н.И.Пирогова.
Мартынова Зинаида Степановна - главный хранитель Национального музея-усадьбы Н.И.Пирогова.

© Гунько П.М., Гайдуков В.О., Горбатюк В.В.

Гунько П.М., Гайдуков В.О., Горбатюк В.В.
Національний музей-садиба М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 155, м.Вінниця, 21008, Україна)

ІЛЛЯ ІЛЛІЧ МЕЧНИКОВ. ДО 170-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

"Знайомство з біографіями великих людей
дуже повчально для вивчення людської природи"
І.І.Мечников [1]

Талановитий вчений світового масштабу, зоолог, ембріолог і бактеріолог, один з основоположників імунології - Ілля Ілліч Мечников (фото 1) народився 15 травня 1845 р. в с. Іванівці Куп'янського повіту колишньої Харківської губернії. Ілля був п'ятою і найбільш улюбленою дитиною в сім'ї. Дитинство його пройшло у с.Панасівці (зараз с.Мечникове Дворічанського району Харківської області). У 1851 р. сім'я Мечникових переселилася до Харкова, де пройшли юнацькі роки хлопчика. У 1853 р. важко захворів 13-річний старший брат Іллі - Лев, який проживав і навчався у свого дядька в Петербурзі. У Лева було запалення тазостегнового суглоба, і лікарі радили батькам забрати сина з холодного, сирого Петербурга. Після повернення додому до Лева запросили репетитора - студента-природознавця Ходунова. Вдумливий і серйозний студент, який дуже любив природознавство, з усіх сил намагався прищепити любов своєму учневі. Під час уроків поряд з Левом завжди крутився малий Іллюша, який дуже цікавився природознавством. Уроки Ходунова, що викладав ботаніку, були настільки йому цікаві, що з часом репетитор став приділяти більше уваги саме Іллі, який із задоволенням слухав лекції, збирав гербарії. Незабаром маленький вчений писав цілі "трактати" по ботаніці, читав лекції своїм братикам, а щоб аудиторія не розбіглась, юний лектор платив кожному по дві копійки [2].

Допитливий хлопчик з яскраво-вираженим інтересом до історії природознавства в 1856 р. вступає у другий клас приватного пансіону Карла Шульца, а потім у 2 Харківську гімназію. Провчившись рік у гімназії, юнак стає найкращим учнем з усіх предметів. У 16 років Ілля написав і опублікував у одному із московських журналів розгромну рецензію на підручник з геології, складений професором університету Лєваковським. Ця поривчастість, нестриманість і нетерпимість до поглядів, відмінних від його власних, згодом часто призводили до непорозумінь. У шостому класі гімназії він почав відвідувати університетські лекції професора-фізіолога Щелкова. У Щелкова була зроблена І.І.Мечниковим і перша наукова робота про інфузорії. У 1862 р., закінчивши середню школу із золотою медаллю, він вирішує вивчати структуру клітини в Вюрцбурзькому університеті. Піддавшись настрою, Ілля вирушає до Німеччини, не дізнавшись про те, що заняття почнуться лише через 6 тижнів. Виявившись один у чужому місті, без знання німецької мови, юнак вирішує повернутися додому. З цієї поїздки Ілля привіз із собою чудовий російський переклад книги Чарльза Дарвіна "Походження видів шляхом природного відбору", опублікований трьома роками раніше. Він читав цю книгу з величезним

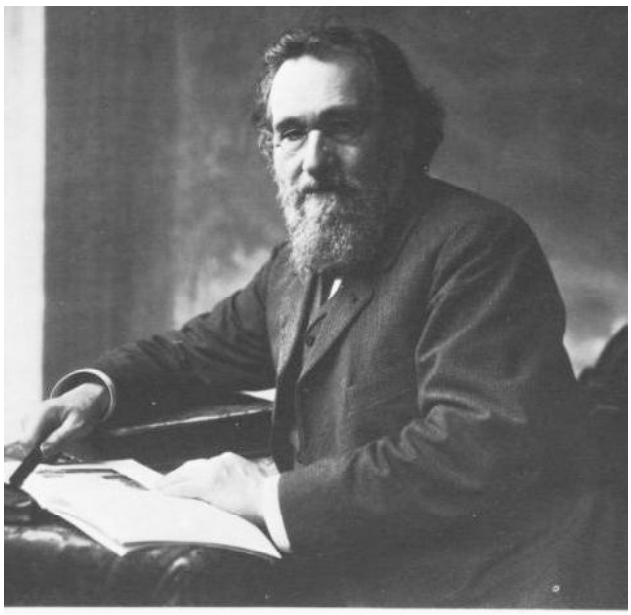


Фото 1. І.І.Мечников.

інтересом, адже вона відповідала на найважливіші питання, що цікавили біологів.

Повернувшись додому, юнак вступає на природниче відділення фізико-математичного факультету. Лекції здавались йому малоцікавими, і, провчившись лише рік, восени 1863 р. несподівано для всіх подає заяву з проханням відрахувати його з університету, а потім зарахувати вільним слухачем. Так, І.І.Мечников вирішив прискорити процес навчання і, підготувавшись самостійно, закінчив університетський чотирирічний курс за два роки, при цьому здавши екзамени екстерном на відмінно [3].

Для підготовки кандидатської роботи І.Мечников відправляється влітку 1864 р. на острів Гельголанд у Північному морі. Острів привернув увагу молодого вченого великою кількістю морських тварин, що викидаються на берег, які були йому потрібні для досліджень. Закінчивши свою роботу на острові, І.І.Мечников на крихти коштів, заощаджених ним шляхом економії, їде на з'їзд у Гессен, де робить два наукових повідомлення. У той же час молодий вчений систематично відвідував лабораторію зоолога Лейкарта і працював над його колекціями тварин.

Про тяжке становище юнака стало відомо М.І.Пирогову - знаменитому хірургу, якому міністерство освіти доручило опікуватися молодими російськими вченими різних спеціальностей, що готувалися очолити кафедри у вітчизняних університетах. У числі кандидатів, заняттями якими керував Микола Іванович, були такі видатні згодом представники науки, як природознавці О.І.Бабухін, І.М.Догель, М.О.Ковалевський, О.Г.Столєтов, хіміки О.А.Веріго, П.П.Алєксєєв, математики В.Г.Імшенецький і О.М.Коркін, астроном І.О.Востоков, філолог О.О.Потебня і багато інших. На жаль І.І.Мечников не міг до них приєднатись, тому що від Харківського університету був відряджений за кордон зоолог Степанов. Лише через кілька місяців Ілля Ілліч отримав можливість скористатися стипендією міністерства, що забезпечило йому спокійне заняття науковою роботою. Домогтися цього йому вдалося виключно завдяки підтримці М.І.Пирогова. І.І.Мечников навіть написав листа великому вченому і педагогу:

"...Находя необходимым содействие Вашего превосходительства, я с большой благодарностью принял предложение профессора Лейкарта, обратиться к вам с просьбой об участии..." [4].

Цей лист М.І.Пирогов направив міністру народної освіти О.В.Головніну зі своєю рекомендацією, в якому дуже високо відгукнувся про наукові здібності І.І.Мечникова. Микола Іванович писав (11 грудня 1864г.): "Мечников такая личность, которая без сомнения, заслуживает самого живейшего сочувствия и поощрения. Я с моей стороны прошу Вас...не отказать в Вашем покровительстве Мечникову" [5].

У 1910 р. Ілля Ілліч згадував про зустріч з Миколою Івановичем в Неаполі восени 1865 р.: "Пирогов принял меня очень любезно, расспрашивал о моих занятиях, о неаполитанской фауне, о моих планах на дальнейшее будущее, и при этом выказал себя не начальником, а добрейшим руководителем, симпатичный характер которого запечатлелся у меня на всю жизнь" [6].

Також в Неаполі Ілля Ілліч познайомився і співпрацював з молодим російським зоологом Олександром Онуфрійовичем Ковалевським. Спільні дослідження морської фауни поклали початок новій науці - порівняльній ембріології, за цю роботу вони отримали премію Карла Ернста фон Бера. І.І.Мечникову до цього часу виповнилось лише 22 роки. Тоді ж із-за надмірного перенапруження у нього стали боліти очі. Це нездужання турбувало його протягом наступних п'ятнадцяти років.

У 1867 р. І.І.Мечников захистив докторську дисертацію "Історія розвитку Nebalia". Після захисту він отримав приват-доцентуру в Одесі, але негаразди між ним і керівником кафедри зоології Маркузеном змусили його переїхати до столиці. Ілля Ілліч важко переносив свою самотність у великому, шумному Петербурзі. Єдиним світлим місцем в цьому важкому житті був будинок професора О.М.Бекетова, який І.І.Мечников відвідував все частіше. У будинку він постійно зустрічався з Людмилою Василівною Федорович - родичкою сім'ї Бекетових. Її доброта і турбота підкорили серце ученого, і в 1869 р. він одружився, від усього серця полюбивши цю скромну жінку, яка до речі на той час вже хворіла на туберкульоз. Ніжна турбота про улюблену, ретельний догляд та лікування, не змогли поліпшити стан здоров'я дружини. Йшли дні впертої боротьби з хворобою. Потрібно було багато грошей. З усією енергією, на яку він був здатний, Ілля Ілліч намагався знайти кошти для покращення свого службового, а отже, і матеріального становища.

Взимку 1870 р. І.І.Мечников почав читати зоологію студентам університету в Одесі. Окрім читання курсу, він, як і раніше, займався перекладами і писав статті. Однак, не зважаючи на лікування за кордоном, дружині з кожним днем ставало все гірше. 20 квітня 1873 р. Людмила Василівна Мечникова померла. Похорони відбулись 22 квітня, серед проводжаючих Іллі Ілліча не було. Сестра Людмили Василівни - Надія Василівна, повернувшись з похорону, застала засмученого горем вченого за знищенням найцінніших праць та документів. Переставляючи ліки на столику, І.І.Мечников непомітно поклав у кишеню пляшечку з морфієм. Життєві потрясіння виявились занадто важкими для нервової системи Іллі Ілліча, і, прийшовши в розпач, він випив отруту. На щастя вчений не врахував, що занадто великі дози морфію, викликаючи блювоту, перешкоджають отруєнню [2].

Але час лікує. Влітку 1874 р. І.І.Мечников повертається з-за кордону. На жаль через хворобу очей він не міг працювати з мікроскопом, а тому вирішує поїхати у ставропольські та астраханські степи досліджувати антропо-

логію калмиків. Незабаром він повертається до роботи в Новоросійський університет. В університеті він зустрічає молоденьку студентку Ольгу Білокопитову, молодшу за нього на 13 років, а 14 лютого 1875 р. відбулось весілля. У виборі подруги життя Ілля Ілліч не помилився. Ольга Миколаївна зробила все, щоб її чоловік зміг цілком віддатися служінню науці. У зрілому віці вона брала активну участь у наукових роботах свого чоловіка, хоча основною її спеціальністю були живопис і скульптура. Коли Ольга Миколаївна захворіла на смертельно небезпечний черевний тиф, Ілля Ілліч, боячись втратити її, знову намагався звести рахунки з життям, навмисно заразивши себе цією ж хворобою. Важко перехворівши, він і його дружина залишились живими. При цьому випадку на організм Мечникова недуга справила несподіваний ефект: він позбавився психічних розладів, зокрема депресій, а саме головне у нього покращився зір. Разом з дружиною Ілля Ілліч щасливо прожив до самої смерті.

У 1881 р. після вбивства імператора Олександра II, суспільно-політичний клімат у Росії значно погіршився. Це стосувалось і галузі освіти. Обмеження свободи викладання змусили Мечникова і ряд професорів - його однодумців, залишити у 1882 р. Одеський університет. У 1883 р. він разом з дружиною їде до Італії (місто Мессіна), де ним було зроблено геніальне відкриття фагоцитозу.

Спостерігаючи під мікроскопом за клітинами личинки морської зірки, вчений дійшов висновку, що клітини, які поглинають і перетравлюють органічні часточки, виконують в організмі ще одну функцію - захисну. Для підтвердження цього вчений ввів під шкіру личинки морської зірки шипи троянди. Через деякий час навколо шипа утворилося скупчення клітин. Клітини, що поглинають або обволікають чужорідні для організму тіла, І.І.Мечников назвав фагоцитами, а саме явище фагоцитозом. Цим дослідженням він займався 25 років. У 1883 р. на з'їзді природознавців та лікарів в Одесі вчений виступив з доповіддю "Целебные силы организма". Свою доповідь І.І.Мечников розпочав з переконання, що хвороби переносяться людьми неоднаково. Люди, які мають міцний організм, не завжди переносять хворобу легше ніж ті, у кого організм слабший. Природа сама виліковує хворобу, а лікарі повинні "допомагати, або по крайній мірі не шкодити" [2].

У 1886 р. Ілля Ілліч очолює першу в Росії бактеріологічну станцію для боротьби з інфекційними захворюваннями, де разом з вченим М.Гамалією і лікарем Бардахом розпочинає робити щеплення проти сказу. Однак пристрасний і принциповий, випробовуючи, як він пише, "удари і зверху, і знизу, і з боків", І.І.Мечников не міг довго залишатися і на чолі бактеріологічної станції. У 1887 р. в результаті низки невдач, з якими завжди стикається всякий новатор, вчений тимчасово залишає станцію і їде за кордон. Остаточно він покинув Одесу і станцію в 1888 р. Вибір його зупиняється на Парижі, де він зустрічається з відомим зоологом Луї Пастером. Ця зустріч привела до того, що французький вчений запропонував І.І.Мечникову завідувати новою лабораторією в Пастерівському інституті. Нарешті Ілля Ілліч почав працювати в таких умовах, про які мріяв все життя, продовжуючи дослідження фагоцитозу. Він був постійно зайнятий питаннями поліпшення і розширення роботи Пастерівського інституту, популяризації його наукових праць. Вчений писав статті в журнали, читав лекції з бактеріології для медиків. Звичайно ж Пастерівський інститут, як і будь-який інший, завжди потребував великих матеріальних затрат. Дослідження, які проводились, вимагали дорогого устаткування і тварин для експериментів, а грошей на жаль не вистачало. На щастя у 1908 р. самотній старий багатій Іфла-Озіріс перед смертю заповідав Пастерівському інституту весь свій статок - 28 мільйонів франків, в силу чого інститут розвиває величезну науково-дослідну діяльність, і вперше науковий керівник інституту Ілля Ілліч Мечников став отримувати винагороду за свою працю [7]. Цього ж 1908 р. вченому надійшла неочікувана звістка з Стокгольма, в якій йшлось про те, що за дослідження про імунітет йому і Паулу Ерліху була присуджена Нобелівська премія. Ця премія була сприйнята І.І.Мечниковим, як світове визнання його діяльності - фагоцитарної теорії, а поїздка в Стокгольм стала тріумфальною. Святкові урочистості на честь Іллі Ілліча Мечникова відбувались одне за одним. Тут у Стокгольмі йому безперервно надходили листи з запрошенням приїхати до Росії. Нові друзі і товариші, точніше учні, сердечно запрошували вчителя відвідати Батьківщину. Вчений звичайно ж прийняв їхнє запрошення і виїхав в Росію. Більшості старих друзів вже не було на світі, серед них і найкращих - Олександра Онуфрієвича Ковалевського і Івана Михайловича Сєченова. В Петербурзі І.І.Мечникова зустріли незвичайно тепло, а наукові товариства влаштували святкові зібрання. З Петербурга вчений вирушає до Москви, де 26 травня 1909 р. у великій аудиторії Політехнічного музею 34 наукових товариства вітали Іллю Ілліча - гордість російської науки.

Після закінчення святкових урочистостей І.І.Мечников повертається до Італії. В Пастерівському інституті вчений пропрацював 28 років. Окрім значних заслуг у галузі імунології, йому належать класичні праці з мікробіології. Серед них - дослідження з холери, тифу, туберкульозу, а також спільні з французьким вченим Емілем Ру дослідження з сифілісу. Коли теорія Іллі Ілліча про роль фагоцитозу і функції лейкоцитів здобула визнання в науковому світі, він розпочав роботу над проблемами старіння і смерті. Прагнучи віддалити смерть, вчений ретельно стежив за способом свого життя: пив лише кип'ячену воду, ніколи не їв немитих плодів, не вживав алкоголю і не грав в азартні ігри. В 1903 р. він опублікував працю, присвячену "ортобіозу" або "вмінню жити правильно", яка називалася "Етюди про природу

людини". У цій праці він доводив, яким величезним є вплив харчування на тривалість життя. Він був переконаний, що для довголіття потрібно вживати велику кількість кисломолочних продуктів або кефіру, заквашеного болгарською паличкою.

Ілля Ілліч пристрасно любив життя. Після вдалої роботи в лабораторії, він інколи раніше часу йшов з інституту, пояснюючи друзям: "Сьогодні я силенно попрацював і за це заслужив задоволення. Піду посиджу у колиски новонародженої дитини...люблю дивитись на зародження життя!" [2]. Хоча у подружжя нащадків не було, Ілля Ілліч разом з дружиною стали опікунами її рано осиротілих братів і сестер, а також піклувались про племінників вченого.

Помер Ілля Ілліч 15 липня 1916 р. А 18 липня 1916 р. відбулись громадянські похорони, згідно волі покійного, без промов і без почестей. Тіло вченого було спалено, а мармурова урна з прахом і до цього часу зберігається в бібліотеці інституту Пастера.

Ілля Ілліч свято виконав клятву на вірність науці, яку дав у юності. Незважаючи на всі труднощі, які він долав протягом усього свого життя, І.І.Мечников став вченим світового масштабу і яскравим взірцем для всіх нових і нових поколінь.

Список літератури

1. Улащик В.С. Мысли замечательных людей /В.С.Улащик.- Асклепий, 2004.- №2.- С.73.
2. Могилевский Б. Мечников И.И. / Б.Могилевский.- М., 1948.- С.14, 82, 110-114, 204.
3. 100 знаменитых людей планеты // Мечников Илья Ильич.- Харьков, 2005.- С.297-298.
4. И.И.Мечников и Н.И.Пирогов //Общественный врач. Год 7 (XXI) декабрь, 1916.- №10.- С.504-505.
5. Н.И.Пирогов и И.И.Мечников //Советское здравоохранение.- М., 1972.- №10.- С.75.
6. И.И.Мечников //Страницы воспоминаний. Издательство АН СССР, 1946.- С.66.
7. Творчество Мечникова и литература о нем.- М., 1951.- С.11.

Гунько Петро Маркович - Генеральний директор Національного музею-садиби М.І.Пирогова, Заслужений лікар України, кандидат медичних наук, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, доцент
Гайдуков Віктор Олексійович - учений секретар Національного музею-садиби М.І.Пирогова
Горбатюк Вікторія Валентинівна - наук. сп. Національного музею-садиби М.І.Пирогова

ІНФОРМАЦІЯ ПРО РОБОТУ VI КОНГРЕСУ АНАТОМІВ, ГІСТОЛОГІВ, ЕМБРІОЛОГІВ І ТОПОГРАФОАНАТОМІВ УКРАЇНИ

З 16 по 18 вересня 2015 року у м. Запоріжжя на базі Запорізького державного медичного університету, відбувся VI конгрес анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.

Організаторами конгресу виступили Всеукраїнське наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів, Запорізький державний медичний-університет.

У роботі конгресу взяли участь 150 делегатів з 18 міст України, Автономної республіки Крим та Російської Федерації. Серед учасників були представлені завідуючі морфологічних кафедр та співробітники 18 медичних ВНЗ України. В трьох книгах фахової наукової збірки наукових праць "Актуальні питання медичної науки та практики" (2 томи), опубліковано 160 статей із 25 ВНЗ та НДІ. Згідно програми зроблено 108 усних і 67стендових доповідей. Тези доповідей опубліковано у збірці "Актуальні питання морфології".

Метою конгресу став звіт про роботу Товариства за 5 років, обговорення актуальних наукових та практичних проблем експериментальної анатомії, гістології, ембріології, топографічної та клінічної анатомії а також апробація нових теоретичних положень і досягнень в цих галузях.

16 вересня зі вступним словом до учасників VI Конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України звернувся ректор ЗДМУ, Заслужений діяч науки і техніки України, професор Ю.М.Колесник.

На першому пленарному засіданні зі звітом про роботу товариства АГЕТ за 5 років виступив Президент Всеукраїнського наукового товариства АГЕТ, член-кореспондент НАМН України, професор Ю.Б. Чайковський.

Завідувач кафедри анатомії людини Запорізького державного медичного університету Заслужений діяч науки і техніки України, професор М.А.Волошин зробив доповідь на тему "50 років Запорізькому осередку наукового товариства АГЕТ".

Завідувач кафедри анатомії людини Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, Заслужений діяч науки і техніки України професор В.Г.Черкасов зробив доповідь на тему "Структурні зміни органів нейроендокринної системи при експериментальній опіковій хворобі у щурів та за умов її лікування".

Завідувач кафедри анатомії людини Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця член-кор. НАМН України, професор Ю.Б.Чайковський зробив доповідь на тему "Застосування стовбурових клітин з метою стимулювання відновлення периферичних нервів".

Скарбник Всеукраїнського наукового товариства АГЕТ, доктор медичних наук В.Б. Раскалей звітував про стан фінансової діяльності товариства АГЕТ.

У період з 16 по 18 вересня 2015 року робота Конгресу проходила у вигляді 9 секційних засідань:

16.09.2015

Секція"Функціональна морфологія нервової системи" (Аудиторія №4, спортивно-аудиторний корпус

ЗДМУ)

Президія: Чайковський Ю.Б. - член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор; Геращенко С.Б. - д.мед.н., професор; Жураківська О.Я. - д.мед.н., професор; Масловський С.Ю. - д.мед.н., професор; Пішак В.П. - д.мед.н., професор; Попович Ю.І. - д.мед.н., професор.

Секретар - асистент Абросімов Ю.Ю.

Секція "Морфогенез, будова та реактивність органів статевої системи" (Аудиторія №12, морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Шепітько В.І. - д.мед.н., професор; Герасимюк І.Є. - д.мед.н., професор; Квятковська Т.О. - д.мед.н, професор; Піскун Р.П. - д.біол.н., професор; Хмара Т.В. - д.мед.н., професор.

Секретар - асистентБогданов П.В.

Секція "Морфогенез та реактивність серцево-судинної системи" (Аудиторія №1, морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Костюк Г.Я. - д.мед.н., професор; Черкасов В.Г. - д.мед.н., професор; Гнатюк М.С. - д.мед.н., професор; Довгаль Г.В. - д.мед.н., професор; Шаторна В.Ф. - д.біол.н., професор.

Секретар - к.мед.н. Федосєєва О.В.

Секція "Будова та реактивність ендокринного апарату" (Музей "Анатомії людини ім. проф.О.Г.Яхниці", морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Волков К.С. - д.біол.н., професор; Валиуллин В.В. - д.мед.н.. професор; Гунас І.В. - д.мед.н., професор; Кущ О.Г. - д.біол.н., професор; Шепітько В.І. - д.мед.н., професор; Ярошенко Г.А. - д.мед.н., професор

Секретар - к. мед. н. Матвейшина Т.М., аспірант Аравицький Є.О.

17.09.2015

Секція "Функціональна морфологія імунної та лімфатичної систем" (Аудиторія №4, спортивно-аудиторний корпус ЗДМУ)

Президія: Волошин М.А. - Заслужений діяч науки та техніки України, д.мед.н., професор; професор; Євтушенко В.М. - д.мед.н., професор; Кущ О.Г. - д.біол.н., професор.

Секретар - асистент Абросімов Ю.Ю.

Секція "Морфогенез, будова та реактивність органів травлення" (Аудиторія №12, морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Костюк Г.Я. - д.мед.н., професор; Григор'єва О.А. -д.мед.н.; Дубінін С.І. - д.мед.н., професор; Жураківська О.Я. - д.мед.н., професор; Півторак В.І. - д.мед.н., професор; Пикалюк В.С. - д.мед.н., професор.

Секретар - асистент Богданов П.В.

Секція "Функціональна морфологія органів опорно-рухового апарату" (Аудиторія №1, морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Пикалюк В.С. - д.мед.н., професор; Гуминский Ю.Й. - д.мед.н., професор; Кривецький В.В. - д.мед.н., професор; Вовк Ю.М. - Заслужений працівник народної освіти України, д.мед.н., професор; Григор'єва О.А. - д.мед.н.; Масловський С.Ю. - д.мед.н., професор; Сарафинюк Л.А. - д.мед.н., професор; Слободян О.М. - д.мед.н., професор; ЧерноВ.С.- д.мед.н.

Секретар - к.мед.н. Федосєєва О.В., аспірант Аравицький Є.О.

Секція "Морфогенез, будова та реактивність дихальної системи тасечової системи" (Музей "Анатомії людини ім.проф.О.Г.Яхниці", морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Півторак В.І. - д.мед.н., професор; Дуденко В.Г. - д.мед.н, професор, Довбиш М.А. - д.мед.н., професор; Пішак В.П. - д.мед.н, професор; Попадинець О.Г. - д.мед.н., професор.

Секретар - к.мед.н. Матвейшина Т.М., аспірант Аравицький Є.О.

18.09. 2015

Секція "Історія розвитку морфологічних шкіл за роки незалежності України та методика викладання морфологічних дисциплін" (Аудиторія №1, морфологічний корпус №3 ЗДМУ)

Президія: Черкасов В.Г. - Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор; Герасимюк І.Є. - д.мед.н., професор; Портус Р.М. - д.мед.н., професор; Проніна О.М. - д.мед.н., професор; Фоміна Л.В. - д.мед.н., професор.

Секретар - к.мед.н. Федосєєва О.В.

У ході VI Конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України були обговорені найбільш актуальні питання сучасної морфології з точки зору інтеграції до Європейського простору.

На секційних засіданнях теоретичної, експериментальної та клінічної морфології обговорено розвиток зв'язків морфології та нагальних потреб практичної медицини, а саме: адаптаційно-компенсаторні та регенераторні можливості органів та систем організму людини в умовах дії несприятливих факторів; особливості реактивності органів новонароджених на тлі змін у системі мати-плацента-плід (антигенне навантаження, гормональний дисбаланс); використання стовбурових клітин для покращення процесів регенерації тканин в експерименті; роль лімфоїдної системи в цілому та лімфоцитів і дендритних клітин зокрема у регуляції процесів морфогенезу органів в ранньому післянатальному періоді; будова різних органів в онто- та філогенетичному аспектах; малоінвазивні оперативні втручання, варіантна анатомія, нові методи діагностики та оперативних втручань; апоптоз та аутофагія; використання сучасних методів електронної мікроскопії, імуногістохімічних та лектингістохімічних методів дослідження для аналізу морфо-функціонального стану органів у експериментальних умовах; розробка сучасних експериментальних моделей зі застосуванням лабораторних тварин у рамках наукових морфологічних досліджень; створення комп'ютерних програм для морфологічних

досліджень на різних рівнях структурної організації.

У рамках Конгресу були проведені засідання завідувачів кафедр анатомії людини, гістології та топографічної анатомії та оперативної хірургії, у яких взяли участь завідувачі морфологічних кафедр медичних ВНЗ України та були розглянуті питання удосконалення викладання морфологічних дисциплін, забезпечення наглядним матеріалом навчального процесу, особливості формування практичних навичок в межах Болонського процесу.

Друге пленарне засідання 18.09.2015 р.:

Президія: Член-кор. НАМН України, Заслужений діяч науки та техніки України, проф. Чайковський Ю.Б.; ректор ЗДМУ Заслужений діяч науки та техніки України, проф. Колесник Ю.М., Заслужений діяч науки та техніки України, професор Волошин М.А., голови обласних Товариств АГЕТ.

На засіданні було зроблено підсумки роботи VI Конгресу АГЕТ України, проведено вибори президії, голови та ревізійної комісії наукового Товариства АГЕТ; були вручені дипломи та сертифікати учасників Конгресу.

За підсумками роботи Конгресу прийнята резолюція:

РЕЗОЛЮЦІЯ

VI Конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (м. Запоріжжя, 16-18 вересня 2015)

Учасники VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (АГЕТ) України, що відбувся у м.Запоріжжі 16-18 вересня 2015 на базі Запорізького державного медичного університету, заслухавши та обговоривши доповіді та виступи учасників конгресу, постановили:

1. Визнати роботу Президії АГЕТ за 2010-2015 рр. задовільною. Відзначити, що за цей період виконана велика робота з організації та проведення науково-практичних заходів, проводилася систематична робота по виданню журналів "Вісник морфології" та "Клінічна анатомія та оперативна хірургія", національних підручників і науково-практичних посібників з анатомії людини, гістології та ембріології, топографічної анатомії та оперативної хірургії, монографій та наукових статей.

2. Вирішити питання науково-метричної бази (SCOPUS) журналів "Клінічна анатомія та оперативна хірургія" та "Вісник морфології".

3. Затвердити звіт ревізійної комісії товариства АГЕТ.

4. Затвердити рішення VI конгресу АГЕТ з питань викладання топографічної анатомії та оперативної хірургії у вищій школі:

1) Змінити назву дисципліни "Топографічна анатомія та оперативна хірургія" на "Клінічна анатомія та оперативна хірургія", враховуючи прийняту термінологію в Європейських університетах, що відповідає сучасному рівню вищої медичної освіти.

2) Повністю відокремити у вищих медичних закладах України самостійну дисципліну та кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, враховуючи багаторічний досвід, традиції вітчизняної медичної освіти та спадщину геніального вченого та хірурга М.І.Пирогова, а також сучасний досвід надання медичної допомоги у зоні АТО.

3) У навчальній програмі дисципліни збільшити навчальні години на 1 кредит (запланувати 10 лекцій - 20 год., 3 кредити академічних практичних занять - 90 годин і 25 годин самостійної роботи). Всього 4,5 кредити. Збільшення годин практичних занять необхідно, оскільки студенти під керівництвом викладача займаються виконанням практичних хірургічних дій на вологих комплексах, м'яких моделях.

4) Передбачити у плані навчання лікарів-інтернів хірургічного профілю та сімейних лікарів цикл клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5) На 6 курсі медичного факультету університетів відновити цикл "Клінічна анатомія та оперативна хірургія" (30 год.).

Направити клопотання про позитивне рішення щодо зміни назви, відокремлення дисципліни "Клінічна анатомія та оперативна хірургія" та зміну освітнього навантаження до ДУ "Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти" та міністру охорони здоров'я особисто.

5. Для вирішення питання на законодавчому рівні звернутись до МОЗ України з інформацією про незадовільний стан із забезпеченням навчального процесу навчальним демонстраційним (трупним) матеріалом при викладанні анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії.

6. Створити при Товаристві АГЕТ України осередок клінічних анатомів. Голову осередка ввести у склад президії Товариства у якості віце-президента.

7. Затвердити рішення VI конгресу АГЕТ з питань викладання гістології, цитології та ембріології у вищій школі:

1) При вивченні гістології, цитології та ембріології окремим курсом виділити "Ембріологія людини" (20 годин) для студентів 2 курсу фаху "Лікувальна справа" та "Педіатрія". Це необхідно для формування свідомого уявлення про будову та функціонування органів і систем після вивчення курсу "Спеціальна гістологія".

2) На 6 курсі медичного факультету університетів створити цикл "Клінічна гістологія" (25 год.).

8. Надіслати рішення VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів до Міністерства охорони здоров'я України. Доручити кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького Національного медичного університету імені М.І.Пирогова довести до відома МОЗ України та ДУ "Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти" резолюцію конгресу та інформувати про стан

рішення питання всі кафедри України.

9. Опублікувати в журналах "Вісник морфології" та "Клінічна анатомія та оперативна хірургія" звіт про роботу, резолюцію VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів та текст клопотання з питань викладання клінічної анатомії та оперативної хірургії у вищій школі.

10. Підготувати клопотання до МОН України про внесення змін до вимог щодо опублікування результатів дисертацій, зокрема зняти обмеження кількості статей, опублікованих в електронних виданнях.

11. Звернутись до ДАК України про введення до експертної ради з медико-біологічних дисциплін експерта з нормальної анатомії людини.

Затверджено склад Правління наукового Товариства АГЕТ України: проф. Вовк Ю.М. (Рубіжне), проф. Волков К.С. (Тернопіль), проф. Волошин М.А. (Запоріжжя), проф. Головацький А.С. (Ужгород), проф. Горальський Л.П. (Житомир), проф. Гумінський Ю.Й. (Вінниця), проф. Луцик О.Д. (Львів), проф. Масловський С.Ю. (Харків), проф. Пикалюк В.С (Сімферополь), проф. Попов О.Г. (Одеса), проф. Попович Ю.І. (Івано-Франківськ), проф. Раскалєй В.Б. (Київ), проф. Топка Е.Г. (Дніпропетровськ), проф. Мельник О.П. (Київ), проф. Шепітько В.І. (Полтава), проф. Чайковський Ю.Б. (Київ), проф. Черкасов В.Г. (Київ), Черно В.С. (Миколаїв).

Затверджена Президія Правління Товариства у складі: проф. Волошин М.А., проф. Луцик О.Д., проф. Мельник О.П., проф. Півторак В.І., проф. Раскалєй В.Б., проф. Фоміна Л.В., проф. Черкасов В.Г., проф. Шаторна В.Ф., проф. Чайковський Ю.Б.

Президентом наукового Товариства анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України одноголосно обраний проф. Чайковський Ю.Б., першим віце-президентом - проф. Волошин М.А.

Обрана ревізійна комісія у складі: голова - проф. Довгаль Г.В.; члени - проф. Жураківська О.Я., проф. Хмара Т.В.

Усі делегати Конгресу висловили подяку його організаторам.

Співголови оргкомітету конгресу: голова локального оргкомітету - член-кореспондент НАМН України, професор Ю.Б.Чайковський, професор М.А.Волошин
Секретар оргкомітету О.А.Григор'єва