



№ 3 (96)
2016

Засновник - Національний
медичний університет імені
О.О. Богомольця

МОЗ України

Періодичність виходу 4 рази на
рік.

Журнал внесено до переліку

фахових видань.

Галузі наук: медичні,
фармацевтичні.

(наказ МОН України

09.03.2016 №241)

Ресстраційне свідоцтво

КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою

НМУ імені О.О. Богомольця

(протокол № 2

від 13 вересня 2016 р.)

Усі права стосовно

опублікованих статей

залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та

викладення фактів у статтях

несуть автори, а за зміст

рекламних матеріалів -

рекламодавці. Передрук

можливий за згоди редакції та з

посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові

матеріали, які відповідають

вимогам до публікації в даному

виданні.

Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського

науково-медичного

молодіжного журналу,

науковий відділ НМУ, бул. Т.

Шевченка, 13, м. Київ, 01601

www.nmj.com.ua

E-mail: usnuj@nmu.ua

© Національний медичний

університет імені О.О.

Богомольця, 2017

www.nmu.ua

Видавець

ТОВ "Видавництво "КІМ"

Свідоцтво ДК № 2888

від 03.07.2007 р.

Підписано до друку

16.09.2016р.

Формат 60x84/8

Друк офсетний.

Папір офсетний

Тираж 500. Зам. №032-17.

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Видається за наукової підтримки Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України

Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory

Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,

Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib,

Scientific Indexing Services, WorldCatOCLC

Номер перевірено StrikePlagiarism

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії: член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор Амосова К.М.

Заступники голови редакційної колегії: Цехмістер Я.В., Черенько Т.М.

Члени редколегії: Антоненко М.Ю., Бардов В.Г., Білянський В.С., Бичкова Н.Г., Благая А.В., Боднар П.М., Божук Б.С., Борисенко А.В., Бур'янов О.А., Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Вельчинська О.В., Венціківський Б.М., Вітовська О.П., Волков К. С., Володій М. О., Волосовець О.П., Волох Д.С., Голубовська О.А., Грузева Т.С., Давтян Л.Л., Дронов О.І., Дубров С.О., Захараш М.П., Іоффе О.Ю., Карвацький І.М., Колеснікова І.П., Короленко В.В., Крамарьов С.О., Кремень В.Г., Косяченко К.Л., Копчак А.В., Курченко А.І., Лазоришинець В.В., Линовицька О.В., Майданник В.Г., Максименко С.Д., Маланчук В.О., Мельник В.С., Медведев В.В., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А., Мішалов В.Г., Мороз В.М., Натрус Л.В., Науменко О.М., Неспрядько В.П., Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., Омельчук С.Т., Парій В.Д., Петренко В.І., Попович В.П., Редькіна О.А., Романенко О.В., Савчук О.М., Сарафинюк Л.А., Свінцицький А.С., Сергієнко В.П., Скрипник Р.Л., Соколова Л.І., Сокурєнко Л.М., Староста В.І., Степаненко В.І., Стеченко О.В., Стеченко Л.О., Стучинська Н.В., Сулік В.В., Сусь Б.А., Сятиня М.Л., Тарасюк Т.В., Ткаченко М.М., Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович М.В., Хоменко Л.О., Цимбалюк В.І., Цуркан О.О., Чазов Є.І., Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С., Шебен В., Черкасов В.Г., Чешук В.Є., Широбоков В.П., Яворовський О.П., Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A. (США), Kowalski Janusz (Польща), Torello Lotti (Італія), Tsankov Nikolai (Болгарія).

Головний редактор: Ковальчук О.І.

Заступники гол. редактора: Дінець А.В., Мороз В.В., Приступюк Л.О.

Відповідальні секретарі: Костюк І.А., Сергієнко М.С.

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine Bogomolets
National Medical University

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION



№ 3 (96)
2016



UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

Published by scientific support of the National Academy of Sciences and National Academy of
Medical Sciences of Ukraine

*Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory Journal's indexing: CiteFactor,
General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open
Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCatOCLC*

EDITORIAL BOARD

Chairman Of The Editorial Board: *Corresponding Member in NAMS of
Ukraine, Doctor of Medicine, Professor K.M. Amosova*

Vice-Chairmen of the Editorial Board: *Ya. V. Tsekhmister, T.M.
Cherenko*

*M.Yu. Antonenko, V.H. Bardov, N.G. Bichkova, V.S. Bilyanskiy, P.M.
Bodnar, A.V. Blagaia, A.V. Borysenko, B.S. Bozhuk, O.A. Burianov, G.M.
Butenko, Yu.B. Chaikovskiy, O. V Chalyi, Ye.I. Chazov (RF), I.S. Chekman,
V.G. Cherkasov, V.Ye. Cheshuk, L.L. Davtian, O.I. Dronov, S.O. Dubrov,
P.D. Fomin, Robert A. Freitas Jr. (USA), O.A. Golubovska, T.S. Gruzeva, O.
Yu. Ioffe, I.M. Karvatsky, M. V. Khaitovych, L.O. Khomenko, I.P.
Kolesnikova, V.Kopchak, V.V. Korolenko, K. L. Kosyachenko, Kowalski
Janusz (Poland), S.O. Kramarov, V.H. Kremen, V.V. Lazoryshynets, Lotti
Torello (Italy), O.V. Lynovytska, V.H. Maidannyk, S.D. Maksymenko, V.O.
Malanchuk, V.V. Miedvediev, VS. Melnyk, V.A. Mikhnov, V.H. Mishalov,
V.M. Moroz, V.Mykhailychenko, L.V. Natrus, O.M. Naumenko, V.P.
Nespriadko, V.Z. Netiazhenko, I. V. Nizhenkovska, S. T. Omelchuk, V.D.
Parij, VI. Petrenko, V.P. Popovych, O.A. Redkina, O.V. Romanenko, L.A.
Sarafynyuk, O.M. Savchuk, V.P. Sergienko, V. Sheben, V.P. Shyrobokov,
M.L. Siatynia, R.L. Skrypnyk, L.I. Sokolova, L.M. Sokurenko, VI. Starosta,
L.O. Stechenko, O.V. Stechenko, V.I. Stepanenko, N.V. Stuchynska, B.A.
Sus, V.V. Sulik, A.S. Svintsitsky, TV. Tarasiuk, O.V. Tiazhka, M.M.
Tkachenko, Nikolai Tsankov (Bulgaria), V.I. Tsymbaliuk, O.O. Tsyrcan,
I.V. Vasylieva, O.V. Velchynska, B.M. Ventskiivskiy, O.P. Vitovska, K.S.
Volkov, M.O. Volodii, D.S. Volokh, O.P. Volosovets, Joanna Chorostowska-
Wynimko (Poland), O.B. Yaremenko, O.P. Yavorovskiy, M.P. Zakharash.*

Chief Editor: *O.I. Kovalchuk*

Deputy Editor: *A.V. Dinets, V.V. Moroz, LO. Prystupiyuk*

Executive Secretary: *I.A. Kostyuk, M.S. Sergienko*

Founder - Bogomolets National
Medical University Ministry of
Health of Ukraine

Publication frequency –
4 times a year.

The Journal is included in
the list of professional
publications in Medical and
pharmaceutical Sciences
(order MES Ukraine
09.03.2016 №241)

Registration Certificate
KB № 17028-5798nP.

Recommended by the
Academic Council of the
Bogomolets National Medical
University, Kyiv
(protocol № 2
of September 13, 2016)

All rights concerning published
articles are reserved to the
editorial board.

Responsibility for selection and
presentation of the facts
in the articles is held by
authors, and of the content
of advertising material - by
advertisers.

Reprint is possible with
consent of the e
ditorial board and reference.
Research materials accepted
for publishing must meet the
publication requirements
of this edition.

Correspondence address:
Editorial board of the
Ukrainian Scientific Medical
Youth Journal
Research Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd.
Kyiv, 01601

www.nmj.com.ua

E-mail: usmj@nmu.ua

© Bogomolets National
Medical University, 2017
www.nmu.ua

Publisher
"KIM" Publishing house" Ltd.
Certificate ДК № 2888
from 03.07.2007

Signed in print on 16.09.2016
Format 60x84/8 Offset print.
Offset paper.
Circulation: 500.
Order №032-17.

Зміст / Content

Сторінки / Pages

| ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА | THEORETICAL MEDICINE |
|--|---|
| <p><i>Ситник І.М., Хайтович М.В., Черновол Н.П.</i> ВПЛИВ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ЛОЗАРТАНУ НА РАННІ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ</p> | <p><i>I. Sytnyk, M. Khaitovych, N. Chernovol</i> INFLUENCE OF N-ACETYLCYSTEINE AND LOSARTAN ON THE EARLY ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN TYPE 1 DIABETES MELLITUS</p> |
| 5 | |
| <p><i>Титаренко В.М.</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН МОЗ КОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИР КОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ</p> | <p><i>V.N. Tytarenko</i> ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF NERVE FIBERS IN ADRENAL MEDULLA AT BURN INJURY</p> |
| 12 | |
| КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА | CLINICAL MEDICINE |
| <p><i>Ассонов Д.О.</i> ПСИХІЧНИЙ СТАН ЛЮДИНИ ПІСЛЯ РАПТОВОЇ СМЕРТІ РОДИЧА ТА ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ЛІКАРЯ-ПСИХОЛОГА ДАНІЙ ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ</p> | <p><i>D. Assonov</i> MENTAL STATE OF A PERSON AFTER THE SUDDEN DEATH OF A RELATIVE AND FEATURES OF A DOCTOR-PSYCHOLOGISTS ASSISTANCE FOR THIS GROUP OF PATIENTS</p> |
| 17 | |
| <p><i>Нагорна Д.М., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздырев В.В.</i> МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ</p> | <p><i>D.M. Nahorna, O.G. Kuryk, V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev</i> MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSTIC OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE DIGESTIVE TRACT</p> |
| 24 | |
| <p><i>Портняга Є.М., Скокова Н.В., Ткаченко М.М., Романенко Г.О., Макаренко А.В.</i> РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА ПРИ МЕТАСТАЗУВАННІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У КІСТКИ</p> | <p><i>E. Portnyaga, N. Skokova, M. Tkachenko, G. Romanenko, A. Makarenko</i> RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER</p> |
| 30 | |
| <p><i>Тарасенко М.В., Науменко О.М., Дєєва Ю.В.</i> АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТАНУ АВТОІМУННОГО УРАЖЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДАНИМИ СЛУХОВИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ І СВІТЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ</p> | <p><i>M.V. Tarasenko, A.N. Naumenko, Y.V. Dieieva</i> ANALYSIS OF HEARING DISORDERS IN RATS WITH AUTOIMMUNE THYROID ACCORDING ABR AND LIGHT MICROSCOPY</p> |
| 34 | |

Зміст / Content Сторінки / Pages

| | | |
|--|--|----|
| <i>Терещенко Т.О.</i> ДИНАМІКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУТБОЛЬНИХ АРБІТРІВ ВИСОКОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ | <i>T.O. Tereshchenko</i> DYNAMICS OF HEMODYNAMIC INDICATORS OF HIGH QUALIFICATIONS FOOTBALL REFEREES | 40 |
| <i>Ясінський Р.М.</i> СИСТЕМА «ОКСИДАНТИ- АНТИОКСИДАНТИ» У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ | <i>R.M. Yasinskyi</i> THE «OXIDANTS-ANTIOXIDANTS» SYSTEM IN TUBERCULOSIS/HIV CO- INFECTED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS RELAPSES | 45 |
| СТОМАТОЛОГІЯ | STOMATOLOGY | |
| <i>Сироїшко М.В., Головчанська О.Д.</i> ЯТРОГЕННІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ | <i>M. Syroishko, O. Golovchanska</i> IATROGENIC LESIONS OF ORAL MUCOSA | 49 |
| <i>Тімохіна Т.О., Линовицька О.В., Тімохіна В.О.</i> РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ВАГІТНИХ | <i>T.A. Timokhina, O.V. Linovitska, V.A. Timokhina</i> ROLE OF CYTOKINES IN GENERALIZED PARODONTITIS DURING PREGNANCY T.A. | 54 |
| ФАРМАКОЛОГІЯ | PHARMACOLOGY | |
| <i>Дацюк Н.О., Волох Д.С., Брацюнь О.П., Шаповалов-Дейнега К.Ю.</i> НАПРЯМИ ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ВІДПУСКУ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЗА РЕЦЕПТАМИ ЛІКАРІВ З АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ | <i>N.O. Datsiuk, D.S. Volokh, A.P. Bratsun, K.Iu. Shapoval-Deinega</i> WAYS TO OPTIMIZE THE SYSTEM OF REALIZATION OPIOID ANALGESICS BY PRESCRIPTION THROUGH PHARMACIES | 58 |
| <i>Костюк І.А., Шолойко Н.В., Сятиня В.А.</i> МАРКЕТИНГОВИЙ ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ | <i>I.A. Kostiuk, N.V. Sholoyko, V.A. Syatynia</i> MARKETING REVIEW OF THE PHARMACEUTICAL MARKET ANTIHISTAMINE MEDICINES | 63 |
| <i>Мурланова К.С., Широбоков В.П., Ніженковська І.В., Воронкіна А.С., Настенко В.Б., Давтян Л.Л., Осипчук Н.О.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПЛІВО К КОМБІНОВАНОГОСКЛАДУ | <i>K.S. Murlanova, V.P. Shirobokov, I.V. Nizhenkovska, A.S. Voronkina, V.B. Nastenکو, L.L. Davtian, N.O. Osypchuk</i> MICROBIOLOGICAL EVALUATIONS OF PERIODONTAL FILMS CONTAINING A COMBINATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVE COMPOUNDS | 68 |

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.379-008.64:612.08:616.12-008.3-073.96

ВПЛИВ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ЛОЗАРТАНУ НА РАННІ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Ситник І.М., Хайтович М.В., Черновол Н.П.

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

Мета. Встановити ранні електрокардіографічні прояви експериментальної діабетичної кардіоміопатії у щурів та оцінити їх зміни під впливом N-ацетилцистеїну та лозартану.

Матеріали та методи. Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) моделювали введенням щурам стрептозотоцину (STZ) у дозі 50 мг/кг. Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (група інтактних щурів, які отримували плацебо - 0,9% фізіологічний розчин); ЦД1 (група модельних тварин із STZ ЦД1); NAC (група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг per os); LOS (група діабетичних щурів, які отримували лозартан у дозі 20 мг/кг per os); NAC+LOS (група діабетичних тварин, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та лозартану). ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні.

Результати. На 1 тижні STZ ЦД1 у щурів значні зміни не простежувались. Було встановлено, що на тлі стабільної гіперглікемії, починаючи з 2 тижня експерименту виявляються ранні зміни на ЕКГ, які характеризувались зниженням ЧСС, зміною амплітуди зубця Р, подовженням QTс; зниженням вольтажу зубця Т, що вказує на порушення шлуночкової реполяризації. Більш виражені відмінності спостерігались на 4-5 тижні експериментального ЦД1, до вказаних ознак приєднувалось прогресування брадикардії, погіршення АВ провідності, шлуночкової деполаризації. Всі фармакологічні схеми виявили позитивний вплив на серцевий ритм, шлуночкову скорочувальну активність та ознаки гіпертрофії. Найбільший вплив після 5 тижнів STZ ЦД1 було отримано для NAC, який, можливо, за рахунок антиоксидантної дії знижує гіперглікеміє-індуковані прояви діабетичної кардіоміопатії.

Висновки. Застосування NAC та LOS на ранніх стадіях ДК протидіє порушенню серцевого ритму, шлуночкової деполаризації та реполяризації, розвитку гіпертрофії міокарду, зменшуючи ризик спонтанної зупинки серця.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, стрептозотозин, ЕКГ, N-ацетилцистеїн, лозартан

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніше захворювання сучасної клінічної ендокринології, поширеність якого продовжує стрімко зростати. За прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації (МДФ) і ВООЗ до 2030 року очікується зростання хворих на ЦД понад 552 млн. [4].

Серцево-судинні ускладнення, спричинені гіперглікемією, часто пов'язані із розвитком серцевої недостатності внаслідок специфічного ураження міокарда – діабетичної кардіоміопатії (ДК). Відомо, що ДК діагностується у більше 30% хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) [1], в т.ч. у 20-50% серед дітей віком до 15 років [5,7]. ДК тривалий час має безсимптомний характер, характеризується диспропорціональним збільшенням маси лівого шлуночка, міокардіальним фіброзом і проявляється діастолічною дисфункцією як раннім ускладненням ЦД, а в подальшому систолічною дисфункцією [15].

З точки зору патофізіології, в основі ДК лежить дисфункція дрібних судин серця (мікроангіопатія). Особливого значення надають порушенням біоелектричної ак-

тивності міокарда, зниженню його скорочувальної здатності й розвитку декомпенсації міокарда [2]. Ряд дослідників вказує, що електрокардіографічні порушення у діабетичних тварин із стрептозотоциновим (STZ) ЦД1 відмічаються лише на 6–12 тижні [13,14, 16]. Тобто, не описано ранні ЕКГ прояви ДК.

Згідно сучасних уявлень, оксидативний стрес (ОС) є одним із ключових механізмів виникнення ДК [6,15], тому, широко розглядаються фармакологічні підходи направлені саме на попередження та корекцію ОС. Так, активно досліджуються кардіопротекторні властивості інгібіторів рецепторів до ангіотензину (АТ) II [11]. Значна увага приділяється дослідженню синтетичного антиоксиданту N-ацетилцистеїну (NAC) при антрацикліновій кардіотоксичності *in vivo* [9], при кардіальних дисфункціях у діабетичних тварин [13]. Проте, не проведені дослідження на ранніх етапах маніфестації експериментального ЦД1, що дозволить неінвазійним методом виявити та попередити подальше прогресування ДК.

Мета роботи. Встановити ранні електрокардіографічні прояви експериментальної діабетичної кардіоміопатії у щурів та оцінити їх зміни під впливом N-ацетилцистеїну та лозартану.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 34 щурах-самцях лінії Wistar масою 220-250 г. Щури вирощувались і утримувались у віварії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі маніпуляції були проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [10].

Цукровий діабет I типу моделювали введенням стрептозотозину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (рН 4,5) одноразово інтраперитоніально відповідно до методичних рекомендацій [8]. Через 72 год після ін'єкції STZ, дослідним щурам вимірювали рівень глюкози крові хвостової вени використовуючи глюкометр Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics, Німеччина). В експерименті досліджували щурів із рівнем глюкози більше 15 ммоль/л.

Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (n=6; група інтактних щурів, які отримували плацебо - 0,9% фізіологічний розчин); ЦД1 (n=7; група модельних тварин із стрептозотозинним ЦД1); NAC (n=8; група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн (Фарма-старт) у дозі 1,5 г/кг *per os*); LOS (n=7; група діабетичних щурів, які отримували лозартан (Zentiva) у дозі 20мг/кг *per os*); NAC+LOS (n=6; група діабетичних тварин, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та лозартану). Досліджувані лікарські засоби (ЛЗ) експериментальним тваринам вводили через 1 тиждень після індукції ЦД протягом 5 тижнів.

ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на електрокардіографі EDAN SE-1 за загальноприйнятою схемою [3]. Проводили оцінку ритму; тривалості та амплітуди зубця Р; тривалості комплексу QRS; амплітуди зубця R; тривалості інтервалу QT; амплітуди зубця Т; коригованого інтервалу QTc (розраховували за формулою Базетта) [8].

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програм Excel 2010 та MedStat з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA за критерієм Даннета для груп порівнянь із контрольною та модельною групами. Перевірку розподілу значень на нормальність визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Точкову оцінку результатів представляли у вигляді середніх значень та стандартної похибки середнього ($\bar{X} \pm m$).

Результати та обговорення. Порівнюючи динаміку змін глюкози у крові (рис. 1), у групі ЦД1 було виявлено стійке прогресування гіперглікемії протягом 5 тижнів експерименту ($p < 0,01$ порівняно з контролем). Вже з першого тижня корекції, відмічалось зниження глюкози крові у всіх дослідних груп, проте достовірних відмінностей не було виявлено. На 3-му тижні експерименту, лише у групі NAC виявлено вірогідне зниження глюкози 14,6 \pm 4,02 ммоль/л проти групи ЦД1 26,31 \pm 2,11 ммоль/л ($p < 0,05$). На 4-5 тижні експериментального ЦД1, всі групи виявили

гіпоглікемічний ефект порівняно з групою ЦД1 ($p < 0,01$). Група діабетичних тварин, які отримували NAC мала найбільш виражену гіпоглікемічну дію, значення якої наближались до контрольної 5,02 \pm 0,7 ммоль/л проти 5,1 \pm 0,1 ммоль/л. Звичайно, що на фоні стійкої гіперглікемії відбувалось зменшення маси тіла дослідних тварин (рис. 1). Так, в кінці 5 тижня експерименту відмічали значне зменшення маси тіла щурів групи ЦД1 200,9 \pm 2,8 г порівняно з контролем 253,2 \pm 9,6 г ($p < 0,01$). Вірогідно збільшувалась вага дослідних щурів у групі NAC 236,5 \pm 10,5 г ($p < 0,05$) та LOS 253,4 \pm 16,7 г ($p < 0,01$).

З метою виявлення ранніх проявів ДК у щурів нами було проведено реєстрацію ЕКГ у динаміці кожного тижня протягом місяця.

На 1 тижні STZ ЦД1 у щурів значні зміни не простежувались. Виявлено статистично значущі відмінності лише у зниженні амплітуди зубців Р, R і Т порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,05$). При цьому, спостерігалось несуттєве розширення комплексів QRS, подовження інтервалу QT та відповідно QTc (табл. 1.).

На 2 тижні експерименту реєстрували більш виражені відмінності у групі тварин із моделлю ЦД1, які характеризувалось достовірним зниженням ЧСС (399,3 \pm 8,8 уд/хв проти 436,9 \pm 8,6 уд/хв; $p < 0,05$), зміною амплітуди зубців Р (0,059 \pm 0,006 mV проти 0,091 \pm 0,005 mV; $p < 0,05$) і зубця Т (0,15 \pm 0,02 mV проти 0,23 \pm 0,01 mV; $p < 0,05$); збільшенням QTc (204,5 \pm 4,8 мс проти 185,5 \pm 3,52 мс; $p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Раннє застосування NAC та LOS мало позитивний вплив на ЧСС. Амплітуда зубця Т, тривалість інтервалу QT наближалась до значень контрольної групи. У груп тварин, які отримували NAC та LOS або у їх комбінації віро-

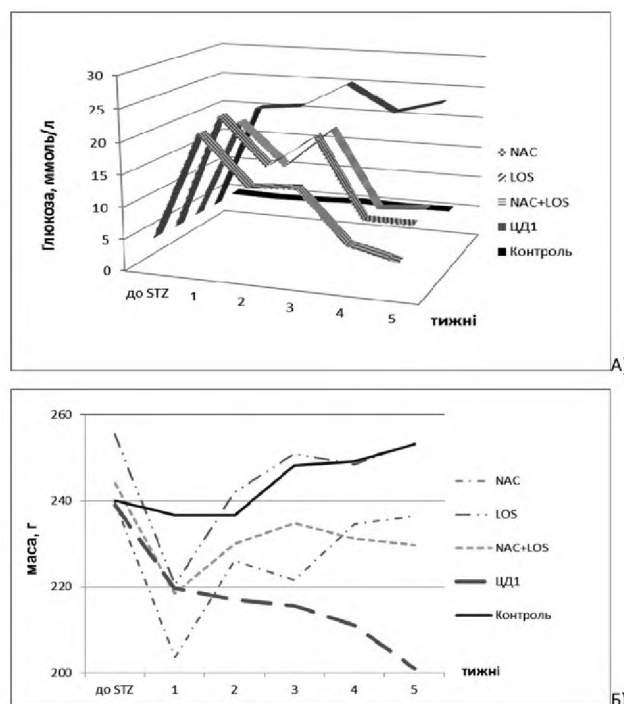


Рис.1. Динаміка змін глюкози крові (А) та маси тіла дослідних тварин (Б)

гідно зменшувалася величина коригованого інтервалу QTc порівняно з моделлю ЦД1 (табл.2).

Третій тиждень експериментального ЦД1 характеризувався наступними змінами. Відмічено згладження зубця Р, подовження інтервалу PQ поряд із зниженням вольтажу зубця Т та незначним подовження інтервалу QT (рис. 2). У експериментальних груп із ЦД1 відмічались епізоди брадикардії, що пов'язано із значною гіперглікемією на даному етапі експерименту (табл.3). Поряд із зниженням амплі-

туди зубця Т, у групі ЦД1 на 3 тижні знижувався вольтаж зубця R (0,5±0,02 mV проти 0,59±0,04 mV) порівняно з контрольною групою (p<0,05). Виявлено достовірні відмінності у пролонгації інтервалу QT 74,7±1,6 мс проти 69,75±0,6 мс (p<0,05). Фармакологічна корекція на даному етапі поєднувалась із кращим станом процесів реполяризації. Значення амплітуди зубця Т та коригованого інтервалу QT у щурів всіх фармакологічних груп були співставими із тваринами контрольної групи.

Наприкінці місяця (4-5 тиждень експерименту) у діабетичних тварин групи ЦД1 реєстрували більш суттєві зміни на ЕКГ, що виражалось у прогресуванні брадикардії. Так, на 4 тижні ЧСС становила 368,3±5,2 уд/хв порівняно до контрольної групи щурів 441,6±8,0 уд/хв (p<0,01). Знижувалась амплітуда зубця Т (0,13±0,01 mV проти 0,24±0,01 mV; p<0,01). Застосування ЛЗ зумовило позитивний вплив на відновлення серцевого ритму (p<0,05), а також на амплітуду зубця Р у групі NAC (0,061±0,01 mV; p<0,05) та LOS (0,068±0,01 mV; p<0,05) порівняно з групою ЦД1 0,029±0,008 mV.

Порівнюючи зміни скоротливої активності шлуночків на 4-му тижні експерименту, у групі щурів із ЦД1 відмічалось достовірне розширення комплексів QRS (27,69±1,35 мс проти 20,7±0,47 мс; p<0,01); пролонгація

Таблиця 1

Зміни показників ЕКГ на 1 тижні експериментального ЦД1 (X±m)

| Показники ЕКГ | ЦД1 (n=7) | Контроль (n=6) | P |
|---------------|-------------|----------------|-------|
| ЧСС, уд/хв | 400,4±12,92 | 429,7±12,58 | >0,05 |
| P, mV | 0,053±0,01* | 0,081±0,01 | <0,05 |
| R, mV | 0,47±0,01* | 0,59±0,01 | <0,05 |
| T, mV | 0,15±0,02* | 0,23±0,01 | <0,05 |
| RR, мм | 7,53±0,25 | 7±0,20 | >0,05 |
| QRS, мс | 23,67±2,03 | 20,75±0,48 | >0,05 |
| QT, мс | 73,67±1,41 | 69,75±0,63 | >0,05 |
| QTc, мс | 189,8±1,35 | 185,3±3,4 | >0,05 |

Таблиця 2

Зміни ЕКГ на 2 тижні експериментального ЦД1 (X±m)

| Показники ЕКГ | NAC (n=8) | LOS (n=7) | NAC+LOS (n=6) | ЦД1 (n=7) | Контроль (n=6) |
|------------------|-------------------------|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Маса, г | 226±11,37 | 242±19,51 | 230±4,85 | 217±4,64** | 236,7±4,77 |
| Глюкоза, ммоль/л | 14,12±5,05 | 15,63±3,43 | 14,08±5,18 | 22,3±1,82** | 4,76±0,09 |
| ЧСС, уд/хв | 428,8±26,6 | 423,3±9,96 | 379,6±21,9 | 399,3**±8,8 | 436,9±8,6 |
| P, mV | 0,06±0,006** | 0,044±0,006 ^{##} | 0,06±0,006** | 0,059±0,006** | 0,091±0,005 |
| R, mV | 0,46±0,02 | 0,45±0,07 | 0,53±0,03 | 0,46±0,07 | 0,62±0,04 |
| T, mV | 0,22±0,01* | 0,21±0,03 | 0,22±0,03 | 0,15±0,02** | 0,23±0,01 |
| RR, мм | 7,12±0,5 | 7,1±0,2 | 8,0±0,4 | 7,52±0,2** | 6,87±0,1 |
| QRS, мс | 24,60±1,72 | 23,50±2,22 | 25±2,05 | 23,75±2,1 | 20,75±0,47 |
| QT, мс | 68,8±3,38 | 67,25±1,6* | 74,2±2,01 | 77,25±3,3 | 69,75±0,63 |
| QTc, мс | 182,6±4,67 [#] | 178,5±5,48 [#] | 186±3,01* | 204,5±4,8** | 185,5±3,52 |

*p<0,05 проти ЦД1; **p<0,05 проти контролю;

#p<0,01 проти ЦД1; ##p<0,01 проти контролю

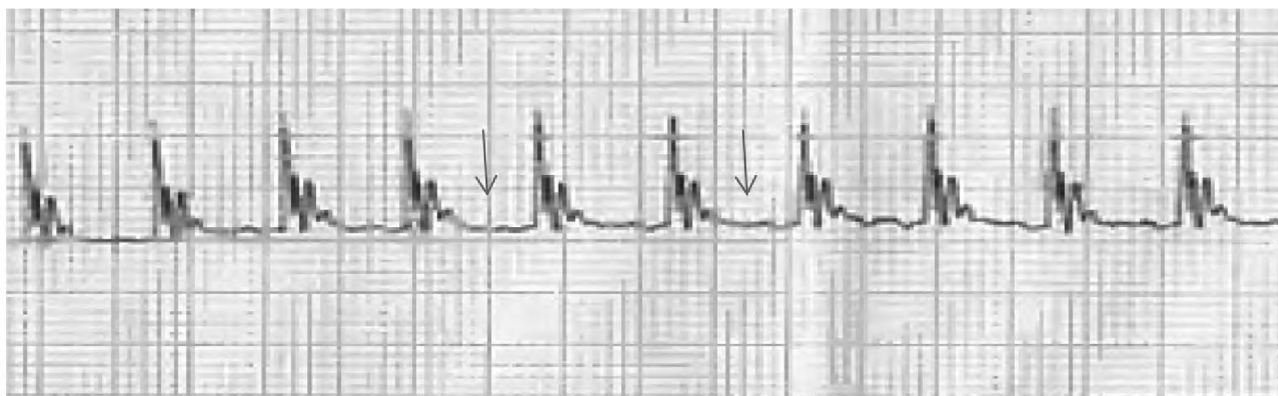


Рис.2. ЕКГ щура на 3-му тижні експериментального ЦД1

інтервалу QT ($80,25 \pm 0,85$ мс проти $69 \pm 0,9$ мс; $p < 0,01$), відповідно збільшувалася величина QTc ($198,8 \pm 1,95$ мс проти $184,1 \pm 3,2$; $p < 0,05$). Найбільш виражені зміни у відновленні шлуночкової деполіризації та реполіризації характеризувались для групи тварин, які отримували LOS та NAC. Так, тривалість комплексу QRS групі LOS становила $20,5 \pm 0,25$ мс проти $27,7 \pm 1,35$ мс ($p < 0,01$), а у групі NAC $21,9 \pm 0,88$ мс проти $27,7 \pm 1,35$ мс ($p < 0,01$) порівняно із моделлю ЦДІ. Щодо інтервалу QT, достовірні відмінності виявлено у всіх фармакологічних груп. Однак, найбільше прирівнювались до контрольних значень, група NAC ($69,6 \pm 1,0$ мс проти $80,25 \pm 0,85$ мс; $p < 0,01$), та відповідно, група LOS ($67,5 \pm 1,75$ мс проти $80,25 \pm 0,85$ мс; $p < 0,01$). При цьому, статистично значуще зменшувалась величина коригованого QTc (дані наведені на рис. 3)

Достовірні відмінності у відновленні вольтажу зубця Т нами відмічено на 5 тижні корекції експериментального ЦДІ, значення якого співставимі з контролем. Найвища амплітуда Т характеризувалась для групи LOS ($0,26 \pm 0,03$ mV проти групи ЦДІ $0,13 \pm 0,01$ mV; $p < 0,01$). Майже на одному рівні зберігалась амплітуда в групах NAC та комбінації ($0,2 \pm 0,03$ mV; $p < 0,05$).

На етапі 4–5 тижня у групі тварин із моделлю ЦДІ характерне випадіння комплексів QRS. Менше частота даних подій була у груп NAC та LOS (рис. 4)

Протягом місяця STZ ЦДІ у групі діабетичних тварин відзначалось стійке прогресування брадикардії (рис. 5). Пік зниження ЧСС було зареєстровано на 4-5 тижні експерименту (< 370 уд/хв; $p < 0,01$). Під впливом NAC значно підвищувалась ЧСС, не поступаючись LOS. Так, вже починаючи з перших тижнів введення даних ЛЗ, відмічали підвищення ЧСС (> 420 уд/хв). В комбінації зустрічались більш часті епізоди брадикардії, ЧСС наближалось до 380 уд/хв. На 3 тижні у всіх експериментальних груп ЦДІ відмічали зниження ЧСС (< 390 уд/хв) на фоні підвищення глюкози крові. Серед 3-х фармакологічних схем, ЧСС коливалось біля 412 уд/хв ($p < 0,05$) на 4 тижні експерименту. І лише на 5 тижні ЦДІ, у груп шурів, які отримували NAC ($447,3 \pm 18,7$ уд/хв; $p < 0,05$) та комбінацію NAC+LOS ($434,8 \pm 3,6$ уд/хв; $p < 0,05$), ЧСС наближалась до контрольних значень, перевищуючи такий у групі LOS ($407,4 \pm 27,9$ уд/хв).

Крім того, зміни маси серця шурів вказують на те, що у діабетичних тварин достовірно підвищувався масовий

Таблиця 3

Зміни ЕКГ на 3 тижні експериментального ЦДІ ($X \pm m$)

| Показники ЕКГ | NAC (n=8) | LOS (n=7) | NAC+LOS (n=6) | ЦДІ (n=7) ^{##} | Контроль (n=6) |
|------------------|--------------|------------|---------------|-------------------------|----------------|
| Маса, г | 221,6±12,4 | 251±20,8 | 234,8±7,7 | 215,6±4,4 ^{##} | 248,2± 6,7 |
| Глюкоза, ммоль/л | 14,6±4,0* | 20,8±4,5 | 20,4±3,8 | 26,3±2,1 ^{##} | 5,1±0,1 |
| ЧСС, уд/хв | 383,7±19,5 | 382,9±16,1 | 389,2±18,4 | 394,8±12,6 | 429,7±12,6 |
| P, mV | 0,04±0,006** | 0,064±0,02 | 0,079±0,01 | 0,05±0,004** | 0,088±0,007 |
| R, mV | 0,45±0,03 | 0,49± 0,06 | 0,56±0,02 | 0,5±0,02** | 0,59±0,04 |
| T, mV | 0,19±0,01 | 0,22±0,035 | 0,22±0,02* | 0,15±0,01** | 0,23±0,01 |
| RR, мм | 7,9±0,4 | 7,88±0,3 | 7,8±0,4 | 7,63±0,2 | 7±0,2 |
| QRS, мс | 24,8±1,0 | 23,25±2,3 | 23,3±2,1 | 26,2±2,5 | 20,75±0,5 |
| QT, мс | 73,4±1,1 | 73,5±2,4 | 72±1,6 | 74,7±1,6** | 69,75±0,6 |
| QTc, мс | 185±2,4 | 185,3±3,9 | 182,8±2,8 | 191,3±2,4 | 185,3 3,5 |

* $p < 0,05$ проти ЦДІ; ** $p < 0,05$ проти контролю;
$p < 0,01$ проти ЦДІ; ## $p < 0,01$ проти контролю

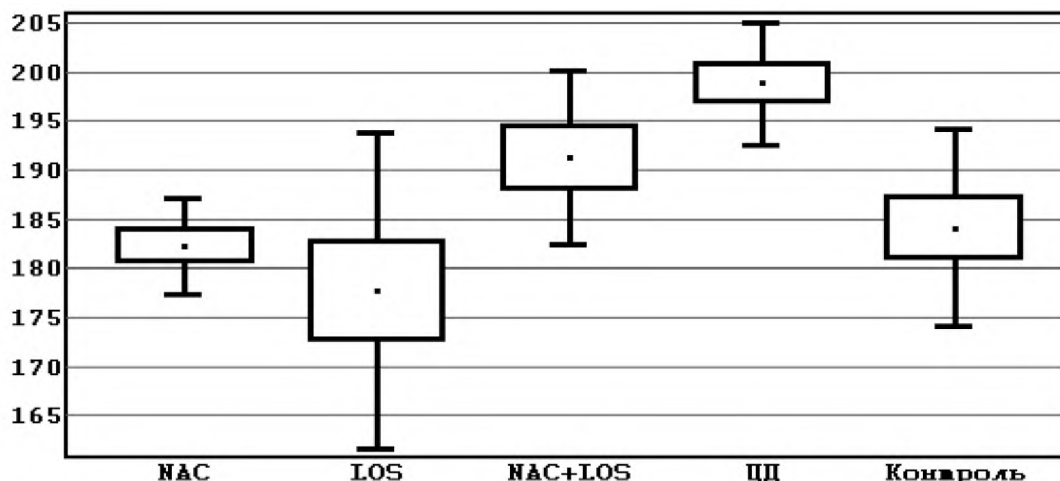


Рис.3. Інтервальна оцінка середніх значень величини QTc (4 тижнів експериментального ЦДІ)

коефіцієнт міокарда (МКМ) порівняно із щурами контрольної групи ($0,38 \pm 0,01\%$ проти $0,31 \pm 0,005\%$; $p < 0,01$). Всі фармакологічні схеми вірогідно зменшували ознаки гіпертрофії міокарду. Так, у групі діабетичних щурів, які отримували NAC, МКМ зменшився на 21,5% ($0,3 \pm 0,01\%$ проти

$0,38 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$). У групі LOS – на 15,8% ($0,32 \pm 0,01\%$ проти $0,38 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$). У групі комбінації NAC та LOS, МКМ становив $0,34 \pm 0,01\%$ проти $0,38 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$), зменшуючи даний показник на 10,5% порівняно з групою ЦД1. Вірогідні інтервали МКМ наведені на рис. 6.

Відомо, що при STZ ЦД1 в експериментальних тварин, міокардальний апоптоз, гіпертрофія та фіброз виявляються вже на 3–14 день та зменшуються після 28 дня від початку ін'єкції [20]. Нами було встановлено, що на тлі стабільної гіперглікемії, починаючи з 2 тижня експерименту виявляються ранні зміни на ЕКГ, які характеризувались зниженням ЧСС, зміною амплітуди зубця Р, подовженням QTс; зниженням вольтажу зубця Т, що вказує на порушення шлуночкової реполяризації. Більш виражені відмінності спостерігались на 4–5 тижні експериментального ЦД1, до вказаних ознак приєднувалось прогресування брадикардії, погіршення атріо-вентрикулярної (AV) провідності, шлуночкової деполіризації. Отримані дані знаходять підтвердження у дослідженні [19], яке вказує на порушення скоротливої активності міокарда та наявність кардіального автономного дисбалансу після 4 тижнів STZ ЦД1.

Схожі механізми зустрічаються і у пацієнтів хворих на ЦД1. Доведено, що найбільш раннім та поширеним проявом ДК у пацієнтів молодого віку при ЦД1 є порушення розслаблення міокарда в діастолу. В подальшому, розвивається жорсткість міокарда в діастолу, додаються кардіологічні скарги. За даними ЕКГ це: порушення реполяризації шлуночків і внутрішлуночкової провідності,

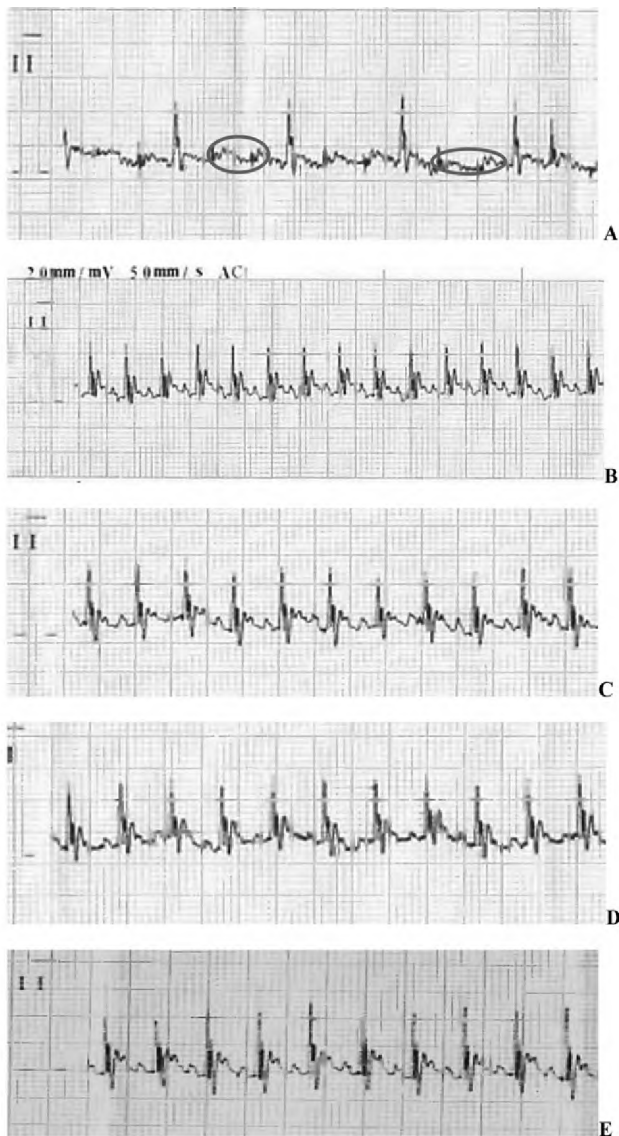


Рис.4. Зміни ЕКГ у щурів на 5 тижні експериментального ЦД1 (А –група ЦД1; В-група контроль; С –група NAC; D- група LOS; Е –група NAC+LOS)

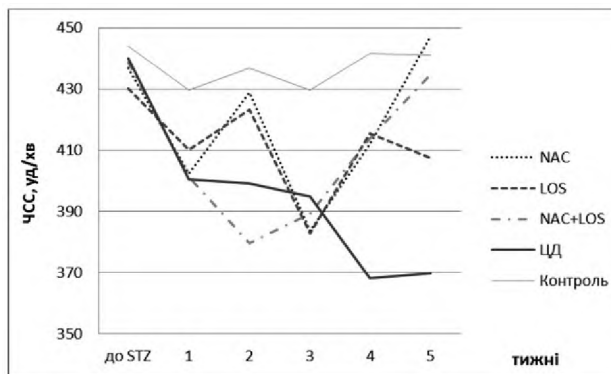


Рис.5. Динаміка змін частоти серцевих скорочень протягом 5 тижнів експериментального ЦД1

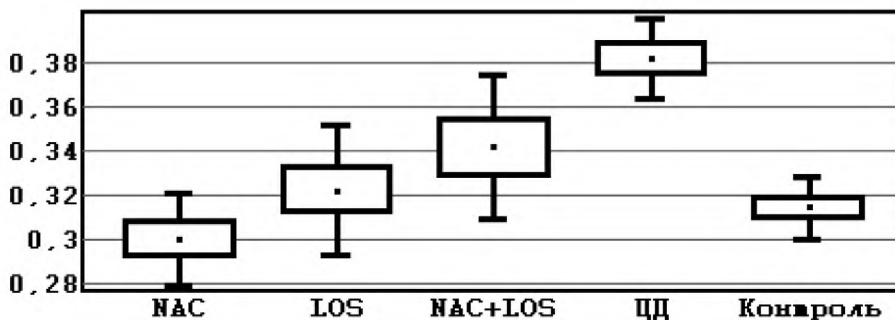


Рис.6. Інтервальна оцінка середніх значень масового коефіцієнту міокарда у щурів в кінці 5 тижня ЦД1

гемодинамічне перевантаження лівих відділів серця, зниження вольтажу зубців [7].

В цілому, всі досліджувані фармакологічні схеми виявили позитивні зміни відносно електрофізіологічної активності міокарду. Але, найбільш суттєвий вплив після 5 тижнів STZ ЦДІ було отримано для NAC, який за рахунок антиоксидантної дії чинить гіпоглікемічний ефект, знижуючи при цьому гіперглікемію -індуковані прояви ДК. В іншій експериментальній роботі, досліджувався вплив NAC після 8 тижнів STZ ЦДІ, де механізм відновлення серцевої функції, зокрема лівошлуночкової фракції викиду автори пов'язали із підвищенням експресії активності антиоксидантного ензиму альдегіддегідрогенази 2 [13]. На моделі ішемії/реперфузії у щурів NAC виявив кардіопротекторний вплив через відновлення севофлуранового посткондиціонування, збільшення експресії кардіального STAT3 та адипонектину на ранньому та пізньому етапах ЦДІ [17,18]. Окрім того, за даними мета-аналізу [12] додаткове застосування NAC поєднувалось із меншими подіями фібриляції передсердь та зменшенням смертності у пацієнтів, яким проводили хірургічне втручання на серці, що і пояснює його антиаритмічні властивості у наших дослідах.

N-ацетилцистеїн, не поступаючись препарату порівняння лозартану, ефективно відновлював серцевий ритм; AV провідність; шлуночкову скоротливу активність. Отримані результати вказують на перспективи застосування NAC у попередженні та лікуванні ДК на ранніх стадіях ЦДІ, протидіючи розвитку гіпертрофії міокарду і, як наслідку, діастолічної дисфункції, зменшуючи ризик спонтанної зупинки серця.

Висновки

1. ЕКГ зміни міокарду щурів виявляються із 2-го тижня експериментального ЦДІ.

2. Після місяця стрептозотоцинового ЦДІ виявлено: прогресування брадикардії; зниження амплітуди зубця Р; подовження інтервалу PQ; розширення та випадіння комплексів QRS; зміни амплітуди зубців Т; подовження інтервалів QT та QTc.

3. При застосуванні N-ацетилцистеїну та лозартану у щурів із ЦДІ покращується: AV провідність, шлуночкова деполаризація та реполаризація.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельчина Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, А.С. Ефимов [и др.] // *Эндокринология*. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 44-49.
2. Журавльова Л.В. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова // *Ліки України*. – 2013. – №6 (172). – С.4-8.

3. Каркищенко Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. под редакцией: Н.Н.Каркищенко и С.В.Грачева. – М.: *Альтернативы биомедицины*, 2010 г. – 344 с.

4. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику/ В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2013. – № 7(55). – С.95-104.

5. Симетрія зубця Т на електрокардіограмі як маркер кардіоміопатії у дітей та підлітків / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.С.Файнзільберг [та ін.] // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2013. – Т.4. – №3. – С. 35-39.

6. Ситник І.М., Хайтович М.В. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету I типу // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – №6 (46). – С.3-11

7. Сміян І.С. Сучасні підходи до діагностики діабетичної кардіоміопатії у дітей та підлітків / І.С. Сміян, В.Б. Фурдела, О.Р. Шило // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2013. – Т.4. – №2. – С. 58-65.

8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За ред.чл-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с

9. Analysis of redox and apoptotic effects of anthracyclines to delineate a cardioprotective strategy / JM Fulbright, DE Egas-Bejar, WW Huh, J Chandra // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2015. – N 76(6). – P. 1297-307.

10. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Communities*. – 2010. – L 276. – P. 33–79.

11. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial / A. Axelsson, K. Iversen, N. Vejlstrup [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – N 3(2). – P.123-131.

12. Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review / Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M [et al.]// *Cardiovasc Ther*. – 2016. – №34(5). – P.360-370. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27344977>

13. Inhibition of aldehyde dehydrogenase 2 by oxidative stress is associated with cardiac dysfunction in diabetic rats/ J. Wang, H. Wang, P. Hao [et al.] // *Mol. Med*. – 2011. – N17 (34). – P. 172 – 179.

14. L-glutamine supplementation prevents the development of experimental diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats/ S. L. Badole, G. B. Jangam, S. M. Chaudhari [et al.] // *Plos one*. – 2014. – Vol. 9. – Issue 3. – P. 1-7. – Режим доступу: doi:10.1371/journal.pone.0092697

15. Liu Q. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage/ Q. Liu, S. Wang, Lu Cai// *J Diabetes Invest*. – 2014. – N 5. – P. 623–634.

16. Monoamine oxidase-A is an important source of oxidative stress and promotes cardiac dysfunction, apoptosis, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy/ P. Umbarkar, S. Singh, S. Arkat [et al.]// *Free Radical Biology and Medicine* –2015.–P.263–273.– Режим доступу <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.025>

17. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adiponectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats/ T. Wang, S. Qiao, S. Lei [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – N6(8). – P. 1-11. – Режим доступу: <http://doi:10.1371/journal.pone.0023967>

18. N-acetylcysteine restores sevoflurane postconditioning cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats / J. Lin, T. Wang, Y. Li [et al.]// *J Diabetes Res*. -2016. – Vol.2016. – 9213034. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9213034>

19. Protocatechuic acid exerts cardioprotective effect in type 1 diabetic rats / Yoswaris Semaming, Sirinart Kumfu, Patchareewan Pannangpetch [et al.]// *J Endocrinol*. – 2014. – N223(1). – P.13-23.- Режим доступу: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/223/1/13.long>

20. Role of differential signaling pathways and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy / K. Watanabe, R. A. Thandavarayan, M. Harima [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2010. – N6. – P. 280-290.

**ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ЛОЗАРТАНА
НА РАННИЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ У КРЫС СО
СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

Сытник И.Н., Хайтович Н.В., Черновол Н.П.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г.Киев, Украина

Цель. Установить ранние электрокардиографические проявления экспериментальной диабетической кардиомиопатии (ДК) у крыс и оценить их изменения под влиянием N-ацетилцистеина и лозартана.

Материалы и методы. Сахарный диабет 1 типа (СД1) моделировали введением крысам стрептозоточина (STZ) в дозе 50 мг/кг. Опытные животные были разделены на 5 групп: контроль (группа интактных крыс, которые получали плацебо -0,9% физиологический раствор); СД1 (группа модельных животных со STZ СД1); NAC (группа диабетических крыс, которые получали N-ацетилцистеин в дозе 1,5г/кг per os); LOS (группа диабетических крыс, которые получали лозартан в дозе 20мг/кг per os); NAC+LOS (группа диабетических крыс, которые получали комбинацию N-ацетилцистеина и лозартана). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении.

Результаты. На 1 неделе STZ СД1 у крыс значительные изменения не наблюдались. Было установлено, что на фоне стабильной гипергликемии, начиная со 2 недели эксперимента проявляются ранние изменения на ЭКГ, которые характеризовались снижением ЧСС, изменением амплитуды зубца Р, пролонгацией QTc; снижением вольтажа зубца Т, что указывает на нарушения желудочковой реполяризации. Более выраженные отличия наблюдались на 4-5 неделе экспериментального СД1, к указанным признакам присоединялись прогрессирование брадикардии, ухудшение AV проводимости, желудочковой деполяризации. Все фармакологические схемы имели положительное влияние на сердечный ритм, желудочковую сократительную активность и признаки гипертрофии. Наиболее выраженное влияние после 5 недель STZ СД1 было получено для NAC, который, возможно, за счет антиоксидантного действия снижает гипергликемие-индуцированные проявления ДК.

Выводы. Применение NAC и LOS на ранних стадиях ДК противодействует нарушению сердечного ритма, желудочковой деполяризации и реполяризации, развитию гипертрофии миокарда, уменьшая риск спонтанной остановки сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, стрептозоточин, ЭКГ, N-ацетилцистеин, лозартан

**INFLUENCE OF N-ACETYLCYSTEINE AND
LOSARTAN ON THE EARLY
ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN RATS
WITH STREPTOZOTOCIN TYPE 1 DIABETES
MELLITUS**

I. Sytnyk, M. Khaitovych, N. Chernovol

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim. To determine the early electrocardiographic onset of experimental diabetic cardiomyopathy (DC) in rats and evaluate its changes under the exposure to N-acetylcysteine and losartan.

Materials and methods. Type 1 diabetes mellitus (DM1) in rats was induced by using streptozotocin (STZ) in a dose of 50mg/kg. Experimental animals were divided into 5 groups: control (intact animals which were administered placebo -saline as vehicle); DM1 (group of model animals with STZ DM1); NAC (diabetic rats which were administered N-acetylcysteine in a dose of 1,5g/kg per os); LOS (diabetic rats which were administered losartan in a dose of 20mg/kg per os); NAC+LOS (diabetic rats which were administered combination of N-acetylcysteine and losartan). ECG was registered in II standard lead.

Results. On the 1-st week of STZ DM1 we didn't observe significant changes in rats. It was determined that due to stable hyperglycemia starting from 2-d experimental week occur the early ECG changes, which were characterized by lowering of heart rate, alteration of P wave, prolongation of QTc, decreasing of T wave, which pointed at impairment of ventricular repolarization. More significant differences were observed on 4-5 week of experimental DM1, to specified challenges were added bradycardia progression, deterioration of AV conduction and ventricular depolarization. All of the pharmacological schemes have indicated positive response on heart rhythm, ventricular contractive activity and hypertrophy challenge. More evident influence after 5 weeks of STZ DM1 was obtained for NAC, which possible due to its antioxidant action, decrease hyperglycemia-induced manifestation of DC.

Conclusion. Administration of NAC and LOS on the early stages of DC manifestation prevent disturbance of heart rhythm, ventricular depolarization and repolarization as well as inhibiting hypertrophy development, minimizing risk for sudden cardiac death.

Key words: type 1 diabetes mellitus, streptozotocin, ECG, N-acetylcysteine, losartan.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616-001.17-08

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ

Титаренко В.М.

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

Регенерація при опіковій травмі є актуальною проблемою. Поліорганні порушення при термічному ураженні покриву викликають дистрофічні зміни надниркової залози. На ультраструктурному рівні встановлено еритроцитарний стаз і дилатацію гемокапілярів, проникнення дериватів некротизованих клітин в мікроциркуляторне русло, паравазальний набряк, дистрофічні зміни ендотелію, дезгрануляцію і подальшу активацію синтезу катехоламін-вмісних секреторних гранул норегінефроцитів та епінефроцитів, пошкодження мієлінових оболонок симпатичних нервових волокон. Введення кверцетину і маннітолу зменшувало ступінь набряку хромафінної тканини, мало цитопротекторний вплив на нервові волокна і ендотелій гемокапілярів мозкової речовини надниркової залози.

Ключові слова: надниркова залоза, опікова травма, ультраструктура, кверцетин, маннітол.

Вступ. Травматичне і термічне ураження спричинює розвиток стресової, гормональної і функціональної відповіді гіпофізарно-адреналової системи [1]. Дослідженню реакції кіркової і мозкової речовини надниркової залози присвячено ряд наукових робіт, зокрема морфологічним змінам органу при опіковій травмі [2, 3, 4]. Разом з тим елементам симпатичних нервових волокон в наднирковій залозі, їх структурним змінам та відновленню на тлі опікової травми не приділялась увага. Зважаючи на це метою дослідження було дослідити ультраструктурні порушення представництва симпатичної нервової системи у наднирковій залозі у різні терміни опікової травми і їх цитопротекції на тлі патогенетичної фармакокорекції.

Матеріал і методи.

Дослідження проведено на 95 щурах-самцях масою 205-260 г. Тварин утримували за умов постійного доступу до стандартного гранульованого комбінованого корму та питної води, при контрольованих умовах температури ($22,0 \pm 3,0^\circ\text{C}$), вологості ($55,0 \pm 5,0\%$) і періодизації світлового дня.

В залежності від мети та задач дослідження тварини були розділені на 5 дослідних груп:

- 1) група 1 – контрольна група інтактних щурів ($n=5$);
- 2) група 2 – дослідна група щурів, яким моделювали локальний термічний опік ($n=30$);
- 3) група 3 – дослідна група щурів, яким моделювали термічний опік і вводили маннітол (D-маннітол, інтраперитоніально, 100 мг/кг) ($n=20$);
- 4) група 4 – дослідна група щурів, яким моделювали термічний опік і вводили кверцетин (інтраперитоніально, 100 мг/кг) ($n=20$);

5) група 5 – дослідна група щурів, яким вводили комбінацію маннітолу і кверцетину після моделювання термічного опіку (інтраперитоніально, 100 мг/кг) ($n=20$).

Моделювання термічного опіку

В дослідженні застосовано модель локального термічного опіку, що полягає у прикладанні до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по 2 пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C . Перед моделюванням термічного опіку дослідних тварин здійснювали премедикацію шляхом введення тіопенталу натрію (і.р., 60 мг/кг), попередньо видаляли шерсть в ділянці спини, окреслювали межу, на якій планується нанесення опіку. Ретельна депіляція шкіри особливо необхідна, тому що навіть коротко обстрижена шерсть різко перешкоджає прогріванню тканин при дії термічного агента.

Опік, отриманий описаним вище способом, супроводжується формуванням сухого коагуляційного некрозу шкіри без загибелі поверхневого шару м'язів. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – термального поверхневого опіку (колишній III А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Чітка межа некрозу починає простежуватися з 3-5 доби експерименту. Шкіра в ділянках некрозу повністю втрачає свою структуру, поверхневі м'язи зберігають структуру, а підшкірна клітковина заміщується щільною волокнистою тканиною. Починаючи з 10-13 доби реєструється крайова епітелізація зони термічного пошкодження шкіри.

Після моделювання опіку щоденно вводили лікарські засоби з урахуванням дозування та періоду виведення шурів із експерименту залежно до мети та задач дослідження. Кверцетин вводили у дозі 50 мг/кг, 15%-розчин маннітолу у об'ємі 2,5 мл/кг (0,4 г/кг) згідно рекомендацій, що наведені у фаховій науковій літературі [5,6].

Електронномікроскопічне дослідження

Через 3, 7, 14, 21 і 30 добу після опіку здійснювали забір лівої і правої надниркової залози для електронномікроскопічного дослідження. Для гуманного виведення шурів із експерименту тваринам інтраперитоніально вводили тіопентал натрію в дозі 70 мг/кг. Фрагменти мозкової речовини фіксували 2,5% розчином глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією у 1% забуференому розчині чотирьохокису осмію. Зневоднювання проводили у спиртах зростаючої концентрації (70%, 80%, 90%, 100%) та ацетоні. Просочували та заливали у суміш епон-аралдит, згідно загальноприйнятій методики. Для прицільної орієнтації напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім, після чого на ультратомі LKB III (Швеція) та Reihart (Австрія) виготовляли ультратонкі зрізи. Контрастування проводили 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом Tescan Mira 3 LMU (Чехія) при збільшеннях в 6–70 тисяч.

Морфометричне і статистичні дослідження

Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1). Порівняння отриманих результатів здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уїтні. Рівень статистичної значущості був встановлений на рівні $P < 0,05$.

Біотика

Всі експериментальні маніпуляції із дослідними тваринами проведено із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, відповідно до протоколів "Regulations on the animal use of in research biomedical research", "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes", "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", що використовуються в експериментальних наукових дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами електронномікроскопічні дослідження показали основні прояви ультраструктурних порушень мозкової речовини надниркової залози на тлі опікової травми (група 2). Характерними порушеннями були різка дилатація гемокапілярів, поява продуктів розпаду ушкоджених і некротизованих клітин в просвіті мікросудин, висока електронна щільність плазми крові в мікросудинах, еритроцитарних стаз, периваскулярний набряк, набряк та фрагментація мітохондрій ендотеліоцитів, норепінефроцитів і епінефроцитів. В останніх встановлено різку дегрануляцію із подальшою активацією репродукції катехоламін-вмісних секреторних гранул. Виражену динаміку ультраструктурних порушень реєстрували з 3 по 21 добу.

Дистрофічні зміни на рівні нервових волокон надниркової залози полягали у набряку та деструкції осьового циліндра, ламелярному набряку і розшаруванні мієлінової оболонки (рис. 1). Ультраструктурні зміни нейролемоцитів включали в себе набряк цитоплазми та мітохондрій, збільшення об'єму та фрагментації цистерн ендоплазматичної сітки, регрес кількості рибосом та полісом. Ядра нейролемоцитів мали різко збільшений перинуклеарний простір, відмічено порушення ядерних пор та контуру зовнішньої ядерної мембрани. Встановлені порушення свідчать про наявність трофічної недостатності на тлі опіку. Морфометричне дослідження засвідчило збільшення товщини структурно ушкоджених мієлінових оболонок нервових волокон (табл. 1). Пік набряку та розшарування ламел мієліну зареєстровано на 7 добу опіку, що співпадало з рівнем дистрофічних змін мікросудин, епінефроцитів та норепінефроцитів. Ультраструктурні і морфометричні дослідження показали системний характер розвитку морфологічних порушень мозкової речовини надниркової залози при опіковій травмі. При цьому елімінація структурно уражених органел та клітин реалізувалася шляхом аутофагії. Як відомо, аутофагія є одним із способів позбавлення клітин ушкоджених і нефункціональних органел, а також для отримання необхідних метаболітів за умов їх дефіциту. Гіперпродукція продуктів аутолізу також є одним із проявів і причин розвитку клітинної дисфункції [7,8]. Поява значної кількості аутофагосом у фібробластах також може свідчити про активацію ендогенних механізмів репарації надниркової залози після опіку.

Проведені експериментальні та ультраструктурні дослідження показали порушення мікроциркуляції, структурної організації мікроциркуляторного русла і спричинені цим дистрофічні зміни хромафінної тканини надниркової залози. Зважаючи на це постала необхідність дослідити можливість потенційного відновлення регіонарної мікроциркуляції з метою збільшення перфузії та оксигенації надниркової залози з метою запобігання та зменшення розвитку поліорганної недостатності. Для відновлення реологічних показників крові на тлі опіку, відновлення мікроциркуляції та зменшення розвитку периваскулярного набряку застосовували органічний спирт манніт (маннітол) [9,10]. Для утилізації гіперпродукції вільних радикалів (пероксиду водню, супероксидрадикалу, пероксинітриду) і зменшення оксидативного стресу клітин хромафінної тканини застосували флавоноїд кверцетин [11].

У групі 3, 4 і 5 відмічено зменшення дистрофічних змін ендотелію гемокапілярів, епінефроцитів і норепінефроцитів. В гемокапілярах із значною плазмозовною щільністю протеїнових коагулятів відмічено еритроцитарний стаз. Інтерстиційний простір характеризувався зменшенням ступеню набряку хромафінної тканини. В цитоплазмі епінефроцитів реєстрували структурно неушкоджені мітохондрії, збільшення щільності електроннощільних секреторних гранул. Цистерни ендоплазматичної сітки мали ознаки набряку та фрагментації з формуванням вакуолей. Епінефроцити та норепінефроцити щільно контактували між собою та з фібробластами, порушення

Зміни товщини мієлінової оболонки нервових волокон мозкової речовини надниркової залози, мкм

| Група | Доба спостереження | | | | | |
|-------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1 | 3 | 7 | 14 | 21 | 30 |
| 1 | Контроль | | | | | |
| | 0,34±0,01 | | | | | |
| 2 | 0,43±0,01 * | 0,47±0,03 * | 0,73±0,05 * | 0,56±0,05 * | 0,49±0,03 * | 0,44±0,03 * |
| 3 | 0,52±0,02 *# | 0,55±0,03 *# | 0,54±0,04 *# | 0,50±0,04 * | 0,35±0,01 # | 0,35±0,01 # |
| 4 | 0,56±0,04 *# | 0,67±0,03 *# | 0,53±0,03 *# | 0,54±0,05 * | 0,53±0,05 * | 0,51±0,05 * |
| 5 | 0,38±0,01 # | 0,35±0,01 # | 0,58±0,01 *# | 0,51±0,01 * | 0,46±0,01 * | 0,41±0,01 * |

Примітка: * - достовірно до групи 1 ($p < 0,05$); # - достовірно до групи 2 ($p < 0,05$)

міжклітинних контактів не відмічено. За рівнем зазначених ультраструктурних змін найбільш виражений корегуючий вплив встановлено у групі 5, тобто при комбінованому введенні маннітолу та кверцетину.

Крім мікроциркуляторного русла та ендокриноцитів між структурними елементами інтерстицію хромафінної тканини реєстрували нервові волокна, що в більшій мірі були представлені мієліновим типом (рис. 2,3). У групах із фармакокорекцією (групи 3, 4 і 5) рівень набряку мієлінових оболонок нервових волокон був меншим порівняно до групи 2, що мало відображення у зменшенні товщини структурно порушеної мієлінової оболонки (рис. 4, 5). Відмічено статистичні розбіжності між групами порівняння, проте загальна динаміка проявів гідропічної дистрофії була значно меншою, що відобразилось у

кількісних показниках товщини мієлінової оболонки. При цьому значення досягали рівня контрольної групи лише при комбінованому введенні маннітолу з кверцетином на 30 добу спостереження.

Нервові волокна були щільно організовані в інтерстиційній стромальній тканині надниркової залози, взаємодіють з оточуючими нейролемоцитами. Мієлінові оболонки у терміни 7-30 доби без ознак різкого набряку та розшарування ламел мієлінової оболонки. Лише в окремих нервових волокнах реєстрували фокальне порушення контакту аксолеми з мієліновою оболонкою. Безмієлінові нервові волокна також характеризувалися відновленням ультраструктури цитоскелету та мітохондрій, що свідчить про цитопротекторний вплив маннітолу і кверцетину при опіковій травмі (рис. 6). Разом з тим

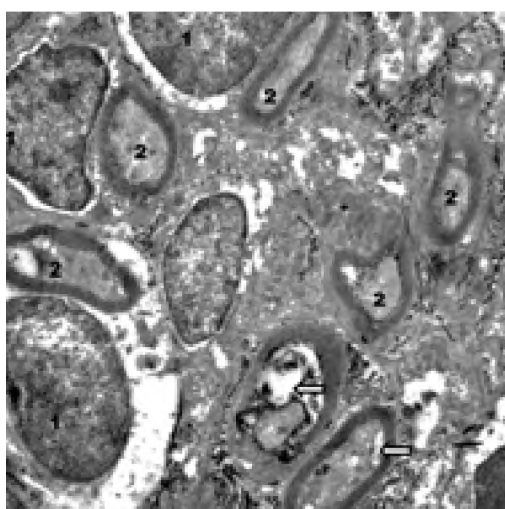


Рис. 1. Дистрофічні зміни нервових волокон мозкової речовини надниркової залози. Відшарування мієлінової оболонки від осевого циліндра, гострий набряк нейролемоцитів. Умовні позначення: 1 – ядра нейролемоцитів; 2 – мієлінові нервові волокна; ← відшарування мієлінової оболонки від осевого циліндра. Термін спостереження: 21 доба. Електронограма Ч 29400.

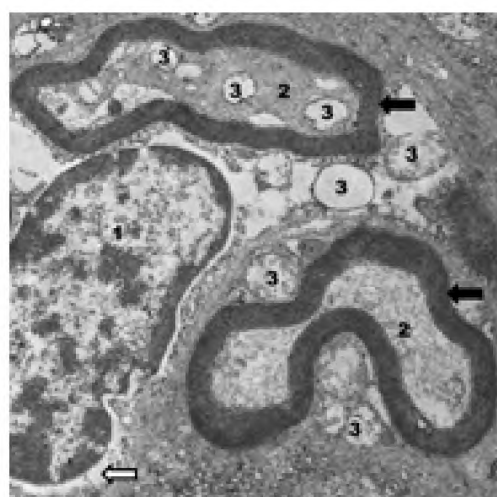


Рис. 2. Ультраструктура нервових волокон мозкової речовини надниркової залози при термічному опіку та застосуванні кверцетину. Набряк мітохондрій осевих циліндрів, структурно неушкоджена мієлінова оболонка, набряк цитоплазми нейролемоцита. Умовні позначення: 1 – ядро нейролемоцита; 2 – осевий циліндр нервового волокна; 3 – ушкоджені мітохондрії; ← набряк перинуклеарного простору; → мієлінова оболонка. Термін спостереження: 1 доба. Електронограма Ч 24200.

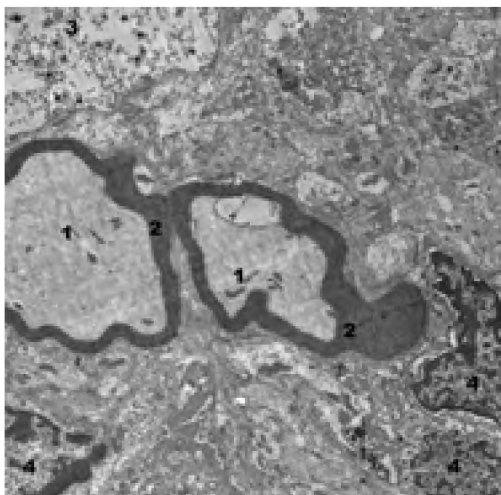


Рис. 3. Ультраструктурні зміни хромафінної тканини надниркової залози при введенні комбінації кверцетину і маннітолу на тлі термічного опіку. Набряк периваскулярного інтерстиційного простору, структурно неушкоджені мієлінові нервові волокна. Умовні позначення: 1 – осьовий циліндр мієлінового волокна; 2 – мієлінова оболонка; 3 – просвіт гемоканіляра; 4 – ядро фібробласта. Термін спостереження: 3 доба. Електронограма $\times 14300$.

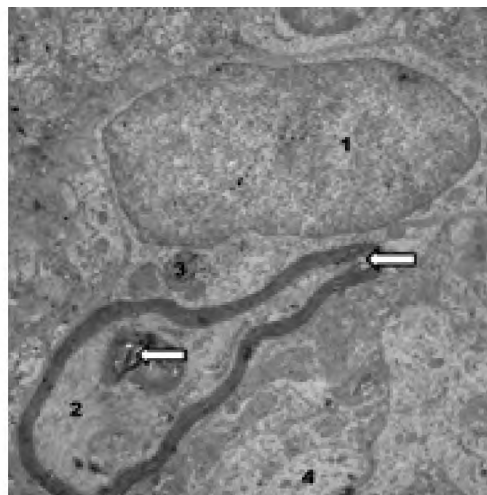


Рис. 4. Зміни ультраструктурної організації нервових волокон хромафінної тканини при термічному опіку та застосуванні кверцетину. Активований нейролемоцит, фокальний набряк та розширення мієлінової оболонки нервового волокна. Умовні позначення: 1 – ядро нейролемоцита; 2 – осьовий циліндр нервового волокна; 3 – аутофagosома; 4 – безмієлінове волокно; \rightleftarrows розширення ламел мієлінової оболонки. Термін спостереження: 7 доба. Електронограма $\times 22500$.

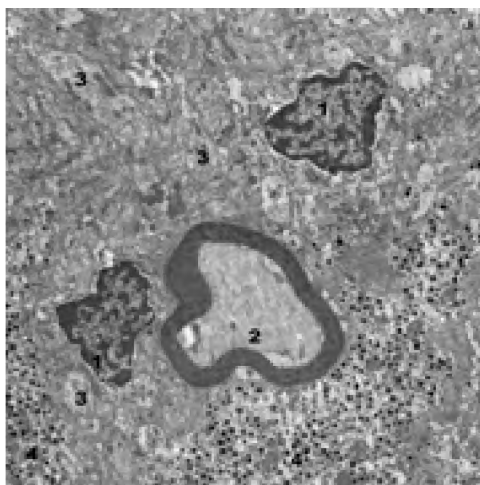


Рис. 5. Зміни нервових елементів хромафінної тканини при термічному опіку та застосуванні кверцетину. Фокальне відшарування аксолеми від мієлінової оболонки, збільшення перинуклеарного простору ядер нейролемоцитів, кількісне відновлення гранул епінефроцитів. Умовні позначення: 1 – ядро нейролемоцита; 2 – осьовий циліндр нервового волокна; 3 – безмієлінове волокно; 4 – епінефроцит. Термін спостереження: 30 доба. Електронограма $\times 16200$.

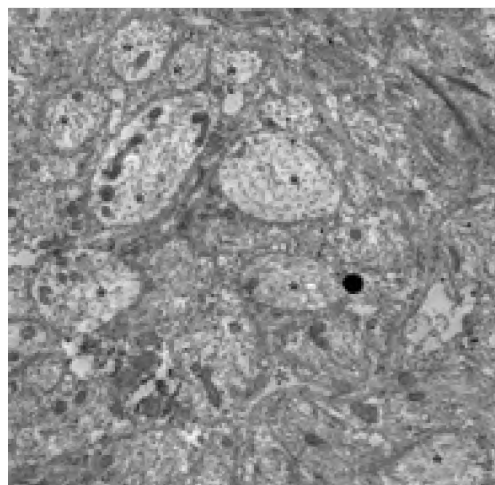


Рис. 6. Кластер безмієлінових нервових волокон хромафінної тканини при введенні комбінації кверцетину і маннітолу на тлі термічного опіку. Структурно неушкоджені нервові волокна (*). Термін спостереження: 21 доба. Електронограма $\times 31000$.

ядра нейролемоцитів мали деформований контур нуклеолеми з ознаками незначного набряку перинуклеарного простору, цілісність ядерної оболонки залишалася непорушеною, що також свідчить про ураження досліджуваних клітин.

Таким чином, узагальнюючи результати електронно-мікроскопічного та морфометричного дослідження можна стверджувати про позитивний вплив застосованих

лікарських засобів на темпи розвитку морфологічних змін мозкової речовини надниркової залози та особливості її післяопікової репарації. Проявом дії маннітолу було зменшення периваскулярного та інтерстиційного набряку, збільшення числа структурно збережених та функціонально активних гемоканілярів, зменшення рівня насиченості плазми крові продуктами клітинного аутолізу та некрозу, що в загальному плані сприяло відновлен-

ню регіонарної гемодинаміки. Кверцетин позитивно вплинув на стабілізацію мембранних структур, зменшував ультраструктурні порушення органел, тобто здійснював цитопротекторну дію. Всі вищевикладені факти дозволяють припустити, що комбінація маннітолу та кверцетину покращує мікроциркуляторні процеси та впливає на процеси перекисидатії в уражених тканинах, тим самим здійснюючи реологічну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію при термічному опіку, сприяє відновленню ендогенних адаптаційних і репаративних процесів, пригнічує прогресивний розвиток поліорганної недостатності і прискорює процеси структурного та функціонального відновлення ураженого органу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Морфологічні зміни гіпофізарно-адренолової системи щурів при термічній травмі / Ковальчук О.І., Черкасов В.Г., Дзевульська І.В., [і ін.] // УНММЖ. – 2015. – № 1(86). – С. 10-16.
2. Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни // Черкасов В. Г., Ковальчук А. И., Дзевульская И. В., [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2014. – Т. 10, № 4-1 (46). – С. 165-170.
3. A Study of Histopathological Changes of Suprarenal Glands in Cases of Ante-mortem Burn Deaths / Raihan Uddin Ahmed,

H.K. Mahanta // J. Indian Acad. Forensic. Med. – 2015. – Vol. 37(1). – P. 62-64.

4. Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn patients: a randomized clinical trial // Venet F., Textoris J., Cazalis M. [et al.] // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19(1). – P. 21.

5. Quercetin inhibits the cytotoxicity and oxidative stress in liver of rats fed aflatoxin-contaminated diet / Aziza A. El-Nekeety, Sekena H. Abdel-Azeim, Aziza M. [et al.] // Toxicology Reports. – 2014. – Vol. 1. – P. 319-329.

6. Mannitol-enhanced delivery of stem cells and their growth factors across the blood-brain barrier / Gonzales-Portillo G.S., Sanberg P.R., Franzblau M. [et al.] // Cell Transplant. – 2014. – Vol. 23(4-5). – P. 531-539.

7. Autophagy in the endocrine glands / Weckman A., Di Ieva A., Rotondo F. [et al.] // J Mol Endocrinol. – 2014. – Vol. 52(2). – P. 151-163.

8. Dehydroepiandrosterone prevents linoleic acid-induced endothelial cell senescence by increasing autophagy / Lee M.J., Kim E.H., Lee S.A. [et al.] // Metabolism. – 2015. – Vol. 64(9). – P. 1134-1145.

9. Effect of mannitol on serum tumor necrosis factor- β and interleukin-6 levels and the mechanism of its organ-protective effect in rabbits early after severe burn injury / Liang R., Rong X., Zhang T. [et al.], Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2013. – Vol. 33(4). – P. 598-602.

10. Sanford A., Gamelli RL. Lightning and thermal injuries. // Handb Clin Neurol. – 2014. – Vol. 120. – P. 981-986.

11. New Potential Pharmaceutical Applications of Hypericum Species. Marrelli M., Statti G., Conforti F., Menichini F. // Mini Rev Med Chem. – 2016. – Vol. 16(9). – P. 710-720.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ

Титаренко В.Н.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г.Киев, Украина

Регенерация при ожоговой травме является актуальной проблемой. Полиорганные нарушения при термическом поражении наружного покрова вызывают дистрофические изменения надпочечников. На ультраструктурном уровне установлены эритроцитарный стаз и дилатация гемокапилляров, проникновение дериватов некротизированных клеток в микроциркуляторное русло, паравазальной отёк, дистрофические изменения эндотелия, дегрануляция и последующая активация синтеза катехоламин-содержащих секреторных гранул нореpineфрочитов и еpineфрочитов, повреждение миелиновых оболочек симпатических нервных волокон. Введение кверцетина и маннитола уменьшало степень отёка хромафинной ткани, имело цитопротекторное влияние на нервные волокна и эндотелий гемокапилляров мозгового вещества надпочечников.

Ключевые слова: надпочечники, ожоговая травма, ультраструктура, кверцетин, маннитол.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF NERVE FIBERS IN ADRENAL MEDULLA AT BURN INJURY

V.N. Tytarenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Regeneration at burn injury is an actual problem. Multiple organ disorders in thermal cover lesions cause degenerative changes in the adrenal gland. At the ultrastructural level we were set erythrocyte aggregation and stasis, dilatation of hemocapillaries, penetration of derivatives necrotic cells in microvessels, paravasal swelling, degenerative changes of endothelium, degranulation and subsequent activation of the synthesis of catecholamine-containing secretory granules in norepinephrocyte and epinephrocyte, disruption of sympathetic myelinated nerve fibers. Mannitol and quercetin application reduced the degree of swelling in chromaffin tissue; promote protective effects on nerve fibers and endothelium of hemocapillaries in adrenal medulla.

Keywords: adrenal gland, burn injury, ultrastructure, quercetin, mannitol

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.01/099:159.942.5:159.972

ПСИХІЧНИЙ СТАН ЛЮДИНИ ПІСЛЯ РАПТОВОЇ СМЕРТІ РОДИЧА ТА ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ЛІКАРЯ-ПСИХОЛОГА ДАНІЙ ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ

Ассонов Д.О.

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

У статті проаналізовані дані наукової літератури останніх років, що стосуються психічного стану людини після раптової смерті родича. Була висунута гіпотеза, що психічний стан знаходиться під впливом різних факторів, кожен з яких зумовлює притаманні тільки йому особливості стану. Такими факторами є причини та умови смерті, соціоекономічне становище сім'ї, статус та роль померлого в сім'ї, його вік тощо. Інформація, наявна в науковій літературі, хоча й підтверджує висунуту гіпотезу, адже є достатньо досліджень, результати яких свідчать про те, що психічний стан відрізняється в усіх випадках раптової смерті та сильно залежить від впливу різних факторів, однак є достатньою мірою несистематичною та неповною. Також, можливо, через недостатню кількість теоретичних знань, мало розроблені методи роботи лікаря-психолога з пацієнтами, що раптово втратили родича. Тому в даній статті наявна спроба систематизувати інформацію про вплив факторів на психічний стан, класифікувати їх та на основі цього розробити рекомендації щодо надання лікарем-психологом допомоги даній групі пацієнтів. Зокрема, був розглянутий типовий психічний стан людини після раптової смерті родича – горе, та найбільш поширені психопатологічні реакції, які є проявами порушеної адаптації до смерті – посттравматичний стресовий розлад, тяжкий депресивний епізод, пролонгована реакція горя. Далі в роботі були розглянуті особливості психічного стану та психопатологічних реакцій, що з'являються під впливом того чи іншого фактора. В результаті після аналізу літератури були розроблені рекомендації щодо роботи у різних випадках раптової смерті: з вдовцями та вдовами раптово померлих, з дітьми, які раптово втратили батьків, з людьми, чий родич помер внаслідок суїциду, вбивства, воєнних дій, нещасних випадків, запропоновано найбільш ефективні тактики терапії, що враховують особливості впливу різних факторів на психічний стан.

Ключові слова: раптова смерть, психічний стан, горе, ПРГ, ПТСР, фактори впливу, медична психологія

Вступ. Під поняттям «раптова смерть» тут і далі ми розумітимемо таку смерть, яка, вже виходячи з її назви, є несподіваною та неочікуваною для родичів померлого; такою, яку складно було передбачити та якій передували швидкоплинний та гострий перебіг основного захворювання. Смерть внаслідок інфаркту міокарда без попередньо діагностованої хронічної серцево-судинної патології з вираженим клінічним перебігом; смерть внаслідок повітряної, жирової, тромбемболії тощо (яким, знову-таки, не передувала тривалий час клінічно виражена хвороба, наприклад, атеросклероз в термінальній стадії), смерть від гострої крововтрати, поранення, несумісного з життям, є типовими прикладами раптової смерті.

Поняттям, протилежним до раптової смерті, є «очікувана (прогнозована) смерть». В науковій літературі, зокрема закордонній, наявно достатньо досліджень, які описують психічний стан родичів та його динаміку після повідомлення їм про невиліковну хворобу, під час процесу помирання та після очікуваної смерті близької людини. [4, 5, 12]. Достатньо описані й методи психологічної допомоги такій групі людей. В той же час раптова смерть та її

вплив на психічний стан сім'ї померлого розглянуті недостатньо. Carr et al. відмічають, що наявні дослідження, які доводять те, що родині (зокрема, вдовцям та вдовам) набагато складніше впоратись із раптовою смертю та тяжче пристосуватись до неї. Разом із тим автори вказують, що наявні (правда, меншою кількістю) дослідження, які описують протилежне – що очікувана смерть супроводжується гіршою психологічною адаптацією, а також дослідження, що не знайшли взаємозв'язку між тяжкістю психічного стану родини померлого та характером смерті [13]. Carr et al. пояснюють це тим, що недостатньо уваги приділено особливостям впливу раптової смерті на психічний стан залежно від різних факторів (наприклад, віку родичів та померлого, хто помер – чоловік/дружина, один з батьків, дитина тощо, причини смерті).

Таким чином, існує недостатня кількість теоретичних знань про психічний стан та його динаміку у родичів раптово померлого. Відповідно, й практична складова – робота лікаря-психолога в Україні з даною категорією людей – вимагає перегляду й вдосконалення методологічної складової згідно сучасних доробок в досліджуваному

полі, зокрема урахування факторів, які впливають на динаміку та особливості психічного стану, а також корекція роботи відповідно до особливостей їх впливу.

Мета. Розробити рекомендації щодо допомоги лікаря-психолога сім'ї померлого з урахуванням всіх особливостей психічного стану людини після раптової смерті родича залежно від різних факторів, проаналізувавши наукову літературу, яка містить інформацію по даній темі.

Гіпотеза. Психічний стан людини після раптової смерті родича відрізняється в усіх її випадках, бо знаходиться під впливом численних факторів, кожен з яких зумовлює притаманні тільки йому особливості стану.

Завдання. Задля досягнення мети та перевірки гіпотези необхідним є розв'язання наступних завдань:

1. Проаналізувати наукову літературу, в якій описані актуальні дослідження раптової смерті та її впливу на психічний стан родичів.

2. Систематизувати інформацію, наведену в літературних джерелах, порівняти психічний стан під впливом різних факторів, у різних обставинах раптової смерті, виділити спільні риси психічного стану після раптової смерті в цілому та його особливості під впливом кожного окремого фактора.

3. Розробити уточнення та рекомендації щодо роботи лікаря-психолога з родичами раптово померлої людини, урахувавши всю знайдену та проаналізовану інформацію.

4. Визначити проблемні питання, які не були висвітлені в роботі, однак потенційно можуть доповнити отримані результати.

Матеріали та методи. Було проаналізовано українську та зарубіжну наукову літературу останніх 5 років, присвячену психічним станам та психічним розладам, які виникають після раптової смерті родича. Публікації попередніх років бралися до уваги за умови відсутності нових досліджень у даній сфері або їх автори є визнаними експертами з даного питання і висновки не втратили актуальності. При пошуку використовувались науковометричні та бібліографічні бази даних Google Scholar, PubMed, SpringerLink, APA PsychNET, Wiley Online Library.

Результати. В дослідженнях, що стосуються питання психічного стану людини після смерті родича, розглядаються такі поняття як «горе (grief)», «втрата (bereavement, loss)» [8], «стійкість (resilience)» [8]. Горе є найголовнішим та найбільш розповсюдженим психічним станом після втрати близької людини. Причому терміни «горе» та «втрата» раніше використовувались і певною мірою продовжують використовуватись досить суперечливо, непослідовно, часто як синоніми. Але в останні роки загальноприйнятим є розрізняти ці поняття [28]. Nadine Melhem et al. визначають горе (grief) як суб'єктивне переживання втрати, а власне втрату (bereavement) як певне становище, об'єктивний статус відносно померлої людини (мовою оригіналу «bereavement refers to status with respect to loss, regardless of subjective experience»). Таким чином, так як «bereavement» і «loss» англійською означають майже те саме, задля уникнення повторення терміну «втрата», поняття «loss» було перекладено як «померла

людина» [34]. Отже, автори дають різне тлумачення горю та втраті, не вважаючи ці терміни однозначними, а, скоріше, вважаючи суб'єктивним та об'єктивним станом відповідно. Щоб уникнути термінологічної суперечливості, тут і далі в даній роботі ми також будемо розрізняти ці два поняття.

Горе є цілком нормальною та очікуваною емоційною відповіддю людини на втрату. Зазвичай воно триває від 2 до 6 місяців і не потребує лікування [22]. Стийкість – патерн, що виникає в результаті впливу потенційно травматичної події та характеризується збереженням здорового психологічного та фізіологічного функціонування – грає важливу роль в перебігу горя, адже стійкі люди демонструють більшу здатність швидкого повернення до нормального функціонування, продовжуючи рухатись вперед, не зважаючи на незгоди [9, 15]. У випадках, коли людина є недостатньо стійкою до втрати родича (як очікуваної, так і раптової) порушується адаптація до смерті, що проявляється психопатологічними реакціями, серед яких найчастіше діагностуються тяжкий депресивний епізод та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [9].

Тяжкий депресивний епізод характеризується погіршенням настрою, зниженням енергії і зменшенням активності. Знижений настрій, мало мінливий кожного дня, не залежить від обставин і може супроводжуватися так званими соматичними симптомами, такими, як втрата інтересу до оточення і втрата відчуттів, що приносять задоволення, пробудження раніше на кілька годин раніше звичайного часу, посилення депресії вранці, виражена психомоторна загальмованість, тривожність, втрата апетиту, схуднення і зниження лібідо. При значному депресивному розладі всі ці симптоми дуже яскраво виражені [2].

Посттравматичний стресовий розлад – важкий психічний стан, що виникає в результаті одиначної або повторюваних психотравмуючих ситуацій, як, наприклад, участь у військових діях, важкої фізичної травми, сексуального насилля, або загрози смерті [20]. ПТСР також може виникнути через певний проміжок часу після втрати родича. Характерні симптоми включають повторне переживання події у вигляді нічних кошмарів, постійних тривожних думок стосовно події, намагання уникати розмов або нагадувань про травматичну подію, почуття відчуження від інших людей, розладів сну, підвищеної дратівливості та підозрливості [6].

Цікавим є також те, що численними дослідниками був запропонований ще один пов'язаний з горем та втратою розлад для внесення в найновіші редакції Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) та Міжнародного Класифікатору Хвороб (МКХ) – це пролонгована реакція горя (Prolonged grief disorder, в літературі також зустрічається варіант Complicated grief – ускладнена реакція горя, або травматичне горе – traumatic grief) [7, 9, 16, 25, 26, 37, 39]. У останній, п'ятій, редакції DSM, пролонгована реакція горя наявна під назвою Persistent Complex Bereavement Disorder у розділі «Стани, що потребують подальшого дослідження» [20]. Робоча група МКХ також пропонує додати діагноз «Пролонгована реакція горя» в МКХ-11 [31].

Пролонгована реакція горя (ПРГ) – неефективний паєтер, що визначається як нездатність прийняти реальність смерті близької людини [17]. Характеризується наявністю у особи стійкого заперечення втрати, зниженої самооцінки, складності адаптації до життя без померлого та нездатності формувати нові стосунки або зв'язки з іншими після 6 місяців з моменту втрати. Було показано, що ПРГ відрізняється як від нормального горя, так і від ПТСР та депресії [17, 24]. На відміну від нормального перебігу горя, ПРГ зумовлює наростання складнощів, пов'язаних з втратою, а не навпаки, їх зменшення з перебігом часу. Головна різниця між ПТСР та ПРГ полягає в емоціях, що домінують в кожному випадку [24]. У пацієнтів з ПТСР домінують почуття страху або жаху, злості, провини або сорому, поєднані з тривожною гіперзбудливістю. При ПРГ психічний стан здебільшого характеризується наявністю туги, почуттям беззмістовності всього, що відбувається. А. Jordan et al. вказують, що при ПТСР нав'язливі думки фіксовані на події смерті як такої та змушують пацієнтів уникати будь-яких нагадувань про смерть рідного, а при ПРГ особа може мати думки стосовно різних аспектів стосунків з померлим, включаючи й позитивні [24]. Від депресії ПРГ відрізняється відсутністю глобального почуття провини або власної нікчемності, хоча можливе самозвинувачення щодо смерті родича. Симптоми у пацієнтів з ПРГ стосуються виключно смерті, а не генералізовані, як при депресії.

Однак, при розробці методів психотерапії та психокорекції даних станів та розладів, пов'язаних з втратою, не враховується два аспекти. По-перше, не уточнюється, яка саме смерть передувала такому психічному стану – раптова чи очікувана, а, по-друге, майже усюди в літературних джерелах не розглянуті фактори та умови, які можуть впливати на психічний стан, зумовлюючи в кожному конкретному випадку принципово різне лікування. Таким чином, психічний стан розглядається певною мірою абстрактно, наче він має однакові особливості і закономірності в усіх випадках і немає ніякої різниці, чи помер родич, наприклад, внаслідок суїциду, або ж якщо смерть настала внаслідок раптової, проте природної смерті. Таке абстрагування та спрощення призводить до того, що дані фактори та різниця в стані, зумовлена цими факторами, залишаються поза увагою лікаря-психолога при роботі з пацієнтами, що раптово втратили близьку людину.

Про те, що на психічний стан людини після смерті родича можуть впливати численні фактори, такі як обставини смерті, вік померлого, демографічні та соціоекономічні особливості, вказують Carr et al. [13]. Kersting et al. додають, що певними факторами впливу можуть виступати також стосунки з померлим, доступ до соціальної підтримки, стан психічного здоров'я [26]. Але відсутність достатньої кількості досліджень даного питання унеможливує аналіз всіх факторів та розробку рекомендацій щодо роботи-лікаря психолога в усіх випадках раптової смерті. Однак, найважливішими на найбільш широко розглянутими в світовій літературі факторами є: 1.) сімейний статус померлого; 2.) причина смерті родича, 3.) умови (в першу чергу, демографічні та соціоекономічні) смерті.

Під сімейним статусом розуміється, ким приходився померлий родичу. Залежно від того, кого було втрачено, психічний стан людини може мати певні особливості. Найбільш повно в науковій літературі описано стан при раптовій втраті чоловіка/дружини, одного або обох батьків.

Зокрема, при раптовій втраті чоловіка/дружини у пізньому періоді життя, люди, що переживають втрату, мають підвищений рівень нав'язливих думок. Такі думки присутні протягом 6 місяців після раптової смерті, потім поступово зникають до 18 місяця. Окрім цього, інші далекосяжні негативні наслідки відсутні. Також було встановлено, що при раптовій смерті жінки мають трохи вищий рівень туги за померлим, ніж при очікуваній смерті, а в чоловіків, навпаки, туга проявляється менше [13]. Прояви пов'язаних з втратою депресії, горя, розпачу, тривоги посилюються у місяці, в яких був День Народження померлого чоловіка/дружини, а також у дні Різдва та Нового Року. Однак це триває лише впродовж перших 12 місяців після втрати [14]. Хоча наразі немає емпіричних даних, які б вказували, чи є при раптовій смерті якісь особливості у стані вдовців та вдів під час вказаних дат, можна припустити, що нав'язливі думки будуть з'являтися особливо сильно. Таким чином, лікарю-психологу при роботі з даною категорією пацієнтів слід приділяти більше уваги корекції нав'язливих думок та, по можливості, проводити сеанси напередодні дат, які були важливими у сімейному житті пацієнта, під час яких сконцентруватись на психологічній підготовці пацієнта та наданню рекомендацій щодо того, як в такі дні боротись з тривожністю, розпачем та нав'язливими думками.

Переходячи до розгляду психічного стану дитини після раптової смерті одного або обох батьків, слід зауважити, що він почав досліджуватись тільки в останні роки, тому інформації про перебіг дитячого горя наявно небагато [34]. Однак наразі вже відомо, що у всіх випадках раптової втрати батьків у дітей спостерігається підвищений ризик виникнення ПТСР та депресії. Причому тип смерті не є значущим фактором для виникнення ПТСР, більше значення має наявність в минулому сім'ї випадків даного розладу та чи споглядала дитина смерть батьків [33]. ПРГ виникає приблизно у 10% дітей після раптової втрати та може тривати до 3 років після батьківської смерті [34]. Також встановлено, що раптова втрата матері для дитини є більш травматичною, ніж втрата батька [10].

Особливу увагу слід приділяти в роботі дітям та підліткам, чий батьки померли внаслідок суїциду, так як симптоми депресії в них можуть проявляються довше [10]. Діагностика стану та робота з такими дітьми, відповідно, має бути тривалішою. Також дана група дітей та підлітків більш схильна до зловживання алкоголем або використання наркотиків [10]. Тому задля корекції неадекватних емоцій і реакцій, підвищення стійкості та зменшення ризику появи суїцидальної поведінки у дітей та підлітків можливе виконання психокорекційних програм, що складаються з психотерапії та фармакотерапії, адже наявні докази високої ефективності саме комбінованих заходів [1, 3].

Важливу роль для психічного благополуччя дитини грає нормалізація психічного стану опікуна. Так, Melhem et al. встановили, що симптоми депресії, тривожності, ПТСР, ПРГ у дітей взаємокорелюють із симптомами даних розладів у опікунів, які доглядають за дітьми після смерті одного чи обох батьків [33]. Таким чином, лікар-психолог по можливості має продіагностувати стан не тільки дитини, а й опікуна, і, при необхідності, працювати з ним також задля зменшення впливу негативних факторів на психіку дитини та прискорення адаптації до смерті батьків. Індивідуальна психотерапія замінюється при цьому на сімейну.

Причина раптової смерті родича як ще один з найважливіших факторів, що впливають на перебіг горя та появу психічних розладів у людини після втрати, має особливе значення, адже залежно від того, як помер родич, лікар-психолог може спостерігати у пацієнта кардинально різні психічні стани. Найбільш розповсюдженими причинами раптової смерті є природні, які представлені різноманітними хворобами із швидкоплинним та гострим перебігом, і неприродні, які можуть бути представлені передозуванням ліками або наркотиками, суїцидом, вбивством та нещасними випадками.

Щодо природних причин, то, хоча дана група є чи не найбільш різноманітною, про їх вплив на психічний стан родичів померлого наявно надзвичайно мало інформації. Наявне джерело, в якому згадується раптова смерть як фактор впливу – це робота Kersting et al. де вказується, що раптова та неочікувана втрата родича внаслідок природної смерті асоціюється з меншим ризиком розвитку ПРГ, ніж втрата внаслідок раку, суїциду або жорстокої смерті [26]. Однак через малу вибірку (27 осіб) і ця, невелика за об'ємом інформація, потребує додаткових перевірок. Такий стан речей може бути пов'язаний з тим, що смерті від хвороб зараз не розподіляють за принципом раптової/очікуваної. Наявна лише дуже невелика кількість досліджень, які б акцентували увагу саме на раптовості смерті в перебігу захворювання [19, 21, 23, 30, 35, 36]. В свою чергу, це призводить до відсутності на даний момент чіткого списку хвороб, які відносяться до категорії раптової природної смерті і, відповідно, неможливості зараз дослідження впливу раптової природної смерті на психічний стан родичів померлого. Детальне теоретичне опрацювання даної категорії дозволить в подальшому створити і рекомендації для роботи лікаря-психолога, які в даній статті через перелічені вище обставини будуть відсутні.

Що стосується неприродних причин, то суїцид, вбивство і нещасний випадок можна об'єднати у групу під назвою «жорстока смерть». Ризик розвитку ПТСР, ПРГ або тяжкого депресивного епізоду у людини після втрати родича внаслідок жорстокої смерті вищий, ніж після природної смерті родича, а розлади, що виникають, є складнішими [13, 27]. Причиною цього є ряд стресорів. В одних випадках під час очікування моменту, коли смерть родича може бути остаточно підтверджена, думки та уява людини можуть підвищувати тривожність. Тіло померлого може бути сильно понівеченим, що унеможливає його адекватне сприймання, а в деяких випадках навіть не

може бути відновлено, що залишає сім'ю без справжньої церемонії поховання. Також у жорстокій смерті більш складно знайти сенс [27]. Витрачається більше часу на розмови про втрату.

Окрім спільного для групи жорстоких смертей впливу, наявна також різниця у психічному стані людини залежно від того, що саме з даної групи є причиною смерті. Відповідно, тактика роботи лікаря-психолога, хоча і буде базуватись на загальних для всієї групи жорстоких смертей закономірностях, все ж має враховувати особливості стану залежно від кожної з причин групи. Наприклад, при втраті родича внаслідок вбивства прояви ПРГ та ПТСР у людини є сильнішими, ніж якщо причиною смерті був би нещасний випадок або суїцид. Через це робота лікаря-психолога з пацієнтами даної групи не буває швидкою. Потрібно уникати в розмовах з пацієнтом обіцянок швидкого відновлення після втрати, адже постановка цілей, які неможливо досягнути, може лише деморалізувати та знизити самооцінку пацієнта [38]. Першочергово потрібно допомогти пацієнтові заспокоїтись, відновити власну стійкість та повернути почуття «Я». Далі є сенс переходити до групової терапії, у якій пацієнт долучається до спілкування з іншими людьми, що мають подібні проблеми з відновлення. У групі лікар-психолог має акцентувати увагу на неблагополучному впливі вбивства та на розвитку стійкості до нього [38]. Однак потрібно пам'ятати, що, по-перше, дана терапія буде тривалою (від 6 до 9 місяців в середньому), а, по-друге, не завжди може призводити до повного відновлення пацієнта, адже вбивство є одним з факторів, що завдають надзвичайно сильної шкоди психіці [38].

У випадках, якщо причиною втрати є самогубство родича, у психічному стані людини більш виразними є заперечення смерті, почуття сорому, провини, можлива схильність до приховування причини смерті [27]. Також підвищується ризик самовбивства інших членів сім'ї [18]. Можливий шлях зменшення даного ризику є наступним: De Groot et al. вказують, що сімейна когнітивно-біхевіоральна терапія (СКБТ) (Family-Based Cognitive-Behavior Grief Therapy) є особливо ефективною в роботі з пацієнтами, чий родич помер внаслідок самогубства, і які також мають суїцидальні ідеї [18]. СКБТ в даному випадку полягає у роботі з сім'єю в цілому (а не з окремими членами) у неї вдома протягом від 3 до 6 місяців після втрати. Після ознайомлення пацієнтів з інформацією про горе, суїцидальну поведінку, типові для цього думки, почуття, патерни поведінки, фізичні реакції, що супроводжують горе по втраті, лікар-психолог в роботі має вирішити з сім'єю наступні задачі: 1. запропонувати нову точку зору на реакції, що супроводжують горе після суїциду (offering a frame of reference for grief reactions following suicide); 2. залучити пацієнтів до емоційної обробки; (engaging emotional processing); 3. Збільшити ефективність сімейної комунікації (enhancing effective family communication); 4. покращити навички вирішення проблем (improving problem solving skills); 5. Консолідувати ресурси підтримки (consolidating resources of support) [18].

Останній фактор, який буде розглянутий – це умови смерті родича. До однієї з найважливіших умов відно-

ситься можливість доступу до соціальної підтримки. Відсутність або нестача її посилюють горе. А більша соціальна підтримка протягом першого півріччя після втрати зменшує прояви ПРГ в наступні 6 місяців [11]. Таким чином, стимуляція пацієнта до контактів з сім'єю, друзями, знайомими, а з часом – і до утворення нових контактів, є необхідним додатком до загальних терапевтичних засобів лікаря-психолога, адже значно прискорює процес адаптації до смерті, повернення до повноцінного життя. Однак існують випадки, коли пацієнт самотній, відсутні будь-які дружні або товариські зв'язки, а з сім'ї живим залишився тільки пацієнт. Такі умови сприяють погіршенню стану, посилюють дезадаптацію. Якщо казати про державний рівень вирішення даного питання, то цікавою є ідея створення спеціалізованих сайтів для соціальної підтримки, таких як *Besupp*, де люди, що пережили горе та адаптувалися до смерті родича, допомагали б тим, чия втрата відбулася нещодавно [32].

Цікавим видається також дослідження демографічних та соціоекономічних умов – впливу класового становища, населення території проживання пацієнта. Корисною була б інформація про те, які особливості перенесення горя у біженців з Криму та зони АТО. Однак на даний момент інформації про вплив даних умов наявно небагато.

Враховуючи ситуацію на Сході України, надзвичайно актуальним також є знання про особливості психічного стану людини після втрати родича в воєнних умовах. Однак досліджень, присвячених горю та втраті під час війни, в українській науковій літературі досі наявно надзвичайно мало. Більшим є досвід закордонних дослідників. Так, *Kristensen et al.* вказують, що при втраті синів під час військової служби 44% батьків страждають від депресії протягом двох років після втрати. Також встановлено, що матір має більш інтенсивні реакції горя, ніж батько [29]. Втрата бойових товаришів та друзів під час війни пов'язана з підвищеним ризиком виникнення ПРГ, депресії, злості, почуття провини [27]. Можна припустити, що втрата родичів викликає більш сильне самозвинувачення та злість, однак дане припущення потребує підтвердження. Отже, лікар-психолог при роботі з родичами померлого під час військової служби має враховувати тривалість й інтенсивність туги, та, окрім роботи з горем, також спрямовувати свої сили на зменшення в пацієнта почуття власної провини й пошуку інших винуватців втрати серед друзів, товаришів по службі померлого.

Висновки. Таким чином, інформація, отримана з проаналізованої наукової літератури, підтверджує нашу гіпотезу – психічний стан людини після раптової смерті родича відрізняється в усіх її випадках, бо знаходиться під впливом численних факторів, кожен з яких зумовлює притаманні тільки йому особливості стану.

Так як інформація про фактори та їх вплив на психічний стан, наведена в джерелах, є досить несистематичною, була спроба розробити класифікацію факторів, яка максимально повно враховувала би все їх різноманіття та полегшила би в подальшому дослідження їхнього впливу. На даний момент вона включає в себе наступні фактори, що впливають на психічний стан людини після раптової смерті родича:

1) сімейний статус померлого (ким приходився померлий родич людині – чоловіком/дружиною, дитиною, одним з батьків);

2) причина смерті родича (що включає в себе підгрупи природних та неприродних причин);

3) умови смерті (демографічні, соціальні, економічні).

На основі даної класифікації були розроблені уточнення та рекомендації щодо роботи лікаря-психолога з родичами раптово померлого, описані підходи до лікування, які б враховували особливості психічного стану залежно від впливу різних факторів.

Однак, не зважаючи на спробу комплексно та глобально дослідити вплив раптової смерті, все ще залишаються певні проблемні питання. Наприклад, деякі фактори в даній роботі були розглянуті недостатньо, а вплив інших зовсім не був описаний. Зокрема, в статті не було описано особливостей психічного стану людини після втрати дитини, а також були недостатньо розглянуті природні причини як фактори впливу через невелику кількість інформації в проаналізованій літературі. Це можна пояснити тим, що на даний момент вплив раптової смерті на психічний стан та його відмінності в різних випадках досліджені дуже мало. Таким чином, подальші дослідження теми дозволять отримати нову інформацію про вплив на психічний стан різноманітних факторів, доповнити надану в статті їх класифікацію (яка не претендує зараз на звання повної) та розширити список рекомендацій щодо роботи-лікаря психолога з людьми, чий родич раптово помер.

Конфлікт інтересів. Автор стверджує, що відсутній будь-який конфлікт інтересів, який може сприйматися як такий, що може нашкодити неупередженості статті.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кожина А.М. Психогенные депрессии и суицидальное поведение у лиц молодого возраста [Текст] / А.М. Кожина, В.И. Коростий, Е.А. Зеленская, С. Хмаин // *Медицина психология*. – 2013. – №4 – С. 42-45.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем [Текст] // *Каталогизация публикаций*. – Библиотечная служба ВОЗ. – 10-й пересмотр. – 1992. – F32.2.
3. Погорелко О.В. Комплексна багаторівнева програма корекції та психопрофілактики аутоагресивної поведінки у підлітків із розладами емоцій і поведінки [Текст] // *Медицина психология*. – 2014. – № 2. – С. 63-68.
4. Benkel I. Loved ones within palliative care – understanding, strategies and need for support [Text] / I. Benkel // *Intellecta Infolog AB*. – Gothenburg. – 2011. – ISBN 978-91-628-8258-7.
5. Benkel I. Using coping strategies is not denial: helping loved ones adjust to living with a patient with a palliative diagnosis [Text] / I. Benkel, H. Wijk, and U. Molander // *Journal of Palliative Medicine*. – 2010. – № 13(9). – p. 1119-1123.
6. Bisson J. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) [Text] / J. Bisson, M. Andrew // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. – Issue 3.
7. Boelen, P.A. Prolonged Grief Disorder, depression, and posttraumatic stress disorder are distinguishable syndromes [Text] /

- P.A. Boelen, R. van de Schoot, M. van den Hout. et al. // *J. Affect. Disord.* – 2010. – p. 374-378.
8. Bonanno G.A. *Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events?* [Text] / G. A. Bonanno // *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy.* – 2008. – Vol. 5, No. 1. – p. 101–113.
9. Bonanno G.A. *Resilience to loss and potential trauma* [Text] / G.A. Bonanno, M. Westphal, A.D. Mancini // *Annual Review of Clinical Psychology.* – 2011. – № 7. – p. 1.1–1.25.
10. Brent D. *The Incidence and Course of Depression in Bereaved Youth 21 Months After the Loss of a Parent to Suicide, Accident, or Sudden Natural Death* [Text] / D. Brent, N. Melhem, M. Bertille Donohoe, M. Walker // *Am J Psychiatry.* – 2009. – № 166(7). – p. 786–794.
11. Burke L.A. *Prospective Risk Factors for Complicated Grief: A Review of the Empirical Literature* [Text] / L.A. Burke, R.A. Neimeyer // *Complicated Grief: Scientific Foundations for Health Care Professionals* / – N.Y., Routledge. – 2013. – p. 145-161.
12. Carr D. *Death and Dying in the Contemporary United States: What are the Psychological Implications of Anticipated Death?* [Text] / D. Carr // *Social and Personality Psychology Compass.* – 2012. – № 6/2. – p. 184–195.
13. Carr D. *Psychological Adjustment to Sudden and Anticipated Spousal Loss Among Older Widowed Persons* [Text] / D. Carr et al. // *The Journals of Gerontology: Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* – 2001. – Vol 56B (4). – p. 237-248.
14. Carr, D. *Do special occasions trigger psychological distress among older bereaved spouses? An empirical assessment of clinical wisdom* [Text] / D. Carr, J. Sonnega, R.M. Nesse & J.S. House // *Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* – 2014. – №69 (1). – p. 113–122.
15. Clements J.A. *The Relationship between Resilience and Grief Symptomatology* [Text]: A Thesis submitted for the degree of master of science, BS. / J.A. Clements // *Georgia College and State University.* – 2014-12.
16. Cohen J.A. *Supporting children with traumatic grief: What educators need to know* / J.A. Cohen, A.P. Mannarino // *School Psychology International.* – 2011. – № 32(2). – p. 117–131.
17. Craig L. *Prolonged Grief Disorder* [Text] / L. Craig // *Oncology Nursing Forum.* – 2010. – Vol. 37. – No. 4. – p. 401-407.
18. De Groot M. *The Effectiveness of FamilyBased CognitiveBehavior Grief Therapy to Prevent Complicated Grief in Relatives of Suicide Victims: The Mediating Role of Suicide Ideation* [Text] / M. De Groot, J. Neeleman, K. van der Meer, H. Burger // *Suicide and Life-Threatening Behavior.* – 2010. – № 40(5). – p. 425-437.
19. Devinsky O. *Sudden, Unexpected Death in Epilepsy* [Text] / O. Devinsky // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – №365. – p. 1801-1811.
20. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth (DSM-V)* [Text] / American Psychiatric Association // Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – ISBN 978-0-89042-555-8.
21. Dyregrov A. *Long-term impact of sudden infant death: a 12-to 15-year follow-up* [Text] / A. Dyregrov, K. Dyregrov // *Death Studies.* – 1999. – №23. – C. 635–661.
22. Friedman R.A. *Grief, Depression, and the DSM-5* [Text] / R.A. Friedman // *New England Journal of Medicine.* – 2012. – №366. – p. 1855-1857.
23. Green D. *Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients: An In-Depth Review* [Text] / D. Green, P.R. Roberts, D.I. New, P.A. Kalra // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2011. – № 57(6). – p. 921-929.
24. Jordan A.H. *Prolonged Grief Disorder: Diagnostic, Assessment, and Treatment Considerations* [Text] / A.H. Jordan, B. T. Litz // *Professional Psychology: Research and Practice.* – 2014. – Vol. 45. – № 3. – p. 180–187.
25. Kaplow J.B. *DSM-V Diagnostic Criteria for Bereavement-Related Disorders in Children and Adolescents: Developmental Considerations* [Text] / J.B. Kaplow, C.M. Layne, R.S. Pynoos, J.A. Cohen, and A. Lieberman // *Psychiatry.* – 2012. – № 75(3). – p. 243-265.
26. Kersting A. *Prevalence of complicated grief in a representative population-based sample* [Text] / A. Kersting, E. Bröhler, H. Glaesmer, B. Wagner // *Journal of Affective Disorders* – 2001. – № 131. – p. 339–343.
27. Kristensen P. *Bereavement and mental health after sudden and violent losses: a review* [Text] / P. Kristensen, L. Weisjæth, T. Heir // *Psychiatry interpersonal & biological processes.* – 2012. – №75 (1). – p. 76-96.
28. Kristensen P. *Disaster-related bereavement: A study of long-term mental health effects and interventions* [Text]: Thesis submitted for the Degree of Dr. philos. / Pel Kristensen // *Faculty of Medicine, University of Oslo.* – 2012. – 164 p.
29. Kristensen P. *Parental Mental Health After the Accidental Death of a Son During Military Service: 23-Year Follow-Up Study* [Text] / P. Kristensen, T. Heir, P. Herlofson, Ill. Langsrud, L. Weisjæth // *Journal of Nervous & Mental Disease.* – 2012. – Vol. 200. – Issue 1. – p. 63–68.
30. Lamberts R.J. *Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnal seizures may be at highest risk* / R.J. Lamberts, R.D. Thijs, A. Laffan et al. // *Epilepsia.* – 2012. – №53 (2). – p. 253–257.
31. Maercker A. *Proposals for mental disorders specifically associated with stress in the International Classification of Diseases-11* [Text] / A. Maercker, C.R. Brewin, R.A. Bryant et al. // *The Lancet.* – 2013. – № 381. – p. 1683–1685.
32. Massimi M. *Exploring remembrance and social support behavior in an online bereavement support group* [Text] / M. Massimi // *CSCW '13 Proceedings of the 2013 conference on Computer supported cooperative work.* – 2013. – p. 1169-1180.
33. Melhem N.M. *Antecedents and Sequelae of Sudden Parental Death in Offspring and Surviving Caregivers* [Text] / N.M. Melhem, M. Walker, G. Moritz, D.A. Brent // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine.* – 2008. – №162 (5). – p. 403–410.
34. Melhem N.M. *The Course of Grief in Children and Adolescents Bereaved by Sudden Parental Death* [Text] / N.M. Melhem, G. Porta, W. Shamseddeen al. // *Archives of General Psychiatry.* – 2011. – №68 (9). – p. 911–919.
35. Naranjo M. *Sudden Death of a Young Adult Associated with Bacillus cereus Food Poisoning* [Text] / M. Naranjo, S. Denayer, N. Boteldoorn et al. // *Journal of clinical microbiology.* – 2011. – Vol. 49, No. 12. – p. 4379–4381.
36. Nei M. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* [Text] / M. Nei, R. Hays // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* – 2010. – №10. – p. 319–326.
37. Newson R.S. *The prevalence and characteristics of complicated grief in older adults* [Text] / R.S. Newson, P.A. Boelen, K. Hek et al. // *Journal of Affective Disorders.* – 2011. – №132. – p. 231–238.
38. Rynearson T. *Psychotherapy of Bereavement After Homicide* / T. Rynearson // *The Journal of Psychotherapy Practice and Research.* – 1994. – №3. – p. 341-347.
39. Shear M.K. *Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5* / M.K. Shear, N. Simon, M. Wall et al. // *Depression and Anxiety.* – 2011. – № 28(2). – p. 103–117.

**ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ
ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ РОДСТВЕННИКА И
ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ВРАЧА
ПСИХОЛОГА ДАННОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ***Ассонов Д.А.**Национальный медицинский университет имени
А.А. Богомольца, г.Киев, Украина*

В статье проанализированы данные научной литературы последних лет, касающиеся психического состояния человека после внезапной смерти родственника. Была выдвинута гипотеза, что психическое состояние находится под влиянием разных факторов, каждый из которых обуславливает присутствие лишь ему особенности состояния. Такими факторами есть причины и условия смерти, социоэкономическое положение семьи, статус и роль умершего в семье, его возраст и т.п. Информация, которая присутствует в научной литературе, хотя и подтверждает выдвинутую гипотезу, так как есть достаточно исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что психическое состояние отличается во всех случаях внезапной смерти и сильно зависит от влияния разных факторов, однако является достаточно несистематической и неполной. Также, возможно, через недостаточное количество теоретических знаний, мало разработаны методы работы врача-психолога с пациентами, внезапно утратившими родственника. Поэтому в данной статье присутствует попытка систематизировать информацию про влияние факторов на психическое состояние, классифицировать их и на основе этого разработать рекомендации касательно оказания врачом-психологом помощи данной группе пациентов. В частности, было рассмотрено типичное психическое состояние человека после внезапной смерти родственника – горе, и наиболее распространённые психопатологические реакции, которые являются проявлениями нарушенной адаптации к смерти – посттравматическое стрессовое расстройство, тяжёлый депрессивный эпизод, пролонгированная реакция горя. Далее в работе были рассмотрены особенности психического состояния и психопатологических реакций, которые появляются под влиянием того или иного фактора. В результате после анализа литературы были разработаны рекомендации касательно работы в разных случаях внезапной смерти: с вдовцами и вдовами внезапно умерших, с детьми, которые внезапно потеряли родителей, с людьми, чей родственник умер вследствие суицида, убийства, военных действий, несчастных случаев, предложены наиболее эффективные тактики терапии, которые учитывают особенности влияния различных факторов на психическое состояние.

Ключевые слова: внезапная смерть, психическое состояние, горе, ПРГ, ПТСР, факторы влияния, медицинская психология

**MENTAL STATE OF A PERSON AFTER THE
SUDDEN DEATH OF A RELATIVE AND FEATURES
OF A DOCTOR-PSYCHOLOGIST'S ASSISTANCE
FOR THIS GROUP OF PATIENTS***D. Assonov**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

In the article it is analyzed the data of the scientific literature of recent years, concerning the mental state of a person after the sudden death of a relative. It has been hypothesized that the mental condition is influenced by different factors, each of them makes it only the inherent features of the state. These factors are causes and conditions of death, socioeconomic status of the family, the status and role in the family of the deceased, age, etc. The information that is present in the scientific literature, although confirms the hypothesis, as there are enough studies that suggest that the mental state is different in all cases of sudden death and strongly dependent on the influence of different factors, but is rather patchy and incomplete. Also, perhaps through lack of theoretical knowledge, methods of work of the doctor-psychologist with the patients with the sudden loss of a relative are badly developed. Therefore, in this article there is an attempt to systematize the information about the influence of factors on the mental state, to classify them and to develop based on this information recommendations relating to the provision of doctor-psychologist assistance to this group of patients. Particularly, it was overviewed the typical person's mental state after the sudden death of a relative – the grief, and the most common psychopathological reactions, which is manifestations of maladjustment to death – post-traumatic stress disorder, major depressive disorder, prolonged grief. Further work was concentrated especially on the mental state and psychopathological reactions that occur under the influence of a factor. As a result, after the analysis of the literature, there were developed the recommendations about the work in different cases of a sudden death: with the widowers and widows of suddenly died, with children who suddenly lost their parents, with people whose relatives died due to suicide, homicide, military operations, accidents, there were proposed the most effective tactics of therapy that take into account the peculiarities of the influence of various factors on the mental state.

Key words: sudden death, mental state, grief, PGD, PTSD, impact factors, medical psychology

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.33/34-006

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Нагорна Д.М., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.

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

Державна Наукова Установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини»
Державного Управління Справами, м. Київ, Україна

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є найбільш поширеними мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту, що виникають з інтерстиціальних клітин Кахала, головним чином в шлунку і тонкій кишці. ГІСП мають онкогенні мутації генів KIT або PDGFRA у 85-90% пухлин. Для діагностики ГІСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). До інших можливих маркерів діагностики ГІСП відносяться CD34, DOG-1, десмін, віментин, MSA, S100. Ki-67 є маркером для визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

В шлунково-кишковому тракту при ендоскопічному дослідженні існує можливість діагностувати ГІСП на ранній стадії з подальшим проведенням ендоскопічного мініінвазивного лікування.

Проведений ретроспективний аналіз результатів діагностики і мініінвазивного лікування ГІСП на базі Медичного центру «Оберіг» за 2009-2015 роки.

Перед операцією всі пацієнти пройшли езофагогастродуоденоскопію, відеоколоноскопію і ендоскопічне ентеральне біпланове ультразвукове обстеження, щоб виключити можливість інвазії пухлини. 10 випадків неепітеліальних стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту були діагностовані ендоскопічним способом: 8 (80%) з них – ГІСП і 2 (20%) – лейоміоми. ГІСП локалізувалися: 4 (50%) в шлунку, 2 (12,5%) – в тонкій кишці, 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці, 2 (25%) – в прямій кишці. Лейоміоми були знайдені в стравоході. Всі пухлини були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції в межах здорових тканин, що було підтверджено морфологічним дослідженням. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміом і визначення потенціалу малигнізації ГІСП проводили імуногістохімічне дослідження.

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини, імуногістохімічні маркери, ендоскопічна підслизова дисекція.

Вступ. Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є похідними сполучної тканини на відміну від більшості гастроінтестинальних пухлин, що мають епітеліальне походження. Вважається, що ГІСП виникають з інтерстиціальних клітин Кахала [11], які в нормі беруть участь у регуляції спонтанної моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і які розміщені між циркулярними і поздовжніми м'язовими волокнами стінки органів ШКТ. ГІСП частіше локалізуються в шлунку (40-60%) і тонкій кишці (30-35%), рідше уражаються ободова і пряма кишка (5-15%), вкрай рідко – стравохід [5, 28]. Частіше ГІСП діагностують у осіб середнього і похилого віку.

ГІСП була запропонована в якості діагностичного терміна в 1983 році М.Т.Мазур і Н.В.С.С. До кінця 1990-х

років більшість неепітеліальних пухлин ШКТ відносили до ГІСП. Патогістологічно на той час було неможливо диференціювати типи пухлин, які розрізняються молекулярними особливостями.

Розуміння біології ГІСП змінилося після ідентифікації її молекулярної основи - мутацій в гені KIT або PDGFRA [13]. Після виявлення молекулярної основи ГІСП, багато пухлин були виключені з цієї групи; разом з тим у цю групу були включені пухлини, які раніше розцінювали як інші саркоми і недиференційовані карциноми. Наприклад, пухлини, які раніше діагностували як лейоміосаркоми шлунка і тонкої кишки, на підставі імуногістохімічних даних могли бути віднесені до ГІСП. На сьогоднішній день усі ГІСП розглядаються як потенційно злоякісні [23].

Разом з тим, ГПСП мають різну оцінку ризику рецидиву і метастазування в залежності від локалізації, розміру і числа мітотичних фігур [12].

Приблизно 85% ГПСП асоційовані з порушеннями функціонування сигнального шляху c-kit [13]. KIT - це ген, що кодує білок c-kit, трансмембранний рецептор фактора стовбурових клітин. Порушення функціонування сигнального c-kit найбільш часто обумовлено мутацією самого гена KIT. Молекула c-kit містить довгий позаклітинний домен, трансмембранний сегмент і внутрішньоклітинну частину. Близько 90% всіх мутацій KIT відбувається в ДНК, що кодує внутрішньоклітинного домену (екзон 11), який працює як тирозинкіназа для активації інших ферментів [7]. Мутантні форми c-kit можуть функціонувати незалежно від активації фактором стовбурових клітин, що призводить до високої частоти поділу клітин і, можливо, геномної нестабільності. Найбільш вірогідно, для розвитку ГПСП потрібні додаткові мутації, проте мутація c-kit, ймовірно, є першою ланкою цього процесу [13].

Приблизно 85% ГПСП у дітей і 10-15% ГПСП у дорослих не несуть мутацій в екзонах 9, 11, 13 і 17 гена KIT і екзонах 12, 14 і 18 гена PDGFRA [6, 20]. Їх називають пухлинами дикого типу. Приблизно половина таких пухлин синтезує підвищену кількість рецептора інсуліноподібного фактору росту 1 (IGFR1) [10]. Описано декілька мутацій, характерних для ГПСП дикого типу, проте їх роль ще не вивчена. Зокрема, в 13% ГПСП дикого типу виявляється мутація V600E в екзоні 15 гена BRAF [18]

Відомо, що при ГПСП спостерігаються мутації в екзонах гена KIT 11, 9, і, рідко, 13 і 17. Визначення місця локалізації мутацій дозволяє робити прогноз щодо перебігу захворювання і вибору схеми лікування. Тирозинкіназна активність c-kit має велике значення для спрямованої терапії ГПСП [8].

Точкова мутація KIT-D816V в екзоні 17 відповідає за стійкість до таргетної терапії інгібіторами тирозинкіназ (наприклад, іматинібом). KIT-p.D419del (екзон 8) - частина ГПСП, що раніше розцінювалися як пухлини дикого типу, містять соматичні активуючі мутації в екзоні 8 KIT і чутливі до іматинібу [19].

Близько 30% ГПСП з KIT дикого типу мають мутацію в іншому гені, що кодує тирозинкіназу - PDGFRA [14]. Поєднані мутації в KIT і PDGFRA зустрічаються вкрай рідко [15]. Мутації PDGFRA характерні, головним чином, для ГПСП шлунка, такі пухлини характеризуються повільним перебігом. Більшість мутацій PDGFRA представлені заміною D842V у другому тирозинкіназному домені (екзон 18), що надає клітинам пухлини первинну стійкість до іматинібу [16, 17].

Оскільки ГПСП походять з м'язового шару, невеликі пухлини частіше візуалізуються як підслизове об'ємне утворення. Поверхня слизової над пухлиною інтактна або з вирзуванням, що зустрічається у при 50% ГПСП. При КТ з контрастним підсиленням, невеликі ГПСП зазвичай візуалізуються як інтрамуральні утворення з рівними, чіткими контурами і гомогенним контрастуванням [27]. Однак, навіть у разі наявності радіологічних ознак злоякісності, слід враховувати, що вони можуть бути обумовлені

іншою пухлиною; остаточний діагноз повинен бути встановлений лише імуногістохімічним методом.

При підозрі на ГПСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). 95% всіх ГПСП є CD117-позитивними (необхідно враховувати, що тучні клітини також є CD117-позитивними). До інших можливих маркерів діагностики ГПСП відносяться CD34, DOG-1, десмін і віментин [21, 24, 26].

У разі негативного результату забарвлення CD117 при підозрі на ГПСП може використовуватися нове антитіло DOG-1 [29]. Також для підтвердження діагнозу може застосовуватися секвенування KIT і PDGFRA [25].

Важкість діагностики пов'язана з наявністю гістологічної схожості з багатьма м'язотканинними новоутвореннями, серед яких основними вважають пухлини міогенного та ліпогенного походження. Тому необхідне використання додаткового імуногістохімічного дослідження, під час оцінки результатів якого також виникають труднощі через відсутність у деяких випадках забарвлення діагностичними маркерами та наявності реакції маркерів, що мають виключати діагноз ГПСП.

Під час визначення потенціалу злоякісності зазвичай спираються на відносно доступний та зазначений у класифікації пухлин ШКТ BOOЗ критерій – експресію Ki-67: як низький потенціал злоякісності трактувалось забарвлення менше 5% клітин ГПСП, помірний – від 6 до 10%, високий – більше 10% [9].

В останні роки у вітчизняній літературі з'явилися роботи, в яких автор широко досліджують імуногістохімічний профіль ГПСП [1, 2, 3]. Маркер CD117 визначається у 94% досліджуваних новоутворень, що свідчить про його високу чутливість, проте визначається 6% ГПСП, які не можливо підтвердити цим маркером. Наявність та характер експресії достовірно статистично не залежить від гістологічних критеріїв та імуногістохімічних показників [2].

Експресія маркерів DOG1, CD34, десмін визначається у 90%, 76% та 50% відповідно досліджуваних зразків ГПСП. Проте не виявлено статистично достовірної залежності між характером та наявністю забарвлення маркерами та досліджуваними клініко-морфологічними характеристиками та імуногістохімічними показниками. Маркер PDGFR визначається у 61,1% досліджуваних зразків, серед яких є CD117 позитивні та негативні новоутворення, що свідчить про корисність його використання під час верифікації діагнозу ГПСП [1]. Також визначено, що у ГПСП з вираженою експресією CD117 визначається забарвлення PDGFR, а за відсутності останнього, CD117 має, переважно, помірно виражену та виражену реакцію [3].

Експресія маркерів, що приймають участь у регуляції клітинного циклу, p16 та p21 визначається у 44,4% та не залежить від наявності досліджуваних клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників [1].

Маркери ліпогенного (S100) та м'язового (MSA) походження визначаються лише у 8% випадків ГПСП, однак ці маркери потрібно використовувати під час проведення диференційної діагностики з іншими мезенхімальними новоутвореннями [3].

Для коректної верифікації ГІСП та визначення потенціалу злюкисності необхідно використовувати комплексну оцінку гістологічних критеріїв та панелі імуногістохімічних маркерів (CD117, DOG1, PDGRF-, CD34, S100, десмін, Ki-67, p16), що обґрунтовується відсутністю достатньої чутливості кожного маркеру окремо та залежності між наявністю їх експресій [1, 2].

При використанні сучасних діагностичних методів, таких як відеоезофагогастродуоденоскопія (ВЕГДС) із збільшенням, відеокOLONоскопія (ВКС), ендодульотразвукове дослідження є можливість діагностувати неепітеліальні пухлини, зокрема ГІСП, у шлунку і кишечнику на ранній стадії розвитку з подальшим ендоскопічним мініінвазивним видаленням пухлини. У більшості неепітеліальні пухлини діагностуються як підслизові утворення, часто із виразкуванням.

Метою дослідження було дослідити особливості морфологічного і імуногістохімічного дослідження при ендоскопічній діагностиці і лікуванні ГІСП шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи дослідження. На базі Медичного Центру «Універсальна клініка «Оберіг» протягом 2009-2015 років було обстежені 43543 хворих, яким були виконані ВЕГДС і ВКС. Сорока чотирьом (0,1%, 44/43543) хворим, у яких були виявлені підслизові утворення шлунково-кишкового тракту, було проведено ендоскопічне зондове ультразвукове дослідження для визначення розмірів пухлини і виключення інвазивного росту. Утворення були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції і ендоскопічної хірургічної резекції. Морфологічно визначали тип пухлини і чистоту вертикальних і горизонтальних меж резекції, наявність інвазії у глибокі шари стінки органу, у кровоносні і лімфатичні судини. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміоми проводили ІГХ: CD117 (c-kit), DOG-1, і CD34, маркер проліферації (Ki-67).

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою програми «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) з пакетом аналізу статистичних

даних. Експериментальні і клінічні дані, були опрацьовані методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності): двобічний точний критерій Фішера, критерій χ^2 , відношення шансів (ВШ). Довірчий інтервал (ДІ) у дослідженні був прийнятий за 95% (розрахований за відкоректованим методом Вальда), граничний ризик похибки – менший за 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Ендоскопічно було діагностовано 10 (22,7%, 10/44, 95% ДІ 10,3-35,1) неепітеліальних стромальних пухлин, з яких 8 виявились ГІСП і 2 – лейоміомами. Різниця статистично достовірна ($p = 0,0253$, $\chi^2 = 5,00$, відношення шансів 16 з 95% ДІ 1,79-143,16). ГІСТ локалізувались: 4 (50%) в шлунку ($p = 0,034$, відношення шансів 81 з 95% ДІ 1,30-5046,71), 2 (12,5%) – в тонкій кишці ($p > 0,05$), 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці ($p > 0,05$), 2 (25%) – в прямій кишці ($p > 0,05$). Дві лейоміоми були знайдені в стравоході ($p > 0,05$). Всі пухлини були видалені в межах здорових тканин, що підтверджено морфологічно.

Наводимо клінічні випадки з практики.

Випадок пухлини шлунка у пацієнтки 49 років. Ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення шлунка. Під час гістологічного дослідження у препаратах стінка шлунка з наявністю в середньому шарі пухлинного вузла, що складається з довгих пучків відносно коротких веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою, світлим ядром, що містять дрібногранулярний хроматин. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільше відповідає ГІСП. Для підтвердження діагнозу проведено ІГХ забарвлення. За його результатами клітини пухлини виявились позитивними на CD117 (c-kit), DOG-1 (Рис. 1, 2) і CD34. Такий імунофенотип характерний для ГІСП. При забарвленні на маркер проліферації позитивне забарвлення зустрічається в 0,8% клітин пухлини (Рис. 3, 4), що характерно для ГІСП з низьким метастатичним потенціалом.

У пацієнта 50 років ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення стравоходу (Рис. 5). Під час гістологічного дослідження у препараті пухлина що складається з довгих пучків веретеноподібних клітин з еозинофільною

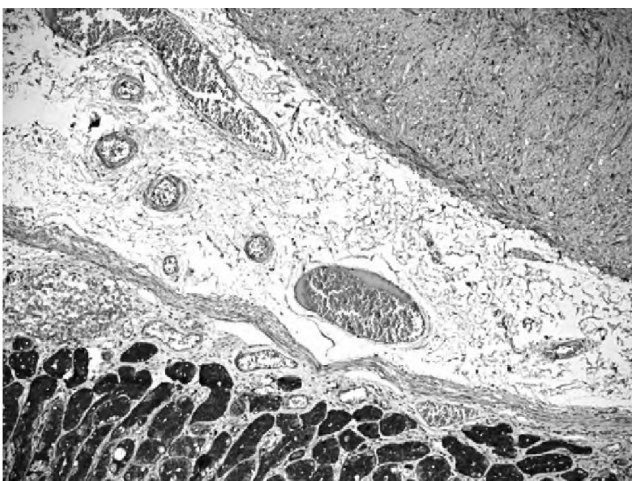


Рис. 1. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером CD117.x100

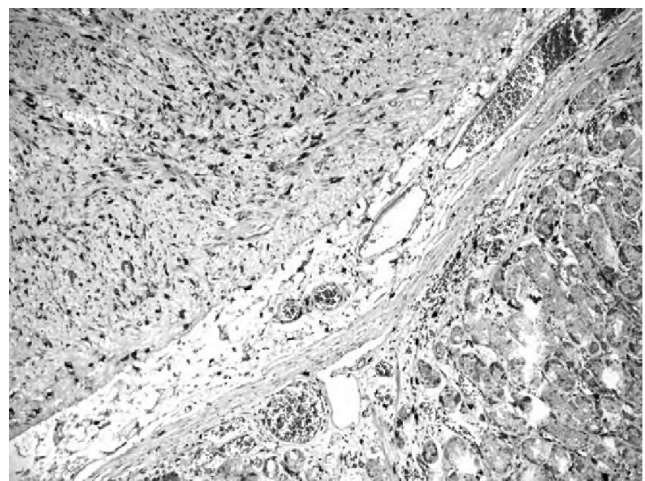


Рис. 2. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером DOG1.x100

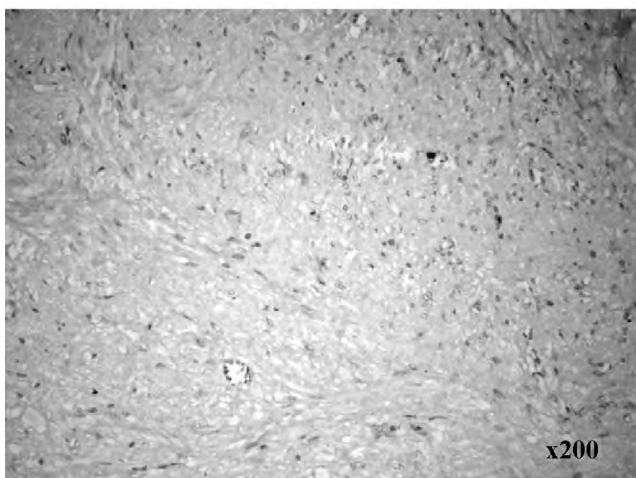
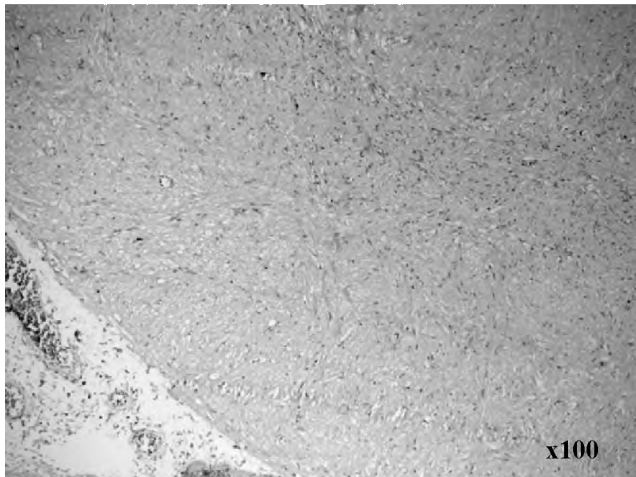


Рис. 3,4. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67.

цитоплазмою і світлим ядром. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільш відповідає лейоміомі, але для виключення ГІСП проведено ІГХ. За його результатами клітини пухлини позитивні на гладком'язовий ак-

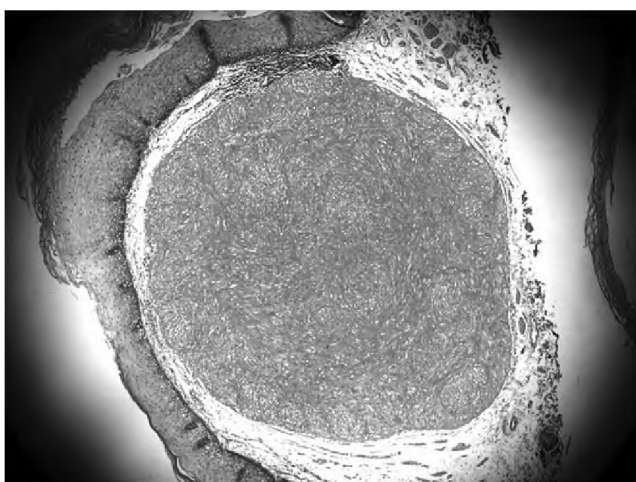


Рис. 5. Лейоміома стравоходу. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x40.

тин альфа, негативні на CD34, CD117 (c-kit) та DOG-1. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідає лейоміомі. Менше, ніж 1% пухлинних клітин позитивні на маркер проліферації Ki-67, що підтверджує доброякісну біологічну поведінку пухлини.

Перспективою подальших досліджень вважаємо пошук і обґрунтування доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Висновки

1. Підслизові утворення шлунково-кишкового тракту є рідкою патологією (0,1%). Серед усіх підслизових утворень неепітеліальні стромальні пухлини зустрічаються із частотою 22,7%.

2. ГІСП є достовірно більш частими утвореннями шлунково-кишкового тракту ніж лейоміоми ($p < 0,05$, ВШ = 16). Достовірно частіше ГІСТ локалізуються у шлунку ($p < 0,05$, ВШ = 81).

3. Необхідні подальші дослідження з включенням більшої кількості хворих, пошуком і обґрунтуванням доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Конфлікт інтересів. Автор стверджує, що відсутній будь-який конфлікт інтересів, який може сприйматися як такий, що може нашкодити неупередженості статті.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

- Скорик В.Р. Визначення діагностичного та прогностичного значення пухлинно-специфічних маркерів (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), показників м'язової (SMA, MSA, десмін) та гіпогенної (S100) диференціації, експресії Ki-67, P16, P21 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах // В.Р.Скорик// Морфологія. – 2015. – Т.9, №3. – С. 74-82.
- Шнонька І.С. Експресія маркерів CD117 та Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах різних морфологічних варіантів локалізації // І.Шнонька, В.Р.Яковенко// Морфологія. – 2014. – Т.8, № 1. – С. 104-108.
- Шнонька І.С. Визначення маркерів м'язової диференціації SMA та MSA у CD117-позитивних та CD117-негативних Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах із різним злоякісним потенціалом // І.Шнонька, В.Р. Яковенко// Патологія. – 2014. – № 2(31). – С. 38-41.
- Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumours // A. Agaimy, L.M.Terracciano, S.Dirnhofer [et al]// J. Clin. Pathol. – 2009. – V.62. – P. 613–616.
- Agaimy A, Vassos N, Mörkl B et al. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach // A. Agaimy, N. Vassos, B. Mörkl [et al] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2013. – V. 28. – P.1057–1064.
- Agaram NP, LaQuaglia MP, Ustun Bet al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors // N.H. Agaram, M.P. LaQuaglia, B. Ustun [et al] // Clin. Cancer Res. – 2008. – V.14. P. 3204–3215.
- Andersson J. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis // J.Andersson, P. Bummig, J.M. Meis-Kindblom [et al] //Gastroenterology. – 2006. – V.130. – P.1573–1581.

8. Bamboat Z.M. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors / Z.M. Bamboat // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2012. – V. 21 (2). – P. 301–16.
9. Belev B. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors / B. Belev, I. Bricic, J. Prejac [et al] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – V. 19(4). – P. 523.
10. Belinsky M.G. Overexpression of insulin-like growth factor 1 receptor and frequent mutational inactivation of SDHA in wild-type SDHB-negative gastrointestinal stromal tumors / M.G. Belinsky, L. Rink, D.B. Flieder [et al] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. – V. 52. – P. 214–224.
11. Chen H. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours / H. Chen, S. Hirota, K. Isozaki [et al] // *Gut.* – 2002. – V. 51. – P. 793–796.
12. Chen L.L. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression / L.L. Chen, J.A. Holden, H. Choi [et al] // *Mod. Pathol.* – 2008. – V. 21. – P. 826–836.
13. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22. – P. 3813–3825.
14. Demetri G.D. Differential properties of current tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors / G.D. Demetri // *Semin. Oncol.* – 2011. – V. 38(Suppl 1). – P. 10–19.
15. Heinrich M.C. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors / M.C. Heinrich, C.L. Corless, A. Duensing [et al] // *Science.* – 2003. – V. 299. – P. 708–710.
16. Heinrich M.C. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / M.C. Heinrich, R.G. Maki, C.L. Corless [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P. 5352–5359.
17. Heinrich M.C. In vitro activity of novel KIT/PDGFRα switch pocket kinase inhibitors against mutations associated with drug-resistant GI stromal tumors / M.C. Heinrich, S. Wise, M. Hood [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28:15s (Suppl) abstr 10007.
18. Hosten I. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors / I. Hosten, N. Faur, C. Primois [et al] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – V. 133. – P. 141–148.
19. Huss S. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del) / S. Huss, H. Künstlinger, H., E. Wardelmann [et al] // *Modern pathology.* – 2013. – V. 26 (7). – P. 1004–1012.
20. Janeway K.A. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors / K.A. Janeway, B. Liegl, A. Harlow [et al] // *Cancer Res.* – 2007. – V. 67. – P. 9084–9088.
21. Jung S.H. Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors / S.H. Jung, K.S. Suh, D.Y. Kang [et al] // *Gut and Liver.* – 2011. – V. 5(2). – P. 171–180.
22. Lasota J. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases / J. Lasota, C.L. Corless, M.C. Heinrich [et al] // *Mod. Pathol.* – 2008. – V. 21. – P. 476–484.
23. Miettinen M. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor / M. Miettinen, J. Lasota // *Journal of surgical oncology.* – 2011. – Vol. 104 (8). – P. 865–873.
24. Nielsen J.S. Novel functions of the CD34 family. *Journal of cell science* / J.S. Nielsen, K.M. McNagny // *Journal of Cell Science.* – 2008. – V. 121(22). – P. 3683–3692.
25. Pantaleo M.A. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing / M.A. Pantaleo, A. Astolfi, V. Indio V [et al] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – V. 103. – P. 983–987.
26. Rios-Moreno M.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC. expression / M.J. Rios-Moreno, S. Jaramillo, S.P. Gallardo [et al] // *Pathology-Research and Practice.* – 2012. – V. 208(2). – P. 7481.
27. Rossi S. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size / S. Rossi, D. Gasparotto, L. Toffolatti [et al] // *Am J. Surg. Pathol.* – 2010. – V. 34. – P. 1480–1491.
28. Vij M. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases / M. Vij, V. Agrawal, A. Kumar, R. Pandey // *Indian Journal of Gastroenterology.* – 2010. – V. 29(6). – P. 231–236.
29. Wada T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach / T. Wada, S. Tanabe, K. Ishido [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19(47). – P. 9133.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Нагорная Д.М., Курик Е.Г.,
Яковенко В.А., Баздырев В.В.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Государственное научное учреждение «Научно-
практический центр профилактической и
клинической медицины» Государственного
Управления Дедами, г. Киев, Украина

Медицинский центр «Универсальная клиника»
Обериг », г. Киев, Украина

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта, возникающие из интерстициальных клеток Кахаля, главным образом в желудке и тонкой кишке. ГИСО имеют онкогенные мутации генов KIT или PDGFRA в 85-90% опухолей. Для диагностики ГИСО необходимо использовать иммуногистохимический метод с применением специфических меченых антител, которые окрашивают молекулу CD117 (c-kit). К другим возможным маркерам диагностики ГИСО относятся CD34, DOG-1, десмин, виментин, MSA, S100. Ki-67 является маркером для определения потенциала злокачественности ГИСО.

В желудочно-кишечном тракте при эндоскопическом исследовании существует возможность диагностировать ГИСП на ранней стадии с последующим проведением эндоскопического миниинвазивного лечения.

Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и миниинвазивного лечения ГИСО на базе медицинского центра «Обериг» за 2009-2015 годы.

Перед операцией всем пациентам были проведены эзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия и эндоскопическое энтеральное биплановое ультразвуковое обследование, чтобы исключить возможность инвазии опухоли. 10 случаев неэпителиальной стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта были диагностированы эндоскопическим методом: 8 (80%) из них – ГИСП и 2 (20%) – лейомиомы. ГИСП локализовались: 4 (50%) в желудке, 2 (12,5%) – в тонкой кишке, 1 (12,5%) – в восходящей ободочной кишке, 2 (25%) – в прямой кишке. Лейомиомы были обнаружены в пищеводе. Все опухоли были удалены путем эндоскопической подслизистой диссекции в пределах здоровых тканей, что было подтверждено морфологическим исследованием. Для дифференциальной диагностики ГИСО и лейомиом и определения потенциала малигнизации ГИСПО проводили иммуногистохимическое исследование.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимические маркеры, эндоскопическая подслизистая диссекция.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSTIC OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE DIGESTIVE TRACT

D.M. Nahorna, O.G. Kuryk,
V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev

Bogomolets National Medical University, Kyev

State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre
of Preventive and Clinical Medicine" State
Administration of Affairs, Kyev

Medical centre "Oberig clinic", Kyev

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract arising from interstitial cells of Cajal, mainly in the stomach and small intestine. GIST have oncogenic mutations in KIT or PDGFRA gene in 85-90% of tumors. For diagnostic GIST is necessary to use immunohistochemistry with specific labeled antibodies that stained molecule CD117 (c-kit). Other possible diagnostic markers of GIST are CD34, DOG-1, desmin, vimentin, MSA, S100. Ki-67 is a marker for the determination of the

There is a possibility to diagnose GIST in stomach and intestinal tract at the early stage of progression with further endoscopic minimally invasive treatment.

A retrospective evaluation of the results of diagnostics and mini-invasive treatment of GIST on the basis of the Medical Center "Oberig" during 2008-2015 years were analyzed.

Before surgery all patients underwent esophago-gastroduodenoscopy, videocolonoscopy and endoscopic enteral biplane ultrasound examination to exclude the possibility of invasion. 10 cases of non-epithelial tumors of gastrointestinal tract were diagnosed by endoscopic way: 8 (80%) of them – GIST and 2 (20%) leiomyomas. GIST were localized: 4 (50%) in stomach, 2 (12,5%) – in small intestine, 1 (12,5%) – in ascending colon, 2 (25%) – in rectum. Leiomyomas were found in esophagus. All tumors were removed by endoscopic submucosal dissection within healthy tissue, which was confirmed by morphological examination. We used the immunohistochemical markers for diagnostic of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas and for determination the malignancy potential of GIST.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, immunohistochemical markers, endoscopic submucosal dissection.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.65 – 006.6: 616.71 – 033.2 – 073: 57.088.6

РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА ПРИ МЕТАСТАЗУВАННІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У КІСТКИ

Портняга Є.М.¹, Скокова Н.В.¹, Ткаченко М.М.¹, Романенко Г.О.¹, Макаренко А.В.^{1,2}

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра радіології та радіаційної медицини

² КМКЛ № 14, ,радіонуклідне відділення

В статтє показані можливості остеосцинтиграфії для виявлення і динамічного спостереження при вторичному ураженні скелета у хворих раком передміхурової залози. По даним наших спостережень остеосцинтиграфія достатньо інформативний метод для раннього виявлення метастазів в кістки у хворих РПМЗ; дозволяє до 12 місяців раніше, ніж інші лучеві методи дослідження, виявляти метастази в кістки і якісно оцінювати ступінь пошкодження костної тканини. Хворим РПМЗ необхідно обов'язково проводити остеосцинтиграфію для подальшого виявлення метастазів в кістки в термін 5-ти років до зняття з диспансерного обліку один раз в рік, або при появі скарг.

Ключові слова: рак передміхурової залози, метастазування, остеосцинтиграфія.

Вступ. Рак передміхурової залози (РПМЗ) вважається сьогодні однією з найсерйозніших медичних проблем серед чоловічого населення. В Європі РПМЗ є найбільш поширеним новоутворенням із захворюваністю 214 випадків на 1000 чоловіків, випереджаючи рак легенів і колоректальний рак [1]. До того ж в даній частині РПМЗ займає друге місце серед причин смертності від раку у чоловіків у світі [1]. Так, у розвинених країнах РПМЗ становить близько 15% випадків раку у чоловіків, тоді як в країнах, що розвиваються - 4% [1]. Слід зазначити, що рівень захворюваності РПМЗ істотно різниться залежно від регіону. Наприклад, у Швеції, яка має високу тривалість життя і досить незначну смертність від захворювань, пов'язаних з курінням, РПМЗ є найбільш поширеною злоякісною пухлиною у чоловіків і складає 37% всіх нових випадків раку в 2004 р. В цілому, протягом останніх десятиріч, відсоток 5-річної відносної виживаності для РПМЗ помітно збільшився з 73,4% в 1999–2001 роках, до 83,4% в 2005–2007 [1].

В Україні в структурі онкологічної захворюваності чоловіків злоякісні новоутворення передміхурової залози знаходяться на 2-му місці (9,5%) після раку шкіри, а серед онкоурологічного раку - на першому місці. Поширеність РПМЗ в Україні за 10 років зросла в 2,2 рази, в 2011 р. показник становив 166,2 на 100 000, тоді як в 2012 р. – 74,5. На обліку в 2012 році з приводу РПМЗ знаходилось 34,867 чоловіків [2].

За секційними даними, частота метастатичного ураження скелета у хворих злоякісними пухлинами становить 30%, але при РПМЗ цифри вищі, і складають 70-80%.

Для раку простати у 54 - 85% випадків на стадіях Т3 і Т4 найбільш характерна поява кісткових метастазів, а також метастазів у лімфовузлах. Найчастіше виявляється метастазування гематогенним шляхом, за частотою такого метастазування на першому місці розташовані кістки, потім печінка і легені, головний мозок. За статистикою найчастіше виявляються метастази при раку простати (частота ураження у%): поперековий відділ хребта – 59%, грудний відділ хребта – 57%, кістки тазу – 49%, стегнова кістка -24%, інші -3% [2, 3].

Смертність від раку простати становить 12,3 на 100 тис. чоловічого населення. Це свідчить, що виявлення початкових стадій захворювання вкрай низька. Більше половини випадків захворюваності на рак простати в Україні реєструється в стадіях Т3–Т4, більше 25% хворих помирають вже протягом першого року після встановлення діагнозу (для прикладу: в США протягом 5-річного спостереження гине 11%) [2]. Однією з причин такого становища є неадекватне лікування, яке обумовлено не тільки складною економічною ситуацією в галузі, а й недостатньою обізнаністю лікарів з сучасним діагностичним арсеналом і тактикою лікування раку простати.

Оскільки лікарі всього світу перейшли на стандартизовані протоколи обстеження і лікування онкологічних хворих, то існує чітке визначення діагностичного алгоритму. Для виявлення метастазів у кістки застосовують наступні методи: рентгенологічна діагностика, рентгенівська комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та остеосцинтиграфія. Рентгенографія зазвичай є першою ланкою у виявленні проблем з кістковою

системою. Але у випадку, коли локальних скарг немає, то рентгенографічний метод діагностики застосовувати недоцільно, тому що діагноз можна встановити лише коли відбувається руйнування кісток патологічним процесом [4].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). Цей метод використовує радіохвилі та магнітне поле. Комп'ютер перетворює структуру радіохвиль, що проходять крізь тканини, в детальне пошарове зображення. Частіше використовується для дослідження структури хребців та ушкодження спинного мозку [5, 6].

Рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ) – дозволяє візуалізувати будь-яку ділянку тіла у розрізах. Це досить точний, але дороговартісний метод з великим променевим навантаженням. На відміну від МРТ, цей метод дозволяє краще дослідити кісткові структури [7].

Остеосцинтиграфія (ОСГ) – метод, суть якого полягає у внутрішньовенному введенні пацієнту спеціального радіофармацевтичного препарату (РФП), який включається в біохімічний обмін пухлинних клітин і затримується в кістковій тканині [8]. РФП накопичується близько 3 годин, після чого пацієнта досліджують на гама-камері. За 1 дослідження можливо оглянути весь скелет, та виявити вогнища метастазування до 6 місяців раніше за МРТ чи РКТ, коли структура кісток ще не змінена, але функціонування вже порушене [6, 8, 9]. В нормі, за відсутності патологічних ділянок в скелеті, відмічається фізіологічно рівномір-

ний розподіл РФП: максимальне його накопичення – в кістках, які багаті на губчасту кісткову тканину (череп, хребет, ребра, кістки таза, епіфізу довгих трубчастих кісток), в той час, як накопичення РФП в діафізах довгих трубчастих кісток набагато нижче. В нормі на остесцинтиграмах також візуалізуються нирки і інші органи сечовидільної системи, так як вони відіграють провідну роль у виведенні остеотропного РФП з організму [9]. При метастатичному ураженні скелету виділяються вогнища гіперфіксації РФП, або, значно рідше, дефекти накопичення остеотропного РФП у ділянках локалізації патологічного процесу. Сцинтиграфічні зміни при метастазах не є специфічними, подібні ділянки гіперфіксації РФП спостерігаються і при дегенеративно-дистрофічних ураженнях кісткової тканини. Диференціальна діагностика метастатичних та дегенеративно-дистрофічних уражень проводилась нами з урахуванням даних анамнезу, клініки, локалізації змін, і головне – відсотку накопичення препарату [8, 10].

Мета дослідження: оцінити ефективність ранньої діагностики метастатичного ураження хребта у чоловіків, хворих на РПМЗ за допомогою сцинтиграфічного дослідження.

Матеріали та методи. На кафедрі радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було обстежено групу чоловіків (10) віком 51- 72 роки, з яких 7 – чоловіки з встановленим діагнозом раку передміхурової залози (T2-T4, N0-N1),

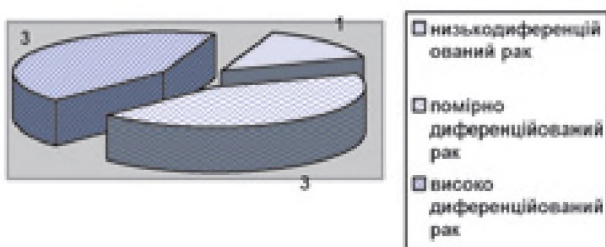


Рис.1 Розподіл хворих за ступенем диференціювання РПМЗ.

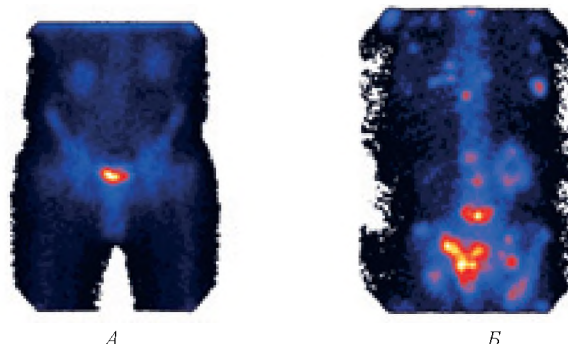


Рис.2. Оцінка рівномірності накопичення та розподілу РФП
А – рівномірне, Б – нерівномірне

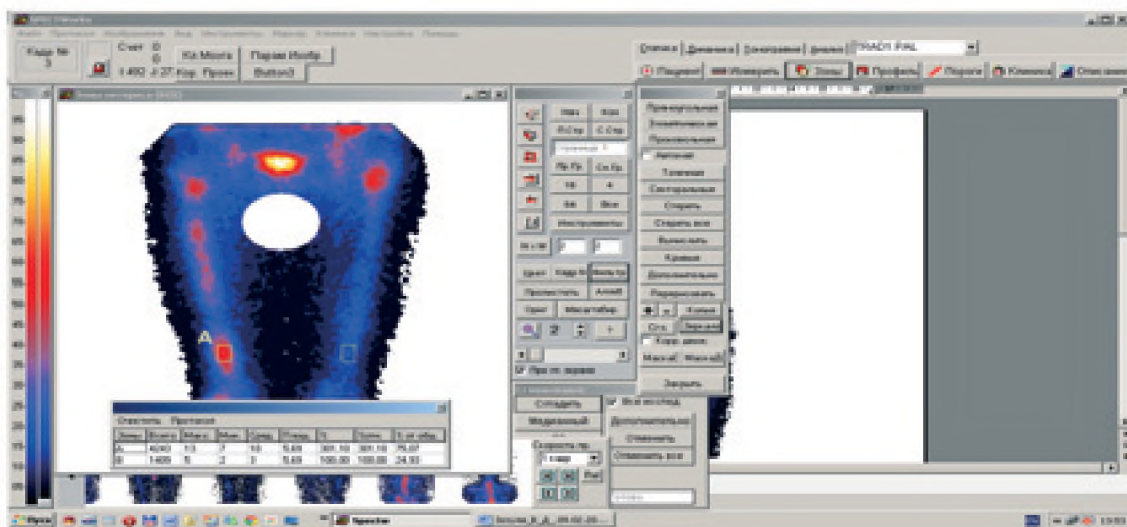


Рис.3 Обирання зон підрахунку

3 – чоловіки з запаленням (простатитом). У досліджуваній групі були представлені наступні гістологічні форми: 1 – низькодиференційований рак, 3 – помірно диференційований, 3 – високодиференційований рак (рис 1).

Для контролю були взяті 3 чоловіки із простатитом, але з дегенеративно-дистрофічним ураженням кісток. Використовували радіонуклідну оцінку (остеосцинтиграфію) з пірофосфатними з'єднаннями для виявлення метастатичного ураження хребта при РПМЗ. Дослідження проводили на гама-камері ОФЕКТ-1.

Обробка результатів дослідження включала якісну оцінку - оцінку рівномірності розподілу і накопичення, візуальне визначення локалізації ділянок гіпер- або гіпофіксації РФП, градація: знижене, рівномірне (нормальне), підвищене (рис.2).

Далі проводили математичний (кількісний) аналіз: обирали «зони підрахунку» і проводили порівняння за відсотковим включенням (рис.3).

«Зонами підрахунку» обирали симетричні зони кісткової системи, що мали однакову щільність кісткової тканини. Включення РФП більш ніж 155% вважали вірогідним підтвердженням метастатичного ураження. Спочатку проводили планарну сцинтиграфію скелету в режимі «все тіло», а потім доповнювали необхідною кількістю прицільних стандартних проекцій, потім данні вносились до протоколу (рис. 4).

Результати та їх обговорення. За даними остеосцинтиграфії в контрольній групі чоловіків (n=3) спостерігалось рівномірне накопичення РФП від 100 до 137%. В групі чоловіків із встановленим метастазуванням у скелет рентгенологічним та РКТ-методами (n=3) у всіх виявлене гіперфіксація РФП у розмірі 162-310%, що трактувалось як метастатичне ураження. У 2-х пацієнтів, не маючий скарг, і встановленим діагнозом РПМЗ T₂N₁M₀ виявилось накопичення РФП у XI грудний хребець – 179%, праву лопатку – 168%, тазову кістку – 192%. У пацієнта з діагнозом РПМЗ T₃N₁M_x який був направлений згідно протоколу для встановлення метастазування у скелет були вияв-

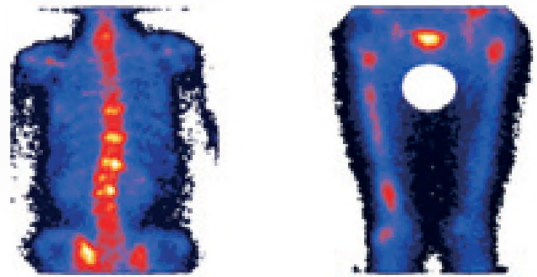
лені вогнища гіперфіксації РФП у праву стегнову кістку 301%, грудний та поперекові відділи хребта 190-324%, що трактувалось як вторинне ураження пухлинним процесом (рис. 5). У 1-го пацієнта з РПМЗ T₃N₁M₀ діагноз повністю підтвердився, відсоток накопичення РФП у кістки був у межах вікової норми.

Висновки

1. Остеосцинтиграфія є досить інформативним методом для раннього виявлення метастазів в кістки у хворих на РПМЗ.
2. Остеосцинтиграфія дозволяє строками до року раніше, ніж інші променеві методи дослідження, виявляти метастази в кістки та якісно оцінювати ступінь ушкодження кісткової тканини.

Клінічне дослідження: ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЯ

Пацієнт: Рок Т.Г.
 Вік: 49
 Дата дослідження: 28-11-15
 Радіофармацевт (РФП): Tc^{99m}.....
 Введена активність: 420 МБк
 Діагноз: Аденокарцинома передмізурної залози T₃N₁M₀

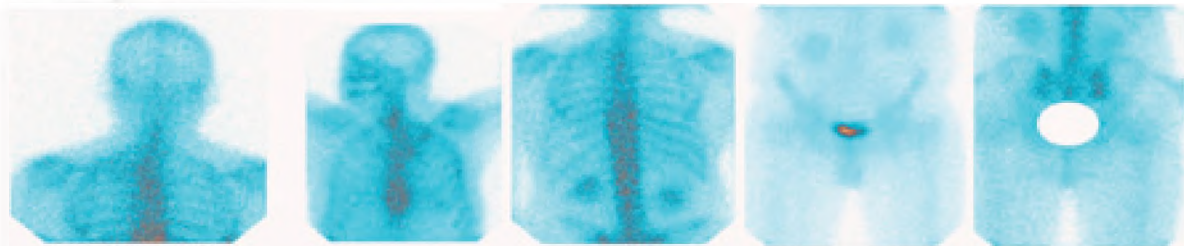


Заключення:
 Лікар:

Рис.5 Протокол дослідження (метастазування в кістки скелету)

Клінічне дослідження: ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЯ

Пацієнт: М-ко В.П.
 Вік: 56 р
 Дата дослідження: 09-09-15
 Радіофармацевт (РФП): Tc^{99m}.....
 Введена активність: 400 МБк
 Діагноз: Хронічний аутоімунний простатит
 Ким направлений:



Заключення:
 Лікар:

Рис.4 Протокол дослідження (без патологічних змін)

3) Хворим на РПМЗ необхідно обов'язково проводити остеосцинтиграфію для подальшого виявлення метастазів у кістки протягом 5-ти років до зняття з диспансерного обліку один раз на рік, або при появі скарг.

У даній статті не має конфлікту інтересів.

Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації

ЛІТЕРАТУРА

1. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. СПб.: ЦентрТОММ, 2004. 250 с.
2. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – Київ, 2014. – Вип. 15. – 124 с
3. Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций / Л. Е. Денисов, А. П. Николаев, Н. Н. Виноградова, Т. И. Ушакова. – М., 1997. – 154 с.
4. Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»».
5. ОФЕКТ та МРТ в діагностиці метастазів в скелет у хворих на рак молочної та передміхурової залоз / Д. С. Мечев, О. В. Щербіна, О. Л. Воскобойник, С.С. Замятин // Променева діагностика, променева терапія: зб. наук. робіт Асоц. радіологів України. К., 2001. Вип. 10. С. 179-180.
6. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Лишманова Ю. Б., Чернова В. И. Томск: STT, 2004. — 394 с.
7. Бронников И. Ю. Лучевые методы в оценке состояния метастатических очагов в костях при раке предстательной железы // И. Ю. Бронников, С. В. Киреев // Лечащий врач. 1999. № 8. С. 3639.
8. Радионуклидная диагностика метастатических поражений скелета / Чебурахин А. С., Брыков В. И., Кундин В. Ю., Лесков В. Г. // Материалы науч.практ. конф. врачей округа: сб. тезисов докл. К., 1991. С. 6263.
9. Лазар А. П. Особливості проведення остеосцинтиграфічних досліджень у онкологічних хворих / Лазар А. П., Кундін В.

Ю., Миронова О. В. // Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань: матеріали наук. практ. конф., 1516 квіт. 2004 р., м. Чернівці. Чернівці: Місто, 2004. С. 213214.

10. Балабенко Г. М., Романенко Е. В., Лазар А. П., Кундін В. Ю., Миронова О. В., Камінська А. Л. Особливості інтерпретації даних остеосцинтиграфії при лікуванні переломів стегна і гомілки// Укр.радіологіч. журнал. – 2005. – №3. – С. 469-471.

11. Balabenko G. M., Romanenko E. V., Lazar A. P., Kundin V. Ju., Myronova O. V., Kamins'ka A. L.(2005) Osoblyvosti interpretacii danyh osteoscyntigrafii pry likuvanni perelomiv stegna i gomilky. Ukr.radiologich. zhurnal, 3, 469-471.

12. Bronnikov I. J.(1999). Luchevye metody v ocnenke sostojanija metastaticheskix ochagov v kostjakh pri rake predstavitel'noj zhelezy. Lechashhij vrach, 8, 39-39.

13. Cheburahin A. S., Brykov V. I., Kundin V. Ju., Leskov V. G. (1991). Radioizotopnaja diagnostika metastaticheskix porazhenij skeleta, Materialy nauch.prakt. konf. vrachej okruga: sb. tezisov dokl, 62163.

14. Denisov L. E., Nikolaev A. P., Vinogradova N. N, Ushakova T. I. (1997). Organizacija rannej diagnostiki zlokachestvennyh novoobrazovanij osnovnyh lokalizacij

15. Lazar A. P., Kundin V. Ju., Myronova O. V. (2004). Osoblyvosti provedennja osteoscyntigrafichnyh doslidzhen' u onkologichnyh hvoryh., Aktual'ni pytannja promenevoi' diagnostyky ta likuvannja onkologichnyh zahvorjuvan': materialy nauk.prakt. konf. Chernivci, 2131214.

16. Lishmanova Ju. B., Chernova V. I. (2004). Radionuklidnaja diagnostika dlja prakticheskix vrachej

17. Mechev D. S., Shherbina O. V., Voskobjnik O. L., Zamjatin S.S. (2001). OFEKT ta MRT v diagnostyci metastaziv v skelet u hvoryh na rak molochnoi' ta peredmihurovoi' zaloz. Promeneva diagnostika, promeneva terapija: zb. nauk. robit Asoc. radiologiv Ukraїni, 10, 179-180.

18. Nakaz MOZ Ukraїny № 554 vid 17.09.2007 «Pro zatverdzhennja protokoliv nadannja medychnoi' dopomogy za special'nistju «Onkologija»».

19. Tulyandina, S.A., Moiseenko, V.M. (2004). Prakticheskaja onkologija: izbrannye lekci.

20. Rak v Ukraїni, 2012–2013. Zahvorjuvanist', smertnist', pokaznyky dijאל'nosti onkologichnoi' sluzhby. (2004), 15, 1-124. Retrieved from Nac. kancer-rejestru Ukraїny.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТИ

Портняга Е. М., Скокова Н.В., Ткаченко М.М., Романенко А.О., Макаренко А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье показаны возможности остеосцинтиграфии для выявления и динамического наблюдения при вторичном пораженном скелета у больных раком предстательной железы. По данным наших наблюдений остеосцинтиграфия достаточно информативный метод для раннего выявления метастазов в кости у больных РПЖ; позволяет до 12 месяцев раньше, чем другие лучевые методы исследования, выявлять метастазы в кости и качественно оценивать степень повреждения костной ткани. Больным РПЖ необходимо обязательно проводить остеосцинтиграфию для дальнейшего выявления метастазов в кости в течение 5-ти лет до снятия с диспансерного учета один раз в год, или при появлении жалоб.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазирование, остеосцинтиграфия

RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Portnyaga E., Skokova N., Tkachenko M., Romanenko G., Makarenko A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article shows the possibilities of bone scintigraphy to identify and to dynamic supervise the secondary affected skeleton in patients with prostate cancer. According to our observations the bone scintigraphy is quite informative method for early detection of bone metastases in patients with prostate cancer; it allows up to 12 months earlier than other imaging methods to detect metastases in bone and qualitatively estimate the degree of bone damage. Patients with prostate cancer should be required to conduct bone scintigraphy to exclude bone metastases annually for 5 years dispensary observation or when complaints occur.

Keywords: prostate cancer, metastasis, bone scintigraphy

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.28-008.1:616-092.9:616-097.001.8

АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТАНУ АВТОІМУННОГО УРАЖЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДАНИМИ СЛУХОВИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ І СВІТЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ

*Тарасенко М.В., Науменко О.М., Дєєва Ю.В.**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) це одне з найбільш розповсюджених захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) на тереперішній час. Продукція гормонів ЩЗ, які приймають активну участь в регуляції функції нейроепітеліальних клітин організму, зазнають значного негативного впливу з боку факторів аутоагресії. Попередні дослідження переконливо доводять вплив автоімунного процесу у ЩЗ на функціональний стан слуху у хворих на АІТ. В роботі проводиться дослідження функціонального та морфологічного стану зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха у щурів з експериментально викликаним АІТ.

Ключові слова: автоімунне захворювання щитовидної залози, сенсоневральна приглухуватість, слухові викликані потенціали, світлова мікроскопія.

Вступ. Наявність гормонального контролю системи імунітету підтверджена численними експериментальними та клінічними спостереженнями і на теперішній час не викликає сумніву. Наукові роботи в цьому напрямку розпочаті давно, але поява сучасних високоспецифічних методичних підходів вивела ці дослідження на якісно новий рівень, що дозволило не тільки доповнити та конкретизувати наші уявлення про вплив різних гормонів на імунну систему, але й визначити молекулярно-генетичний базис цього впливу. Встановлено, що обидві системи використовують подібні рецептори і ліганди для забезпечення інтерсистемного та інтрасистемного комунікаційного зв'язку, що відіграє суттєву роль у гомеостазі. Вплив гормонів відбувається в результаті взаємодії зі специфічними рецепторами клітин імунної системи. При цьому їх дія може бути прямою або опосередкованою. Перший варіант спостерігається при зв'язуванні з рецепторами лімфоцитів або макрофагів. Відомо більше 20 різновидностей таких рецепторів. Другий варіант реалізується при дії гормонів на клітини строми лімфоїдних органів, особливо тимуса, через вплив на розвиток і функціональний стан імуніцитів. Ступінь експресії рецепторів до гормонів і клітинна реактивність варіюють у різних популяціях і субпопуляціях лімфоцитів і моноцитів, що в значній мірі й визначає вибірковість та інтенсивність гормонального впливу [1].

Істотним моментом щодо розуміння природи аутоагресії є те, що механізми розвитку імунологічних реакцій при автоімунній патології принципово не відрізняються від імунної відповіді на чужорідний антиген. Тільки в цьо-

му випадку мішенню імунологічної реакції стають клітини власного організму [2].

Актуальним є питання вивчення процесу впливу гормональної регуляції на стан нейроепітеліальних клітин організму.

До найбільш частих захворювань ЩЗ належить АІТ. Поширеність АІТ серед населення різних країн перебуває в межах від 0,1–1,2% у дітей до 6–11% у жінок віком понад 60 років. Частота клінічно явних форм АІТ у популяції становить 1%. У той же час субклінічні форми АІТ і циркулюючі антитиреоїдні антитіла відзначаються у 10–15% практично здорових осіб, які перебувають в еутиреоїдному стані. Співвідношення хворих на АІТ чоловіків і жінок становить 1:4–1:8 [4].

Автоімунні захворювання щитовидної залози в результаті процесу аутоімунізації можуть впливати на орган слуху. Метою дослідження, проведеного групою науковців з Польщі була функціональна оцінка периферичної і центральної частини органу слуху у дітей з тиреоїдитом Хашимото. Були обстежені тридцять дітей (середній вік 14,9 років). Пацієнти були у фазі еутиреозу, і мали високі концентрації в крові антитіл до тиреопероксидази (АТТПО). В якості методів дослідження слухової функції застосували тональну порогову аудіометрію, тимпанометрію, отоакустичну емісію на частоті продукту спотворення (ПСОАЕ), і слухові викликані потенціали (СВП). Ніхто з пацієнтів не скаржився на зниження слуху. Показники тональної порогової аудіометрії, тимпанометрії, і ПСОАЕ були нормальними у всіх пацієнтів. Серйозні зміни спостерігалися при реєстрації СВП. Відзнача-

лася позитивна кореляція між концентрацією в крові АТ-ТПО і ступенем порушення функції центральної частини органа слуху [5].

Метою дослідження було виявлення функціонально-го і морфологічного стану слуху у щурів за допомогою реєстрації коротколатентних СВВП і електронної мікроскопії при моделюванні у них автоімунного враження ШЗ.

Матеріали і методи. АІТ моделювався за схемою, яку запропонувала група китайських науковців - Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. 2007. Моделювання АІТ ми проводили на самцях білих щурів [6,7]. Щури були поділені на дві групи, перша – контрольна, налічувала 10 тварин та друга – основна, налічувала 15 щурів, у яких експериментально був викликаний АІТ. В ході експерименту вміст йоду в нормальному раціоні тварин складав 460 мг/кг. АІТ ми моделювали у щурів віком 4 тижні. Середня вага щурів складала $134,82 \pm 1,85$ г. Протягом 112 дб щури основної групи отримували йодид натрію з питною водою в концентрації 0,005% (50 мг/л), що у 100 разів перевищує нормальну концентрацію йоду у питній воді. Щури контрольної групи протягом цього ж терміну отримували звичайну питну воду.

Як підтвердження розвитку АІТ у експериментальних щурів проводилось дослідження рівня антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) в сироватці крові. Кров для дослідження забирали при кімнатній температурі на 112 добу експерименту у тварин основної і контрольної груп. За допомогою центрифугування, при 3000 обертах за хвилину протягом 20 хв. відокремлювали сироватку. Рівні АТТГ оцінювалися в двох пробах за допомогою непрямого імуноферментного аналізу з використанням сироватки щурів. Сироватку розводили в 100 разів і інкубували. Мічені пероксидазою антитіла до імуноглобуліну щурів G (1:250 розведення, Sigma, США) використовували як вторинні антитіла. Зміну кольору тетраметілбензідіна вимірювали за допомогою мікротитрування (Bio-Rad 680, США). Рівні АТГ були виражені в одиницях оптичної щільності (ОЩ). Для визначення особливостей функціональних порушень слуху у щурів була застосована реєстрація коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП). Показники КСВП оцінювалися 3 рази, до початку експерименту, на 57 і 113 добу від початку експерименту. При реєстрації КСВП в обох групах брали до уваги наявність і амплітуду піків I, III і V, а також тривалість міжпікових інтервалів I-III, III-V, I-V. Тварини виводилися з експерименту декапітацією у стані ефірного наркозу. Проводилось взяття тканин ШЗ для підтвердження морфологічних змін в органі. Після декапітації голова тварини швидко скальпувалась, відділялась нижня щелепа. Після цього розкривався череп, він розділявся на дві рівні половини, кожна з яких вивільнювалась від м'яких тканин, таким чином, щоб скроневі кістки ставали доступними для втручання. Швидко проводився розтин булі і об'єкти занурювались у фіксуєчий розчин (7% розчин нейтрального формаліну на фосфатному буфері). Морфологічному аналізу підлягали: макроскопічний стан тимпанальних бул, вміст кісткового лабіринту при препаруванні та мікроскопічні структури перетинчастих струк-

тур внутрішнього вуха (на оглядових поздовжніх зрізах пофарбованих гематоксиліном – еозином, на плоскістних препаратах пофарбованих за Ейнарсоном). Тканини заливали в парафінові блоки, з яких готували серійні зрізи, товщиною 5–6 мкм. Для виявлення РНК зрізи парафінували, регідрували в низхідних концентраціях етанолу й забарвлювали. Гістологічні зрізи фарбувалися за методикою Романовського-Гімзи, яка мала декілька основних етапів: фіксація висушених препаратів метанолом, нанесення концентрату фарби Романовського-Гімзи, фарбування в буферному розчині з контрольованим рН. Використовували концентрат фарби Романовського-Гімзи і фосфатний буфер у співвідношенні 1:5.

В структурі мікроскопічного дослідження на гістологічних зрізах вивчались: стан судинної смужки (збереженість епітеліальних шарів, капілярного русла, ступінь вираженості сполучнотканинного компоненту), на плоскістних препаратах аналізувався візуальний стан і проводилась морфометрія волоскових клітин. Фотографування мікропрепаратів здійснювалось на мікроскопах «KarlZeiss» за допомогою приставки для мікрозйомки.

В роботі використано методи варіаційної статистики – визначали такі середньостатистичні дані: середньоарифметичну величину (M) та її похибку ($\pm m$). Для визначення різниці між порівнювальними величинами розраховували коефіцієнт достовірності Стьюдента. Крім того, був проведений кореляційний аналіз за програмою QuattroPro 4.0. Робота виконана за вимогами та стандартами міжнародних клінічних обстежень “Якісна клінічна практика - Goodclinical Practice (GCP)”.

Результати та обговорення. Показники рівнів АТТГ у щурів контрольної групи і з експериментально викликаним АІТ, на 112 добу експерименту, виражені в одиницях ОЩ становили: основна група – $0,69 \pm 0,24$; контрольна група – $0,46 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) (рис. 1.) Як видно з даних, наведених на діаграмі, наявна статистично достовірна різниця у показниках оптичної денситометрії у сироватці щурів зі змодельованим АІТ.

Дані показників піків хвиль КСВП, які отримані до початку експерименту викладені в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, показники піків хвиль I, III і V в групі щурів із змодельованим АІТ нічим не відрізнялися від тих же показників щурів контрольної групи.

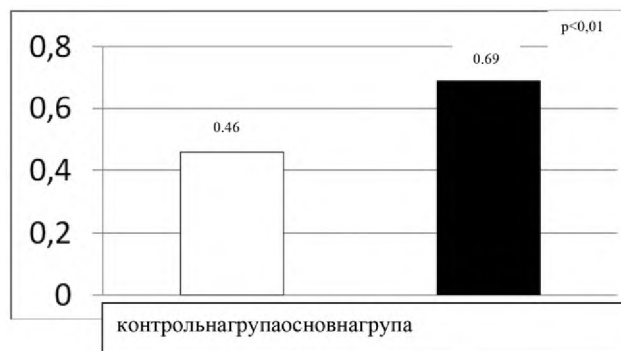


Рисунок 1. Показники рівнів АТТГ в сироватці крові щурів основної групи зі змодельованим АІТ і контрольної групи, виражені в одиницях оптичної щільності оптичної денситометрії (112 доба експерименту).

Дані показників міжпікових інтервалів I-III, III-V і I-V, які демонструють швидкість проходження імпульсу між основними структурами провідних шляхів слухового аналізатора, викладені в таблиці 2.

Як видно з вище наведених даних таблиці, значення міжпікових інтервалів при реєстрації КСВП у щурів в контрольній і основній групах не відрізнялись.

При повторній реєстрації КСВП через 57 днів після моделювання АІТ у щурів основної групи, в порівнянні з контрольною у 40,0% відмічалась збільшення амплітуди піків I, III, V та збільшення тривалості міжпікових інтервалів I-III, III-V. При реєстрації КСВП через 113 днів після моделювання АІТ у щурів основної групи, в порівнянні з контрольною у 73,3% відмічалась збільшення амплітуди піків I, III, V та збільшення тривалості міжпікових інтервалів I-III, III-V, I-V. (Таблиці 3, 4)

Як видно з даних таблиці 3, є статистично достовірною різниця в показниках піків першої хвилі КСВП. У щурів контрольної групи показник швидкості виникнення першої хвилі склав $1,51 \pm 0,02$ мс., а пік першої хвилі КСВП у щурів основної групи виникав в середньому через $2,87 \pm 0,04$ мс. При аналізі результатів отриманих при реєстрації третьої та п'ятої хвиль такої статистично достовірної різниці не було зафіксовано. На наш погляд це свідчить про первинне ураження саме периферичного відділу слухового аналізатора.

Як видно з наведених в таблиці 4 даних міжпікових інтервалів КСВП, відмічалась статистично достовірною різниця між показниками тривалості міжпікових інтервалів I-III (основна група – $2,50 \pm 0,07$ мс; контрольна група – $1,83 \pm 0,03$ мс) та I-V (основна група – $4,40 \pm 0,09$ мс, контрольна група – $3,35 \pm 0,02$ мс). При аналізі результатів отриманих при реєстрації тривалості міжпікового інтервалу III-V такої різниці не було зафіксовано.

На отриманих гістологічних препаратах ЩЗ щурів із змодельованим АІТ визначається лімфоцитарна інфільтрація, яка супроводжується збільшенням і руйнуванням фолікулярних клітин, що мікроскопічно явно відрізняє її від препарату ЩЗ інтактного щура (рис. 2).

При препаруванні скроневої кістки щурів структури середнього вуха макроскопічно не змінені, всі структури внутрішнього вуха у щура знаходились в так званій «тимпанальній булі» скроневої кістки. Тимпанальні були зберігали достатню повітряність. При направленому освітленні помітно, що крізь тонку кісткову капсулу завитки визначаються контури лабіринту, які контурюються розвиненою капілярною сіткою судинної смужки. В гістологічних препаратах ми виявили зміни слідуєчого характеру: набухання ядер зовнішніх волоскових клітин (ЗВК), помірна зміна контура ядра, ділянки пікнозу ядер, вакуолізація і втрата структури крист мітохондрій.

Таблиця 1

Показники піків хвиль КСВП у щурів ($M \pm m$) до початку експерименту

| Об'єкт дослідження | Показники піків хвиль КСВП, мс | | |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| | I | III | V |
| Контрольна група | $1,51 \pm 0,02$ | $3,57 \pm 0,03$ | $5,42 \pm 0,03$ |
| Щури з АІТ | $1,51 \pm 0,04$ | $3,57 \pm 0,03$ | $5,42 \pm 0,03$ |

Таблиця 2

Показники міжпікових інтервалів хвиль КСВП у щурів ($M \pm m$) до початку експерименту

| Об'єкт дослідження | Показники міжпікових інтервалів хвиль КСВП | | |
|--------------------|--|-----------------|-----------------|
| | I-III | III-V | I-V |
| Контрольна група | $1,73 \pm 0,03$ | $1,75 \pm 0,03$ | $3,45 \pm 0,02$ |
| Щури з АІТ | $1,73 \pm 0,03$ | $1,75 \pm 0,03$ | $3,45 \pm 0,02$ |

Таблиця 3

Показники піків хвиль КСВП у щурів ($M \pm m$) на 113 день експерименту

| Об'єкт дослідження | Показники піків хвиль КСВП, мс | | |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| | I | III | V |
| Контрольна група | $1,51 \pm 0,02^*$ | $3,57 \pm 0,03$ | $5,42 \pm 0,03$ |
| Щури з АІТ | $2,87 \pm 0,04^*$ | $4,13 \pm 0,05$ | $5,85 \pm 0,10$ |

*статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Таблиця 4

Показники міжпікових інтервалів хвиль КСВП у щурів ($M \pm m$) на 113 день експерименту

| Об'єкт дослідження | Показники міжпікових інтервалів хвиль КСВП | | |
|--------------------|--|-----------------|-------------------|
| | I-III | III-V | I-V |
| Контрольна група | $1,83 \pm 0,03^*$ | $1,85 \pm 0,03$ | $3,35 \pm 0,02^*$ |
| Щури з АІТ | $2,50 \pm 0,07^*$ | $2,40 \pm 0,09$ | $4,40 \pm 0,09^*$ |

*статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

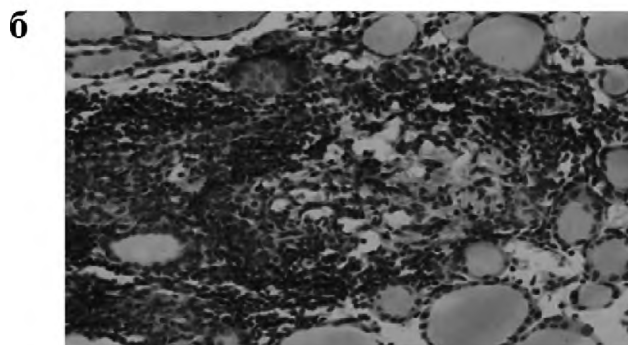
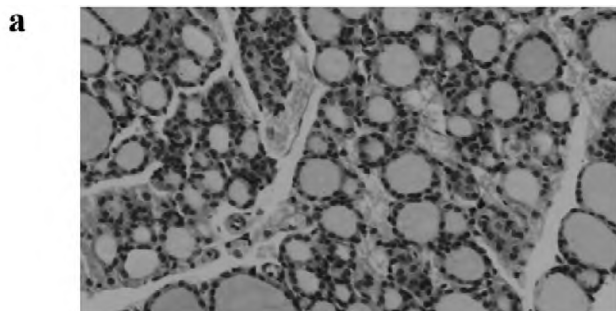


Рисунок 2. Структура ЦЗ інтактного щура (а) та з експериментально викликаним АІТ (б). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. x300.

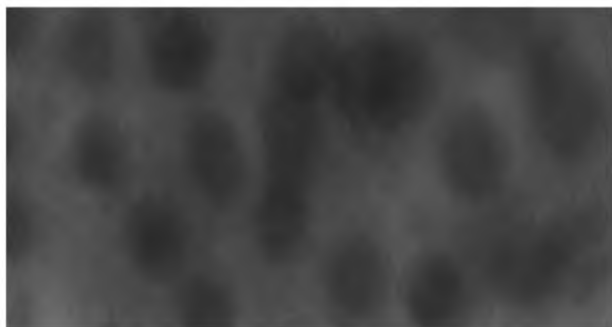


Рисунок 3. Структура спірального органа щура з експериментально викликаним АІТ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. x300.

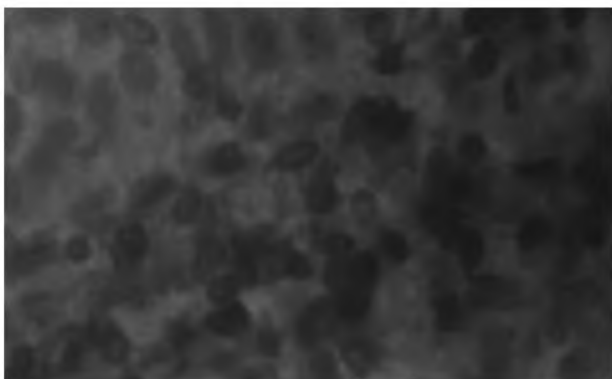


Рисунок 4. Структура спірального органа щура з експериментально викликаним АІТ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. x200.

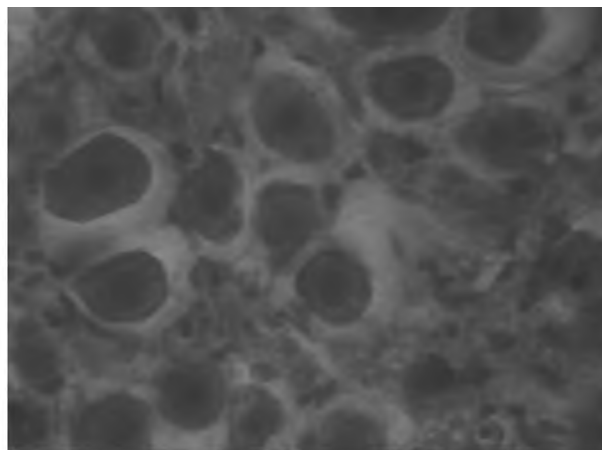


Рисунок 5. Структура спірального органа щура з експериментально викликаним АІТ. Забарвлення за Ейнарсоном. Зб. x300.

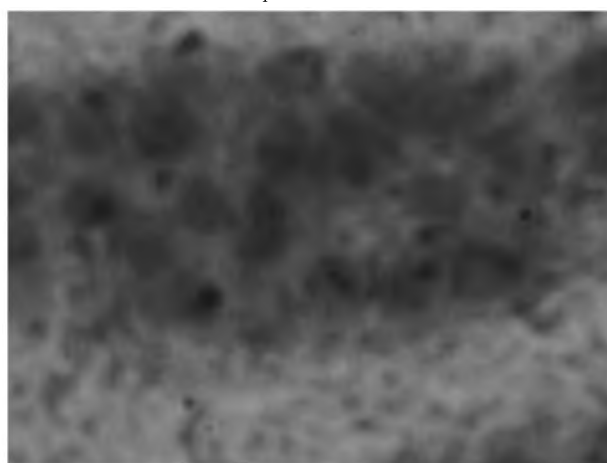


Рисунок 6. Структура спірального органа щура з експериментально викликаним АІТ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. x200.

При гістологічному дослідженні структур внутрішнього вуха щурів основної групи були визначені наступні зміни: набухання ядер зовнішніх волоскових клітин (ЗВК), помірні зміни контуру ядра, ділянки пікнозу ядер, склеювання волосків ЗВК в єдиний конгломерат.

При вивченні волоскових клітин на рисунку 3 в дистальних відділах виявлялися менші за поширеністю та ступенем вираженості альтеративні зміни. Так, в ЗВК I та II рядів більшість ядер знаходилась в стадії пікнозу, але ядра ЗВК III ряду відносно збережені і зустрічаються поодинокі пікнотично змінені ядра, що свідчить про менший ступінь токсичного ушкодження.

На рисунку 4 в спіральному органі на рівні закінчення основного завитка в умовах експериментального АІТ спостерігається гетерогенність змін волоскових клітин: ядра III ряду ЗВК різноманітні за характером ушкодження. В деяких клітинах спостерігався глибокий розпад хроматину з вакуолізацією каріоплазми, в інших ядрах спостерігається гіперхромність, зменшення розмірів та зміна форми ядра, частина ядер правильної форми, з чіткою каріолемою, рівномірно розподіленим хроматином.

На рисунку 5 спірального органа щура спостерігається набухання ядер I, II і III рядів ЗВК, разом з тим візуалізуються ділянки каріопікнозу на набухання клітин.

На рисунку 6 у дистальній третині завитки і вище, картина ЗВК має мозаїчний характер ушкодження, зустрічаються ядра ЗВК з вираженими і початковими пікнотичними змінами, наявні збільшені і набряклі ядра.

Висновок. Аналізуючи проведені дослідження, можна зробити висновок, що збільшення тривалості виникнення піку хвилі I та збільшення тривалості міжпикових інтервалів I–III, I–V, а також виявлені структурні зміни в ЗВК у щурів основної групи свідчать про функціонально негативний та органодеструктивний вплив АІТ на структуру внутрішнього вуха у щурів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Savino, W., Dardenne, M. (2000) Neuroendocrine Control of Thymus Physiology. *Endocrine Reviews*, 21, № 4, 412-443.
2. Davidson, A., Diamond, B. (2001) Autoimmune diseases. *NEJM*, Vol. 345, № 5, 340-350.

3. Паньків, В.І. (2012) Тиреоїдити. *Международный эндокринологический журнал*, №6, 139-146.
4. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease (2004) W. Gawron, L. Pospiech, A. Noczanski, K. Erendors-Raczowska. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
5. Extraction, purification and identification thyroglobulin of mouse (2007) X. C. Teng, X. K. Jia, C. L. Fan ma in. *Chin J Mod Med*. Доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
6. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice (2009) X. Teng, Z. Shan, W. Teng ma in. *Clin Exp Med*. Доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
7. References:
8. Savino, W., Dardenne, M. (2000) Neuroendocrine Control of Thymus Physiology. *Endocrine Reviews*, 21, № 4, 412-443.
9. Davidson, A., Diamond, B. (2001) Autoimmune diseases. *NEJM*, Vol. 345, № 5, 340-350.
10. Pankiv, V.I. (2012) Thyroiditis *International Journal of Endocrinology*, №6, 139-146.
11. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease (2004) W. Gawron, L. Pospiech, A. Noczanski, K. Erendors-Raczowska. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
12. Extraction, purification and identification thyroglobulin of mouse (2007) X. C. Teng, X. K. Jia, C. L. Fan ma in. *Chin J Mod Med*. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
13. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice (2009) X. Teng, Z. Shan, W. Teng ma in. *Clin Exp Med*. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОСТОЯНИЯ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ КСВП И СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ

Тарасенко М.В., Науменко А.Н., Деева Ю.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Целью исследования было определение функционального и морфологического состояния структур внутреннего уха у крыс, с помощью регистрации КСВП и электронной микроскопии при моделировании у них аутоиммунного поражения ЩЖ.

Материалы и методы. АИТ моделировался по схеме, предложенной группой китайских ученых - Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. 2007. Моделирование АИТ мы проводили на самцах белых крыс [6,7]. Крысы были разделены на две группы, первая - контрольная, насчитывала 10 животных и вторая - основная, насчитывала 15 крыс, у которых экспериментально был вызван АИТ. Как подтверждение развития АИТ в экспериментальных крыс проводилось исследование уровня антител к тиреоглобулину (АТТГ) в сыворотке крови. Для определения особенностей функциональных нарушений слуха у крыс была применена регистрация коротколатентных вызванных слуховых потенциалов (КСВП). Показатели КСВП оценивались 3 раза, до начала эксперимента, на 57 и 113 день от начала эксперимента. При регистрации КСВП в обеих группах принимали во внимание наличие и амплитуду пиков I, III и V, а также продолжительность межпиковых интервалов I-III, III-V, I-

ANALYSIS OF HEARING DISORDERS IN RATS WITH AUTOIMMUNE THYROID ACCORDING ABR AND LIGHT MICROSCOPY

M.V. Tarasenko, A.N. Naumenko, Y.V. Dieieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to determine the functional and morphological status hearing in rats by recording BAEP and electron microscopy at modeling in them the autoimmune destruction of the thyroid gland.

Materials and methods. AIT modeled on the scheme proposed by a group of Chinese scientists - Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. 2007. Modeling of AIT were carried out on male albino rats [6,7]. The rats were divided into two groups, the first - control, consisted of 10 animals and the second - the main, consisted of 15 rats that had caused AIT experimentally. As confirmation of the development of antibodies in experimental rats surveyed the level of antibodies to thyroglobulin (TgAb) in the blood serum. To determine the functional characteristics of hearing loss in rats was employed registering brainstem auditory evoked potentials (BAEP). Indicators BAEP evaluated 3 times, before the experiment began, on day 57 and 113 from the experiment beginning. When registering BAEP in both groups took into account the presence and amplitude of peaks I, III and V, as well duration of intervals I-III, III-V, I-V. Animals were removed from the experiment by decapitation in a state of ether anesthesia. Conducted taking thyroid tissue to confirm the morphological and the organ of the inner ear structures to identify organic changes. We used the

V. Животные выводились из эксперимента путем декапитации в состоянии эфирного наркоза. Проводилось взятие тканей щитовидной железы для подтверждения морфологических в органе и структур внутреннего уха для выявления органических изменений.

В работе использованы методы вариационной статистики. Для определения разницы между сравнительными величинами рассчитывали коэффициент достоверности Стьюдента. Кроме того, был проведен корреляционный анализ по программе QuattroPro 4.0.

Результаты и обсуждение. Показатели уровней АТГ у крыс контрольной группы и с экспериментально вызванным АИТ, на 112 сутки эксперимента, выраженные в единицах ОЩ составляли: основная группа - 0.69 ± 0.24 ; контрольная группа - 0.46 ± 0.05 ($p < 0.01$).

Показатели пиков волн I, III и V до начала эксперимента в группе крыс с смоделированным АИТ ничем не отличались от тех же показателей крыс контрольной группы.

При повторной регистрации КСВП через 57 дней после моделирования АИТ у крыс основной группы, по сравнению с основной в 40,0% отмечались увеличение амплитуды пиков I, III, V и увеличение продолжительности межпиковый интервалов I-III, III-V. При регистрации КСВП через 113 дней после моделирования АИТ у крыс второй группы, по сравнению с первой в 73,3% отмечались увеличение амплитуды пиков I, III, V и увеличение продолжительности межпиковый интервалов I-III, II и V, I-V.

На 57 день эксперимента выявляется статистически достоверная разница в показателях пиков первой волны КСВП. У крыс контрольной группы показатель скорости возникновения первой волны составил $1,51 \pm 0,02$ мс., А пик первой волны КСВП у крыс основной группы возникал в среднем через $2,87 \pm 0,04$ мс. На наш взгляд это свидетельствует о первичном поражении именно периферического отдела слухового анализатора.

На 113 экспериментальный день отмечалась статистически достоверная разница между показателями продолжительности межпиковый интервалов I-III (основная группа - $2,50 \pm 0,07$ мс; контрольная группа - $1,83 \pm 0,03$ мс) и I-V (основная группа - $4,40 \pm 0,09$ мс, контрольная группа - $3,35 \pm 0,02$ мс).

На полученных гистологических препаратах щитовидной железы крыс с смоделированным АИТ определяется лимфоцитарная инфильтрация, которая сопровождается увеличением и разрушением фолликулярных клеток, микроскопически явно отличает ее от препарата щитовидной железы интактной крысы.

При гистологическом исследовании структур внутреннего уха крыс основной группы были определены следующие изменения: набухание ядер наружных волосковых клеток (НВК), умеренные изменения контура ядра, участки пикноза ядер, склеивания волосков НВК в единый конгломерат.

Вывод. Анализируя проведенные исследования, можно сделать вывод, что увеличение продолжительности возникновения пике волны I и увеличение продолжительности межпиковый интервалов I-III, IV, а также обнаруженные структурные изменения в НВК у крыс основной группы свидетельствуют о функционально отрицательном и органодеструктивном влиянии АИТ на структуры внутреннего уха у крыс.

methods of variation statistics. To determine the difference between comparative values, we calculated the Student's coefficient. In addition, was performed correlation analysis on the program QuattroPro 4.0.

Results and discussion. Performance levels of TgAb in the control group of rats with experimentally induced antibodies at 112 days of the experiment, expressed in units of density were: the main group - 0.69 ± 0.24 ; control group - 0.46 ± 0.05 ($p < 0.01$).

Indicators wave peaks I, III and V before the experiment group of rats with modeled AT did not differ from the same rats the control group.

When we re-registering BAEP 57 days after AIT simulation in rats of the main group, compared with 40.0% in the main marked increase in the amplitude of the peaks I, III, V, and longer intervals I-III, III-V. When registering via BAEP 113 days after AIT simulation in rats of the second group compared with 73.3% in the first marked increase in the amplitude of the peaks I, III, V, and longer intervals I-III, II and V, I-V.

On day 57 of the experiment revealed a statistically significant difference in terms of the peak of the first wave of ABR. In the control group of rats, the speed indicator of the emergence of the first wave was $1,51 \pm 0,02$ msec., And the first wave peak ABR rats of the main group arose after an average of $2,87 \pm 0,04$ msec.

In our opinion this is evidence of the primary lesion is peripheral auditory analyzer.

On 113 pilot day was a statistically significant difference between the performance duration intervals I-III (the main group - $2,50 \pm 0,07$ ms; control group - $1,83 \pm 0,03$ ms) and I-V (basic group - $4.40 \pm 0,09$ ms, the control group - $3,35 \pm 0,02$ ms).

On histological specimens obtained thyroid of rats with simulated AIT determined by lymphocytic infiltration, which is accompanied by an increase, and the destruction of follicular cells microscopically clearly distinguishes it from intact rat thyroid medication.

Histological examination of the following changes structures of the inner ear of rats of the main group were identified: swelling of cores outer hair cells (OHC), moderate changes in the core circuit portions pyknosis cores, gluing the hair in a single conglomerate OHC.

Conclusion. Analyzing the studies, we can conclude that the increase in the duration of occurrence of the peak of wave I and prolongation intervals I-III, IV, and structural changes in the OHC in rats of the main group indicate functionally negative and organic-destructive impact of AIT on the inner ear structure in rats.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1; 796.065.42

**ДИНАМІКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
ФУТБОЛЬНИХ АРБІТРІВ ВИСОКОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ**

Терещенко Т. О.

*Національний університет фізичного виховання і спорту України, кафедра спортивної медицини,
м. Київ, Україна*

Визначення серцево-судинного ризику у футболістів з подальшою модифікацією факторів ризику, дозволить попередити розвиток серцево-судинних подій. Метою роботи було визначення динаміки гемодинамічних показників футболістів після проведення корекції модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). У дослідженні в 2013 році прийняли участь 202 футболістів високої кваліфікації віком від 22 до 45 років. З них 158 футболістів проходили повторне обстеження в 2014 та 2015 роках. Визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), рівень артеріального тиску (АТ) та фактори ризику ССЗ. Підвищений рівень АТ серед футболістів складає близько 26 %. Провідними модифікованими факторами ССЗ були дисліпідемія, вживання кави, легко збудлива нервова система та надлишкова маса тіла. Після проведення модифікації факторів ризику оцінювали динаміку гемодинамічних показників. Середнє значення ЧСС в 2013 році в загальній групі (n=158) складало $70,73 \pm 0,66$ уд·хв⁻¹ і статистично значуще знижувалося протягом наступних років спостереження ($67,24 \pm 0,68$ та $67,23 \pm 0,79$ уд·хв⁻¹ відповідно у 2014 і 2015 рр.) Рівень систолічного АТ у перший рік спостереження в загальній групі (n=158) складав $119,78 \pm 0,91$ мм рт. ст., поступово підвищувався до $121,63 \pm 0,88$ мм рт. ст. у 2014 році і $122,08 \pm 0,87$ мм рт. ст. у 2015 році (p<0,05). Рівень діастолічного АТ в загальній групі (n=158) залишався стабільним. У групі арбітрів з підвищеним рівнем АТ спостерігалось статистично значуще зниження систолічного та діастолічного АТ у період з 2013 по 2014 роки та їх стабілізація в 2015 році на рівні 2014 року. Кількість випадків гіпертонічного типу реакції серцево-судинної системи (ССС) на фізичне навантаження статистично значуще знизилось в 2014 році та залишалося стабільним в 2015 році (11,89 %, 3,5 % та 6,29 % відповідно, p<0,05). Динаміка показників ЧСС вказує на економізацію діяльності ССС, окрім групи 2-го середнього віку. Корекція факторів ризику ССЗ сприяла зниженню систолічного та діастолічного АТ у групі арбітрів з підвищеним рівнем АТ та зменшенню кількості випадків гіпертонічного типу реакції ССС на фізичне навантаження.

Ключові слова: лікарський контроль, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень.

Вступ

Рівень гри сучасного футболу та зростаючий обсяг переміщень гравців і арбітрів протягом матчу вимагає від їх організму високого рівня фізичних можливостей та оптимального функціонування серцево-судинної системи (ССС) [1, 8]. Ймовірність кардіальних подій підвищується у осіб з високим серцево-судинним ризиком [8]. Надмірні і переважно анаеробні фізичні навантаження, котрі переважають у структурі тренувальних занять арбітрів та асистентів арбітра у футболі, не сприяють покращенню ліпідного обміну та можуть стати причиною атерогенних метаболічних змін [2]. Емоційна напруга при суддівстві матчу та вік футболістів є додатковими факторами ризику розвитку серцево-судинних подій [8].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває своєчасна діагностика та корекція передпатологічних і патологічних станів ССС футболістів, визначення серцево-судинного ризику з подальшою модифікацією факторів ризику, що дозволить попередити розвиток серцево-судинних подій.

Дослідження проводилися згідно зі Зведеним планом НДР у сфері фізичної культури і спорту на 2011-2015 рр. за темою 2.3 «Науково-методичні засади удосконалення сис-

теми підготовки спортсменів у футболі з урахуванням особливостей змагальної діяльності» (номер державної реєстрації 0111U001722) та на 2016-2020 рр. за темою 2.21 «Удосконалення системи підготовки на сучасному етапі розвитку футболу» (номер державної реєстрації 0116U001618).

Мета роботи – визначити динаміку гемодинамічних показників футболістів після проведення корекції модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 202 футболістів чоловічої статі, що обслуговують матчі Прем'єр, першої та другої ліг України віком від 22 до 45 років, яке проводилося на базі Державної установи «Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України» в 2013 у перехідний період річного циклу підготовки. З них 158 футболістів проходили повторне обстеження в 2014 та 2015 роках за тих же умов. Вимірювання артеріального тиску (АТ) у стані спокою та визначення категорії АТ виконували відповідно до Європейсь-

ких клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії [5]. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали пальпаторно на променевої артерії. Тип реакції серцево-судинної системи (ССС) на фізичне навантаження визначали при виконанні арбітрами тесту PWC₁₇₀ на велоергометрі за методикою В. Л. Карпмана [3] використовуючи клінічні рекомендації Американської асоціації серця [6]. Фактори ризику ССЗ вивчали за картою визначення ступеню індивідуального ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [4].

Для оцінки динаміки гемодинамічних показників були сформовані групи порівняння, а саме: загальна група; групи за спеціалізацією – арбітри (n=64) та асистенти арбітра (n=94); групи за віком – 1-го середнього віку (n=119) та 2-го середнього віку (n=39); групи за рівнем АТ – оптимальний рівень АТ (n=124) та підвищений (n=34).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм EXCEL та STATISTICA 6.1 (StatSoft, USA). Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Пороговим рівнем статистичної значимості отриманих результатів було взято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз показників діяльності ССС футбольних арбітрів в 2013 році показав, що брадикардія спостерігається у 18 (8,91 %) осіб (12 арбітрів та 6 асистентів), нормокардія – у 183 (90,59 %) осіб (71 арбітр та 112 асистентів), тахікардія – у 3-х (1,49 %) осіб (1 арбітра та 2 асистентів). Артеріальна гіпотензія була виявлена у 2 (0,99 %) осіб, оптимальний АТ – у 147 (72,77 %) осіб, високий нормальний АТ – у 31 (15,35 %) особи, АГ 1-го ступеня – у 21 (10,40 %) особи, АГ 2-го ступеня – у однієї (0,50 %) особи. Середнє значення ЧСС складало $70,00 \pm 0,64$ уд·хв⁻¹, систолічного АТ – $119,94 \pm 0,84$ мм рт. ст., діастолічного АТ – $75,01 \pm 0,60$ мм рт. ст.

Серед модифікованих факторів, що визначають ризик розвитку АГ серед арбітрів та асистентів (n=121) надлишкова маса тіла визначалася у 22 (18,18 %) арбітрів, дисліпідемія – 40 (33,06 %), гіперурикемія – 12 (9,92 %), легко збудлива нервова система – 39 (32,23 %), психоемоційне перевантаження на роботі – 16 (13,22 %), надмірне вживання повареної солі – 19 (15,70 %), куріння – 13 (10,74 %). Каву 1–2 чашки на добу вживає 64 (52,89 %) арбітрів та асистентів, а більше 3-х чашок на добу – 6 (4,96 %) осіб. Арбітрам були надані рекомендації стосовно корекції модифікованих факторів ризику, розроблених відповідно до Європейських рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань в клінічній практиці (2012) [7].

Для оцінки динаміки гемодинамічних показників відібрали 158 арбітрів, котрих спостерігали протягом наступних двох років.

Середнє значення ЧСС в 2013 році в загальній групі (n=158) складало $70,73 \pm 0,66$ уд·хв⁻¹ і статистично значуще знижувалося протягом наступних років спостереження ($67,24 \pm 0,68$ та $67,23 \pm 0,79$ уд·хв⁻¹ відповідно у 2014 і 2015 рр.) (рис. 1).

Рівень систолічного АТ у перший рік спостереження в загальній групі (n=158) складав $119,78 \pm 0,91$ мм рт. ст., поступово підвищувався до $121,63 \pm 0,88$ мм рт. ст. у 2014 році і $122,08 \pm 0,87$ мм рт. ст. у 2015 році ($p < 0,05$).

Рівень діастолічного АТ в загальній групі (n=158) залишався стабільним і складав $75,23 \pm 0,69$, $74,46 \pm 0,62$ та $74,63 \pm 0,65$ мм рт. ст. у 2013–15 рр. відповідно.

Статистично значущі відмінності ЧСС у групах порівняння спостерігалися між арбітрами і асистентами протягом усіх років (рис. 1). За рівнем АТ ці групи не відрізнялися (табл. 1 та 2).

Між арбітрами розподіленими за віком відмінностей показників ЧСС та рівня АТ не було.

У перший та другий роки були встановлені статистично значущі відмінності показників ЧСС (рис. 1), систоліч-

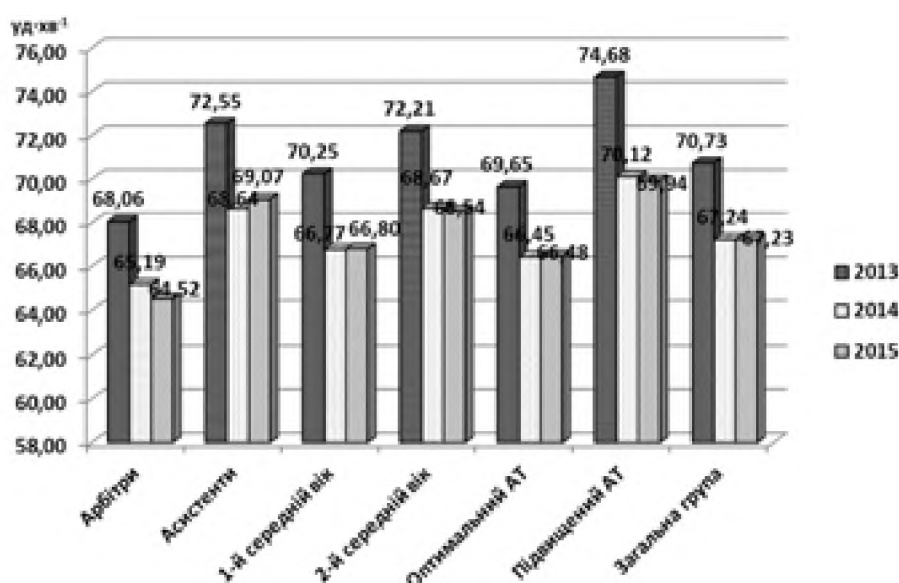


Рис. 1 Динаміка частоти серцевих скорочень футбольних арбітрів відповідно до спеціалізації, віку, рівня артеріального тиску та в загальній групі за 2013–2015 роки

Таблиця 1

Характеристика рівнів систолічного артеріального тиску у футбольних арбітрів відповідно до спеціалізації, віку та рівня артеріального тиску в 2013-2015 роках (M±m)

| | Групи порівняння | 2013 | 2014 | 2015 |
|---------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Спеціалізація | Арбітри (n=64) | 118,86±1,45 | 120,63±1,19 | 121,17±1,47 |
| | Асистенти (n=94) | 120,40±1,18 | 122,32±1,24 | 122,70±1,07 |
| Вік | 1-й середній (n=119) | 120,17±0,98 | 122,40±0,99 | 122,49±0,96 |
| | 2-й середній (n=39) | 118,59±2,18 | 119,28±1,85 | 120,85±2,01 |
| Рівень АТ | Оптимальний (n=124) | 115,48±0,71* ** | 119,70±0,86*** | 120,07±0,88*** |
| | Підвищений (n=34) | 135,44±1,47* ** | 128,68±2,27* ** | 129,41±2,07* |

Примітка: * – різниця результатів статистично значуща у групах порівняння, p<0,05

** – різниця результатів статистично значуща у групі між показниками визначеними у 2013, 2014 та 2015 рр., p<0,05

Таблиця 2

Характеристика рівнів діастолічного артеріального тиску у футбольних арбітрів відповідно до спеціалізації, віку та рівня артеріального тиску в 2013-2015 роках (M±m)

| | Групи порівняння | 2013 | 2014 | 2015 |
|---------------|----------------------|----------------|----------------|------------|
| Спеціалізація | Арбітри (n=64) | 74,56±1,14 | 74,20±0,97 | 74,56±1,05 |
| | Асистенти (n=94) | 73,69±0,87 | 74,63±0,82 | 74,68±0,84 |
| Вік | 1-й середній (n=119) | 73,10±0,76 | 74,41±0,72 | 74,13±0,74 |
| | 2-й середній (n=39) | 73,64±1,61 | 74,30±1,23 | 76,15±1,36 |
| Рівень АТ | Оптимальний (n=124) | 72,70±0,67* | 73,70±0,68* | 73,85±0,68 |
| | Підвищений (n=34) | 84,47±1,13* ** | 77,21±1,43* ** | 77,50±1,65 |

Примітка: * – різниця результатів статистично значуща у групах порівняння, p<0,05

** – різниця результатів статистично значуща у групі між показниками визначеними у 2013, 2014 та 2015 рр., p<0,05

ного та діастолічного АТ між арбітрами розподілені за рівнем АТ. Проте, в результаті позитивної динаміки гемодинамічних показників групи арбітрів з підвищеним рівнем АТ, в 2015 році відмінності спостерігалися лише у рівні систолічного АТ (табл. 1 та 2).

Всі групи спостереження, окрім групи 2-го середнього віку, мали зниження ЧСС в динаміці протягом трьох років. У них спостерігалися статистично значущі відмінності ЧСС визначеної у 2013 році порівняно з 2014 та 2015 роками. У групі арбітрів 2-го середнього віку ЧСС мала тенденцію до зниження, але відмінності показників ЧСС статистично не значущі (рис. 1).

Детальна характеристика рівня систолічного АТ у групах порівняння представлена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1 рівень систолічного АТ у групах порівняння мав тенденцію до підвищення з кожним наступним роком, окрім групи з підвищеним рівнем АТ, де спостерігалось статистично значуще зниження тиску у період з 2013 по 2014 роки та його стабілізація в 2015 році на рівні 2014 року (рис. 2).

Характеристика рівня діастолічного АТ у групах порівняння представлена в таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що динаміка рівня діастолічного АТ у групах порівняння стабільна, окрім групи арбітрів з підвищеним рівнем АТ, у котрій спостерігалось статистично значуще зниження тиску у період з 2013 по 2014 роки та стабілізація у 2015 році (рис. 3).

Спостерігалось незначне підвищення числа нормотонічного типу реакції в кожному наступному році.

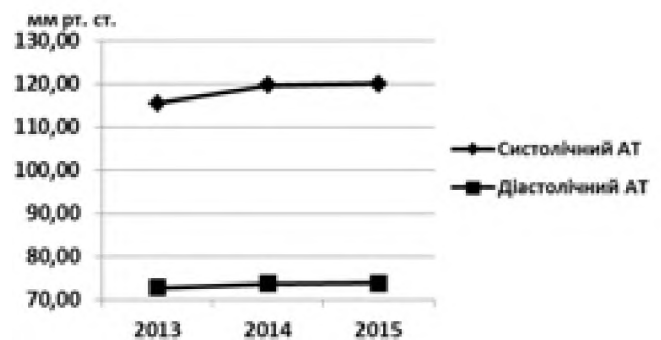


Рис. 2 Динаміка рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску у арбітрів з оптимальним рівнем АТ

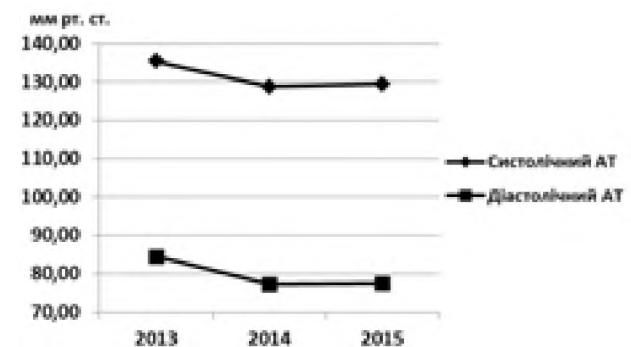


Рис. 3 Динаміка рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску у арбітрів з підвищеним рівнем АТ



Рис. 4 Динаміка розподілу типів реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження футбольних арбітрів.

Кількість випадків гіпертонічного типу реакції ССС на фізичне навантаження статистично значуще знизилася в 2014 році та залишалася стабільним в 2015 році.

Висновки

1. Протягом трьох років спостереження частота серцевих скорочень футбольних арбітрів статистично значуще знижувалася в усіх групах спостереження, що вказує на економізацію діяльності ССС, окрім групи 2-го середнього віку.

2. Рівень систолічного АТ поступово збільшувався в загальній групі протягом трьох років спостереження, діастолічного — залишався стабільним. Проте, за рахунок виявлення та проведення корекції модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань у групі арбітрів з підвищеним рівнем АТ спостерігалася статистично значуще зниження систолічного та діастолічного АТ у період з 2013 по 2014 роки та їх стабілізація в 2015 році на рівні 2014 року.

3. Зниження рівнів систолічного та діастолічного АТ в результаті корекції факторів ризику серцево-судинних захворювань призвело до статистично значущого зменшення кількості випадків гіпертонічного типу реакції ССС на фізичне навантаження порівняно з 2014 та 2015 роками.

4. Статистично значущі відмінності ЧСС між арбітрами та асистентами, що постійно спостерігалися протягом трьох років, можуть бути пов'язані з різними фізичними навантаженнями під час суддівства матчів та підготовки до них.

Конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди, неупередженості дослідження, немає.

Це дослідження не отримувало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдула А. Б. Дослідження антропометричних та функціональних показників арбітрів різної кваліфікації у футболі / А. Б. Абдула // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. — 2013. — № 5. — С. 3-6.

2. Гаврилова Е. А. Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов / Е. А. Гаврилова, Э. В. Земцовский // Вестник аритмологии. — 2010. — № 62. — С. 59-62.

3. Карпман В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. — М.: Физкультура и спорт, 1988. — 206 с.

4. Кузько Н. В. Диагностика, лечение и профилактика гипертонической болезни на врачебном участке / Н. В. Кузько, Ю. Н. Кузько, И. Н. Кузько. — К.: Здоров'я, 2004. — 408 с.

5. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Blood pressure. — 2013. — Vol. 22 (4). — P. 193-278.

6. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations / M. Guazzi, V. Adams, V. Conraads [et al.] // European heart journal. — 2012. — Vol. 33 (23). — P. 2917-2927.

7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635-1701.

8. Soccer world championship: a challenge for the cardiologist / M. Baumhökel, M. Kindermann, I. Kindermann, M. Büßm // European heart journal. — 2007. — Vol. 28 (2). — P. 150-153.

REFERENCES

1. Abdula A. B. Doslidzhennya antropometrychnykh ta funktsionalnykh pokaznykiv arbitriv riznoyi kvalifikatsiyi u futbolі / A. B. Abdula // Pedagogika, psykholohiya ta medyko-biologichni problemy fizychnoho vykhovannya i sportu. — 2013. — № 5. — S. 3-6.

2. Havrylova E. A. Vnezapnaya serdechnaya smert y hypertrofiya miokarda u sport-smenov / E. A. Havrylova, E. V. Zemitsovskyy // Vestnyk arytmologyy. — 2010. — №62. — S. 59-62.

3. Karpman V. L. Testyrovanye v sportyvnoy medytstsyne / V. L. Karpman, Z. B. Belotserkovskyy, Y. A. Hudkov. — M.: Fyzkultura y sport, 1988. — 206 s.

4. Kuzko N. V. Dyahnostyka, lechenye y profylaktyka hypertonycheskoy bolezny na vrachebnom uchastke / N. V. Kuzko, Yu. N. Kuzko, Y. N. Kuzko. — K.: Zdorovya, 2004. — 408 s.

5. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of

the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Blood pressure*. — 2013. — Vol. 22 (4). — P. 193-278.

6. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations / M. Guazzi, V. Adams, V. Conraads [et al.] // *European heart journal*. — 2012. — Vol. 33 (23). — P. 2917-2927.

7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635-1701.

8. Soccer world championship: a challenge for the cardiologist / M. Baumhökel, M. Kindermann, I. Kindermann, M. Bühm // *European heart journal*. — 2007. — Vol. 28 (2). — P. 150-153.

ДИНАМИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУТБОЛЬНЫХ АРБИТРОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Терещенко Т. А.

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, кафедра спортивной медицины, г. Киев, Украина

Определение сердечно-сосудистого риска у футбольных арбитров с последующей модификацией факторов риска, позволит предупредить развитие сердечно-сосудистых событий. Целью работы было определение динамики гемодинамических показателей футбольных арбитров после проведения коррекции модифицированных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследовании в 2013 году приняли участие 202 футбольных арбитров высокой квалификации в возрасте от 22 до 45 лет. Из них 158 футбольных арбитров проходили повторное обследование в 2014 и 2015 годах. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления (АД) и факторы риска ССЗ. Повышенный уровень АД среди футбольных арбитров составляет около 26 %. Ведущими модифицированными факторами ССЗ были дислипидемия, употребление кофе, легко возбудимая нервная система и избыточная масса тела. После проведения модификации факторов риска оценивали динамику гемодинамических показателей. Среднее значение ЧСС в 2013 году в общей группе (n=158) составило $70,73 \pm 0,66$ уд мин⁻¹ и статистически значимо снижалось в течение последующих лет наблюдения ($67,24 \pm 0,68$ и $67,23 \pm 0,79$ уд мин⁻¹ соответственно в 2014 и 2015 гг.) Уровень систолического АД в первый год наблюдения в общей группе (n=158) составлял $119,78 \pm 0,91$ мм рт. ст., постепенно повышался до $121,63 \pm 0,88$ мм рт. ст. в 2014 году и $122,08 \pm 0,87$ мм рт. ст. в 2015 году (p < 0,05). Уровень диастолического АД в общей группе (n=158) оставался стабильным. В группе арбитров с повышенным уровнем АД наблюдалось статистически значимое снижение систолического и диастолического АД в период с 2013 по 2014 годы и их стабилизация в 2015 году на уровне 2014 года. Количество случаев гипертонического типа реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) на физическую нагрузку статистически значимо снизилось в 2014 году и оставалось стабильным в 2015 году (11,89 %, 3,5 % и 6,29 % соответственно, p < 0,05). Динамика показателей ЧСС указывает на экономизацию деятельности ССС, кроме группы 2-го среднего возраста. Коррекция факторов риска ССЗ способствовала снижению систолического и диастолического АД в группе арбитров с повышенным уровнем АД и уменьшению количества случаев гипертонического типа реакции ССС на физическую нагрузку.

Ключевые слова: врачебный контроль, артериальное давление, частота сердечных сокращений.

DYNAMICS OF HEMODYNAMIC INDICATORS OF HIGH QUALIFICATIONS FOOTBALL REFEREES

T. O. Tereshchenko

National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Department of Sports Medicine, Kiev, Ukraine

Determination of cardiovascular risk in football referees followed by modification of risk factors would prevent the development of cardiovascular events. The aim of the work was to determine the dynamics of hemodynamic indicators in football referees after the correction of modified risk factors of cardiovascular disease (CVD). In the study involved 202 high qualifications football referees between the ages of 22 to 45 years old in 2013. Of these, 158 football referees were retested in 2014 and 2015. The heart rate (HR), blood pressure (BP) and cardiovascular risk factors were determined. Elevated level of blood pressure among football referees is about 26 %. Leading modified factors of CVD was dyslipidemia, drinking coffee, easily excitable nervous system and overweight. After the modification of risk factors assessed the dynamics of hemodynamic parameters. The mean heart rate in 2013 in the total group (n=158) was $70,73 \pm 0,66$ bpm and significantly reduced during the next years of observation ($67,24 \pm 0,68$ and $67,23 \pm 0,79$ bpm, respectively, in 2014 and 2015). The level of systolic blood pressure in the first year of observation in the total group (n=158) was $119,78 \pm 0,91$ mm Hg, was gradually increased to $121,63 \pm 0,88$ mm Hg in 2014 and $122,08 \pm 0,87$ mm Hg in 2015 (p < 0,05). The level of diastolic blood pressure in the general group (n=158) remained stable. In the group of referees with elevated blood pressure levels, a statistically significant decreased levels of systolic and diastolic blood pressure in the period from 2013 to 2014 and stabilized in 2015 at the 2014 level. The number of cases of hypertensive type of reaction of cardiovascular system on physical activity was significantly decreased in 2014 and remained stable in 2015 (11.89%, 3.5% and 6.29%, respectively, p < 0.05). Dynamics of HR indicates by economization of the cardiovascular system, exclude the group of 2nd middle age. The correction of CVD risk factors contributed to a decrease in systolic and diastolic blood pressure in a group of referees with elevated blood pressure and reduce the numbers of hypertensive type of reaction of the cardiovascular system on physical activity.

Keywords: medical control, blood pressure, heart rate.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.24-002.5-036.87:616.24-002.5:[616.98:578.828ВІЛ]-092

СИСТЕМА «ОКСИДАНТИ-АНТИОКСИДАНТИ» У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

Ясінський Р. М.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Зрушення у системі «оксиданти-антиоксиданти» відіграють важливу роль у прогресуванні захворювання у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Не вивчалися зміни у цій системі при рецидивах туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. З метою встановлення особливостей змін у системі «оксиданти-антиоксиданти» у пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ обстежено 31 ВІЛ-позитивних та 22 ВІЛ-негативних хворих на рецидиви туберкульозу легень. У пацієнтів у крові визначали показники перекисного окислення білків (ПОБ) і ліпідів (ПОЛ) та системи глутатіону. В якості маркерів ПОБ визначали в плазмі альдегідфенілгідрозон, та кетонфенілгідрозон, за методикою В. Halliwell (1999). Серед продуктів ПОЛ визначали маломовий діальдегід, дієнові кон'югати, трієноктони та шифові основи за методикою В.Б. Гаєрилова (1983). Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнями: відновленого глутатіону, ферментів глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонтрансферази (ГТ) у фракції клітин. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою, (1981), ГП і ГР визначали за методикою Beutler E., (1975), ГТ – за методикою Habig W.H., (1974). Встановили, що у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих на рецидиви туберкульозу легень відбувається зростання маркерів перекисного окислення білків на тлі тенденції до зниження рівнів глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази. У ВІЛ-позитивних пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень окрім цього зростають також рівні маркерів перекисного окислення ліпідів, що на тлі зниження рівнів глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази поглиблює виразність окислювального стресу за рахунок зрушення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік вільно-радикального перекисного окислення.

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, перекисне окислення білків, перекисне окислення ліпідів, система глутатіону.

Вступ. При туберкульозі та при ВІЛ-інфекції активуються системи вільно-радикального перекисного окислення (ВРПО) та антиоксидантного захисту (АОЗ). У разі прогресуючого перебігу захворювань, поширенні туберкульозного процесу та наявності деструкцій у легенях визначається дисбаланс у системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік зростання продуктів ВРПО [1, 2, 6, 7, 11, 12].

В результаті дії активних форм кисню на клітини утворюються продукти перекисного окислення білків (ПОБ) і ліпідів (ПОЛ). Продукти ПОБ в подальшому стимулюють ПОЛ, окислювальне пошкодження ДНК, порушення ферментативних процесів в організмі, порушення функціонування іонних каналів та рецепторів клітин, крім того вони самі мають виражені цитотоксичні дії [2]. Особливу увагу в системі АОЗ слід приділити тіол-дисульфідним сполукам. До них відносять глутатіон (трипептид, який утворений цистеїном, глутаміном та гліцином), SH- та SS-групи білків та ферменти глутатіонтрансферази (ГТ),

що забезпечує знешкодження ксенобіотиків, глутатіонпероксидази (ГП), що необхідна для знешкодження радикалів і глутатіонредуктази (ГР), яка відновлює глутатіон [3]. У найвищій концентрації глутатіон знаходиться у цитоплазмі клітин у вигляді трипептиду – гліцин-цистеїн-глутамінова кислота. Під впливом ферменту ГП за наявності активних форм кисню та продуктів ПОЛ, ПОБ відновлена форма глутатіону (SH) переходить в окислювальну (SS), а потім під дією ГР відновлюється до SH за участі нікотинаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН), що перетворюється на НАДФ (НАДФН окислений) [8].

У пацієнтів із ко-інфекцією із вперше діагностованим туберкульозом легень відзначається зростання рівнів продуктів ПОЛ на всіх стадіях захворювання в порівнянні з хворими лише на ВІЛ або туберкульоз. У таких хворих відбувається більш виразне зниження рівнів глутатіону відновленого, ГП і ГР на всіх стадіях, причому після проведення базисної терапії їх рівень

залишається нижчим, ніж у хворих тільки на ВІЛ, або тільки на туберкульоз [5, 9, 10].

У літературі не описані зміни у системі «оксиданти-антиоксиданти» у пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Мега роботи. Встановити особливості змін у системі «оксиданти-антиоксиданти» у пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих, які лікувалися у КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради та КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради у період з 2010 по 2014 рр. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: резистентність МБТ до ПТП (методами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), засіву на рідке чи тверде середовища), хворі старше 60 років, супутня патологія з боку інших органів і систем (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, виявлення іншого тяжкого конкуруючого захворювання).

Хворих було розподілено на 2 групи: 1-а група – 31 хворих на рецидиви туберкульозу при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (РТБ/ВІЛ); 2-а група – 22 ВІЛ-негативних хворих з рецидивами туберкульозу легень (РТБ). У 1-й групі було 24 чоловіка (77,4 %) та 7 жінок (22,6 %), середній вік складав $37,7 \pm 1,5$ років. У 2-й групі – 18 чоловіків (81,8 %) і 4 жінки (18,2 %), середній вік становив $42,1 \pm 2,5$ років.

Контрольну групу склали 32 практично здорових осіб – донорів крові: середній вік був ($35,9 \pm 2,5$) років, чоловіків було 22 (68,7 %), жінок 10 (31,3 %). Тобто, групи були репрезентативними.

У хворих на РТБ/ВІЛ частіше діагностували дисемінований (51,6 %) та інфільтративний (45,2 %) туберкульоз проти вогнищового (3,2 %), $p < 0,05$. У пацієнтів із РТБ час-

тіше визначався інфільтративний туберкульоз (72,7 %) проти дисемінованого (22,8 %) та вогнищового (4,5 %), $p < 0,05$.

Для визначення стану ПОБ та ПОЛ, показників тіол-дисульфідної системи у всіх пацієнтів і здорових осіб ранком натще брали кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. В подальшому кров центрифугували і розподіляли на плазму (визначали показники ПОБ і ПОЛ) та фракцію клітин (визначали показники тіол-дисульфідної системи). Ці дослідження проводилися на базі біохімічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Загальний білок визначали згідно інструкції в біуретовій реакції за стандартною методикою. В якості маркерів ПОБ визначали в плазмі ранній маркер – альдегідфенілгідрозон (АФГ), та пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ), за методикою В. Halliwell (1999).

Серед продуктів ПОЛ визначали МДА (нмоль/л), ДК (од.), трієскетони (ТК, од.) та шифові основи (ШО, од.) за методикою В.Б. Гаврилова (1983). Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнями: відновленого глутатіону (мкмоль/г Нв), ферментів ГР (мкмоль НАДФН/г Нв), ГП (МО/г Нв) і ГТ (ммоль/хв/г Нв) у фракції клітин. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою, (1981) [4], ГП і ГР визначали за методикою Beutler E., (1975). ГТ – за методикою Habig W.H. (1974).

Статистичну обробку інформації проводили з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5). Статистичну значимість відмінностей у групах визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні менше 0,05.

Таблиця 1

Рівні показників вільно-радикального перекисного окислення у групах

| Показники | Здорові, n=32 | 1-а група, n=31 | 2-а група, n=22 |
|------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| АФГ, опт щільн/г білка | $3,81 \pm 0,09$ | $5,20 \pm 0,65^*$ | $6,0 \pm 0,50^*$ |
| КФГ, опт щільн/г білка | $2,32 \pm 0,09$ | $3,35 \pm 0,33^*$ | $3,85 \pm 0,27^*$ |
| МДА, нмоль/л | $4,86 \pm 0,31$ | $6,31 \pm 0,55^*$ | $5,40 \pm 0,55$ |
| ДК, од. | $1,09 \pm 0,03$ | $1,42 \pm 0,11^*$ | $1,17 \pm 0,10$ |
| ТК, од. | $0,90 \pm 0,03$ | $0,95 \pm 0,07$ | $0,98 \pm 0,08$ |
| ШО, од. | $0,31 \pm 0,04$ | $0,32 \pm 0,03$ | $0,32 \pm 0,05$ |

Примітки: * – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Рівні показників антиоксидантного захисту у групах

| Показники | Здорові, n=32 | 1-а група, n=31 | 2-а група, n=22 |
|------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв | $1,53 \pm 0,15$ | $1,23 \pm 0,23\#$ | $0,65 \pm 0,14$ |
| ГР, мкмоль НАДФН/г Нв | $2,39 \pm 0,31$ | $1,6 \pm 0,30$ | $1,73 \pm 0,33$ |
| ГП, МО/г Нв | $19,9 \pm 1,77$ | $13,61 \pm 2,6^*$ | $11,88 \pm 2,7$ |
| ГТ, ммоль/хв/г Нв | $175,6 \pm 11,5$ | $174,2 \pm 20,1$ | $160,7 \pm 20,7$ |

Примітки: * – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$); # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$).

Результати та обговорення. У всіх пацієнтів спостерігалася зростання маркерів ПОВ порівняно із здоровими особами. У хворих 1-ї групи статистично значимо підвищеними у 1,4 рази були рівні АФГ ($p < 0,005$) і КФГ ($p < 0,0005$) (табл. 1). Очевидно, маркери ПОВ були підвищеними у всіх пацієнтів, оскільки вони зростають в першу чергу при наявності окислювального стресу під дією інфекційних патогенів.

У хворих 1-ї групи визначалось зростання МДА і ДКУ 1,3 рази відносно контролю, $p < 0,05$. Рівні ТК і ШО у групах статистично значимо не відрізнялися. У хворих на РТБ рівні ПОЛ статистично значимо не відрізнялись від контрольних значень. Тобто у ВІЛ-позитивних пацієнтів зрушення у системі «оксиданти-антиоксиданти» за рахунок ВРПО були більш вагомими, можливо, за рахунок виразної імуносупресії.

Рівні глутатіону відновленого були статистично значимо нижчими у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю у 1,9 разів, $p < 0,05$. По відношенню до здорових осіб статистично значимої різниці не знайдено (табл. 2).

Рівні ГР мали тенденцію до зниження у групах хворих. Рівні ГП були зниженими у 1,4 рази у хворих 1-ї групи в порівнянні із контрольною групою ($p < 0,001$), визначалася тенденція до зниження ГП у 2-й групі. Статистично значимої різниці між рівнями ГТ у групах не встановлено. Тобто, незважаючи на те, що рівень глутатіону відновленого у хворих на РТБ/ВІЛ був у межах норми – рівні ГР і ГП були зниженими, що свідчить про дисбаланс у системі глутатіону.

Висновки. У ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих на рецидиви туберкульозу легень відбувається зростання маркерів перекисного окислення білків на тлі тенденції до зниження рівнів глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази. У ВІЛ-позитивних пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень окрім цього зростають також рівні маркерів перекисного окислення ліпідів, що на тлі зниження рівнів глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази поглиблює виразність окислювального стресу за рахунок зрушення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік вільно-радикального перекисного окислення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Болотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28-32.
2. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Украинський біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
3. Жадан В.М. Вивчення функціонального стану глутатіон-залежних ферментів еритроцитів у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії / В.М. Жадан // Туберкульоз, легенева хвороба, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3 (10). – С. 36-41.
4. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, В.В. Шпрах [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63-65.
5. Comparison of lipid peroxidation product and enzymatic antioxidants in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients with and without human deficiency virus infection / T. Gouripur, P.B. Desai, A. Vani [et al.] // International journal of pharma and bio sciences. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 391-397.
6. Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary tuberculosis / M. Lamsal, N. Gautam, N. Bhatta [et al.] // Southeast Asian journal of tropical medicine and Public Health. – 2007. – Vol. 38, № 4. – P. 695-703.
7. Friis-Moller N. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction / N. Friis-Moller, P. Reiss, C.A. Sabin // The New England journal of medicine. – 2007. – Vol. 356, № 17. – P. 1723-1735.
8. Ghezzi P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung / P. Ghezzi // International journal of general medicine. – 2011. – № 4. – P. 105-113.
9. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients / O. Awodele, S.O. Olayemi, J.A. Nwite, T.A. Adeyemo // The journal of infection in developing countries. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 79-85.
10. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // Biomedical science, engineering and technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151-164.
11. Oxidative stress and reduced vitamins C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis / J.A. Alli, A.O. Kehinde, A.M. Kosoko, O.G. Ademowo // Journal of tuberculosis research. – 2014. – № 1. – P. 52-58.
12. Sharma B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy / B. Sharma // Current HIV research. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 13-21.

СИСТЕМА «ОКСИДАНТЫ-АНТИОКСИДАНТЫ» У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ КО-ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Ясинский Р.Н.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Сдвиги в системе «оксиданты-антиоксиданты» играют весомую роль в прогрессировании заболеваний у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ. Не изучались изменения в этой системе при рецидивах туберкулеза у ВИЧ-положительных пациентов. С целью установления особенностей изменений в системе «оксиданты-антиоксиданты» у пациентов с рецидивами туберкулеза легких при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ обследовано 31 ВИЧ-положительных и 22 ВИЧ-отрицательных больных рецидивами туберкулеза легких. У пациентов в крови определяли показатели перекисного окисления белков (ПОБ) и липидов (ПОЛ) и системы глутатиона. В качестве маркеров ПОБ определяли в плазме альдегидфенилгидразон и кетонфенилгидразон по методике В. Halliwell (1999). Среди продуктов ПОЛ определяли малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, триенкетоны и шиффовы основания по методике В.Б. Гаврилова (1983). Тиол-дисульфидную систему оценивали по уровням: восстановленного глутатиона, ферментов глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионтрансферазы (ГТ) во фракции клеток. Глутатион восстановленный определяли по стандартной методике, (1981), ГП и ГР определяли по методике Beutler E., (1975), ГТ – по методике Habig W.H., (1974).

Установлено, что у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных с рецидивами туберкулеза легких происходит рост маркеров перекисного окисления белков на фоне тенденции к снижению уровней глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. У ВИЧ-положительных пациентов с рецидивами туберкулеза легких кроме этого растут также уровни маркеров перекисного окисления липидов, что на фоне снижения уровней глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы усугубляет выраженность окислительного стресса за счет сдвига баланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» в сторону свободно-радикального перекисного окисления.

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, перекисное окисление белков, перекисное окисление липидов, система глутатиона.

THE «OXIDANTS-ANTIOXIDANTS» SYSTEM IN TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS RELAPSES

R.M. Yasinskyi

Zaporizhzhia state medical university, Zaporizhzhia, Ukraine

Changes in «oxidants-antioxidants» system play a significant role in the progression of disease in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in TB/HIV co-infected patients. The changes in this system haven't been studied yet in tuberculosis/HIV co-infected patients with pulmonary tuberculosis relapses. 31 HIV-positive and 22 HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis relapses were examined with the aim to establish the «oxidants-antioxidants» system features in tuberculosis/HIV co-infected patients with pulmonary tuberculosis relapses. Indicators of protein peroxidation (PP), lipids peroxidation (LP) and glutathione system were measured in patient's blood. Aldehyde-phenylhydrazone, ketone-phenylhydrazone as PP markers were determined in plasma by the method B. Halliwell (1999). Among the lipids peroxidation products malondialdehydes, diene conjugates, triene-ketones and Schiff's bases measured by V.B. Gavrilov method, 1983. The thiol-disulfide system was evaluated by levels: reduced glutathione, glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GP) and glutathione-transferase (GT) in the cell fraction. Reduced glutathione levels by standard method, (1981), GP, GR by the Beutler E., (1975) method and GT by the method of Habig WH, (1974) were determined.

It was found, that there are an increasing of proteins peroxidation markers on the background of the tendency of glutathione reductase and glutathione peroxidase levels reduction in HIV-positive and HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis relapses. In HIV-positive patients with relapsed pulmonary tuberculosis there are also increasing levels of lipid peroxidation markers in addition, that due to lower levels of glutathione reductase and glutathione peroxidase worsens the severity of oxidative stress by shifting the balance in the system «oxidant-antioxidant» toward free-radical peroxidation.

Keywords: tuberculosis/HIV co-infection, protein peroxidation, lipid peroxidation, the glutathione system.

ЯТРОГЕННІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Сироїшко М.В., Головчанська О.Д.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти

Пухлинні захворювання – серйозний виклик медицині останніх двох сторіч. Захворюваність на пухлини, зокрема злоякісні, зростає; серед причин смертей пухлинні захворювання займають третє місце (6,4%). Комплексне лікування пухлинних захворювань включає хіміо- та радіотерапію. Як пухлини самі по собі, так і вказані види лікування призводять до розвитку вторинних імунodefіцитів, які можуть проявлятися і на слизовій оболонці ротової порожнини. В статті наведено клінічні приклади захворювань слизової оболонки порожнини рота, що виникли внаслідок дії хіміотерапевтичних засобів та опромінення, обговорюється можливий механізм виникнення ятрогенних порушень слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Запропоновано симптоматичне лікування таких хворих, обґрунтовано призначення вказаних препаратів. Поставлено проблемні питання, що потребують вирішення, зокрема, створення протоколу надання допомоги хворим з ятрогенними ураженнями СОПР.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, пухлинні захворювання, ятрогенні ураження, вторинний імунodefіцит.

Вступ. За М.Ф.Данилевським та спів-авторами (1994 р.), захворювання слизової оболонки порожнини рота поділяються на самостійні, симптоматичні та синдромальні [1]. Звісно, цей поділ є умовним, оскільки прояви захворювань на слизовій оболонці порожнини рота не можуть не викликати генералізованої реакції на рівні всього організму, і навпаки, загальні захворювання часто викликають зміни слизової оболонки порожнини рота, хоча не є синдромальними. Так, згідно цієї класифікації виділяють радіомукозит як самостійне захворювання травматичного походження; зміни слизової оболонки ротової порожнини при дії токсичних речовин розглядають лише з точки зору впливу солей тяжких металів.

За статистичними даними ВООЗ, серед десяти найпоширеніших причин смерті сукупно пухлинні захворювання (рак трахеї, бронхів, легень; рак товстої і прямої кишки; рак шлунку; рак грудних залоз) посідають третє місце (6,4%) [11].

Лікування пухлинних захворювань у більше, ніж половини хворих, за умови вчасної діагностики успішне [10, 12]. Згідно протоколів надання медичної допомоги онкохворим, комплексне лікування злоякісних пухлин включає призначення протипухлинних препаратів та опромінення [14]. Радіотерапія та хіміотерапія строго індивідуалізовані: параметри опромінення уражених ділянок визначаються відповідно до виду, локалізації пухлини, стадії розвитку захворювання; дозування, частота прийому хіміотерапевтичних засобів також варіюються, щоб їх зас-

тосування призвело до максимального терапевтичного ефекту [13].

Незважаючи на індивідуалізацію планів лікування, призначення як опромінення, так і хіміотерапевтичних засобів може призвести до ураження слизової оболонки ротової порожнини, що не тільки створює додаткову медичну проблему, але й у значній мірі погіршує якість життя пацієнта.

Мета роботи: дослідити можливі зміни слизової оболонки порожнини рота як наслідки призначення хіміотерапії і опромінення у комплексному лікуванні злоякісних пухлин.

Матеріали і методи. Пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичні засоби і опромінення, і звернулися по медичну допомогу до Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця, обстежили за стандартною методикою обстеження стоматологічного хворого із застосуванням інструментів стандартного стоматологічного набору. Визначали також чутливість шкіри обличчя і слизової оболонки порожнини рота методикою падаючого зонда; стан периферійних гілок трійчастого нерва та вегетативних нервових вузлів і периваскулярних сплетінь оцінювали шляхом пальпації. Для оцінки вираженості суб'єктивних відчуттів використали 10-бальну ВАШ (візуально-аналогову шкалу). Отриману при опитуванні числову оцінку перераховували у відсотки. Стан слизової оболонки порожнини рота, надані виписки з лікувальних закладів фіксували цифровими фотоапаратами.

Результати. До Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця у 2012 – 2015рр. Звернулося 12 пацієнтів з вторинними, ятрогенними ураженнями слизової оболонки порожнини рота після проведенного лікування злоякісних пухлин. Наведемо два приклади.

Приклад 1. Пацієнтка Г., 1954 року народження, у серпні 2012 року звернулася по телефону зі скаргами на неможливість приймання їжі, біль у ротовій порожнині. Вдома перебуває місяць, перед цим два тижні перебувала на лікуванні у гінекологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні, де отримала карбоплатин (510г), циклофосфамід (1200мг), доксорубіцин (70мг) (Рис. 1). Як свідчила довідка, пацієнтка виписана у задовільному стані. Але прийти на консультацію до лікаря пацієнтка не могла, тому огляд було проведено в домашніх умовах.

При огляді виявлено, що стан пацієнтки тяжкий: свідомість дещо змінена, критичність щодо свого стану знижена. Шкірні покрови сірувато-жовтого кольору; цілісність зубних рядів збережена; явища генералізованого пародонтиту II ступеню хронічного перебігу; висота прикусу дещо знижена; слизова оболонка присінку порожнини рота і власне порожнини рота, глотки вкрита рясними щільними жовтими плівками, що не знімаються; навколо плівок слизова яскраво-червоного кольору (Рис. 2). Регіональні лімфовузли збільшені, ущільнені, малорухомі, безболісні при пальпації. Оцінка болю за шкалою ВАШ -70%. Провести цитологічне дослідження плівок не вдалося.

Встановлено діагноз: токсичний плівчастий мукозит порожнини рота.

Було призначене місцеве лікування: гігієнічні полоскання порожнини рота 8-10 разів на день відварами трав (кореня алтея, насіння льону, ромашки, календули) з додаванням розчину лідокаїну гідрохлориду 2%; аплікації розчину террилігину, згідно з інструкцією застосування, розчинивши попередньо вміст флакону з сухою речовиною водою для ін'єкцій: «Бефунгін» (1 ч.л. на 0,5 склянки кип'яченої охолодженої води). Загальне лікування включало прийом «Ентеросгелю» по 15 мг тричі на добу, мумію по 1 табл.(0,02г) двічі на добу (зважаючи на стан хворої, було рекомендовано перед вживанням таблетку розчиняти у 30 мл кип'яченої охолодженої води). Через три дні стан порожнини рота у пацієнтки покращився, оцінка болю за шкалою ВАШ – 50%, хоча загальний стан залишався стабільно тяжким, і через тиждень було зафіксовано exitus letalis.

Приклад 2. Пацієнтка Д., 1955 року народження у жовтні 2015 року звернулася до лікаря – стоматолога зі скаргами на пекучий біль у порожнині рота, горлі; наявність «висипань» тієї ж локалізації, неприємні відчуття у спокої, що підсилюються при прийомі їжі. У червні 2015 року було встановлено діагноз: карцинома кореня язика, і у липні проведено опромінення ураженої ділянки в умовах онкологічного центру ізраїльської клініки LISOD. Вказані скарги з'явилися через два тижні після радіотерапії.

При огляді встановлено: дефекти зубних рядів відновлено незнімними металевими з керамічним облицюванням конструкціями. Висота прикусу збережена. На слизовій оболонці щік (Рис. 3), губ, піднебіння (Рис. 4),

під'язикової ділянки (Рис. 5) наявні множинні ерозивні поверхні неправильної форми різної площі; у ділянці присінку, по перехідній складці наявні плівчасті утворення білого кольору, частково прикріплені, легко знімаються, оголюючи ерозивні поверхні (Рис. 6), болючі при доторкуванні; підщелепні лімфовузли збільшені, ущільнені, рухомі, незначно болючі при пальпації. Оцінка болю за шкалою ВАШ – 60%.

Встановлено діагноз: плівчастий радіомукозит.

Рекомендоване лікування: заміна ортопедичних конструкцій на безметалові; загальне лікування: «Атоксіл» по 2 саше на склянку кип'яченої охолодженої води 3-6 (до 12 мг) разів на добу; місцево – полоскання порожнини рота відварами насіння льону і кореня алтея по чергово, 5-6 разів на день; аплікації розчину мумію (1 табл (0,02г) на 0,5 склянки кип'яченої охолодженої води) чотири - п'ять разів на добу після прийому їжі.

Через тиждень пацієнтка відмітила значне зменшення (на 30%) суб'єктивних відчуттів, покращення загального стану, хоча ортопедичні конструкції з технічних причин залишилися. Через місяць пацієнтка на повторний огляд не з'явилася у зв'язку зі зміною місця проживання.

Обговорення. Комплексне лікування злоякісних пухлин, за умови своєчасного їх виявлення, призводить до позитивних результатів у більш ніж 40% хворих [10, 12]. Якщо хірургічне лікування з певних причин не показане, то на перший план виступають хіміотерапія і опромінення уражених ділянок. Ніяким чином не оскаржуючи призначення як хіміотерапевтичних засобів так і опромінення, хочемо зазначити, що у наведених випадках застосування цих методів лікування призвело до ураження слизової оболонки порожнини рота, які в свою чергу потребували корекції; є всі підстави вважати ці ураження ятрогенними [2].

Пухлинні новоутворення є ознакою певної неспроможності імунної системи, як локальної, так і на рівні цілісного організму. Вони самі по собі можуть бути причиною вторинного імунodefіциту – «захворювання, яке характеризують стійкі клінічні і лабораторні симптоми ураження імунної системи, що мають вторинний характер, і виникають внаслідок соматичних та інших хвороб, а також під дією інших впливів» (МКХ – 10). З іншого боку, вторинний імунodefіцит виникає також після різних впливів, в тому числі фізичних (іонізуюче опромінення) та хімічних (зокрема, хіміотерапія) [2].

Проблемним є питання щодо перебігу імунodefіцитів. Гострі імунodefіцити зумовлені гострими інфекційними захворюваннями, травмами, інтоксикацією тощо. Хронічні імунodefіцити розвиваються на тлі хронічних гнійних запальних процесів, персистуючих вірусних інфекцій, автоімунних порушень, пухлин тощо. Стан, зумовлений наявністю і пухлини, і інтоксикації (внаслідок хіміо- чи радіотерапії), з нашої точки зору потрібно розглядати як виокремлений вторинний імунodefіцит.

Хіміотерапевтичні засоби є за своєю природою токсичними, призначеними знищувати мутовані пухлинні клітини, але при цьому можуть так само діяти і на здорові клітини [3, 4, 5]. З точки зору цілісного здорового організму можна вважати хіміотерапевтичні засоби екзогенні

ми токсинами. Внаслідок їхньої взаємодії з клітинами утворюються речовини, які теж мають токсичну дію, оскільки є продуктами розпаду, тобто ендотоксинами [6, 7].

Саме це спонукало нас призначати для загального лікування препарати, що мають дезінтоксикаційний ефект – «Ентеросгель», «Атоксил» у звичайному терапевтичному дозуванні. Вірогідно, при сприятливому перебігу основного захворювання дезінтоксикаційну терапію потрібно проводити курсами, що супроводжують курсове лікування пухлини. Зменшення токсичного навантаження призводить до покращення загального стану, оптимізації функції печінки і нирок, що створює сприятливі умови для відновлення нормальної життєдіяльності слизової оболонки порожнини рота. Крім того, препарати оксиду кремнію мають протимікробний, бактеріостатичний ефект, заживляють рани.

Місцеве лікування включало активізацію гігієнічного догляду за порожниною рота у вигляді призначення спектру фітозасобів, які обволікають слизову оболонку [5], таким чином створюючи захисний шар для покривного епітелію. У першому випадку було призначено також аплікації терилітину для очищення слизової оболонки від плівок, що забезпечує нормалізацію функціонування епітелію. У другому випадку таке призначення не було доцільним, оскільки плівки не були щільно прикріплені до слизової оболонки. Призначення мумію, як природного імуномодулятора м'якої дії, у першому випадку – перорально всередину, у другому – місцево, що не викликає адсорбції і, таким чином, загальної дії, мало на меті покращення функції печінки, підвищення захисної реактивності організму в цілому і слизової оболонки порожнини рота зокрема [8, 9].

У першому випадку було також призначено місцево розчин «Бефунгін» у розведенні. Вказаний засіб рослинного походження має виражену протипухлинну дію, а також універсальний дезінфікуючий ефект [5]. З нашої точки зору, це було важливим як з огляду на загальний стан пацієнтки, так і на високого ступеню вірогідності наявності у плівках колоній грибів роду *Candida*, адже кандидоз слизових оболонок є одним із проявів вторинного імунодефіциту. Призначення протигрибкової терапії згідно протоколу надання стоматологічної допомоги хворим на кандидоз СОПР вважалося недоцільним, оскільки призначення антимікотичних засобів чи антибіотиків широкого спектру дії призвело б до поглиблення дисбіозу і, в свою чергу, імуноної дисфункції.

Слід зазначити, що пацієнтка Г. не звернулася своєчасно до лікаря, хоча перші прояви пухлинного процесу було виявлено ще в січні 2012 року і призначено відповідні обстеження. Кілька місяців пухлина прогресувала до критичного стану.

Щодо пацієнтки Д., не можемо не звернути увагу, що до проведення опромінення з порожнини рота не були видалені металеві конструкції. Відомо, що радіотерапія може перевести металеві деталі у стан, коли вони самі стають опромінювачами. За таких обставин одужання може бути утрудненим.

Розробка індивідуальних планів лікування в обох випадках була нелегким завданням внаслідок відсутності

вказаної патології у протоколах надання стоматологічної допомоги, тому може викликати певні критичні зауваження.

Висновки.

1. У пацієнтів, які отримують хіміотерапію і опромінення у комплексному лікуванні злоякісних пухлин можуть виникати реактивні захворювання слизової оболонки порожнини рота.

2. Вказані зміни слизової оболонки порожнини рота можна вважати ятрогенними, оскільки анамнестично їх виникнення тісно пов'язане з лікуванням злоякісних пухлин.

3. Пацієнти, яким призначено хіміо – та радіо – терапію потребують ретельного огляду стоматолога до і після лікування, і за необхідності – застосування додаткових засобів для корекції стану слизової оболонки порожнини рота.

4. Виникнення ятрогенних реактивних захворювань слизової оболонки порожнини рота потребує подальшого вивчення, накопичення і узагальнення даних з метою розробки протоколів надання допомоги (включно з діагностичними процедурами) пацієнтам із зазначеними ураженнями.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей клінічного перебігу уражень слизової оболонки порожнини рота, що виникають внаслідок хіміо- та/або радіотерапії з метою розробки їх фармакологічної протекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Danyilevs'kyj M.F., Borysenko A.V. та in. *Terapevtychna stomatolohiia*. Tom 4. *Zakhvoriuvannia slyzovoi obolonky porozhnyny rota*. – K.: "Medytsyna", 2010. – 640 p.
2. Drannyk H.N. *Klynycheskaia ymmunolohiia y allerholohiia: posobye dlia studentov, vrachej-ynternov, ymmunolohov, allerholohov, vrachej lechebnoho profylia vsekh spetsyal'nostej*. – 4-e yzd., dop. – K., 2010 – 552 p: yl.
3. Chekman I. S., Horchakova N. O., Kazak L. I. та in. *Farmakolohiia. Pidruchnyk dlia studentiv medychnykh fakul'tetiv/ Vydannia 2-he- Vinnytsia: Nova Knyha, 2011. - 784 p.*
4. Nekoval' I. V., T. V. Kazaniuk. *Farmakolohiia: pidruchnyk– 6-te vyd., pereroblene ta dopovnene*. – Kyiv: Medytsyna, 2014. – 526 p.: tabl.
5. Konopleva E.V. *Farmakolohiia. Uchebnyk y praktykum*. – Spb: «Yurajt», 2014. – 446 p.
6. Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Ryzhov A.Yu., Horokh Ye.L., Sumkina O.V., Kutsenko L.B. *Osoblyvosti rozvytku zakhvoriuvanosti na rak sechostatevykh orhaniv v Ukraini pislia avarii na ChAES. Klinichna onkolohiia, 2013, №1(9), P.34-39*
7. Schepotyn Y.B., Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Ryzhov A.Yu., Horokh E.L., Sumkina E.V., Kutsenko L.B. *Zabolevaemost' naseleniia Ukrainy zlokachestvennyimi novoobrazovanyiamy orhanov pyschevaryl'noho kanala posle avaryy na ChAES. Klinichna onkolohiia, 2013, №2(10), P.18–22.*
8. Wilson, Eu., Rajamanickam G. V., Dubey, G. *Review on shilajit used in traditional Indian medicine. Journal of Ethnopharmacology 136(1), (June 2011). - p. 1–9.*
9. Korzunova A.N. *Mumye. Yzd-vo «Eksmo», Moskva, 2005, 128 p.*
10. <http://www.who.int/gho/countries/ukr.pdf?ua=1>
11. <http://obozrevatel.com/news/moz-oprilyudniv-vsyu-pravdu-pro-rak-v-ukraini.htm>
12. <http://diapharma.ua/articles/statistika-onkologichnih-zahvoryuvan-v-ukrayini>
13. <http://oncoportal.net/biblioteka/ukrainskie-protokoli-lecheniya-onkologicheskikh-zabolevanii-deistvuyuschie-posostoyaniyu-na-14-maya-2014-goda.html>

IATROGENIC LESIONS OF ORAL MUCOSA

*M.Syroishko, O.Golovchanska**Національний медичний університет
імені А.А.Богомольця, м.Київ, Україна*

Tumor diseases - a serious challenge for medicine at last two centuries. The incidence of tumors, including malignant, increases; tumor diseases occupy the third place as the cause of deaths (6.4%). Integrated treatment of cancers includes chemotherapy and radiotherapy. As the tumor itself, so these treatments lead to the development of secondary immunodeficiencies, which may also occur in the oral mucosa. The article describes clinical examples of diseases of the oral mucosa caused by the action of chemotherapeutic drugs and radiation, discussed the possible mechanism of iatrogenic disorders of the oral mucosa (OM). A symptomatic treatment of these patients is offered, the appointment of drugs is justified. Problem issues are raised, including the creation of the Protocol for medical assistance the patients with iatrogenic lesions of the oral mucosa.

Key words: oral mucosa, tumorous diseases, iatrogenic lesions, secondary immunodeficiency.

ЯТРОГЕННІ ПОРАЖЕННЯ СЛИЗИСТОЇ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТІ РТА*М.В.Сыроишко, А.Д.Головчанска**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Опухолевые заболевания - серьезный вызов медицине последних двух столетий. Заболеваемость, в частности злокачественными новообразованиями, возрастает; среди причин смертей опухолевые заболевания занимают третье место (6,4%). Комплексное лечение опухолевых заболеваний включает химио- и радиотерапию. Как опухоли сами по себе, так и указанные виды лечения приводят к развитию вторичных иммунодефицитов, которые могут проявляться и на слизистой оболочке ротовой полости. В статье приведены клинические случаи заболеваний слизистой оболочки полости рта, которые возникли вследствие действия химиотерапевтических средств и облучения, обговаривается возможный механизм возникновения ятрогенных нарушений слизистой оболочки полости рта (СОПР). предложено симптоматическое лечение таких больных, обосновано назначение указанных препаратов. Поставлены проблемные вопросы, которые требуют решения, в частности, создание протокола оказания помощи больным с ятрогенными поражениями СОПР.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, опухолевые заболевания, ятрогенные поражения, вторичный иммунодефицит.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 618.3-06:616.314.17-008.1-092.19

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ВАГІТНИХ

Тімохіна Т.О., Линовицька О.В., Тімохіна В.О.

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

Актуальність. Вагітність обтяжує перебіг хронічних запальних захворювань в організмі жінок. В період гестації у жінок відмічаються значні гормональні зміни, що порушує гомеостаз ротової порожнини, зміни і приводить до зростання розповсюдженості захворювань пародонта. У розвитку запального процесу значну роль відіграють цитокіни, синтез яких стимулює пародонтопатогенна мікрофлора.

Мета роботи – вивчити зміни рівня про- та протизапальних цитокінів в ротовій рідині вагітних хворих на генералізований пародонтит в динаміці лікування.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети було обстежено 78 вагітних хворих на генералізований пародонтит віком від 18 до 35 років (середній вік $27,6 \pm 1,4$ років), серед яких 42 жінки мали генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу, а 36 – генералізований пародонтит I ступеня, загостреного перебігу. Групу порівняння склали 30 вагітних, рандомізованих за віком, які мали фізіологічний перебіг вагітності без стоматологічних захворювань. Контрольну групу склали 35 здорових невагітних жінок, рандомізованих за віком, які не мали стоматологічних захворювань.

Результати дослідження. В результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних за наявності генералізованого пародонтиту відбувається суттєве достовірне зростання вмісту в ротовій рідині прозапальних цитокінів (ФНП-6, ІЛ-6 та ІЛ-1в) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4, дисбаланс яких підтверджується наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-6, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$ відповідно. Даний факт свідчить про запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції, які при фізіологічному перебігу вагітності забезпечують імунну толерантність та нормальний розвиток плода.

Висновки. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у вагітних хворих на генералізований пародонтит пов'язаний із ступенем тяжкості супутнього генералізованого пародонтиту та більш виражений при загостреному перебігу. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту сприяє нормалізації цитокінового статусу, зменшенню локальних проявів запалення та зниженню ризику ускладнень перебігу вагітності.

Ключові слова: генералізований пародонтит, цитокіни, вагітні, порожнина рота.

Вступ. На сьогоднішній день численними дослідженнями доведено, що вагітність обтяжує перебіг хронічних запальних захворювань в організмі жінок, які проявляються в 2 рази частіше, ніж у невагітних жінок [2]. Особливу увагу в період вагітності приділяють стану ротової порожнини, оскільки захворювання зубів і пародонта може викликати хронічний септичний стан. Ці «стоматогенні хроніосептичні вогнища» є не тільки «вхідними воротами» інфекції, але й джерелом тривалого патологічного рефлекторного подразнення організму, викликаючи ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду [1, 2].

В період гестації у жінок відмічаються значні гормональні зміни, що порушує гомеостаз ротової порожнини, зміни і приводить до зростання розповсюдженості захворювань пародонта, яка може досягати майже 100%. Клінічні прояви та перебіг захворювань тканин пародонта знаходиться у прямій залежності від тяжкості екстрагенітальних патологічних змін [4]. Проведені дослідження по-

казують, що зниження адаптаційних механізмів, підвищене навантаження на біологічні ресурси, які викликані екстрагенітальною патологією в період вагітності сприяють появі активного запального процесу в пародонті [4, 8].

На фоні зниженої резистентності капілярів пародонта та вторинного фізіологічного імунодефіциту значно підвищується роль місцевих подразнювальних чинників у розвитку патологічного процесу в пародонті. Встановлено кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювань пародонта та показниками місцевого секреторного імунітету. [8, 9, 10].

Коливання показників місцевого секреторного імунітету порожнини рота обумовлені не лише станом пародонта, а і самою вагітністю. Незважаючи на відносну автономність місцевого імунітету, вагітність здатна викликати значні його зміни. Порушення імунітету поєднуються зі стоматологічними ураженнями і сприяють запуску основних імунних механізмів системної запальної реакції, що можна характеризувати як місцевий фізіологічний імунодефіцит [4, 8, 9, 10].

У розвитку запального процесу значну роль відіграють цитокіни. Пародонтогенна мікрофлора зубної бляшки активує макрофаги тканин пародонта та стимулює синтез ними прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, призводить до пошкодження тканин пародонта [3, 4, 5, 6].

Мета роботи – визначити зміни рівня про- та протизапальних цитокінів в слині вагітних хворих на генералізований пародонтит в динаміці лікування.

Матеріал та методи дослідження.

Для вирішення поставленої мети було обстежено 78 вагітних хворих на генералізований пародонтит віком від 18 до 35 років (середній вік $27,6 \pm 1,4$ років). Серед них 42 жінки мали генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу, а 36 – генералізований пародонтит I ступеня, загостреного перебігу. Групу порівняння склали 30 вагітних, рандомізованих за віком, які мали фізіологічний перебіг вагітності без клінічно видимих патологічних змін тканин пародонта. Контрольну групу склали 35 здорових невагітних жінок, рандомізованих за віком, які не мали проявів стоматологічних захворювань. Набір хворих проводили на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та в КДПНДСЛ «Охматдит».

Генералізований пародонтит діагностували на основі клінічних даних та індексних оцінок. Ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту визначали за класифікацією захворювань пародонта М.Ф. Данилевського [2]. Лікування генералізованого пародонтиту проводили шляхом професійного чищення зубів, повного видалення зубних відкладень та інших подразнювальних чинників пародонта. Для нормалізації біоценозу порожнини рота призначали пробіотик «Симбіотик ацидофільний» по 1 флакону на добу під час або після їди. Місцево застосовували «Сангвіритрин» у вигляді полоскань та для інстиляцій в

пародонтальні кишені в співвідношенні 1:5 з персиковою олією. З метою зменшення запальних проявів для стимуляції епітелізації та регенерації тканин пародонта місцево застосовували вітамін А та його похідні, комбінації вітамінів Е, А, К, олії шипшини, обліпихи.

Збір ротової рідини проводили натще серце. Пробірки із слиною заморожували і зберігали в морозильній камері при температурі -20°C до проведення дослідження [7].

Вміст прозапальних цитокінів ФНП-6, ІЛ-1в, ІЛ-6 та протизапального ІЛ-4 в слині вагітних визначали імуноферментним методом за методикою виробника з використанням сертифікованих в Україні наборів ЗАО «Вектор-Бест» (Росія, м.Новосибірськ) та аналізатора STAT FAX 303 PLUS.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані при дослідженні концентрації прозапальних інтерлейкінів ФНП-6, ІЛ-6, ІЛ-1в та протизапального ІЛ-4 у ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом дані показали достовірне зростання рівня прозапальних цитокінів (табл. 1).

У разі збільшення ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту концентрація ФНП-6 у ротовій рідині у вагітних з хронічним перебігом зросла у 3,05 рази ($p < 0,05$), а у жінок з загостреним перебігом у 4,95 рази ($p < 0,05$) відносно даних контрольної групи.

Вміст ІЛ-6 підвищився відповідно на 66,5% ($p < 0,05$) та 172,2% ($p < 0,05$), ІЛ-1в – в 3,15 рази ($p < 0,05$) та 4,16 рази ($p < 0,05$), що свідчить про високий вплив на імунну систему вагітних генералізованого пародонтиту. Одночасно при підвищенні вмісту прозапальних цитокінів зростання ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту супроводжу-

Таблиця 1.

Рівень цитокінів у ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом до лікування ($M \pm m$)

| Цитокіни, пг/мл | Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом | | Контрольна група (n=35) |
|--------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| | Хронічний перебіг (n=42) | Загострений перебіг (n=36) | |
| ФНП- α | $5,08 \pm 0,27^*$ | $8,37 \pm 0,31^{**}$ | $1,69 \pm 0,08$ |
| ІЛ-6 | $4,43 \pm 0,25^*$ | $7,24 \pm 0,37^{**}$ | $2,66 \pm 0,15$ |
| ІЛ-1 β | $18,06 \pm 0,78^*$ | $23,84 \pm 1,24^{**}$ | $5,73 \pm 0,32$ |
| ІЛ-4 | $1,54 \pm 0,09^*$ | $0,94 \pm 0,05^{**}$ | $3,95 \pm 0,21$ |

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; n – кількість хворих.

Таблиця 2.

Рівень цитокінів у ротовій рідині вагітних за наявності та відсутності генералізованого пародонтиту ($M \pm m$)

| Цитокіни, пг/мл | Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом | | Група порівняння (n=30) | Контрольна група (n=35) |
|--------------------|---|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Хронічний перебіг (n=42) | Загострений перебіг (n=36) | | |
| ФНП- α | $5,08 \pm 0,27^{* \times}$ | $8,37 \pm 0,31^{** \times}$ | $1,78 \pm 0,11$ | $1,69 \pm 0,08$ |
| ІЛ-6 | $4,43 \pm 0,25^{* \times}$ | $7,24 \pm 0,37^{** \times}$ | $2,84 \pm 0,18$ | $2,66 \pm 0,15$ |
| ІЛ-1 β | $18,06 \pm 0,78^{* \times}$ | $23,84 \pm 1,24^{** \times}$ | $6,08 \pm 0,34$ | $5,73 \pm 0,32$ |
| ІЛ-4 | $1,54 \pm 0,09^{* \times}$ | $0,94 \pm 0,05^{** \times}$ | $3,69 \pm 0,22$ | $3,95 \pm 0,21$ |

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; \times – достовірність різниці показників відносно групи порівняння; n – кількість хворих.

Таблиця 3.

Рівень цитокінів в ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом після лікування (M±m)

| Цитокіни, пг/мл | Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом | | Контрольна група (n=35) |
|--------------------|---|----------------------------|----------------------------|
| | Хронічний перебіг (n=42) | Загострений перебіг (n=36) | |
| ФНП-α | 2,29±0,21* | 3,08±0,49* | 1,69±0,08 |
| ІЛ-6 | 2,89±0,16 | 3,68±0,32* ** | 2,66±0,15 |
| ІЛ-1β | 7,46±0,58* | 9,84±1,03* | 5,73±0,32 |
| ІЛ-4 | 3,27± 0,25 | 2,31± 0,26* ** | 3,95±0,21 |

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; n – кількість хворих.

валось зниженням рівня протизапального ІЛ-4 на 61,1% (p<0,05) та 76,2% (p<0,05) відповідно. Слід зазначити, що вагітні із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту мали достовірно глибші зміни в цитокіновому статусі відносно вагітних жінок із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту. Отримані дані також ілюструється наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-β, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4 – відповідно: r = -0,56; r = -0,61; r = -0,73.

З метою встановлення ролі саме генералізованого пародонтиту у виникненні дисбалансу цитокінового статусу в бік зростання концентрації прозапальних інтерлейкінів у вагітних було визначено рівень даних цитокінів у ротовій рідині жінок з фізіологічним перебігом вагітності за умови відсутності стоматологічних захворювань (табл. 2).

Як показали проведені дослідження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності та без проявів стоматологічних захворювань (табл. 2) рівень про- та протизапальних цитокінів – ФНП-β, ІЛ-6 та ІЛ-1в в ротовій рідині знаходився в межах значень здорових осіб (p>0,1), недостовірно перевищуючи їх відповідно на 5,3%, 6,8% та 6,1% (p>0,1). Вміст протизапального ІЛ-4 у них був нижчим на 6,6% за дані контрольної групи (p>0,1). Отримані дані підтверджують саме роль генералізованого пародонтиту у виникненні дисбалансу цитокінового статусу у вагітних.

Після проведеного лікування вагітних хворих на генералізований пародонтит спостерігалася достовірно позитивна динаміка рівня про- та протизапальних цитокінів в слині, більш виражена у пацієнок з хронічним перебігом (табл. 3). Так, концентрація ФНП-β в ротовій рідині у вагітних з хронічним перебігом зменшилась на 55,5% (p<0,05), ІЛ-6 – на 34,8% (p<0,05), ІЛ-1в – 58,7% (p<0,05), вміст протизапального ІЛ-4 підвищився на 112,3% (p<0,05). У пацієнок із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту концентрація ФНП-β в слині зменшилась на 63,2% (p<0,05), ІЛ-6 – на 49,2% (p<0,05), ІЛ-1в – 58,9% (p<0,05), вміст протизапального ІЛ-4 підвищився на 145,7% (p<0,05).

Проте, у пацієнок з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту всі отримані результати після лікування все ще достовірно відрізнялися від норми (p<0,05).

Отже, проведене лікування генералізованого пародонтиту у вагітних та рекомендована гігієна порожнини рота сприяли позитивній динаміці рівня про- та протизапальних цитокінів в бік їх нормалізації та усунення дисбалансу. Це свідчить про провідну патогенетичну роль прозапальних цитокінів в розвитку дистрофічно-запального процесу пародонта.

Аналіз отриманих даних показав, що у вагітних за наявності генералізованого пародонтиту відбувається суттєве достовірне зростання рівня прозапальних цитокінів. Це свідчить про запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції, які при фізіологічному перебігу вагітності забезпечують імунну толерантність та нормальний розвиток плода. Підвищений рівень прозапальних цитокінів також може впливати і на еритропоез, викликаючи у вагітних анемії, або посилюючи наявні зміни кровотворення [1]. Особливо актуальним це є для нашої країни, де серед всіх ускладнень гестаційного періоду перше місце посідає залізодефіцитна анемія.

Висновки.

1. У вагітних хворих на генералізований пародонтит виявлений підвищений вміст в ротовій рідині прозапальних цитокінів (ФНП-β, ІЛ-6 та ІЛ-1в) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4, дисбаланс яких підтверджується наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-β, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4 відповідно: r = -0,56; r = -0,61; r = -0,73.

2. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у вагітних хворих на генералізований пародонтит пов'язаний зі ступенем тяжкості супутнього генералізованого пародонтиту та більш виражений при загостреному його перебігу.

3. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту сприяє нормалізації цитокінового статусу, зменшенню локальних проявів запалення та зниженню ризику ускладнень перебігу вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовський Б.М. Клініка, діагностика, профілактика та лікування гестаційної анемії / Б.М.Венцовський, О.М.Макаручук // Методичні рекомендації. – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Івано-Франківська державна медична академія. – К.–2004. – 24 с.
2. Данилевський Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 462 с.
3. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитоклиновыи профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21-стоматология / Е.М. Зайцева. Саратовский гос. мед. университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Саратов, 2007. – 24 с.
4. Кравченко О.В. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с применением комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола: Автореф. дисс... к.м.н.: 14.00.21 / ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава». – Москва, 2008. – 25 с.

5. Мащенко И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите / И.С. Мащенко // Вісн.стоматології. – 2002. – №1. – С.15-18.

6. Мащенко И.С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко // Современная стоматология, 2004. – №1. – С.73-75.

7. Прилуцкий А.С. Метод исследования, содержание ФНО-А и ИЛ-8 в слюне пациентов, резистентных к пародонтальной патологии / А.С. Прилуцкий, И.В.Чайковская, Э.А. Майлян // Лабораторная диагностика. – 2006. – №2. – С.37-39.

8. Рябоконь Є.М. Вміст ІЛ-1Я у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при місцевому медикаментозному лікуванні ліпосомальним

кверцетин-лецитиновим комплексом / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – Харьков, 2010. – №2. – С.55-57.

9. Рябоконь Є.М. Вміст протизапального ІЛ-4 у ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при місцевому медикаментозному лікуванні гелем з гранул кверцетину / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – Харьков. – 2010. – №3 – С.50-52.

10. Рябоконь Є.М. Динаміка змін вмісту прозапального ІЛ-8 у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при використанні гелю з гранул кверцетину / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – X. – 2010. – №11 – С.48-49.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Тимохина Т.А., Линовичкая О.В., Тимохина В.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца, г.Киев, Украина

Цель работы - изучить изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слюне беременных с генерализованным пародонтитом в динамике лечения.

Для решения поставленной цели было обследовано 78 беременных с генерализованным пародонтитом в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,6 \pm 1,4$ лет), среди которых 42 женщины имели генерализованный пародонтит I степени, хроническое течение, а 36 - генерализованный пародонтит I степени в стадии обострения. Группу сравнения составили 30 беременных, рандомизированных по возрасту, которые имели физиологическое течение беременности без стоматологической патологии. Контрольную группу составили 35 здоровых небеременных женщин, рандомизированных по возрасту, которые не имели стоматологической патологии.

В результате проведенных исследований установлено, что у беременных при наличии генерализованного пародонтита происходит существенное достоверное повышение содержания в слюне провоспалительных цитокинов (ФНО-6, ИЛ-6 и ИЛ-1в) при снижении уровня противовоспалительного ИЛ-4, дисбаланс которых подтверждается отрицательной корреляцией между уровнем ФНО-6, ИЛ-6, ИЛ-1в и ИЛ-4: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$ соответственно. Данный факт свидетельствует о запуске основных иммунных механизмов системной воспалительной реакции, которые при физиологическом течении беременности обеспечивают иммунную толерантность и нормальное развитие плода. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у беременных с генерализованным пародонтитом связан со степенью тяжести сопутствующего генерализованного пародонтита и более выражен при стадии обострения. Предложенное комплексное лечение генерализованного пародонтита способствует нормализации цитокинового статуса, уменьшению локальных воспалительных проявлений и снижению риска осложнений течения беременности.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, цитокины, беременные, ротовая полость.

ROLE OF CYTOKINES IN GENERALIZED PARODONTITIS DURING PREGNANCY

T.A. Timokhina, O.V. Linovitska, V.A. Timokhina

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The aim – to study the changes of pro- and anti-inflammatory cytokines in the saliva of pregnant women with generalized periodontitis in the dynamics of treatment.

To address this goal there were examined 78 pregnant women with generalized parodontitis aged from 18 to 35 years (average age $27,6 \pm 1,4$ years), 42 women had generalized parodontitis chronic course, and 36 generalized periodontitis heightened course. Comparison group consisted of 30 pregnant women randomized by age, who had a physiological pregnancy without dental pathology. The control group consisted of 35 healthy non-pregnant women randomized by age who did not have dental diseases.

As a result of studies there was found that pregnant women in the presence of significant generalized parodontitis have significant increase in saliva content of proinflammatory cytokines (TNF-6, IL-6 and IL-1v) at lower levels of anti-inflammatory IL-4, which confirmed by negative correlation between the level of TNF-6, IL-6, IL-1v and IL-4 $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$, accordingly. This fact is evidenced by the launch of the main immune mechanisms of systemic inflammatory reactions at physiological pregnancy immune tolerance and ensure normal fetal development. The imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with generalized parodontitis is associated with the severity of concomitant generalized parodontitis and more pronounced in exacerbations of course. The complex treatment of generalized parodontitis helps to normalize cytokine status, reduce of local inflammation symptoms and reduce the risk of complications during pregnancy.

Key words: generalized parodontitis, cytokines, pregnant women, mouth.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 614.27:615.11:615.212.7

НАПРЯМИ ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ВІДПУСКУ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЗА РЕЦЕПТАМИ ЛІКАРІВ З АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Дацюк Н.О.¹, Волох Д.С.¹, Брацюнь О.П.², Шаповалов-Дейнега К.Ю.³

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

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Міжнародний фонд «Відродження»

Наркотичні анальгетики (НА) є життєво необхідними лікарськими засобами. Водночас, у багатьох країнах, у тому числі і в Україні існує проблема обмеженої доступності цих препаратів для медичних потреб. Аптечні заклади є складовою системи забезпечення пацієнтів НА. З метою визначення напрямів оптимізації системи виписування рецептів на НА та відпуску їх з аптечних закладів був проведений аналіз нормативних документів, що регулюють відпуск НА з аптечних закладів, та інформації, отриманої в результаті анкетування 231 лікаря з 5 регіонів України. Результати аналізу свідчать, що в останні роки були внесені значні зміни в законодавство з обігу НА і на сьогодні нормативною базою передбачено забезпечення пацієнтів НА через аптечні установи за рецептом лікаря. У результаті дослідження було встановлено, що існують прогалини в законодавчій базі, яка регламентує відпустку НА за рецептами лікарів; серед лікарів спостерігається: незнання діючої нормативної бази з питань обігу НА; виписування рецептів на НА згідно усталеної практики; неправильне трактування нормативних документів, що регулюють обіг НА. Напрямами оптимізації системи забезпечення пацієнтів НА через аптечні заклади є: удосконалення законодавчої бази (визначення вимог до печатки суб'єкта господарювання, якою завіряється рецепт; збільшення кількості НА, дозволеної для виписування на один рецепт); підвищення поінформованості медичних працівників з питань законодавчих вимог обігу НА шляхом проведення тематичних семінарів, селекторних нарад, включення тем з нормативних основ обігу НА у курс післядипломної підготовки медичних працівників.

Ключові слова: наркотичні (опіоїдні) анальгетики, рецептурний відпуск, доступність опіоїдних анальгетиків

Вступ. Лікарські засоби (ЛЗ), що містять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори є необхідними у медичній практиці. Наркотичні анальгетики (НА), з класу морфіну є незамінними при лікуванні болю, спричиненого онкологією, ВІЛ/СНІДом, серцево-судинними захворюваннями, хронічними респіраторними захворюваннями, діабетом; болю, що виник в результаті пологів, хірургічних втручань, перенесених травм та інших чинників або ситуацій [16, 17]. Водночас, доступність цих ЛЗ для медичних потреб залишається світовою проблемою системи охорони здоров'я, особливо у країнах, що розвиваються [18–21].

Наявні дослідження вітчизняних та міжнародних вчених свідчать про обмежену доступність паліативної допомоги та знеболення в Україні, про невідповідність існуючої практики знеболення міжнародним рекомендаціям та про необхідність прийняття рішучих кроків для поліпшення ситуації із доступністю НА для медичних цілей [2, 3, 7].

Забезпечення доступності НА для пацієнтів можливо лише при функціонуванні усіх складових системи забез-

печення ЛЗ, в тому числі і відпуску через аптечні заклади. Своєчасне отримання пацієнтом НА за рецептом залежить від професійних навичок лікаря щодо призначення ЛЗ та виписування/оформлення рецептів та наявності даного препарату в аптечному закладі.

Метою дослідження було визначити напрями оптимізації системи виписування рецептів на НА та відпуску їх з аптечних закладів.

Матеріали та методи. Було здійснено системний аналіз нормативних документів, що регулюють порядок відпуску НА з аптечних закладів та інформації отриманої в результаті анкетування лікарів м.Києва, м.Кривого Рогу, Донецької, Хмельницької, Вінницької областей, що брали участь у тематичних семінарах на тему: «Обіг наркотичних речовин у закладах охорони здоров'я», проведених у 2015-2016рр.

Результати дослідження та обговорення.

На сьогодні за оцінками експертів 600 тис пацієнтів щороку потребують ПД і лише 5% отримують кваліфіковану стаціонарну ПД в умовах хоспісу або у відділеннях

паліативної медицини. Згідно досліджень 85% осіб з невилковним діагнозом надають перевагу завершити своє життя там, де вони прожили: у власному домі, серед своєї родини [1, 15]. Відпуск НА за амбулаторною рецептурою з аптек дає можливість пацієнту отримувати адекватне знеболення в домашніх умовах, а також сприяє раціоналізації витрат в системі охорони здоров'я. Недосконала нормативна база щодо обігу НА та жорсткі правила призначення та виписування НА, що довгий час діяли в Україні, зумовили ситуацію, коли пацієнти, у більшості випадків, отримували знеболення НА лише через лікувальні заклади та бригади швидкої медичної допомоги [7].

В останні роки в Україні ведеться активна робота у напрямку покращення доступності опіоїдних ЛЗ для медичних цілей. Важливим кроком у цьому стала реєстрація таблетованого морфіну [9]. У травні 2013 року було прийнято Постанову КМУ від 13 травня 2013р. №333 [13], якою затверджено новий порядок обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я. А у серпні 2015 було видано відповідний Наказ МОЗ №494 від 07.08.2015 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я» [10]. Завдяки вищезазначеним нормативним документам було змінено систему забезпечення населення НА.

На сьогодні нормативною базою чітко визначено, що аптеки здійснюють відпуск НА згідно виписаного рецепта, за наявності у них ліцензії, на впровадження відповідних видів діяльності [4, 5, 14]. Порядок виписування рецептів на наркотичні лікарські засоби та їх відпуск з аптечних закладів регулюється Постановою КМУ №333 [13], Наказом МОЗ №360 [14]. Наркотичні ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами виписуються на спеціальному рецептурному бланку за формою N 3 (далі рецепт ф-3). Рецепт ф-3 завіряється: кутовим штампом закладу охорони здоров'я, особистим підписом лікаря, особистою печаткою лікаря, круглою

печаткою суб'єкта господарювання, що провадить діяльність з медичної практики та підписом керівника закладу (або його заступником з лікувальної роботи, або завідувача відділення, на якого покладені відповідні повноваження). На сьогодні законодавством не регулюється вимоги до круглої печатки суб'єкта господарювання - вимоги до печаток і штампів суб'єкта господарювання містилися в наказі Міністерства внутрішніх справ України від 11.01.1999р. №17, який втратив чинність 21.02.2011 [11]. Відповідно існує можливість виникнення непорозумінь між лікарями та фармацевтичними працівниками щодо інформації, яка повинна/не повинна бути присутня на печатці закладу, якою завіряють рецепти ф-3.

Згідно Постанови КМУ №333 [13] хворі, які отримують лікування в амбулаторних умовах забезпечуються препаратами наркотичних засобів в обсягах, що не перевищують десятиденної потреби, а під час надання паліативної та хоспісної допомоги – що не перевищують п'ятнадцятиденної потреби. Відповідні зміни були внесені до Наказу МОЗ №360 [14]: паліативному пацієнтові дозволяється виписувати на одному рецепті ЛЗ для п'ятнадцятиденного курсу лікування (п. 1.18 Правил Наказу №360). Разом з тим відпуск НА хронічним хворим (не паліативним) обмежується нормами відпуску, визначених у п. 1.22 Правил виписування рецептів Наказу №360. Аналіз кількості НА, дозволеної для виписування на один рецепт, показав, що навіть при застосуванні мінімальної початкової дози більшості препаратів НА не вистачає для забезпечення десятиденної потреби лікування. Так, наприклад, дозволеної кількості перорального морфіну вистачає лише на 1,5-3 доби лікування [6].

Для визначення інформаційних та організаційних перешкод при виписуванні НА на рецептах було проведено анкетування лікарів. До аналізу було включено 231 анкету (було вилучено анкети без зазначення посади, анкети молодшого медичного персоналу та анкети з відсутністю відповідей на більшість запитань). Розподіл респондентів наведений в Таблиці 1.

Таблиця 1.

Розподіл респондентів за регіонами та посадами

| № | Регіон | Загальна кількість респондентів | Проаналізовано анкет | Кількість респондентів, які займали посади головних лікарів, заступників головних лікарів, керівників центрів ЦПМСД | Кількість респондентів, які займали посади завідувачів амбулаторій, сімейних лікарів, терапевтів, лікарів інших спеціальностей |
|---------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|---|--|
| 1 | м. Київ | 53 | 38 | 7 | 31 |
| 2 | м. Кривий Ріг | 54 | 41 | 9 | 32 |
| 3 | Донецька область | 47 | 47 | 26 | 21 |
| 4 | Хмельницька область | 102 | 64 | 49 | 15 |
| 5 | Вінницька область | 43 | 41 | 41 | 0 |
| Всього | | 299 | 231 | 132 | 99 |

Для визначення обізнаності респондентів з нормами законодавства було задано запитання стосовно територіальної прикріпленості аптечних закладів для відпуску НА; кількості НА дозволених для виписування на один рецепт; можливості виписування рецепт на морфін в розчині для ін'єкцій.

Наказом МОЗ №203 від 15.03.2013 [8] було внесено зміни до Наказу МОЗ №360, серед яких скасовано територіальну прикріпленість відпуску НА за рецептами ф-3. Таким чином, сьогодні пацієнт, або особа, що здійснює за ним догляд може придбати ЛЗ за рецептам ф-3 у будь-якому аптечному закладі на території України, незалежно від адміністративно-територіальної одиниці (місто, район, область), в якій розташований заклад охорони здоров'я, лікар якого виписав рецепт. Результати анкетування показують, що чверть (25,2%) лікарів вважають, що фармацевтичний працівник має право відмовити клієнту у придбанні ЛЗ за рецептом ф-3, якщо аптека знаходиться в іншому районі ніж заклад, де було виписано рецепт.

Щодо кількості НА, яку можна призначити паліативному хворому, то лише 58,2% опитаних відповіли, що паліативним пацієнтам можна призначити ЛЗ для п'ятнадцятиденної потреби, чверть лікарів (26%) вважають, що на 10 днів; інші респонденти зазначали такі відповіді: «на 3 дні» (9), «на 7 днів» (4), «на 5 днів» (3), «на 14 днів» (3); «згідно нормативу» (3), «на 30 днів» (1); деякі з респондентів (10) розмежували кількість ЛЗ, дозволених для призначення амбулаторно та в хоспісі або обмежували до певної кількості, відмінної від зазначеної у Наказі МОЗ №360.

Згідно Наказу МОЗ №360 рецепт можна виписати на всі НА, окрім раміфентанілу (лікарські засоби станом на 12.10.2016 в Україні не зареєстровані) та фентанілу, крім ЛЗ у формі трансдермальних терапевтичних систем із пролонгованим ефектом. 92,2% медичних працівників знайомі з даною нормою законодавства.

Для визначення чи існує в регіонах практика використання застарілих вимог щодо виписування рецептів на НА респондентам було задано запитання: «Чи необхідно лікарям подавати зразки своїх підписів до аптечних закладів?». Про необхідність подачі до аптечних закладів підписів лікарів, які виписують ЛЗ на рецептурних бланках ф-3, повідомили 61,1% респондентів. Варто зауважити, що дана норма була скасована Наказом МОЗ №11 від 21.01.2010 у 2010р [12].

Як показали результати дослідження у системі відпуску НА за рецептами лікарів існують перепони, які полягають у встановленні у закладах додаткових вимог до обігу рецептурних бланків та правил виписування на них НА, які не передбачені діючим законодавством. Згідно з законодавством України ліцензуванню підлягає господарська діяльність з «розроблення, виробництво, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізація (відпуск), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» [4]. Водночас, 61,4% опитаних зазначали, що для можливості виписування ЛЗ на рецептурних бланках ф-3 необхідна ліцензія на обіг наркотичних засобів, видана Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (на

момент опитування Державною службою України з контролю за наркотиками).

За результатами анкетування виявлено, що у лікувальних закладах існують певні обмеження щодо переліку спеціальностей лікарів, які мають право виписувати НА. Так, респонденти зазначали, що виписувати ЛЗ на рецептах ф-3 мають право: лікарі, перелік яких, затверджений наказом по лікувальному закладу; які мають ліцензію на виписку рецептів або довідку від місцевої поліції або сертифіковані у нарколога. Згідно діючого законодавства, виписувати ЛЗ на рецептах ф-3 може будь-який лікар відповідно до медичних показань [5, 13, 14], про що були обізнані 41,9% лікарів.

Поширеність таких практик як подача підписів до аптечних закладів, обмеження переліку спеціальностей лікарів які мають право виписувати рецептурні бланки, а також неправильне трактування законодавства щодо необхідності отримання ліцензії на обіг наркотичних речовин для виписування рецептів ф-3 достовірно відрізняється у різних регіонах (р 0,001).

Висновок

1. Діюча нормативно правова база дає можливості для ефективного забезпечення пацієнтів опіоїдними анальгетиків за рецептами лікарів через аптечні заклади.

2. Серед лікарів існує проблема обмеженої поінформованості щодо вимог законодавства з питань виписування рецептів на НА та відпуску цих ЛЗ з аптечних закладів.

3. Для оптимізації системи забезпечення пацієнтів НА через аптечні заклади необхідно:

- удосконалити законодавчу базу, а саме визначити вимоги до печатки суб'єкта господарювання, якою завіряється рецепт на НА; збільшити кількості НА, дозволеної для виписування на один рецепт;

- активно проводити поінформованість медичних працівників щодо нормативних основ обігу НА шляхом проведення тематичних семінарів, селекторних нарад; включення тем щодо нормативних основ обігу НА у курс післядипломної підготовки медичних працівників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вороненко Ю. В. Створення системи паліативної та хоспісної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я в Україні: медичні та соціальні аспекти / Ю. В. Вороненко, Ю. І. Губський, А. В. Царенко // Наука і практика. - 2014. - № 1. - С. 63-75.
2. Гойда Н. Г. Соціально-медичні аспекти розвитку паліативної та хоспісної допомоги в Україні в умовах реформування системи охорони здоров'я / Н. Г. Гойда, Ю. І. Губський, А. В. Царенко // Реабілітація та паліативна медицина. - 2015. - № 2. - С. 23-30.
3. Губський Ю. І. Лікарські засоби в паліативній та хоспісній медицині: проблеми застосування наркотичних (опіоїдних) анальгетиків / Ю. І. Губський, М. К. Хобзей, А. В. Царенко, О. М. Бабійчук, А. Л. Шевчик // Фармац. журн. - 2011. - № 1. - С. 3-9.
4. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» / [Електронний ресурс] / Відомості Верховної Ради (ВВР), 2015, № 23, ст.158 - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/222-19/print1475072048665283>
5. Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» [Електронний ресурс] / Відомості Верхов-

ної Ради України (ВВР), 1995, N 10, ст.60 – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>

6. Інструкція для медичного застосування МОРФІНУ СУЛЬФАТ [Електронний ресурс] / Державний реєстр лікарських засобів - Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

7. Неконтрольований біль. Зобов'язання України забезпечити надання паліативної допомоги згідно з принципами доказової медицини. - Хьюман Райтс Вотч, 2011. - 99с.

8. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 року N 360 [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ від 15.03.2013 N 203 - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0525-13>

9. Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ України від 01.02.2013 р. № 77. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130201_0077.html

10. Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ від 07.08.2015 № 494 - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1028-15/para2#n2>

11. Про затвердження Інструкції про порядок видачі міністерствам та іншим центральним органам виконавчої влади, підприємствам, установам, організаціям, господарським об'єднанням та громадянам дозволів на право відкриття та функціонування штемпельно-гравірувальних майстерень, виготовлення печаток і штампів, а також порядок видачі дозволів на оформлення замовлень на виготовлення печаток і штампів, та затвердження Умов і правил провадження діяльності з відкриття та функціонування штемпельно-гравірувальних майстерень, виготовлення печаток і штампів [Електронний ресурс] / Наказ МВС №17 від 11.01.1999 (втрапив чинність) - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0264-99>

12. Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я України [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ №11 від 21.01.2010 (втрапив чинність) - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0347-10/print1475072048665283>

13. Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс]: Постанова КМ України від 13 травня 2013 р. № 333 - Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/333-2013-%D0%BF>

14. Про затвердження Правил випускання рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ №360 від 19.07.2005 - Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05/print14750666816_38248

15. Шекера О. Г. Модель залучення лікарів загальної практики – сімейних лікарів до надання паліативної допомоги пацієнтам вдома / О. Г. Шекера, А. В. Царенко, Ю. І. Губський // Здоров'я суспільства. – 2014. – Т. 3, № 1-2. – С. 29-35.

16. Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. Indispensable, adequately available and not unduly restricted. // Report of the International Narcotics Control Board for 2015 / – New York: United Nations, International Narcotics Control Board, 2016. – 116p

17. Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines – Geneva: World Health Organization, 2011. – 88 p.

18. Milani B. Access to controlled medicines / B. Milani, W. Scholten // The World Medicines Situation 2011/ – Geneva: WHO, 2011. – 22p.

19. Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field / [E. Krakauer, R. Wenk, R. Buitrago ma in.]. // Journal Pain and Palliative Care Pharmacotherapy. – 2010. – №24 (3). – P. 239–243.

20. Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. // Report of the International Narcotics Control Board for 2010 / – New York: United Nations, 2011. – P. 88.

21. Silbermann M. Current trends in opioid consumption globally and in Middle Eastern countries / Silbermann. // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2011. – №33(1). – P. S1–5.

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ОТПУСКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ЗА РЕЦЕПТАМИ ВРАЧЕЙ С АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

¹Дацюк Н.О. Волох Д.С., ²Брацюнь А.П.,
³Шаповалов-Дейнега К.Ю.

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Национальная академия последипломного обра-
зования имени П.Л.Шупика, г. Киев, Украина

³Международный Фонд "Возрождение"

Наркотические анальгетики (НА) являются жизненно необходимыми лекарственными препаратами. В то же время на сегодня во многих странах мира, в том числе и в Украине, существует проблема ограниченной доступности НА для медицинских нужд. Аптечные учреждения является составляющей системы обеспечения пациентов НА. С целью определения путей оптимизации системы выписывания рецептов на НА и отпуска их с аптечных учреждений был проведен анализ нормативных документов, регулирующих отпуск НА с аптечных учреждений, и информации, полученной в результате анкетирования 231 врача из 5 регионов Украины. Результаты анализа свидетельствуют, что в последние годы были внесены значительные изменения в законодательство по обороту НА и на сегодня нормативной базой предусмотрено обеспечение пациентов НА через аптечные учреждения по рецепту врача. В результате исследования было установлено, что существуют проблемы в законодательной базе, регламентирующей отпуск НА по рецептам врачей; среди врачей имеются: незнание действующей нормативной базы оборота НА; выписывание рецептов согласно установившейся практике; неправильная трактовка нормативных документов, регулирующих оборот НА. Направлениями оптимизации системы обеспечения пациентов НА через аптеки являются: совершенствование законодательной базы (определение требований к печати предприятия, которой заверяется рецепт на НА, увеличение количества НА, разрешенного для выписывания на один рецепт); повышение осведомленности медицинских работников по вопросам законодательных требований обращения НА путем проведения тематических семинаров, селективных совещаний; включение тем о нормативных основах обращения НА в курс последипломной подготовки медицинских работников.

Ключевые слова: наркотические (опиоидные) анальгетики, рецептурный отпуск, доступность опиоидных анальгетиков

WAYS TO OPTIMIZE THE SYSTEM OF REALIZATION OPIOID ANALGESICS BY PRESCRIPTION THROUGH PHARMACIES

¹ Datsiuk N.O., Volokh D.S., ²Bratsun A.P.,
³Shapoval-Deinega K.Iu.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy, Kyiv, Ukraine

³International Foundation "Renaissance"

Opioid analgesic (OA) are essential medicines. However, today in many countries, including Ukraine, due to several reasons there is a problem with the availability of OA for medical need. Pharmacies are an integral part of the opioids supply system. In order to identify ways to optimize the system of prescription opioids and supply it through pharmacy the analysis of the normative documents regulating the supply OA through pharmacy, and information collected by questioning of 231 doctors from the 5 regions of Ukraine has been done. Results of the analysis indicate that in recent years' significant changes in legislation on turnover of OA have been made, and today the regulatory framework provided the ensuring patients with OA through pharmacies by prescriptions. It was found that today there are gaps in the Ukrainian legislative framework which regulated realization of OA through pharmacies; among the physicians there are: lack of knowledge of the current regulatory framework; prescription of opioids in accordance with established practice; wrong interpretation of the regulations of the turnover of OA. Ways to optimize the system of ensuring patients with opioids through pharmacies are: improving the legal framework (definition of the requirements for enterprise stamp, which certify the prescription for OA, increase the number of OA permitted for prescribing per prescription); raising awareness of health care workers on the legal requirements of the turnover of OA by thematic workshops, teleconferences, including the topics of the regulations of the turnover of OA in the course of post-graduate training of health care workers.

Keywords: opioid analgesics, prescription, availability of opioids

УДК 615.218.2, 615.035.1

МАРКЕТИНГОВИЙ ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Костюк І.А.¹, Шолойко Н.В.¹, Сятиня В.А.²

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

²Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

У статті наведені результати маркетингового аналізу національного фармацевтичного ринку антигістамінних лікарських засобів. Дослідження цього сектору фармацевтичного ринку проводилися за такими напрямками як: асортимент діючих речовин та лікарських форм, структура ринку країно-імпортерів та вітчизняних компаній-виробників антигістамінних лікарських засобів, застосування у період вагітності та лактації, а також використання у педіатричній практиці.

Ключові слова: антигістамінні лікарські засоби, аналіз ринку, країно-виробники, лікарські форми, міжнародні непатентовані назви, фармакотерапевтичні групи.

Вступ. Складна екологічна ситуація, зміни на рівні генетики, спосіб харчування сучасного суспільства, неконтрольована доступність до лікарських засобів (ЛЗ) є причиною виникнення алергічних реакцій. В Україні, на жаль, реальної статистики епідеміології алергічних захворювань на сьогодні немає, однак дані літератури засвідчують, що близько 20-30% населення мають дані види нозологій, а рівень дитячої захворюваності сягає 10%.

Антигістамінні ЛЗ широко застосовуються для лікування багатьох хвороб та включені до протоколів діагностики й лікування анафілактичного шоку, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, atopічного дерматиту та кропив'янки.

Аналіз останніх публікацій показав, що вже досліджено різні сегменти фармацевтичного ринку України, наприклад ЛЗ для лікування захворювань нервової системи [11], глаукоми [9], кашлю [1], ЛЗ при хронічній венозній недостатності [6], гепатопротектори [3, 13], простатопротектори [8], гомеопатичні ЛЗ для лікування алергічних захворювань [4], ЛЗ рослинного походження [5], протівірусні ЛЗ [14], офтальмологічні ЛЗ [7], стоматологічні ЛЗ [10]. Аналіз ринку антигістамінних ЛЗ проводився у 2013 році [2], тому актуальним є дослідження сучасного вітчизняного ринку цієї групи препаратів з урахуванням.

Мета. У зв'язку з вищесказаним метою роботи був комплексний аналіз національного фармацевтичного ринку антигістамінних ЛЗ, виділяючи такі категорії асортименту як лікарські форми, країно-виробники, фармакотерапевтичні групи, міжнародні непатентовані назви, застосування у педіатричній практиці.

Матеріали та методи дослідження. Аналіз зареєстрованих в Україні антигістамінних ЛЗ проводився з використанням інформаційної бази зареєстрованих ЛЗ, представленої на офіційному сайті ДУ «Державний експертний центр» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, інструкцій для медичного застосування анти-

гістамінних ЛЗ, Протоколів діагностики та лікування алергічних хвороб у дітей [11, 14, 15].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження до вибірки увійшло 113 антигістамінних ЛЗ. Аналіз вітчизняного ринку показав, що ця група ЛЗ представлена 13 лікарськими формами. На рис. 1 наведені дані щодо лікарських форм проаналізованої групи ЛЗ, що зареєстровані в Україні.

За даними на Рис. 1 84% лікарських форм антигістамінних ЛЗ призначено для ентерального введення в організм (найбільш представлені: таблетки (59,3%) та сиропи (15,8%)), 6,2% – для парентерального введення, 3,6% – для нашкорного та 6,2% – для інтраназального та кон'юнктивального).

За даними Державного реєстру лікарських засобів 113 ЛЗ містять у своєму складі 24 активних фармацевтичних інгредієнтів. Проведені дослідження щодо вивчення розподілу діючих речовин антигістамінних ЛЗ на ринку України показав, що найбільш представленим активним фармацевтичним інгредієнтом в даній групі ЛЗ є лоратадин (21 ЛЗ). Друге місце за частотою використання посідає цетиризин (14 ЛЗ), а третє поділяють дезлоратадин (11 ЛЗ) та левоцетиризин (11 ЛЗ) у відповідності до всіх зареєстрованих антигістамінних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку (Рис. 2).

Згідно з уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) аналізована група ЛЗ представлена в шести категоріях. Основна група з них – «Антигістамінні засоби для системного застосування», до якої увійшло 90 ЛЗ (Табл. 1).

Також було досліджено антигістамінні ЛЗ за країно-виробниками та визначення долі їх імпортного виробництва. Проведений аналіз свідчить, що антигістамінні ЛЗ представлені 57 фірмами-виробниками: 65,5% ЛЗ іноземного виробництва з 18 країно-виробників,

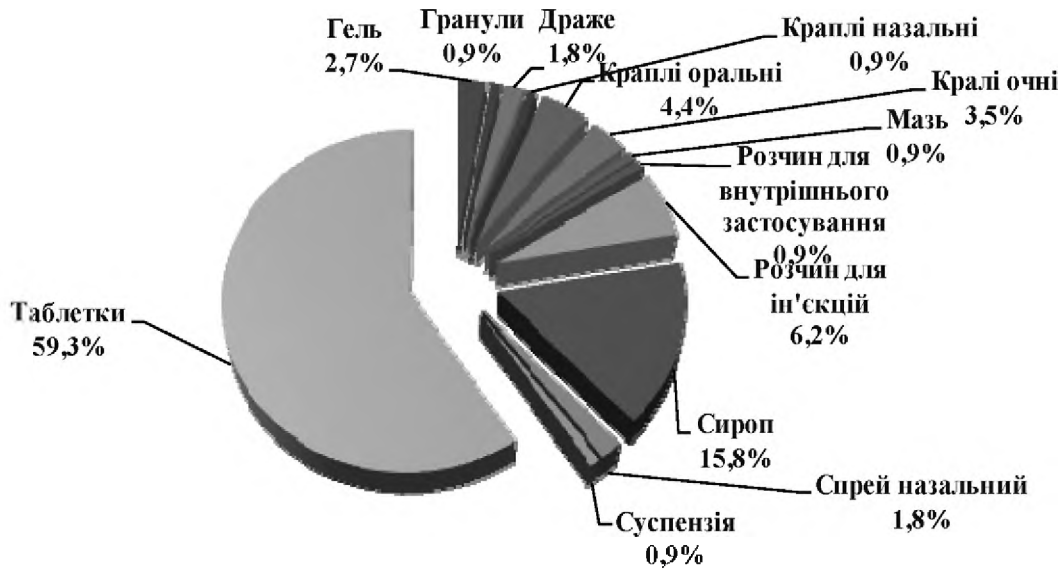


Рис.1. Асортимент антигістамінних ЛЗ за лікарськими формами, що представлені на фармацевтичному ринку України

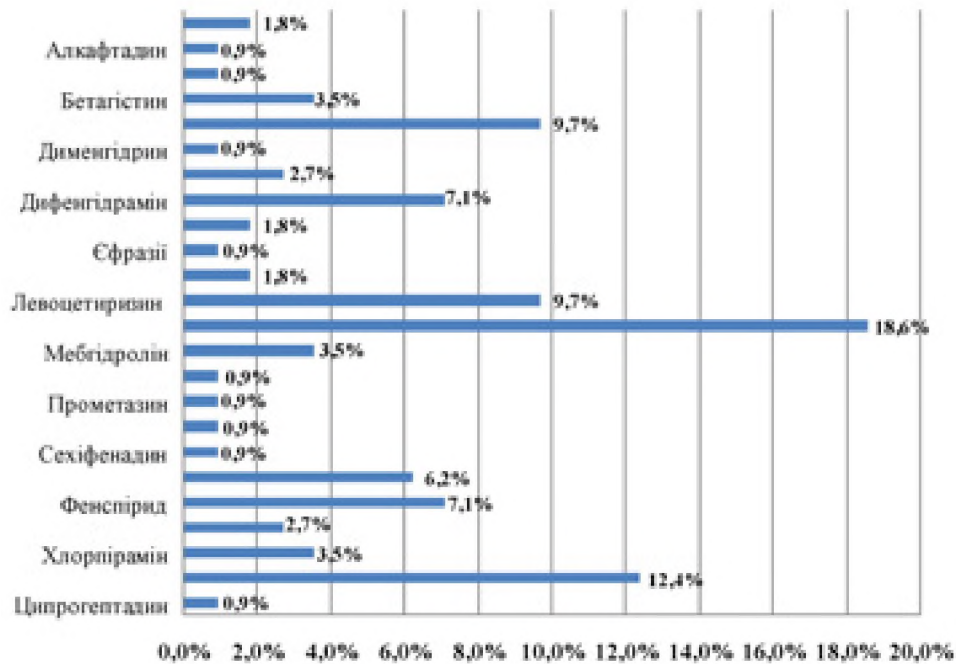


Рис. 2. Асортимент діючих речовин, що містяться в антигістамінних ЛЗ національного фармацевтичного ринку

Таблиця 1

Розподіл національного ринку антигістамінних ЛЗ за АТС-класифікацією

| № | АТС-код | | Кількість |
|----|---------|---|-----------|
| 1. | D04 | Протисвербїжні препарати (включаючи антигістамінні, місцево анестезуючі та інші засоби) | 3 |
| 2. | N07 | Інші засоби, що діють на нервову систему | 5 |
| 3. | R01 | Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа | 6 |
| 4. | R03 | Засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів | 6 |
| 5. | R06 | Антигістамінні засоби для системного застосування | 90 |
| 6. | S01 | Засоби, що застосовуються в офтальмології | 3 |

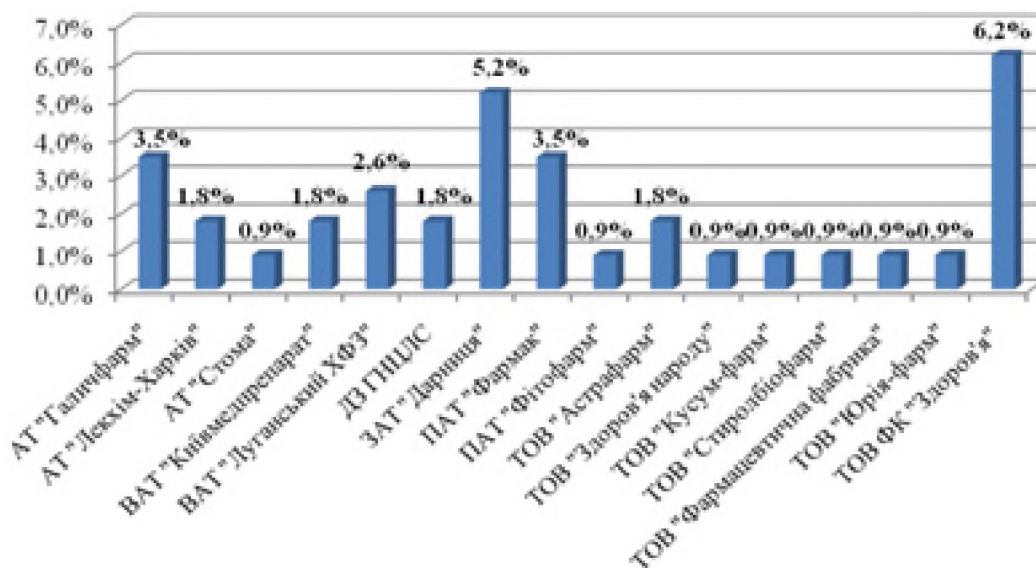


Рис. 3. Структура ринку вітчизняних компаній-виробників антигістамінних ЛЗ

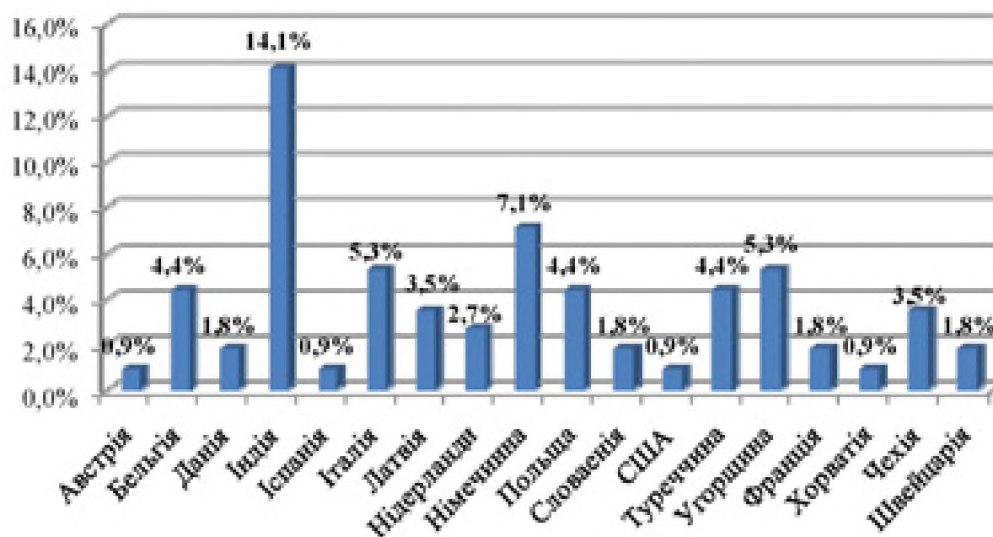


Рис. 4. Аналіз країн-імпортерів антигістамінних ЛЗ на фармацевтичний ринок України

а 34,5% – вітчизняного (16 компаній-виробників). Асортиментну політику держави щодо антигістамінних ЛЗ дослідили і з позиції індексу асортиментної залежності від імпорту, тобто відношення кількості зареєстрованих іноземних ЛЗ до загальної кількості ЛЗ в Україні. Індекс асортиментної залежності від імпорту ЛЗ (станом на 01.03.2016 р.) становить 0,67, що вказує на можливість збільшення вітчизняного виробництва антигістамінних ЛЗ.

34,5% антигістамінних ЛЗ випускаються 16 компаніями-виробниками, найбільшу частину на державному ринку займають ТОВ ФК «Здоров'я» (6,2%), ЗАТ «Дарниця» (5,2%), АТ «Галичфарм» (3,5%) та ПАТ «Фармак» (3,5%) (Рис.3).

Згідно результатів проведеного дослідження на сьогодні є 18 країн-імпортерів антигістамінних ЛЗ. На рис.4

відображено, що основний асортимент аналізованої групи ЛЗ на фармацевтичному ринку України формують такі країни як: Індія (14,2%), Німеччина (7,1%), Італія (5,3%) та Угорщина (5,3%) від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

Одним із завдань наших досліджень стала систематизація інформації щодо застосування антигістамінних ЛЗ у дітей, що проводилася шляхом аналізу інструкцій для медичного застосування досліджуваної групи ЛЗ. Від народження можна приймати 8 ЛЗ, а не призначені для застосування у педіатричній практиці – 13 ЛЗ з аналізованої групи. Найбільший сегмент займають ЛЗ, що можна застосовувати з 2 років (24 ЛЗ) та з 6 років (23 ЛЗ) (Рис.5).

Особливої уваги набуває застосування даної групи ЛЗ при вагітності та лактації. Згідно з отриманими дани-

ми 90,3% антигістамінних ЛЗ заборонено застосовувати при вагітності та 92,9% – при лактації (Рис. 6).

Висновки

1. Проведено дослідження асортименту антигістамінних ЛЗ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що ринок антигістамінних ЛЗ насичений 57 фірмами-виробниками: 65,5% ЛЗ іноземного виробництва з 18 країн-виробників, а 34,5% – вітчизняного (16 компаній-виробників). Найбільшими країнами-імпортерами є: Індія (14,2%), Німеччина (7,1%), Італія (5,3%) та Угорщина (5,3%), а серед вітчизняних компаній-виробників лідируючі позиції займають ТОВ ФК «Здоро-

в'я» (6,2%), ЗАТ «Дарниця» (5,2%), АТ «Галичфарм» (3,5%) та ПАТ «Фармак» (3,5%).

2. Проведений аналіз асортименту досліджуваної групи ЛЗ показав, що 84% лікарських форм антигістамінних ЛЗ призначено для ентерального введення в організм (найбільш представлені: таблетки (59,3%) та сиропи (15,8%)), 6,2% – для парентерального застосування, 3,6% – для наскірнього та 6,2% – для інтраназального та кон'юнктивального).

3. За даними Державного реєстру лікарських засобів 113 ЛЗ місять у своєму складі 24 активних фармацевтичних інгредієнтів, найбільш репрезентованими є наступні активні фармацевтичні інгредієнти: лоратадин (18,6%),

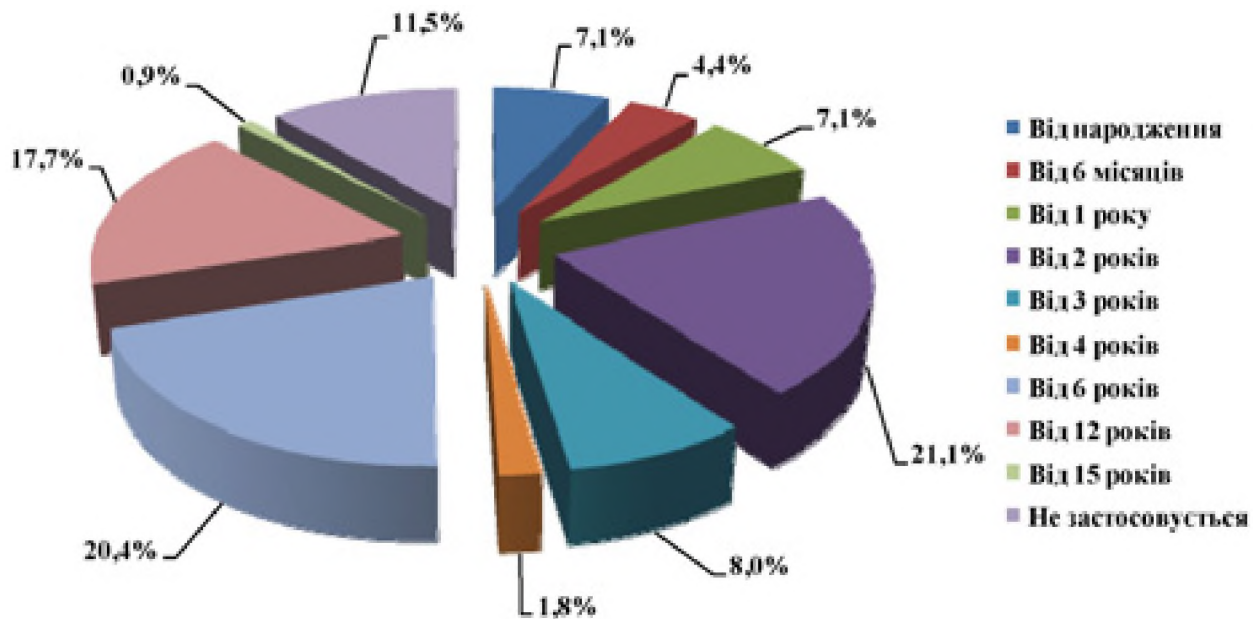


Рис. 5. Розподіл антигістамінних ЛЗ на групи за обмеженням застосування у педіатричній практиці

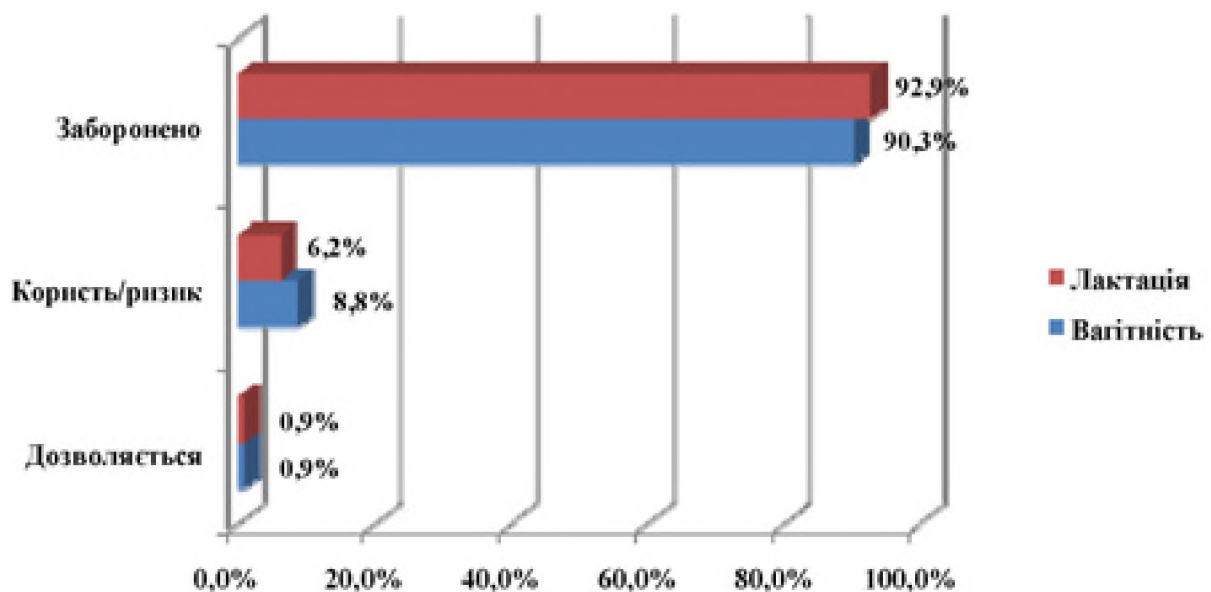


Рис. 6. Розподіл антигістамінних ЛЗ на групи за обмеженням у застосуванні під час вагітності та лактації

цетиризин (12,4%), дезлоратадин (9,7%) та левоцетиризин (9,7%), у відповідності до всіх зареєстрованих антигістамінних ЛЗ на фармацевтичному ринку України.

4. Вагомим аспектом дослідження став аналіз застосування антигістамінних ЛЗ у дітей і під час вагітності та лактації. Встановлено, що від народження призначаються 7,1% ЛЗ вітчизняного фармацевтичного ринку досліджуваної групи ЛЗ, а 11,5% – не застосовуються у педіатричній практиці. 90,3% антигістамінних ЛЗ заборонено застосовувати при вагітності, а 92,9% ЛЗ досліджуваної групи – при лактації.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Басакіна І. І. Аналітичний огляд вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування кашлю / І. І. Басакіна, Д. І. Дмитрієвський. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – №3. – С. 15–19.
2. Глуценко А. В. Аналітичний огляд сучасних антигістамінних препаратів / А. В. Глуценко // Український медичний альманах. – 2013. – №3. – С. 187–190.
3. Глуценко А. В. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів / А. В. Глуценко, В. А. Георгіянц, Ю. Г. Валігура. // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №4. – С. 17–23.
4. Глуценко О. М. Дослідження використання гомеопатичних лікарських засобів для лікування алергічних захворювань / О. М. Глуценко. // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №4. – С. 24–30.
5. Гудзенко А. В. Вітчизняний ринок багатоконпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану,

структура та перспективи розвитку / А. В. Гудзенко, О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук. // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №1. – С. 8–12.

6. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів для місцевого застосування при хронічній венозній недостатності / О. В. Лукієнко, Г. І. Квітчатка, Д. В. Оклей, С. В. Плис. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3. – С. 102–105.

7. Завалько І. В. Аналіз асортименту офтальмологічних лікарських засобів на ринку України / І. В. Завалько. // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №1. – С. 21–25.

8. Кобець Ю. М. Аналіз фармацевтичного ринку України на прикладі препаратів-простатопротекторів / Ю. М. Кобець. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – №4. – С. 113–116.

9. Кривов'яз О. В. Вивчення структури фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування глаукоми / О. В. Кривов'яз. // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №6. – С. 21–27.

10. Маслій Ю. С. Аналітичний огляд вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів для стоматології / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, Весам Анвар Алі Хасан. // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №4. – С. 18–22.

11. Мнушко З. М. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування захворювань нервової системи / З. М. Мнушко, А. Карам, І. В. Софронова. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – №2. – С. 53–57.

12. Наказ МОЗ України від 27.12.2005 № 767 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей».

13. Попович В. П. Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні / В. П. Попович, Б. П. Громошук, П. В. Глуховський. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №1. – С. 95–99.

14. Федяк І. О. Дослідження динаміки фармацевтичного ринку в Україні протівірусних засобів прямої дії, які рекомендовано для етіотропної терапії хворих на вірусні гепатити / І. О. Федяк, Д. В. Семенів. // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №1. – С. 13–19.

15. [Електронний ресурс]. – Режим доступу. URL: <http://www.dec.gov.ua/>

16. [Електронний ресурс]. – Режим доступу. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/>

МАРКЕТИНГОВИЙ ОБЗОР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Костюк И.А.¹, Шолойко Н.В.¹, Сятыня В.А.²

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Ужгородский национальный университет,
г. Ужгород, Украина

В статье представлены результаты маркетингового анализа национального фармацевтического рынка антигистаминных лекарственных средств. Исследования этого сектора фармацевтического рынка проводились по таким направлениям как: ассортимент действующих веществ и лекарственных форм, структура рынка стран-импортеров и отечественных компаний-производителей антигистаминных лекарственных средств, применение в период беременности и лактации, а также использования в педиатрической практике.

Ключевые слова: антигистаминные лекарственные средства, анализ рынка, страны-производители, лекарственные формы, международные непатентованные названия, фармакотерапевтические группы.

MARKETING REVIEW OF THE PHARMACEUTICAL MARKET ANTIHISTAMINE MEDICINES

Kostiuk Iryna Anatoliyivna – Assistant at department of
pharmacy organization and economics, National
Bogomolets Medical University

Sholoyko Nataliia Vasylivna – Candidate of
Pharmacy, assistant professor at department of
pharmacy organization and economics, National
Bogomolets Medical University

Syatynia Viktoriya Andreevna – Candidate of
Pharmacy, assistant professor at department of
pharmaceutical subjects, Uzhgorod National
University

The article contains the results of the national pharmaceutical market's marketing analysis of antihistamine drugs. The researches in these pharmaceutical market field were carried out in such directions as: assortment of active ingredients and dosage forms, market structure of importing countries and domestic manufacturing companies of antihistamine drugs, usage during pregnancy and lactation., and usage in pediatric practice.

Keywords: antihistamine drugs, market analysis, manufacturing countries, dosage forms, international nonproprietary name (INN), ATC groups.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК УДК 615.32:615.838

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПЛІВОК КОМБІНОВАНОГО
СКЛАДУМурланова К.С., Широбоков В.П., Ніженковська І.В., Воронкіна А.С.,
Настенко В.Б., Давтян Л.Л., Осипчук Н.О.

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

Захворювання пародонту є однією з найбільш розповсюджених патологій щелепно-лицьової області. В результаті проведених мікробіологічних досліджень було відібрано оптимальні концентрації та комбінації активуючих речовин, а також вивчено спектр та антимікробну активність експериментальних пародонтальних плівок та порівняно їх з існуючими референтними стоматологічними плівками. На основі дослідження обрані найбільш перспективні складу пародонтальних плівок для подальшого вивчення (17 (Glu+ChI3+Met3), 15 (ChI3+Met3), 14 (ChI3+Met2) та 12 (ChI3+Met1)).

Ключові слова: пародонтальні плівки, захворювання пародонту, антимікробна активність.

Вступ. У світі захворювання пародонту (ЗП) вважаються другою за розповсюдженістю хворобою зубощелепної системи (після карієсу) і досягають серед дорослого населення 98 %, у віковій групі 15 – 19 років складаючи 55 – 99 %. У Європі у 10 – 15 % дорослого населення виявлені глибокі пародонтальні кишені (e" 6 мм), уражені 5 і більше секстантів. У США 70 % дорослого населення страждають запальними ЗП, при цьому у 20 – 30 % людей внаслідок ЗП видалені ті, чи інші зуби [13]. В різних регіонах України поширеність ЗП коливається від 8,3 % до 99,0 % [7].

Ротова порожнина відрізняється сприятливими умовами для розмноження мікрофлори, зокрема, за рахунок слабколужної реакції середовища, наявності харчових залишків, оптимальної вологості і сприятливої температури.

В оральному мікробіоценозі домінують «характеристичні» групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, але загальна чисельність складає більше 95 % усіх мікробних клітин. Це так звані облігатна (резидентна) мікрофлора (*Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*), факультативна мікрофлора, чисельність якої не перевищує 5 % (частіше 1 – 2 %) від загального числа бактеріальних клітин біотопу і представниками якої у здорової людини є види родів *Clostridium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* та транзиторна мікрофлора, що представлена умовно-патогенними бактеріями родів *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacillus*, а також дріжджоподібними грибами роду *Candida* та ін. і кількість якої менше 0,1 % [17].

При розвитку запалення тканин пародонту змінюється склад мікрофлори різних біотопів, що входять до складу порожнини рота. На початку захворювання спостерігається витіснення нормальної мікрофлори умовно-па-

тогенними бактеріями, потім різке розмноження патогенних мікроорганізмів. При ексудативному запаленні слизової оболонки посилено розмножуються аероби – кишкові палички, ентерококи. Також значну роль відіграють гриби роду *Candida* [10].

Основною метою лікування ЗП є ліквідація запалення тканин пародонту: зменшення кількості патогенних бактерій, глибини відкритих пародонтальних кишень, та зупинення кісткової резорбції. Залежно від стадії розвитку захворювання існують різні підходи лікування (хірургічне, консервативне). Для зменшення патогенного впливу мікрофлори сублінгвальної бляшки широко використовують антибактеріальні засоби, серед яких найбільш традиційними є антисептики.

Широка розповсюдженість ЗП, що є фактором ризику інших системних захворювань, обумовлює необхідність створення нових ефективних лікарських засобів (ЛЗ) комбінованого складу з етіотропною та патогенетичною діями. Окрім того, сучасні методи лікування ЗП потребують акценту на локальній цільовій доставці антимікробних агентів з використанням систем з контрольованим вивільненням активуючих речовин. Таким вимогам відповідають стоматологічні лікарські плівки – пародонтальні плівки (ПП) на полімерній основі [8], що є лікарською формою, яка належить до трансдермальних терапевтичних систем і застосовується шляхом аплікації на слизову оболонку порожнини рота та пародонту або інстиляції у пародонтальні кишені. При аплікації ПП під впливом слини відбувається поступове розчинення полімерної основи, пролонговане вивільнення та дифузія активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до тканини слизової оболонки порожнини рота та пародонту. ПП мають переваги перед іншими традиційними стоматологічними лікарськими формами: підвищують біодоступність та ефективність

АФІ, захищають їх від змивання слиною та водночас дозволяють використовувати різні за терапевтичними та фізико-хімічними властивостями речовини [4, 15].

В останні роки дослідження зі створення та вивчення різних комерційних продуктів для використання у пародонтології, що належать до контрольованих систем доставки ЛЗ проводяться у багатьох країнах, особливо в США, Ізраїлі, Індії. Вивчаються можливості використання різних типів плівконосіїв, способи інкорпорації АФІ, використання наночастинок тощо [22]. Теоретично плівкова форма є ідеальною для пародонтології, адже біодеградуєча плівка, що розсмоктується за визначений час, дозволяє використовувати одноразову аплікацію на кілька днів для ліквідації запального процесу [14].

Мета роботи – визначити спектр та силу антимікробної активності досліджуваних ПП, порівняти їх з існуючими референтними стоматологічними плівками та відібрати найбільш перспективні із представлених зразків для наступних *in vitro* та *in vivo* досліджень.

Матеріали та методи. Стоматологічні ПП були розроблені на основі плівконосія полімерного типу хітозану та агар-агару шляхом виливання розчину. Виготовлення включало стадії приготування плівкоутворюючого розчину, дезаерації, виливання та сушки [4, 15]. Технологічні операції проводили при температурі 40 – 50 °С для запобігання утворення термозворотного гелю. Молочну кислоту додавали з метою створення кислого середовища та розчинення хітозану без зшивання його сусідніх молекул, а гліцерин використовували як пластифікатор. АФІ вводили до складу плівкоутворюючого розчину в останню чергу у вигляді водних розчинів, після чого проводили дезаерацію для видалення бульбашок повітря. Зразки плівок виготовляли шляхом виливання отриманого розчину на підложку з подальшою конвективною сушкою при температурі 50 °С.

Вибір хітозану як плівконосія пов'язаний з його здатністю до плівкоутворення, ефективного транспорту лікарських речовин, посилення регенеративних процесів [11]. Проте, технологічні та фізико-механічні властивості плівок хітозану зумовлюють необхідність комбінувати його у складі основ для ПП з іншими полімерами. У попередніх дослідженнях з підбору полімерного носія для ПП було експериментально доведено, що введення до складу плівок на основі хітозану агар-агару суттєво покращує органолептичні, фізико-механічні та осмотичні властивості плівок, а його хімічна індиферентність унеможливає виникнення фізико-хімічних несумісностей АФІ та основи [18].

У якості АФІ, що увійшли до складу експериментальних ПП, були обрані антисептичний препарат хлоргексидину біглюконат (субстанція у вигляді 20 % розчину, виробництва ООО «РОСБИО», РФ), антибактеріальний, протипротозойний засіб метронідазол (Wuhan Wuao Pharmaceutical Co., Китай) та нестероїдний протизапальний засіб глюкозамін (Calbiochem, Німеччина) у різних концентраціях. Вибір подібної комбінації пов'язаний із вже відомими позитивними результатами стосовно ефективності комбінації хлоргексидин–метронідазол у складі стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» (Unique

Pharmaceutical Laboratories), що активний проти широкого кола грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, а також дріжджів, вірусів та найпростіших, що спричиняють періодонтит: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *P. denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Treponema sp.*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas sp.* [5]. Вибір глюкозаміну пов'язаний із його відомими з літературних джерел протизапальними, репаративними та знеболюючими властивостями, що було підтверджено при його зовнішньому застосуванні у ряді досліджень [16, 20].

У якості порівняння був використаний зареєстрований в Україні виріб медичного призначення – плівки полімерні стоматологічні двошарові самоклеючі (ЗАТ «Норд-Ост», РФ) з хлоргексидином («Диплен-Дента Х») та метронідазолом («Диплен-Дента М»).

Вибір концентрацій АФІ (хлоргексидину та метронідазолу) засновувався на концентраціях у подібних референтних стоматологічних плівках, а саме 0.01 – 0.03 мг/см². У процесі експерименту були збільшені дози АФІ у 2 та 4 рази. Дані концентрації хлоргексидину та метронідазолу не перевищували подібні у стоматологічному гелі «Метрогіл Дента» (Unique Pharmaceutical Laboratories), враховуючи багатократність його прийому та відсутність дозованості даної лікарської форми. Задля збільшення антимікробного спектру дії ПП хлоргексидин та метронідазол були поєднані у різних концентраціях, що дозволить прослідкувати комбіновану дію АФІ та зміни антибактеріальних властивостей досліджуваних ПП. Кодування 17 позицій експериментальних ПП було здійснено шляхом нумерації (№ 1 – 17) та буквеними символами за принципом Chl – хлоргексидин, Met – метронідазол, Glu – глюкозамін, 1 – перша концентрація (0.02 мг/см²), 2 – друга концентрація (0.04 мг/см²), 3 – третя концентрація (0.08 мг/см²).

ПП № 1 – 6 є монокомпонентними, № 7 – 15 двокомпонентними, ПП № 16 – плацебо (плівконосій без АФІ). ПП № 17 містить найвищі у роботі концентрації хлоргексидину та метронідазолу, до неї також був доданий глюкозамін у експериментальній дозі 0,5 мг/см².

Склад використаних у роботі ПП, референтних стоматологічних плівок та дози активних діючих речовин наведені у таблиці 1.

Згідно літературних даних [3], а також переліку рекомендованих мікроорганізмів для визначення антибактеріальної активності [12] було використано наступні мікроорганізми:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Proteus mirabilis* ATCC 3177
- *Candida albicans* ATCC 10231
- *Enterococcus faecalis* ATCC 6783

Антимікробна активність була визначена диско-дифузійним методом, шляхом дифузії діючих речовин із плівок в агар [9]. Для визначення чутливості використано інокулюм, що містить приблизно $1,5 \cdot 10^7$ КУО/см³ за стандартом Мак-Фарланда, який у кількості 100 мкл вноситься на поверхню чашки Петрі з щільним поживним се-

редовищем для визначення чутливості до антибіотиків типу АГВ, та за допомогою стерильного шпателя методом Дригальського втирався у середовище [1]. Після чого на поверхню агару викладали попередньо підготовлені ПП у вигляді дисків (6 мм діаметром). Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год при температурі 37 °С. Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм [21]. Оцінку антибактеріальної активності матеріалів визначали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка. Чутливість до досліджуваних ЛЗ оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів згідно параметрів:

1. Зона затримки росту діаметром до 10 мм або її відсутність вказує на те, що мікроорганізми не чутливі до внесеного препарату;
2. Зона затримки росту діаметром 10 – 15 мм вказує на малу чутливість культури;
3. Зона затримки росту діаметром 15 – 20 мм вважається показником чутливості мікроорганізмів;
4. Зона затримки росту діаметром більше 20 мм свідчить про високу чутливість мікробів.

Для статистичної достовірності експеримент проводили у трьох повторах [2].

Результати та обговорення. Усі експериментальні ПП показали антимікробні властивості проти досліджуваних штамів мікроорганізмів, включаючи ПП плацебо (№16 – Chitosan+Agar), що пов'язано із антибактеріальними властивостями самої матриці ПП, власне хітозану [11] та мо-

лочної кислоти [19], що входить до складу усіх експериментальних ПП.

За результатами мікробіологічного дослідження не виявлено прямої дозозалежної антимікробної активності для монокомпонентних ПП з хлоргексидином та метронідазолом для більшості досліджуваних штамів мікроорганізмів, що, можливо, пов'язане із взаємодією АФІ із носієм та зміною вираженості антибактеріальної активності.

Проте, виявлена комбінована дія АФІ між собою та носія, що проявляється збільшенням антимікробних властивостей багатокомпонентних ПП (№7-15, 17) у порівнянні з монокомпонентними (№1-6) (Рис. 1).

Експериментальні монокомпонентні ПП з метронідазолом (№ 4 – 6) показали антимікробні властивості, незважаючи на їх нецільове використання (метронідазол не є ефективним відносно використаних у роботі штамів), що підтверджує комбіновану дію між основою ПП та активною речовиною із збільшенням антибактеріальної активності. ПП “Диплен-Дента” з метронідазолом (№18) не виявила ефективності відносно жодного досліджуваного штаму. Монокомпонентні ПП з метронідазолом показали більш виражені антибактеріальні властивості у порівнянні з ПП плацебо (№16 Chitosan+Agar) (рис. 1).

Глюкозамін, що входить до складу ПП №17 (Glu+Chl+Met) не зменшує антибактеріальних властивостей даної плівки, а навпаки, зони затримки росту п'яти штамів (*S.aureus*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*, *Pr.mirabilis*,

Таблиця 1.

Склад експериментальних ПП, використаних у роботі та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” (ЗАТ “Норд-Ост”)

| Назва ПП | Плівконосій | Хлоргексидин, мг/см ² | Метронідазол, мг/см ² | Глюкозамін, мг/см ² |
|----------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Chl 1 | хітозан, агар-агар, молочна кислота, гліцерин | 0.02 | – | – |
| 2. Chl 2 | – “ – | 0.04 | – | – |
| 3. Chl 3 | – “ – | 0.08 | – | – |
| 4. Met 1 | – “ – | – | 0.02 | – |
| 5. Met 2 | – “ – | – | 0.04 | – |
| 6. Met 3 | – “ – | – | 0.08 | – |
| 7. Chl 1+Met 1 | – “ – | 0.02 | 0.02 | – |
| 8. Chl 1+Met 2 | – “ – | 0.02 | 0.04 | – |
| 9. Chl 2+Met 1 | – “ – | 0.04 | 0.02 | – |
| 10. Chl 2+Met 2 | – “ – | 0.04 | 0.04 | – |
| 11. Chl 1+Met 3 | – “ – | 0.02 | 0.08 | – |
| 12. Chl 3+Met 1 | – “ – | 0.08 | 0.02 | – |
| 13. Chl 2+Met 3 | – “ – | 0.04 | 0.08 | – |
| 14. Chl 3+Met 2 | – “ – | 0.08 | 0.04 | – |
| 15. Chl 3+Met 3 | – “ – | 0.08 | 0.08 | – |
| 16. Chitosan+Agar | – “ – | – | – | – |
| 17. Glu+Chl 3+Met 3 | – “ – | 0.08 | 0.08 | 0.5 |
| 18. “Диплен-Дента М” | – “ – | – | ≥ 0.03 | – |
| 19. “Диплен-Дента Х” | ПВБ, ПВС, ПЕГ, ТВІН | ≥ 0.01 – 0.03 | – | – |

Умовні позначення: ПВБ – полівінілбутираль, ПВС – полівініловий спирт, ПЕГ – поліетиленгліколь

Ent.faecalis при випробовуванні ПП з глюкозаміном збільшилися на 10,59%, 16,7%, 6,12%, 18,98% та 16,36% відповідно, порівняно з ПП аналогічного складу, що не містила глюкозаміну. Це робить плівку складу №17 (Glu+Chl+Met) найбільш перспективною для наступних in vitro та in vivo досліджень.

Було відібрано 5 зразків ПП, у яких до окремих штамів мікроорганізмів антимікробний ефект був найвищим. Діаметри зон затримки росту використаних у роботі ПП збільшувались у наступному напрямку для:

S.aureus: ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 25,67±0,88 мм > ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 24,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 22±2 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 21,33±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) – 20±1 мм.

E.coli: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 18,67±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 16±1 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) –

15,67±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) = ПП 3 (Chl3) – 15,33±0,33 мм.

Ps.aeruginosa: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 17,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 16,33±1,76 мм > ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 15,67±0,67 мм > ПП 3 (Chl3) – 12,67±0,33 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 12,33±0,33 мм.

Pr.mirabilis: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 14,67±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 12,33±1,67 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 11,33±0,33 мм > ПП 10 (Chl2+Met2) – 10,33±0,33 мм > ПП 11 (Chl2+Met3) – 10,00±0,58 мм.

C.albicans: ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 23,67±1,33 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 20,67±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) – 20,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 19,33±1,20 мм > ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 18,00±1,00 мм.

Ent.faecalis: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 21,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 18,33±3,84 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) –

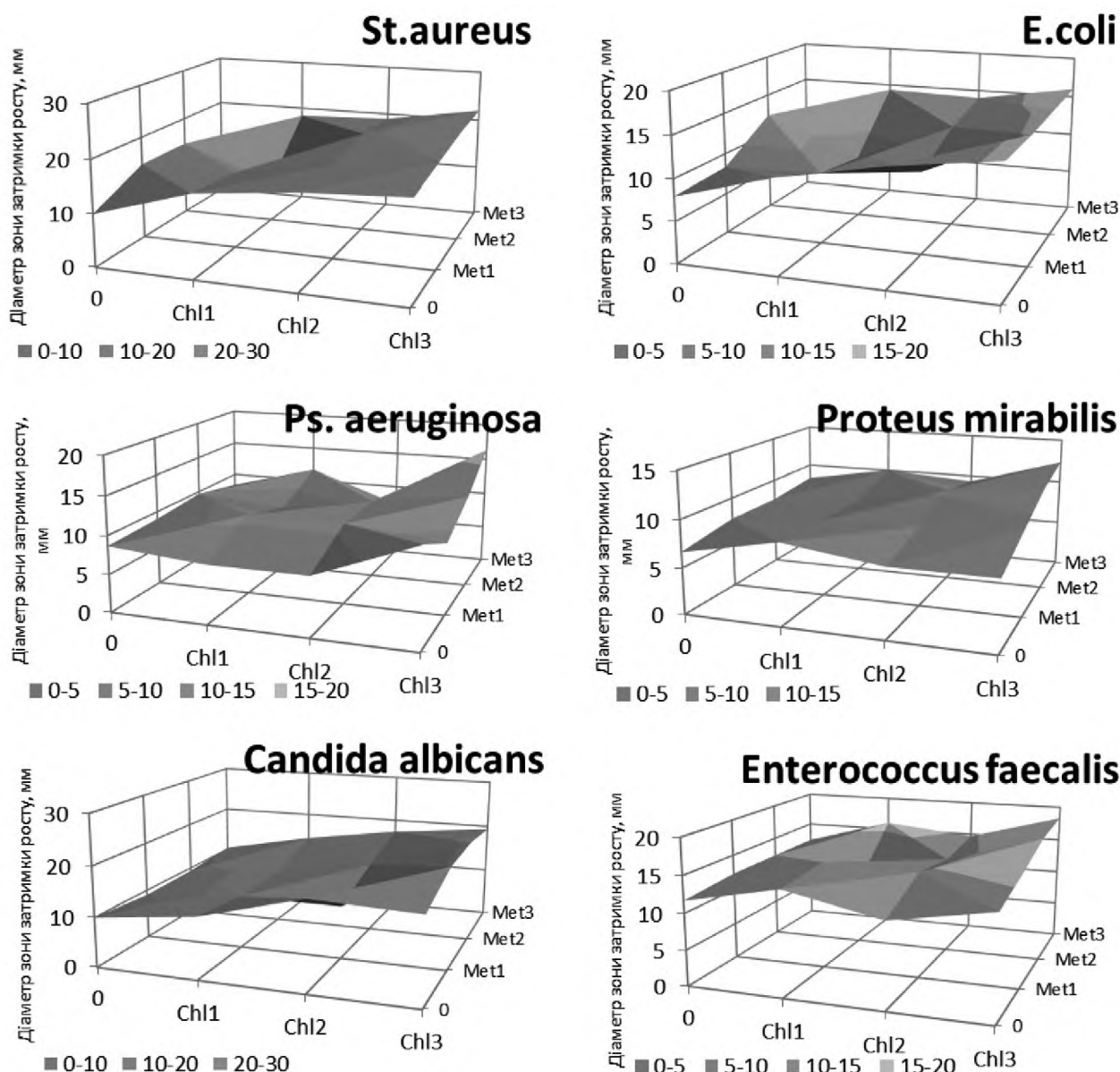


Рис. 1. Залежність діаметру зони затримки росту мікроорганізмів від комбінації метронідазолу та хлоргексидину у різних концентраціях

Таблиця 2.

Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*) навколо дисків із експериментальних ПП комбінованого складу та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” (ЗАТ “Норд-Ост”)

| ПП | Діаметри зон затримки росту (мм) | | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| | <i>Staphylococcus aureus</i> n*=3 | <i>Escherichia coli</i> n*=3 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> n*=3 | <i>Proteus mirabilis</i> n*=3 | <i>Candida albicans</i> n*=3 | <i>Enterococcus faecalis</i> n*=3 |
| 1. Chl 1 | 15,67 ± 0,33 | 11,33 ± 0,67 | 7,67 ± 0,33 | 8,67 ± 0,33 | 12,33 ± 0,67 | 14,33 ± 0,67 |
| 2. Chl 2 | 17,67 ± 0,33 | 13,67 ± 0,33 | 7,67 ± 0,33 | 7,33 ± 0,67 | 17,67 ± 0,33 | 11,67 ± 0,33 |
| 3. Chl 3 | 18,67 ± 0,33 | 15,33 ± 0,33 | 12,67 ± 0,33 | 7,33 ± 0,67 | 17,00 ± 1,15 | 14,00 ± 1,00 |
| 4. Met 1 | 14,67 ± 0,33 | 8,33 ± 0,67 | 9,00 ± 1,00 | 7,67 ± 0,33 | 9,00 ± 0,58 | 12,33 ± 0,67 |
| 5. Met 2 | 14,67 ± 0,33 | 12,33 ± 0,67 | 9,67 ± 1,33 | 7,67 ± 0,33 | 9,33 ± 0,67 | 12,33 ± 0,67 |
| 6. Met 3 | 9,67 ± 0,33 | 8,67 ± 0,33 | 8,33 ± 0,67 | 8,33 ± 0,33 | 10,33 ± 0,33 | 12,33 ± 0,67 |
| 7 Chl 1+Met 1 | 14,67 ± 0,33 | 8,67 ± 0,33 | 10,67 ± 0,33 | 8,33 ± 0,33 | 10,67 ± 0,33 | 15,00 ± 1,53 |
| 8 Chl 1+Met 2 | 8,00 ± 1,00 | 7,67 ± 0,33 | 8,67 ± 0,33 | 8,33 ± 0,33 | 10,67 ± 0,33 | 9,00 ± 1,00 |
| 9. Chl 2+Met 1 | 18,00 ± 1,00 | 10,00 ± 1,00 | 10,67 ± 0,33 | 8,67 ± 0,33 | 10,67 ± 0,33 | 14,67 ± 0,88 |
| 10 Chl 2+Met 2 | 19,67 ± 1,20 | 12,67 ± 0,33 | 10,67 ± 0,33 | 10,33 ± 0,33 | 14,33 ± 1,33 | 13,67 ± 1,86 |
| 11 Chl 1+Met 3 | 18,33 ± 1,15 | 14,33 ± 0,67 | 11,67 ± 0,67 | 10,00 ± 0,58 | 14,33 ± 1,86 | 16,00 ± 1,15 |
| 12 Chl 3+Met 1 | 20,00 ± 1,00 | 15,33 ± 0,33 | 9,33 ± 0,33 | 9,33 ± 0,67 | 20,33 ± 0,33 | 15,67 ± 0,33 |
| 13. Chl 2+Met 3 | 19,00 ± 1,00 | 14,00 ± 0,58 | 7,33 ± 0,67 | 9,33 ± 0,67 | 17,33 ± 0,67 | 14,67 ± 0,33 |
| 14. Chl 3+Met 2 | 21,00 ± 0,33 | 15,67 ± 0,33 | 12,33 ± 0,33 | 11,33 ± 0,33 | 20,67 ± 1,86 | 17,67 ± 1,33 |
| 15. Chl 3+Met 3 | 22,00 ± 2,00 | 16,00 ± 0,58 | 16,33 ± 1,76 | 12,33 ± 1,67 | 19,33 ± 1,20 | 18,33 ± 3,84 |
| 16. Chitosan+Agar | 10,00 ± 1,00 | 8,0 ± 0,58 | 8,67 ± 0,88 | 6,67 ± 0,33 | 10,00 ± 1,00 | 11,67 ± 0,33 |
| 17. Glu+Chl 3+Met 3 | 24,33 ± 0,33 | 18,67 ± 0,33 | 17,33 ± 0,33 | 14,67 ± 0,33 | 18,00 ± 1,00 | 21,33 ± 0,33 |
| 18. “Диплен-Дента М” | - | - | - | - | - | - |
| 19. “Диплен-Дента Х” | 25,67 ± 0,88 | 14,67 ± 0,67 | 15,67 ± 0,67 | 7,00 ± 1,00 | 23,67 ± 1,33 | 17,33 ± 0,33 |

Умовні позначення: Штам нечутливий до ЛП Низька чутливість штаму до ЛП Штам чутливий до ЛП Висока чутливість штаму до ЛП ЛП, чутливість штаму до яких найбільша

«n*» – кількість поставлених дослідів

«-» – відсутність зон затримки росту

17,67±1,33 мм > ПП 19 (“Диплен-Дента Х”) – 17,33±0,33 мм > ПП 11 (Chl2+Met3) – 16,00±1,15 мм.

Відповідно до результатів проведеного дослідження було відібрано чотири експериментальні ПП (17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1)), що показали найкращі антимікробні властивості згідно з діаметром зони затримки росту та до яких чутливість 4 штамів мікроорганізмів була найвищою. Дані експериментальні ПП є найбільш перспективними для наступних *in vitro* та *in vivo* етапів досліджень. Варто зазначити, що стоматологічна плівка №19 “Диплен-Дента Х” показала високі антибактеріальні властивості проти використаних у роботі штамів незважаючи на низьку концентрацію хлорексидину та ймовірну відсутність антибактеріальних властивостей плівконосця, що вірогідно спричинене більшою швидкістю вивільнення АФІ у порівнянні з використаними у роботі експериментальними ПП.

Більш детальні результати визначення антимікробної дії досліджуваних ПП до тест-мікроорганізмів наведено у таблиці 2, утворені зони затримки росту представлено на рис. 2.

Варто відмітити, що досліджувані ПП, на межі затримки росту, спричинили активне виділення псевдомонадами пігменту піоціоніну (рис. 2, 3), що, в порівнянні, у незначній кількості спостерігалось навколо стоматологічної лікарської плівки №19 “Диплен-Дента Х” та №18 “Диплен-Дента М” (рис. 2). Ранні дослідження пояснюють дане

явище наявністю в складі досліджуваних ПП гліцерину, що збільшує продукцію пігменту [6].

Висновки

1. Проведено порівняне дослідження щодо антимікробної активності опрацьованих експериментальних зразків ПП комбінованого складу (17 позицій) та двох референтних ПП “Диплен-Дента” (“Диплен-Дента Х” та “Диплен-Дента М”).

2. Встановлено, що усі опрацьовані ПП проявляли антимікробні властивості відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів, включаючи ПП плацебо (матриця). Дане явище пов'язано із антимікробною активністю самої матриці ПП, власне хітозану та молочної кислоти, що входить до складу усіх експериментальних зразків ПП.

3. Проведене мікробіологічне дослідження різних комбінацій та концентрацій активних речовин у експериментальних ПП дозволило виділити найбільш перспективні зразки ПП для подальших *in vitro* та *in vivo* досліджень – 17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1).

Конфлікт інтересів: відсутній конфлікт інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

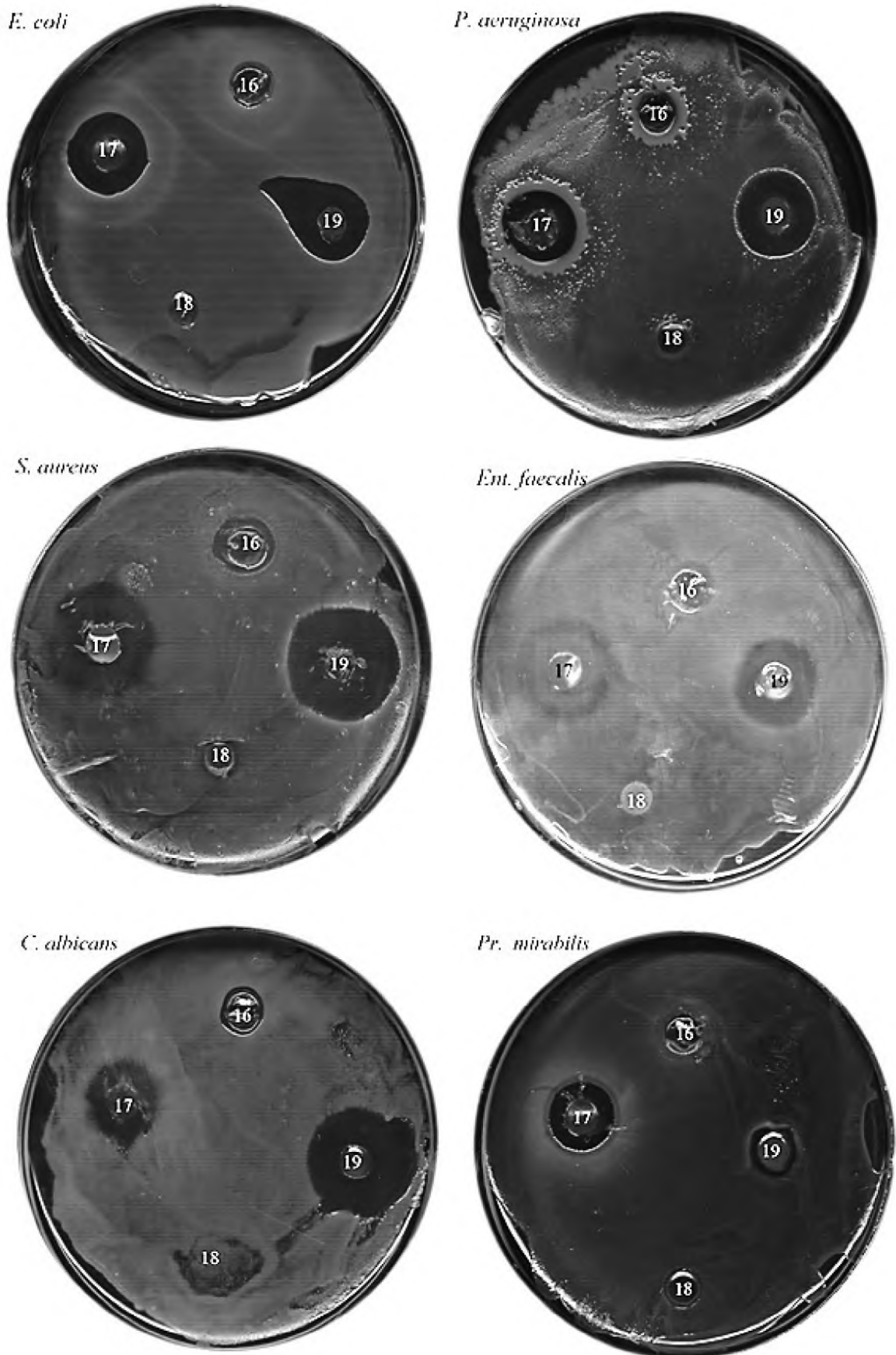


Рис. 2. Діаметри зон затримки росту використаних у роботі мікроорганізмів на прикладах експериментальних плівок 16 – 17 та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” 18 – 19

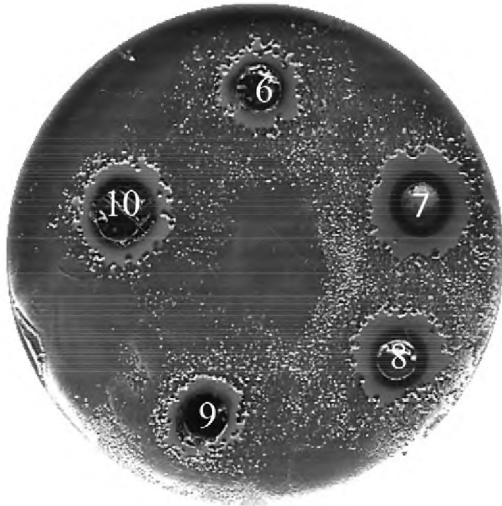


Рис. 3. Пігментування *P.aeruginosa* при контакті з експериментальними ПП

ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації / Волянський Ю.Л. та ін. – Київ, 2004. – 38 с.
2. Гоцуля Т.С. Дослідження антимікробної та протигрибової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова // Запорозький медичний журнал. – 2011. – №5. – С. 140-142.
3. Грудянов А.І. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.І. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. – М.: МИА, 2006. – 112 с.
4. Давтян Л.Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології Автореф. дис. д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Л.Л. Давтян; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2006. – 42 с.
5. Зверьков А.В. Хлорексидин / А.В. Зверьков, А.П. Зузова. / Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2013. – Том 15, № 4. – С. 279-185.
6. Кичеева Н.А. Оптимизация условий культивирования *Pseudomonas aeruginosa* / Н.А. Кичеева, Е.С. Пальчевская, И.Ю. Хохлова // Современная микробиология и биотехнология глазами молодых исследователей: материалы Всероссийской научной конференции. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2014. – С. 43-45.
7. Малий Д.Ю., Антоненко М.Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / Д.Ю. Малий, М.Ю. Антоненко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – №4. – С. 41-43.
8. Мурланова К.С., Ніженковська І.В., Давтян Л.Л., Брюзгіна Т.С., Осінська Л.Ф. Вивчення терапевтичної дії пародонтальних плівок на основі хітозану в умовах експериментальної моделі активації ліпопероксидації в пародонті щурів / К.С. Мурланова, І.В. Ніженковська, Л.Л. Давтян, Т.С. Брюзгіна, Л.Ф. Осінська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – №3. – С. 128-134.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Семина Н.А. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Том 6. – № 4. – С.306-359.
10. Островская Л.Ю. Факторы, влияющие на развитие *Candida*-ассоциированного пародонтита / Л.Ю. Островская, Г.Д. Бейбулатов, А.В. Лепилин // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №4. – С 36-38.
11. Петрович Ю.А. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгина-

та / Ю. А. Петрович и др. // Российский стоматологический журнал. – 2008. – №2 – С. 67-72.

12. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: 05.04.2007, № 167 – Офіц. вид. – Київ: МОЗ України, 2007. – 70 с.

13. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.А. Субанова // Вестник КРСУ. – 2015. – Том 15. – № 7. – С. 152-155.

14. Сулим Ю.В., Бучковська А.Ю., Петришин О.А. Застосування гелів і плівок для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і пародонта / Ю.В. Сулим, А.Ю. Бучковська, О.А.Петришин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 4. – С. 72-79.

15. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / [Л. Л. Давтян та ін.]; під. ред. проф. Р. С. Коритнюк. – К.: Основа, 2005. – 90 с.

16. Черетинська Ю.А. Клиническая эффективность применения глюкозамина и кверцетина в сочетании с вектор-терапией / Ю.А. Черетинська, Є.М. Рябоконт // Матеріали V стоматологічного міжнародного конгресу. – Современная стоматология, 2013. – №3. – Р.154-155.

17. Шешикова О. В. Роль пародонтопатогенної інфекції в розвитку періодонтитів тимчасових зубів / О. В. Шешикова // Український стоматологічний альманах. – 2006. – № 3. – С. 66-38.

18. Davtyan L.L. The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidasole, Chlorhexidine and Glucosamine / L.L. Davtyan, A.S. Voronkina // International Journal of PharmTech Research. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 9-12.

19. Wang C. Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* / C. Wang, T. Chang, H. Yang, M. Cui // J. Food Control – 2015. – Vol. 47. – P. 231-236.

20. Kei Kaida. Effects of glucosamine on tooth pulpal nociceptive responses in the rat / Kei Kaida, Hiromi Yamashita, Kazuo Toda, Yoshihiko Hayashi // Journal of Dental Sciences. – 2013 – №8. – P. 68-73.

21. Nastenکو V.B. PECULIARITIES OF ANTIMICROBIAL ACTION OF SYNTHETIC AROMATIC ALCOHOLS / V.B. Nastenکو, O.M. Voloshchuk, J.V. Korotkiy, A.A. Smertenko, A.L. Chuyko, V.P. Shyrobokov // X INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL-CONFERENCE "Molecular microbiology and biotechnology" – Odesa, 2015. – 146 p.

22. Sapra P. Recent advances in periodontal formulations / P. Sapra, B.D. Patel, D.V. Patel, C.H. Borkhataria // International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis. – 2014. – Vol. 1. – P. 65-74.

MICROBIOLOGICAL EVALUATIONS OF PERIODONTAL FILMS CONTAINING A COMBINATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVE COMPOUNDS

K.S. Murlanova, V.P. Shyrobokov, I.V. Nizhenkovska, A.S. Voronkina, V.B. Nastenکو, L.L. Davtyan, N.O. Osypchuk

Periodontal disease is the most common maxillofacial pathology. As a result of microbiology experiments there were selected optimal concentrations and combinations of active pharmaceutical ingredients; the spectrum of antimicrobial activity of experimental periodontal films was studied and compared with existing referent dental films. The most promising periodontal films for further research were selected (17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1)).

Keywords: periodontal films, periodontal diseases, antimicrobial activity.