



№ 1 (93)
2016

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



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)

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано
Вченою Радою
НМУ імені О.О. Богомольця
(протокол № 10
від 24 березня 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.mmj.com.ua
E-mail: usmj@nmu.ua

© Національний медичний
університет
імені О.О. Богомольця, 2016
www.nmu.ua

Видавець

ТОВ "Видавництво "КІМ"
Свідоцтво ДК № 2888
від 03.07.2007 р.

Підписано до друку
31.03.2016 р.
Формат 60x84/8
Друк офсетний.
Папір офсетний

Тираж 500. Зам. № 007-16.

*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, WorldCat OCLC*

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., Бичкова Н.Г., Благая А.В.,
Боднар П.М., Божук Б.С., Борисенко А.В., Булах І.Є., Бур'янов О.А.,
Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Вельчинська О.В., Веніківський Б.М.,
Вітовська О.П., Волков К.С., Володій М.О., Волосовець О.П., Волох Д.С.,
Голубовська О.А., Грузєва 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., Медведєв 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., Розенфельд Л.Г., Романенко О.В., Савчук О.М.,
Сарафінюк Л.А., Свінціцький 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., 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., Ширококов В.П., Яворовський О.П.,
Яременко О.Б., Chorostowska-Wygnimko Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A.
(США), Kowalski Janusz (Польща), Torello Lotti (Італія), Tsankov Nikolai (Болгарія).*

Головний редактор: *Ковальчук О.І.*

Заступники головного редактора: *Дінець А.В., Мороз В.В.,
Приступюк Л.О., Сулік В.В.*

Відповідальні секретарі: *Мурланова К.С., Сергієнко М.С.*

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University



№ 1 (93)
2016



THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

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, WorldCat OCLC*

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, P.M. Bodnar, A.V. Blagaia,
A.V. Borysenko, B.S. Bozhuk, I.Ye. Bulakh, 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,
A.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. Lynovyt'ska, V.H. Maidannyk, S.D. Maksymenko, V.O. Malanchuk,
V.V. Miedvediev, V.S. Melnyk, V.A. Mikhnov, V.H. Mishalov, V.M. Moroz,
B.V. Mykhailychenko, L.V. Natrus, O.M. Naumenko, V.P. Nespriadko,
V.Z. Netiazhenko, I.V. Nizhenkovska, S.T. Omelchuk, V.D. Parij, V.I. Petrenko,
V.P. Popovych, O.A. Redkina, O.V. Romanenko, L.G. Rozenfeld,
L.A. Sarafyniuk, O.M. Savchuk, V.P. Sergienko, V. Sheben, V.P. Shyrobokov,
M.L. Siatynia, R.L. Skrypnyk, L.I. Sokolova, L.M. Sokurenko, V.I. Starosta,
L.O. Stechenko, O.V. Stechenko, V.I. Stepanenko, N.V. Stuchyn'ska, B.A. Sus,
A.S. Svintsitsky, T.V. Tarasiuk, O.V. Tiazhka, M.M. Tkachenko, Nikolai
Tsankov (Bulgaria), V.I. Tsymbaliuk, O.O. Tsyrcan, I.V. Vasylieva,
O.V. Velchyn'ska, B.M. Ventskiivskiy, O.P. Vitov'ska, 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, L.O. Prystupiyuk, V.V. Sulik*

Executive Secretary: *K.S. Murlanova, 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 № 17028-5798П.

Recommended by the
Academic Council of the
Bogomolets National Medical
University, Kyiv
(protocol № 10
of March 24, 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
editorial 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, 2016
www.nmu.ua

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

Signed in print on 31.03.2016
Format 60x84/8 Offset print.
Offset paper.
Circulation: 500.
Order № 007-16.

CONTENTS / ЗМІСТ

Сторінки / Pages

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL MEDICINE
<i>Антоненко А. М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ФУНГІЦИДУ ІНДУКТОРУ МІКРОСОМАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ СЕДАКСАНУ	<i>A. M. Antonenko</i> TOXICODYNAMICS PECULIARITIES AND RISK ASSESSMENT OF NEW MICROSOMAL ENZYMES INDUCTOR FUNGICIDE SEDAXANE
6	
<i>Білоус С. В.</i> ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ПРОДУКТІВ ОВОЧІВНИЦТВА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФУНГІЦИДУ НА ОСНОВІ НОВОЇ СПОЛУКИ АМЕТОКТРАДИНУ	<i>S. V. Bilous</i> HYGIENIC ASSESSMENT OF VEGETABLE FOOD SAFETY IN CONDITIONS OF THE APPLICATION OF FUNGICIDE BASED ON THE AMETOCTRADIN
10	
<i>Галунко Г. М., Гаврилюк А. О., Мішалов В. Д.</i> МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТОНКІЙ КИШЦІ В ПІЗНІ СТАДІЇ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБИТОЛОМ	<i>G. M. Galunko, A. O. Gavryluk, V. D. Mishalov</i> MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SMALL INTESTINE IN THE LATE STAGES AFTER BURNS OF SKIN WITH THE USE OF LACTOPROTEINUM WITH SORBITOL
15	
<i>Гаратко Т. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСТРУКТУРНИХ ЗМІН ЧАСТОЧОК ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧОТИРИТИЖНЕВОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ОПОЇДУ	<i>T. V. Harapko</i> FEATURES MICROSTRUCTURAL CHANGES LOBES OF THE THYMUS OF RATS AFTER OPIOID EFFECTS ON THE BODY DURING 4 WEEKS
19	
<i>Ковальчук О. І.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ В АДЕНОГІПОФІЗИ В ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОЇ ІНФУЗІЇ У ПЕРШІ 7 ДІБ 0,9% РОЗЧИНУ NaCl, РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБИТОЛОМ АБО HAES-LX 5%	<i>O. I. Kovalchuk</i> INDICATORS CELL CYCLE IN ADENOHYPOPHYSIS A LATER DATE AFTER BURN INJURY IN RATS FOR SKIN CONDITIONS SEPARATE INFUSION IN THE FIRST 7 DAYS OF 0.9% NaCl SOLUTION, SOLUTIONS LACTOPROTEIN WITH SORBITOL OR HAES-LX-5%
24	
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<i>Корінна В. М., Приступюк Л. О.</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АКРОМЕГАЛІЇ ВНАСЛІДОК МІКРОАДЕНОМИ ГІПОФІЗА З РОЗВИТКОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	<i>V. M. Korinna, L. O. Prystupiyuk</i> ACROMEGALY CAUSED BY HYPOPHYSIS MICROADENOMA WITH DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CASE REPORT
32	
<i>Лютая Е. А., Белал С. А. С., Водяницкая Н. А., Мартыненко А. В., Яблучанский Н. И.</i> РЕАКЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА СЕАНСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ С КОНТУРОМ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ	<i>E. A. Liuta, S. A. S. Belal, N. A. Vodyanitskaya, A. V. Martinenko, M. I. Yabluchansky</i> THE REACTION PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY FOR BIOFEEDBACK SESSIONS IN CLOSED LOOP OF PACED BREATHING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF STANDARD DRUG THERAPY
36	
<i>Місюра О. М.</i> СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ У ГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	<i>A. M. Misyura</i> MODERN IDEAS OF THE ROLE OF A PSYCHOSOCIAL STRESS IN GENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION
39	
<i>Мороз В. В., Захараш Ю. М., Бичкова Н. Г.</i> ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ВИСОКИМ ОПЕРАЦІЙНО-АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИМ РИЗИКОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ	<i>V. Moroz, Yu. Zakharash, N. Bichkova</i> DYNAMIC CHANGES OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MODERATE ACUTE CHOLECYSTITIS AND HIGH OPERATIONAL AND ANESTHETIC RISK DEPENDING ON THE SURGICAL TREATMENT
46	

CONTENTS / ЗМІСТ

<i>Новосад Д.І., Бичкова Н.Г., Прохорова М.П., Хайтович М.В.</i> ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПРИ ПЕРСИСТЕНЦІЇ CHLAMYDIA PNEUMONIA	53	<i>Novosad D.I., Bychkova N.G., Prokhorova M.P., Khaytovych M.V.</i> IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH ASTHMA AT PERSISTATION OF CHLAMYDIA PNEUMONIA
<i>Поладич І. В., Венцківський Б. М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ЕКСПРЕСІЇ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ПЛАЦЕНТАРНИХ СТРУКТУР, ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ У ЖІНОК З БАГАТОПЛІДЛЯМ ОБУМОВЛЕНИМ ДОПОМІЖНИМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ТЕХНОЛОГІЯМИ	59	<i>I. Poladich, B. Ventskivsky</i> FEATURES IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION CHANGES IN PLACENTAL PROGESTERONE RECEPTOR STRUCTURES IN PRETERM LABOR IN WOMEN WITH AMULTIPLE PREGNANCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
<i>Пристапук М. О.</i> ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ ДРЕНУЮЧОЇ ПОВ'ЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НЕВРОІШЕМІЧНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	63	<i>M. Prystupiuk</i> THE USE OF BACTERIOSTATIC DRAINAGE BANDAGES TO COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROISCHEMIC DIABETIC FOOT
<i>Руденко Т. А.</i> ГАЛЕКТИН-3 ТА МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕІНАЗА-1 В ПАТОГЕНЕЗІ ДИССИНХРОНІЇ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ	70	<i>T. Rudenko</i> GALECTIN-3 AND MATRIX METALLOPROTEINASE-1 IN THE PATOGENESIS OF MYOCARDIAL DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES
<i>Тарасова В. И.</i> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ КОМОРБИДНОСТИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА	74	<i>V. Tarasova</i> MODERN CONCEPTS OF CLINICAL AND PATHOGENIC MECHANISMS OF COMORBIDITY OF HYPERTENSION AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME
<i>Тарасюк Т.В., Швець І.М., Іоффе О.Ю.</i> ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПЛАСТИКИ ПУПІКОВИХ ГРИЖ ТА ДІАСТАЗУ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА І-ІІ СТУПЕНЮ	83	<i>Tarasyuk T.V., Shvets I.N., Ioffe O.Yu.</i> RATIONALE APPLICATION THE METHOD OF LAPAROSCOPIC PLASTIC OF UMBILICAL HERNIA AND RECTI MUSCLES DIASTASIS DIRECT I-II DEGREE
<i>Трецинська М. А., Бельська І. В., Цимбалюк І. Л.</i> ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ОСІБ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ	86	<i>M. Treschinskaya, I. Bel'skaya, I. Cimbalyuk</i> PROGNOSTIC VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE CEREBROVASCULAR DISEASE
<i>Шидловський А. Ю.</i> ЦЕРЕБРАЛЬНІ ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПОЧАТКОВІЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНІЙ ПРИГЛУХОВАТОСТІ СУДИННОГО ГЕНЕЗУ	91	<i>A. Yu. Shidlovsky</i> CEREBRAL HEMODYNAMIC DISTURBANCES DURING THE INITIAL SENSORINEURAL HEARING LOSS OF VASCULAR ORIGIN
СТОМАТОЛОГІЯ		STOMATOLOGY
<i>Парій А.М., Зелінська Н.А., Значкова О.А., Антоненко М.Ю.</i> МІСЦЕ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ КАРІЄСУ В ОСІБ ІЗ ГЕНЕТИЧНОЮ ДЕТЕРМІНАЦІЄЮ ДО КАРІОЗНОЇ ХВОРОБИ	96	<i>A. Pariy, N. Zelinskaya, O. Znachkova, M. Antonenko</i> PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF CARIES IN INDIVIDUALS WITH GENETIC DETERMINATION TO CARIOUS DISEASE
<i>Сороченко Г.В.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЇ ПОВЕРХНЕВОГО ШАРУ ЕМАЛІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ	100	<i>G. Sorochenko</i> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SUPERFICIAL LAYER MORPHOLOGY OF PERMANENT TEETH ENAMEL AT DIFFERENT STAGES OF MINERALIZATION

CONTENTS / ЗМІСТ

<i>N. V. Gasyuk</i> DESCRIPTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR NF-KB1 AS PREDICTORS OF GENERALISED PERIODONTITIS DEVELOPMENT	<i>Гасюк Н. В.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦІЇ NF-KB1 ЯК ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ
ФАРМАКОЛОГІЯ	PHARMACOLOGY
<i>Седько К. В., Ніженковська І. В., Броварець В. С., Головченко О. В.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ОКСАЗОЛВМІСНОГО ПЕПТИДОМІМЕТИКА ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ	<i>K. Sedko, I. Nizhenkovska, V. Brovarets, A. Golovchenko</i> STUDIES OF ACUTE TOXICITY OF OXAZOLE CONTAINING PEPTIDOMIMETICS AT INTRAGASTRIC ADMINISTRATION

ОГЛЯД

УДК 613:632.954:631.453:351.777.5.6

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ФУНГІЦИДУ ІНДУКТОРУ МІКРОСОМАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ СЕДАКСАНУ

Антоненко А. М.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра гігієни та екології
м. Київ, Україна

На сьогоднішній день від хвороб сільськогосподарських культур гине близько третини врожаю. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння у людини та тварин. Для боротьби із вказаними проблемами широко використовують пестициди. Одним із шляхів вирішення проблеми резистентності шкідників до фунгіцидів, що часто використовуються, є використання речовин із новим механізмом дії, таких як перспективний клас фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози. Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини проводили за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з діючою в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98). Допустиму добову дозу седаксану для людини обґрунтували згідно методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів, прийнятих в Україні.

Були вивчені особливості токсикодинаміки нового фунгіциду седаксану. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів його віднесено до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії седаксану є печінка, вторинним – щитоподібна залоза. Встановлено, що седаксан є індуктором мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу. Обґрунтовано допустиму добову дозу для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг.

Ключові слова: фунгіцид, седаксан, токсичність, небезпечність, допустима добова доза.

Вступ. На сьогодні відомо, що кожна із основних розповсюджених хвороб здатна забрати до 30 % врожаю. Якщо врахувати можливість одночасного ураження рослини кількома хворобами, то втрати можуть значно зрости [1, 2]. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння людей і тварин. Необхідність підвищення безпечності пестицидів для здоров'я людини вимагає постійного вдосконалення препаратів, оптимізації норм витрат і технологій їх застосування [3].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є використання фунгіцидів з новим механізмом дії, до яких ще не розвинулась стійкість шкідників. Одними із таких перспективних класів фунгіцидів є інгібітори сукцинатдегідрогенази, механізм дії яких на збудників хвороб рослин пов'язаний з порушенням тканинного дихання [4].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи. Седаксан представник хімічного класу фунгіцидів піразолкарбоксамідів, представляє собою суміш ізомерів, кожен з яких складається з енантіомерів. Основні фізико-хімічні властивості седаксану наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини здійснено за даними

літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [5, 6]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [7, 8].

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [9-11] щодо первинної токсикологічної оцінки седаксану (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [5] седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює). Досліджувана речовина не проявляє алергенних властивостей – до 4 класу (не алерген).

За даними літератури [9-11] в короткострокових досліджах (28 діб та 13 тижнів) на щурах, мишах і собаках органом-мішенню була печінка. Найменша підпорогова доза (NO(A)EL) у вказаних експериментах була встановлена в субхронічному досліді (90 діб) на щурах породи Вістар на рівні 300 ppm (24,8 мг/кг для самців і 28,3 мг/кг для самок) (табл. 3).

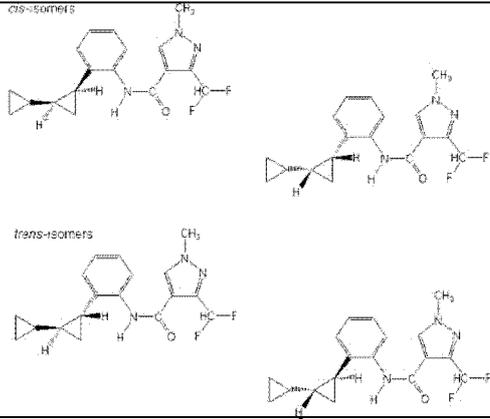
Основними відхиленнями при введенні порогових доз були: збільшення маси печінки, індукція СYP 2B ізоферментів, зниження активності лужної фосфатази (ЛФ). У собак в субхронічному досліді також були виявлені мінімально виражені одиничні випадки фолікулярноклітинної гіпертрофії щитоподібної залози.

Аналіз даних літератури [9-11] щодо довготривалих експериментів свідчить, що основним органом-мішенню

при дії седаксану є печінка: виявлено зниження активності аланін амінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ), збільшення активності ЛФ, збільшення рівня загального білку, альбуміну та глобуліну, підвищення холестерину, підвищення активності ізоферментів пентоксирезорурфиндепентилази (ПРОД) та етоксирезорурфиндепентилази (ЕРОД), збільшення маси печінки, центрлобулярна гіпертрофія гепатоцитів,

Таблиця 1.

Фізико-хімічні властивості седаксану [9]

Показник	Значення
CAS №	874967-67-6
Емпірична формула	$C_{18}H_{19}F_2N_3O$
Відносна молекулярна маса	331,4
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	$6,5 \times 10^{-5}$
Розчинність у воді, мг/дм ³	14,0
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	ацетон – 410; дихлорметан – 500; етилацетат – 2; гексан – 1,17; толуол – 70
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log Ko/w)	3,3
Температура плавлення, °C	121,4

Таблиця 2.

Первинна токсикологічна оцінка седаксану [9-11]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК ₅₀ , мг/м ³	>5170
Подразнююча дія на слизові, кролі	Відсутня
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Слабка
Алергенна дія, миші	Відсутня

Таблиця 3.

Величини недіючих доз седаксану в субхронічних та хронічних дослідіх [9-11]

Вид експерименту	Вид тварин(тривалість експозиції)	NO(A)EL*, мг/кг для самців/самок
Субхронічний	Собаки, Бігль	50/50
	Щури Вістар (13 тижнів)	24,8/28,3
	Миші CD-1 (13 тижнів)	80/810
Хронічний	Собаки Бігль (52 тижні)	50/50
	Щури Вістар (104 тижні)	11/14
	Миші CD-1 (80 тижнів)	25/29
Канцерогенність	Щури Вістар (104 тижні)	67/86
	Миші CD-1 (80 тижнів)	157/185
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури Вістар	25/25 (2)
	Кролі Новозеландські	25/25 (2)
Репродуктивна токсичність	Щури Вістар (тест 2-х поколінь)	41/17***(2)

Примітки: * – підпорогова/порогова доза; ** – величина NO(A)EL приведена для плодів/самок; *** – величина NO(A)EL приведена для репродуктивної/загальної токсичності.

збільшення кількості випадків пігментації гепатоцитів. Показано, що індукція мікросомальних ферментів під дією седаксану відбувається по фенобарбіталовому типу.

Другим органом-мішенню у щурів була щитоподібна залоза: виявлено дифузну фолікулярноклітинну гіпертрофію та фокальну гіперплазію переважно у самців, десквамацію фолікулярного епітелію та базофілію колоїду переважно у самок [9-11].

За результатами додаткових підгострих експериментів на щурах [9-11] було вивчено токсичність цис- (компонент 1) та транс- (компонент 2) ізомерів, а також їх суміші 1:1 (компонент 3), яка за співвідношенням ізомерів відрізнялась від седаксану. При дії кожного з трьох компонентів встановлено значне збільшення активності ПРОД, тобто вони є потенційними індукторами СYP 2B ізоформ. Незначне збільшення активності печінкової ЕРОД при дії всіх трьох компонентів вказує на те, що вони є слабкими потенційними індукторами СYP 1A ізоформ. Крім того, в підгостром досліді на мишах було виявлено підвищення печінкових маркерів метаболізму ксенобіотиків: загальнопечінкового СYP, ПРОД, 12-гідроксилази лаурилової кислоти, 6в-гідроксилази тестостерону [9-11].

Таким чином, седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

Мутагенна активність вивчена в тестах *in vitro* (тест Еймса, тест на генні мутації та тест на хромосомні аберації в культурі клітин ссавців) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на мишах, тест на позаплановий синтез ДНК в гепатоцитах щурів) [9-11]. Мутагенної дії не виявлено в жодному з тестів, тому по даному критерію седаксан може бути віднесений до 4 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці результатів вивчення канцерогенної активності [9-11] було встановлено, що речовина в максимальних досліджуваних концентраціях (3600 ppm для щурів та 7000 ppm для мишей) викликала у щурів підвищення в порівнянні з паралельним контролем, але в межах історичного контролю, частоти аденокарцином матки, а у мишей аденом та аденокарцином печінки. Враховуючи відсутність у седаксана генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 *in vitro*, 2 *in vivo*), епігеномний механізм канцерогенезу в печінці, частоту аденокарцином матки в межах історичного контролю, появу пухлин при максимальних досліджуваних концентраціях седаксану в кормі, пороговий характер вказаних ефектів, за даним критерієм речовину можна віднести до 3 класу небезпечності [5].

Також виявлено, що седаксан не здійснює вибіркового впливу на репродуктивні параметри [8-10] та за даним критерієм віднесений до 3 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці даних щодо ембріо- та фетотоксичності седаксану [9-11] на щурах і кролях було встановлено, що у плодів виявляли незначні відхилення в високих дозах, токсичних для організму вагітної самки, що дозволяє віднести речовину к 3 класу небезпечності [5].

В таблиці 3 наведені значення NO(A)EL (1) для седаксану з даних літератури [9-11]. Однак, при аналізі матеріалів досьє фірми-виробника нами, на основі методичних

підходів, що існують в Україні [12], за результатами окремих дослідів були обґрунтовані дещо нижчі значення NO(A)EL (2).

Також при аналізі даних літератури [9-11] встановлено, що седаксан не впливає на нервову систему тварин (дослід на щурах) та не володіє імунотоксичним впливом навіть в максимальних досліджуваних дозах (миші).

При обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) седаксану виходили з найменшої величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими, коефіцієнт запасу складає 100.

Таким чином, ДДД седаксану 0,1 мг/кг затверджена у чинному законодавчому порядку із статусом "постійна". При такій величині ДДД коефіцієнт запасу відносно NOAEL по ембріофетотоксичності складає 250, відносно NOEL по канцерогенності – 670, відносно NOEL по репродуктивній токсичності – 410.

Варто відмітити, що Всесвітня організація з охорони здоров'я рекомендує величину допустимого добового надходження (ADI) седаксану на рівні 0,11 мг/кг виходячи з величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах, та коефіцієнту запасу 100 [10, 11]. Така же величина референтної дози (RfD) встановлена Агенцією з охорони навколишнього середовища США EPA [9].

Висновки.

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу седаксану визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу. Встановлено, що седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності речовини – 11 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

ЛІТЕРАТУРА

1. Про головні проблеми захисту зернових колосових культур в титанях та відповідах (Практичні рекомендації) / Зогуля О.Л., Бойко І.О., Макаренко М.Г. [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: http://agromage.com/stat_id.php?id=277. – Назва з екрану.
2. Сергієнко В. Фунгіциди для захисту овочевих культур / В.Сергієнко // *Агрономія сьогодні*. – <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/> 490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kultur.html. – Назва з екрану.
3. Вавріневич О.П. Порівняльна гігієнічна оцінка безпечності застосування сумішевих пестицидів Натіво 75 WG та Корнет 300 SC на сільськогосподарських культурах / О.П. Вавріневич, В.Г. Бардов, С.Т. Омелчук // *Український журнал з проблем медицини праці*. – № 2 (26). – 2011. – С. 36–41.
4. *Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins* / P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, B.A.C. Ackrell [et al] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – Vol. 178. – Copyright Elsevier B.V., 2015. – P. 495-506.
5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.

6. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук. – *Современные проблемы токсикологии*. – 2003. – № 4. – С. 4–9.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
8. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. – *Гигиена и санитария*. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
9. Sedaxane [Электронный ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Электронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm>.
10. SEDAXANE // JMPR. – 2012. – P. 769–839.
11. Sedaxane [Электронный ресурс]: FAO. – Электронні дані. – Режим доступу: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf.
12. Общая токсикология [под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А.]. – М.: “Медицина”, 2002. – 607 с.: ил., табл.

REFERENCES

1. Zozulya O.L., Boyko I.O., Makarenko M.H. Pro holovni problemy zakhystu zernovykh kolosovykh kul'tur v pytannyakh ta vidpovidyakh (Praktychni rekomendatsiyi) [On the main problem of cereals protecting in questions and answers (Practice directions)] Retrieved February 11, 2016, from http://agromage.com/stat_id.php?id=277 [in Ukrainian].
2. Serhiyenko V. Fungitsydy dlya zakhystu ovochevykh kul'tur [Fungicides for the protection of vegetables] *Ahronomiya s'ohodni* [Agriculture today] Retrieved February 10, 2016, from <http://www.agro-business.com.ua/agronomiya-sihodni/490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kulturn.html> [in Ukrainian].
3. Vavrinych O.P., Bardov V.H., Omel'chuk S.T. (2011) Porivnyal'na hihiyenichna otsinka bezpechnosti zastosuvannya sumishevykh pestytsydiv Nativo

75 WG ta Koronet 300 SC na sil's'kohospodars'kykh kul'turakh [Comparative hygienic assessment of safety of pesticides mixtures Nativo WG 75 and Koronet 300 SC application for agricultural crops] *Ukrayins'ky zhurnal z problem medytsyny pratsi* [Ukrainian Journal of the problems of Occupational Medicine], 2 (26), 36–41 [in Ukrainian].

4. Mowery P.C., Steenkamp D.J., Ackrell B.A.C. [et al] (2015) Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 178, 495–506 [in English].
5. Pestytsydy. Klasyfikatsiya za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 [Pesticides. Classification of the degree of danger: STATE STANDARDS 8.8.1.002-98] Approved 28.08.98. Kyiv, 2000. 9, 249–266 [in Ukrainian].
6. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Kravchuk A.P. Printsipy ustanovleniya integralnogo klassa opasnosti ksenobiotikov [Principles of establishing of an integral hazard class of xenobiotics] *Sovremennye problemy toksikologii* [Modern problems of toxicology], 2003, 4, 4–9 [in Russian].
7. Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoj otsenke novykh pestitsidov: MU № 4263-87 [Guidelines on the sanitary assessment of new pesticides: MR № 4263-87] Approved 13.03.87, Kyiv: Ministry of health, 1988 [in Russian].
8. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Chayka Yu.G. Sistemnyy printsip pri ustanovlenii dopustimoy sutochnoy dozy pestitsidov dlya cheloveka [Systemic principle in establishing of the acceptable daily intake of pesticides for humans] *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2005, 1, 55–58 [in Russian].
9. Sedaxane: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Retrieved February 10, 2016, from <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm> [in English].
10. SEDAXANE. JMPR, 2012, 769–839 [in English].
11. Sedaxane: FAO. Retrieved February 10, 2016, from http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf [in English].
12. Kurlyandskiy B.A., Filova V.A. (2002). *Obshchaya toksikologiya* [General toxicology]. Moscow: Meditsina [Medicine] [in English].

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОДИНАМИКИ И ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО ФУНГИЦИДА ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ СЕДАКСАНА

Антоненко А.Н.

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

Резюме. Известно, что на сегодняшний день от болезней сельскохозяйственных культур гибнет около трети урожая. Кроме того, токсины грибов могут вызывать отравления у человека и животных. Для борьбы с указанными проблемами широко используют пестициды. Одним из путей решения проблемы резистентности вредителей к часто используемым фунгицидам является использование веществ с новым механизмом действия, таких как перспективный класс фунгицидов ингибиторов сукцинатдегидрогеназы.

Целью работы была гигиеническая оценка опасности по токсикологическим критериям нового фунгицида ингибитора сукцинатдегидрогеназы II поколения седаксана, научное обоснование его допустимой суточной дозы.

Оценку токсичности для теплокровных лабораторных животных и опасности для человека проводили по данным литературы и интернет-сайтов согласно действующей в Украине гигиенической классификации пестицидов по степени опасности (ДСанПиН 8.8.1.002-98). Допустимую суточную дозу седаксана для человека обосновывали согласно методологии комплексного гигиенического нормирования пестицидов, принятых в Украине.

Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида седаксана. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия седаксана является печень, вторичным – щитовидная железа. Установлено, что седаксан является индуктором микросомальных ферментов по фенобарбиталовому типу. Обосновано допустимую суточную дозу для человека седаксана на уровне 0,1 мг/кг.

Ключевые слова: фунгицид, седаксан, токсичность, опасность, допустимая суточная доза.

TOXICODYNAMICS PECULIARITIES AND RISK ASSESSMENT OF NEW MICROSOMAL ENZYMES INDUCTOR FUNGICIDE SEDAXANE

A.M. Antonenko

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. It is known that today from diseases dying about a third of the crop. Furthermore, fungal toxins can cause poisoning of humans and animals. For combating these problems pesticides are widely used. One of the way of solving the problem of pest resistance to commonly used fungicides is the use of substances with a novel mechanism of action, such as a promising class of fungicides succinate dehydrogenase inhibitors.

The aim of the work was hygienic risk assessment on toxicological criteria of the new fungicide inhibitor of succinate dehydrogenase II generation sedaxan, scientific substantiation of its acceptable daily intake.

Assessment of toxicity to warm-blooded laboratory animals and the danger to humans was carried out by the literature and websites according to the current in Ukraine hygienic classification of pesticides by hazard (DSanPin 8.8.1.002-98). Acceptable daily dose of sedaxane for humans substantiated according to the methodology of integrated hygienic regulation of pesticides, adopted in Ukraine.

The toxicodynamics peculiarities of new fungicides sedaxane were studied. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides it is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that the primary target organ of sedaxane action is liver, secondary – thyroid gland. It was established that sedaxan is microsomal enzyme inducer of phenobarbital type. Acceptable daily dose for humans of sedaxane was substantiate on level of 0,1 mg/kg.

Key words: fungicides, sedaxane, toxicity, hazardous, acceptable daily dose.

ОГЛЯД

УДК 613:632.954:631.453:351.777.5.6

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ФУНГІЦИДУ ІНДУКТОРУ МІКРОСОМАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ СЕДАКСАНУ

Антоненко А. М.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра гігієни та екології
м. Київ, Україна

На сьогоднішній день від хвороб сільськогосподарських культур гине близько третини врожаю. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння у людини та тварин. Для боротьби із вказаними проблемами широко використовують пестициди. Одним із шляхів вирішення проблеми резистентності шкідників до фунгіцидів, що часто використовуються, є використання речовин із новим механізмом дії, таких як перспективний клас фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози. Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини проводили за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з діючою в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98). Допустиму добову дозу седаксану для людини обґрунтували згідно методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів, прийнятих в Україні.

Були вивчені особливості токсикодинаміки нового фунгіциду седаксану. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів його віднесено до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії седаксану є печінка, вторинним – щитоподібна залоза. Встановлено, що седаксан є індуктором мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу. Обґрунтовано допустиму добову дозу для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг.

Ключові слова: фунгіцид, седаксан, токсичність, небезпечність, допустима добова доза.

Вступ. На сьогодні відомо, що кожна із основних розповсюджених хвороб здатна забрати до 30 % врожаю. Якщо врахувати можливість одночасного ураження рослини кількома хворобами, то втрати можуть значно зрости [1, 2]. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння людей і тварин. Необхідність підвищення безпечності пестицидів для здоров'я людини вимагає постійного вдосконалення препаратів, оптимізації норм витрат і технологій їх застосування [3].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є використання фунгіцидів з новим механізмом дії, до яких ще не розвинулась стійкість шкідників. Одними із таких перспективних класів фунгіцидів є інгібітори сукцинатдегідрогенази, механізм дії яких на збудників хвороб рослин пов'язаний з порушенням тканинного дихання [4].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи. Седаксан представник хімічного класу фунгіцидів піразолкарбоксамідів, представляє собою суміш ізомерів, кожен з яких складається з енантіомерів. Основні фізико-хімічні властивості седаксану наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини здійснено за даними

літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [5, 6]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [7, 8].

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [9-11] щодо первинної токсикологічної оцінки седаксану (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [5] седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює). Досліджувана речовина не проявляє алергенних властивостей – до 4 класу (не алерген).

За даними літератури [9-11] в короткострокових досліджах (28 діб та 13 тижнів) на щурах, мишах і собаках органом-мішенню була печінка. Найменша підпорогова доза (NO(A)EL) у вказаних експериментах була встановлена в субхронічному досліді (90 діб) на щурах породи Вістар на рівні 300 ppm (24,8 мг/кг для самців і 28,3 мг/кг для самок) (табл. 3).

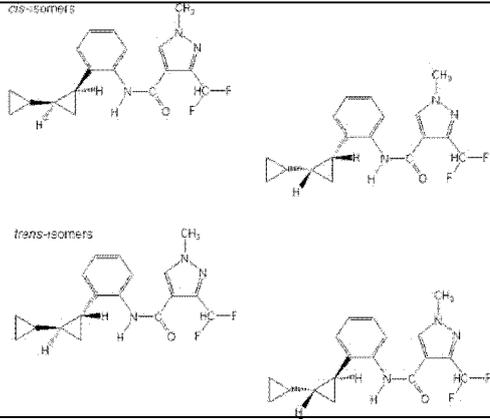
Основними відхиленнями при введенні порогових доз були: збільшення маси печінки, індукція СYP 2B ізоферментів, зниження активності лужної фосфатази (ЛФ). У собак в субхронічному досліді також були виявлені мінімально виражені одиничні випадки фолікулярноклітинної гіпертрофії щитоподібної залози.

Аналіз даних літератури [9-11] щодо довготривалих експериментів свідчить, що основним органом-мішенню

при дії седаксану є печінка: виявлено зниження активності аланін амінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ), збільшення активності ЛФ, збільшення рівня загального білку, альбуміну та глобуліну, підвищення холестерину, підвищення активності ізоферментів пентоксирезоруфиндепентилази (ПРОД) та етоксирезоруфиндепентилази (ЕРОД), збільшення маси печінки, централобулярна гіпертрофія гепатоцитів,

Таблиця 1.

Фізико-хімічні властивості седаксану [9]

Показник	Значення
CAS №	874967-67-6
Емпірична формула	$C_{18}H_{19}F_2N_3O$
Відносна молекулярна маса	331,4
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	$6,5 \times 10^{-5}$
Розчинність у воді, мг/дм ³	14,0
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	ацетон – 410; дихлорметан – 500; етилацетат – 2; гексан – 1,17; толуол – 70
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K _{o/w})	3,3
Температура плавлення, °C	121,4

Таблиця 2.

Первинна токсикологічна оцінка седаксану [9-11]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК ₅₀ , мг/м ³	>5170
Подразнююча дія на слизові, кролі	Відсутня
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Слабка
Алергенна дія, миші	Відсутня

Таблиця 3.

Величини недіючих доз седаксану в субхронічних та хронічних дослідіх [9-11]

Вид експерименту	Вид тварин(тривалість експозиції)	NO(A)EL*, мг/кг для самців/самок
Субхронічний	Собаки, Бігль	50/50
	Щури Вістар (13 тижнів)	24,8/28,3
	Миші CD-1 (13 тижнів)	80/810
Хронічний	Собаки Бігль (52 тижні)	50/50
	Щури Вістар (104 тижні)	11/14
	Миші CD-1 (80 тижнів)	25/29
Канцерогенність	Щури Вістар (104 тижні)	67/86
	Миші CD-1 (80 тижнів)	157/185
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури Вістар	25/25 (2)
	Кролі Новозеландські	25/25 (2)
Репродуктивна токсичність	Щури Вістар (тест 2-х поколінь)	41/17*** (2)

Примітки: * – підпорогова/порогова доза; ** – величина NO(A)EL приведена для плодів/самок; *** – величина NO(A)EL приведена для репродуктивної/загальної токсичності.

збільшення кількості випадків пігментації гепатоцитів. Показано, що індукція мікросомальних ферментів під дією седаксану відбувається по фенобарбіталовому типу.

Другим органом-мішенню у щурів була щитоподібна залоза: виявлено дифузну фолікулярноклітинну гіпертрофію та фокальну гіперплазію переважно у самців, десквамацію фолікулярного епітелію та базофілію колоїду переважно у самок [9-11].

За результатами додаткових підгострих експериментів на щурах [9-11] було вивчено токсичність цис- (компонент 1) та транс- (компонент 2) ізомерів, а також їх суміші 1:1 (компонент 3), яка за співвідношенням ізомерів відрізнялась від седаксану. При дії кожного з трьох компонентів встановлено значне збільшення активності ПРОД, тобто вони є потенційними індукторами СYP 2B ізоформ. Незначне збільшення активності печінкової ЕРОД при дії всіх трьох компонентів вказує на те, що вони є слабкими потенційними індукторами СYP 1A ізоформ. Крім того, в підгостром досліді на мишах було виявлено підвищення печінкових маркерів метаболізму ксенобіотиків: загальнопечінкового СYP, ПРОД, 12-гідроксилази лаурилової кислоти, 6в-гідроксилази тестостерону [9-11].

Таким чином, седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

Мутагенна активність вивчена в тестах *in vitro* (тест Еймса, тест на генні мутації та тест на хромосомні аберації в культурі клітин ссавців) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на мишах, тест на позаплановий синтез ДНК в гепатоцитах щурів) [9-11]. Мутагенної дії не виявлено в жодному з тестів, тому по даному критерію седаксан може бути віднесений до 4 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці результатів вивчення канцерогенної активності [9-11] було встановлено, що речовина в максимальних досліджуваних концентраціях (3600 ppm для щурів та 7000 ppm для мишей) викликала у щурів підвищення в порівнянні з паралельним контролем, але в межах історичного контролю, частоти аденокарцином матки, а у мишей аденом та аденокарцином печінки. Враховуючи відсутність у седаксана генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 *in vitro*, 2 *in vivo*), епігеномний механізм канцерогенезу в печінці, частоту аденокарцином матки в межах історичного контролю, появу пухлин при максимальних досліджуваних концентраціях седаксану в кормі, пороговий характер вказаних ефектів, за даним критерієм речовину можна віднести до 3 класу небезпечності [5].

Також виявлено, що седаксан не здійснює вибіркового впливу на репродуктивні параметри [8-10] та за даним критерієм віднесений до 3 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці даних щодо ембріо- та фетотоксичності седаксану [9-11] на щурах і кролях було встановлено, що у плодів виявляли незначні відхилення в високих дозах, токсичних для організму вагітної самки, що дозволяє віднести речовину к 3 класу небезпечності [5].

В таблиці 3 наведені значення NO(A)EL (1) для седаксану з даних літератури [9-11]. Однак, при аналізі матеріалів досьє фірми-виробника нами, на основі методичних

підходів, що існують в Україні [12], за результатами окремих дослідів були обґрунтовані дещо нижчі значення NO(A)EL (2).

Також при аналізі даних літератури [9-11] встановлено, що седаксан не впливає на нервову систему тварин (дослід на щурах) та не володіє імунотоксичним впливом навіть в максимальних досліджуваних дозах (миші).

При обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) седаксану виходили з найменшої величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими, коефіцієнт запасу складає 100.

Таким чином, ДДД седаксану 0,1 мг/кг затверджена у чинному законодавчому порядку із статусом "постійна". При такій величині ДДД коефіцієнт запасу відносно NOAEL по ембріофетотоксичності складає 250, відносно NOEL по канцерогенності – 670, відносно NOEL по репродуктивній токсичності – 410.

Варто відмітити, що Всесвітня організація з охорони здоров'я рекомендує величину допустимого добового надходження (ADI) седаксану на рівні 0,11 мг/кг виходячи з величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах, та коефіцієнту запасу 100 [10, 11]. Така же величина референтної дози (RfD) встановлена Агенцією з охорони навколишнього середовища США EPA [9].

Висновки.

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу седаксану визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу. Встановлено, що седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності речовини – 11 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

ЛІТЕРАТУРА

1. Про головні проблеми захисту зернових колосових культур в титанях та відповідах (Практичні рекомендації) / Зозуля О.Л., Бойко І.О., Макаренко М.Г. [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: http://agromage.com/stat_id.php?id=277. – Назва з екрану.
2. Сергієнко В. Фунгіциди для захисту овочевих культур / В.Сергієнко // *Агрономія сьогодні*. – <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kultur.html>. – Назва з екрану.
3. Вавріневич О.П. Порівняльна гігієнічна оцінка безпечності застосування сумішевих пестицидів Натіво 75 WG та Корнет 300 SC на сільськогосподарських культурах / О.П. Вавріневич, В.Г. Бардов, С.Т. Омелчук // *Український журнал з проблем медицини праці*. – № 2 (26). – 2011. – С. 36–41.
4. *Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins* / P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, B.A.C. Ackrell [et al] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – Vol. 178. – Copyright Elsevier B.V., 2015. – P. 495-506.
5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.

6. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук. – *Современные проблемы токсикологии*. – 2003. – № 4. – С. 4–9.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
8. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. – *Гигиена и санитария*. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
9. Sedaxane [Электронный ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Электронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm>.
10. SEDAXANE // JMPR. – 2012. – P. 769–839.
11. Sedaxane [Электронный ресурс]: FAO. – Электронні дані. – Режим доступу: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf.
12. Общая токсикология [под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А.]. – М.: “Медицина”, 2002. – 607 с.: ил., табл.

REFERENCES

1. Zozulya O.L., Boyko I.O., Makarenko M.H. Pro holovni problemy zakhystu zernovykh kolosovykh kul'tur v pytanyakh ta vidpovidyakh (Praktychni rekomendatsiyi) [On the main problem of cereals protecting in questions and answers (Practice directions)] Retrieved February 11, 2016, from http://agromage.com/stat_id.php?id=277 [in Ukrainian].
2. Serhiyenko V. Fungitsydy dlya zakhystu ovochevykh kul'tur [Fungicides for the protection of vegetables] *Ahronomiya s'ohodni* [Agriculture today] Retrieved February 10, 2016, from <http://www.agro-business.com.ua/agronomiya-sihodni/490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kulturn.html> [in Ukrainian].
3. Vavrinych O.P., Bardov V.H., Omel'chuk S.T. (2011) Porivnyal'na hihiyenichna otsinka bezpechnosti zastosuvannya sumishevykh pestytsydiv Nativo

75 WG ta Koronet 300 SC na sil's'kohospodars'kykh kul'turakh [Comparative hygienic assessment of safety of pesticides mixtures Nativo WG 75 and Koronet 300 SC application for agricultural crops] *Ukrayins'ky zhurnal z problem medytsyny pratsi* [Ukrainian Journal of the problems of Occupational Medicine], 2 (26), 36–41 [in Ukrainian].

4. Mowery P.C., Steenkamp D.J., Ackrell B.A.C. [et al] (2015) Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 178, 495–506 [in English].
5. Pestytsydy. Klasyfikatsiya za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 [Pesticides. Classification of the degree of danger: STATE STANDARDS 8.8.1.002-98] Approved 28.08.98. Kyiv, 2000, 9, 249–266 [in Ukrainian].
6. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Kravchuk A.P. Printsipy ustanovleniya integralnogo klassa opasnosti ksenobiotikov [Principles of establishing of an integral hazard class of xenobiotics] *Sovremennye problemy toksikologii* [Modern problems of toxicology], 2003, 4, 4–9 [in Russian].
7. Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoj otsenke novykh pestitsidov: MU № 4263-87 [Guidelines on the sanitary assessment of new pesticides: MR № 4263-87] Approved 13.03.87, Kyiv: Ministry of health, 1988 [in Russian].
8. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Chayka Yu.G. Sistemnyy printsip pri ustanovlenii dopustimoy sutochnoy dozy pestitsidov dlya cheloveka [Systemic principle in establishing of the acceptable daily intake of pesticides for humans] *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2005, 1, 55–58 [in Russian].
9. Sedaxane: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Retrieved February 10, 2016, from <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm> [in English].
10. SEDAXANE. JMPR, 2012, 769–839 [in English].
11. Sedaxane: FAO. Retrieved February 10, 2016, from http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf [in English].
12. Kurlyandskiy B.A., Filova V.A. (2002). *Obshchaya toksikologiya* [General toxicology]. Moscow: Meditsina [Medicine] [in English].

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОДИНАМИКИ И ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО ФУНГИЦИДА ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ СЕДАКСАНА

Антоненко А.Н.

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

Резюме. Известно, что на сегодняшний день от болезней сельскохозяйственных культур гибнет около трети урожая. Кроме того, токсины грибов могут вызывать отравления у человека и животных. Для борьбы с указанными проблемами широко используют пестициды. Одним из путей решения проблемы резистентности вредителей к часто используемым фунгицидам является использование веществ с новым механизмом действия, таких как перспективный класс фунгицидов ингибиторов сукцинатдегидрогеназы.

Целью работы была гигиеническая оценка опасности по токсикологическим критериям нового фунгицида ингибитора сукцинатдегидрогеназы II поколения седаксана, научное обоснование его допустимой суточной дозы.

Оценку токсичности для теплокровных лабораторных животных и опасности для человека проводили по данным литературы и интернет-сайтов согласно действующей в Украине гигиенической классификации пестицидов по степени опасности (ДСанПиН 8.8.1.002-98). Допустимую суточную дозу седаксана для человека обосновывали согласно методологии комплексного гигиенического нормирования пестицидов, принятых в Украине.

Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида седаксана. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия седаксана является печень, вторичным – щитовидная железа. Установлено, что седаксан является индуктором микросомальных ферментов по фенобарбиталовому типу. Обосновано допустимую суточную дозу для человека седаксана на уровне 0,1 мг/кг.

Ключевые слова: фунгицид, седаксан, токсичность, опасность, допустимая суточная доза.

TOXICODYNAMICS PECULIARITIES AND RISK ASSESSMENT OF NEW MICROSOMAL ENZYMES INDUCTOR FUNGICIDE SEDAXANE

A.M. Antonenko

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. It is known that today from diseases dying about a third of the crop. Furthermore, fungal toxins can cause poisoning of humans and animals. For combating these problems pesticides are widely used. One of the way of solving the problem of pest resistance to commonly used fungicides is the use of substances with a novel mechanism of action, such as a promising class of fungicides succinate dehydrogenase inhibitors.

The aim of the work was hygienic risk assessment on toxicological criteria of the new fungicide inhibitor of succinate dehydrogenase II generation sedaxan, scientific substantiation of its acceptable daily intake.

Assessment of toxicity to warm-blooded laboratory animals and the danger to humans was carried out by the literature and websites according to the current in Ukraine hygienic classification of pesticides by hazard (DSanPin 8.8.1.002-98). Acceptable daily dose of sedaxane for humans substantiated according to the methodology of integrated hygienic regulation of pesticides, adopted in Ukraine.

The toxicodynamics peculiarities of new fungicides sedaxane were studied. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides it is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that the primary target organ of sedaxane action is liver, secondary – thyroid gland. It was established that sedaxan is microsomal enzyme inducer of phenobarbital type. Acceptable daily dose for humans of sedaxane was substantiate on level of 0,1 mg/kg.

Key words: fungicides, sedaxane, toxicity, hazardous, acceptable daily dose.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 613:632.952:635.1/8

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ПРОДУКТІВ ОВОЧІВНИЦТВА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФУНГІЦИДУ НА ОСНОВІ НОВОЇ СПОЛУКИ АМЕТОКТРАДИНУ

Білоус С.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра гігієни харчування
м. Київ, Україна

Широкий спектр застосування пестицидів, а також дво- чи трикратна обробка фунгіцидами протягом усього періоду вегетації культур, створюють реальну або потенційну загрозу впливу даних препаратів на організм людини і тварин через їх накопичення в сільськогосподарській сировині. Серед похідних триазолпіримідинів з високою фунгіцидною активністю останнім був синтезований аметоктрадин – нова діюча речовина (препарат Орвего, КС, ф. БАСФ СЕ, Німеччина), токсиколого-гігієнічна оцінка якої в Україні раніше не проводилась.

Метою роботи була гігієнічна оцінка безпечності продуктів овочівництва при застосуванні фунгіциду Орвего, КС на основі нової сполуки аметоктрадину та обґрунтування гігієнічних нормативів для неї у цибулі, картоплі, огірках і помідорах з метою збереження здоров'я споживачів даної продукції.

Зразки проб досліджуваних овочів відбирали починаючи з дня обробки та через встановлені терміни протягом усього вегетаційного періоду. Визначення залишкових кількостей аметоктрадину проведено методом високоефективної рідинної хроматографії за затвердженими у встановленому порядку методиками. Розрахунки константи швидкості руйнації пестициду (K), періоду напівруйнування (t_{50}), руйнування на 95 % (t_{95}) та на 99 % (t_{99}) здійснено за допомогою програми Excel (версія 14.0.6023.1000, 2010 р.) на персональному комп'ютері.

Вивчена динаміка вмісту діючої речовини класу триазолпіримідинів аметоктрадину у продуктах овочівництва (цибулі, картоплі, огірках і помідорах). Математичне моделювання процесів руйнації досліджуваної сполуки у овочах дозволив встановити, що період напівруйнування (ϕ_{50}) аметоктрадину у цибулі складає 9,8 діб, у картоплі – 7,1 доби, в огірках – 6,9 діб, у помідорах – 6,2 діб. Достовірних відмінностей у швидкості руйнації аметоктрадину в досліджуваних овочах не встановлено ($p < 0,05$). Враховуючи отримані результати, було розраховано усереднене значення ϕ_{50} у продуктах овочівництва – $7,5 \pm 0,7$ діб, що дозволило віднести аметоктрадин до III класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки за стійкістю у вегетуючих сільськогосподарських культурах).

Доведено, що в реальних умовах агропромислового комплексу України при використанні традиційних технічних засобів, дотриманні встановлених агротехнічних і гігієнічних регламентів застосування фунгіциду Орвего, КС для захисту овочевих культур (цибуля, картопля, огірки, помідори) не становить небезпеки для здоров'я населення з позиції гігієни харчування.

Ключові слова: триазолпіримідини, овочі, допустиме добове надходження.

Вступ. Фунгіциди – це одна з найпоширеніших груп хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР), яка здатна специфічно знищувати або пригнічувати розвиток збудників грибкових захворювань сільськогосподарських культур. Для 3–4 тис. культурних рослин, які використовуються людиною, відомо понад 30 тис. збудників хвороб, із них близько 25 тис. – це збудники саме грибкових захворювань [1]. У заяві, зробленій 13 квітня 2012 року професором молекулярної патології рослин Оксфордського університету Сарою Гарр, прозвучало, що втрати врожаю, спричинені грибковими захворюваннями, призводять до виникнення проблеми безпечності їжі та завдають шкоди тваринам і виробництву сільськогосподарської продукції у всьому світі. В даний час існує 7 грибкових епідемій, і одна з найважчих вражає сільськогосподарські культури.

Інші згубно діють на бджіл (що також чинить опосередкований негативний вплив на культурні рослини) та інші нецільові види екосистем [2].

В агропромислового секторі України значне місце займає овочівництво, тому боротьба зі збудниками захворювань таких поширених і важливих для повсякденного життя кожного українця культур як цибуля, картопля, огірки, помідори є нагальним питанням, що потребує вирішення. Це зумовлено значними втратами урожаю вищеперерахованих культур при зараженні їх збудниками грибкових захворювань. Так при найбільш поширеній інфекції – фітофторозі картоплі – втрати врожаю можуть досягати 60 % і більше; при фузаріозі – не менше 50 % [3]. Великих втрат в умовах масового розвитку збудників захворювань зазнають посіви цибулі (рис. 1). Так у 2015 році

внаслідок довготривалих дощів та скорочення обсягів обробки посівів цибулі через подорожчання ХЗЗР, урожай цибулі знизився на 20 % до рівня минулого року. Крім того, значно знизився термін зберігання цибулі в овочесховищах [4]. Втрати урожаю томатів при ураженні їх грибовими захворюваннями можуть сягати 50–70 % [5]. Втрати врожаю огірків від грибкових захворювань досягають 50 % [6].

Таким чином, не викликає сумніву необхідність використання фунгіцидів для захисту овочевих культур від грибкових захворювань. Проте широкий спектр застосування ХЗЗР, а також дво- чи трикратна обробка ними протягом усього періоду вегетації культур, створюють реальну або потенційну загрозу впливу даних препаратів на організм людини і тварин через їх накопичення в сільськогосподарській сировині [7]. Великою проблемою в сфері захисту рослин сьогодні є виникнення резистентності збудників захворювань до вже існуючих препаратів, а це, у свою чергу, зумовлює необхідність розробки і впровадження в агропромисловий сектор нових хімічних сполук, які володіють високою ефективністю при низьких нормах витрат [8]. На сьогоднішній день з усіх існуючих фунгіцидів одним із найбільш перспективних вважається клас триазолпіримідинів, оскільки його представники відповідають таким вимогам. Серед похідних триазолпіримідинів з високою фунгіцидною активністю останнім був синтезований аметоктрадин – нова діюча речовина (препарат Орвего, КС, ф. БАСФ СЕ, Німеччина), токсикологічно оцінка якої в Україні раніше не проводилась. Важливим фрагментом такої оцінки є визначення безпечності продуктів овочівництва (цибуля, картопля, огірки, томати) при застосуванні цього препарату.

Мета роботи: гігієнічна оцінка безпечності продуктів овочівництва при застосуванні фунгіциду Орвего, КС на основі аметоктрадину та обґрунтування максимально допустимого рівня його вмісту в цибулі, картоплі, огірках і помідорах з метою збереження здоров'я споживачів даної продукції.

Матеріали та методи дослідження. Проведено дослідження застосування на овочевих культурах препарату Орвего, КС, до складу якого входить нова діюча речовина (д.р.) класу триазолпіримідинів – аметоктрадин. Дослідження проведені у 2012 році в Київській області.

Обробка картоплі та томатів (сорт Флора) була проведена з допомогою штангового обприскувача ОПШ-2000,



Рис.1. Посіви цибулі, вражені грибовими захворюваннями. Фото компанії "АгроАналіз"

агрегованого з трактором МТЗ-82, при нормі витрат 1,0 л/га, трьохкратно на базі Київської дослідної станції промислового овочівництва НААН України в с.м.т. Борова Фастівського району Київської області. Дати обробок: картоплі – 16.07.2012 р. (3-тя обробка); томатів – 19.07.2012 р. (3-тя обробка). Площа обробленої ділянки складала по 2 га для кожної культури.

Обробка огірків (сорт Пасадена) і цибулі (сорт Франциско) була проведена з допомогою штангового обприскувача ОПШ-2000, агрегованого з трактором МТЗ-82, при нормі витрат 1,0 л/га, трьохкратно в с. Іванківка Білоцерківського району Київської області. Дати обробок: огірків – 29.07.2012 р. (3-тя обробка); цибулі – 09.07.2012 р. (3-тя обробка). Площа обробленої ділянки складала по 2 га для кожної культури.

Дослідження проведені у відповідності до [9]. Зразки проб досліджуваних овочів відбирали починаючи з дня обробки та через встановлені терміни протягом усього вегетаційного періоду. Проби цибулі при обробці препаратом Орвего, КС відбирали через 1 годину після обробки та на 3, 7, 14 і 30 добу; проби картоплі – через 1 годину після обробки, на 3, 7, 14 та 20 добу; проби огірків та томатів – через 1 годину, 3, 7 і 14 діб після обробки. Останній відбір проб проводили при зборі врожаю. Для порівняння, до початку обробки культур відбирали контрольні проби досліджуваних овочів. Також досліджували зразки томатного соку, виготовленого з томатів після збору врожаю. Визначення залишкових кількостей аметоктрадину проведено методом високоефективної рідинної хроматографії за затвердженими у встановленому порядку методиками. Гігієнічні нормативи та межі кількісного визначення аметоктрадину в продуктах овочівництва наведено в табл. 1.

Фактичні дані про динаміку залишкових кількостей досліджуваної речовини у цибулі-ріпці та коренеплодах картоплі, плодах огірків і томатів дозволили нам розрахувати методом найменших квадратів константу швидкості руйнації пестициду (К). Для розрахунку періоду напівруйнування (τ_{50}), руйнування на 95 % (τ_{95}) та на 99 % (τ_{99}) було використано експоненційну модель з використанням рівняння першого порядку. Експоненційній моделі відповідає залежність $C_t = C_0 \times e^{-kt}$, де C_t – вміст пестициду в об'єкті у момент часу t , C_0 – початковий вміст пестициду в об'єкті, e – основа натурального логарифму (2,73), k – константа швидкості протікання процесу. Розрахунки здійснено за допомогою програми Excel (версія 14.0.6023.1000, 2010 р.) на персональному комп'ютері [10].

Результати дослідження та їх обговорення. При використанні препарату класу триазолпіримідинів Орвего, КС вміст аметоктрадину у цибулі-ріпці в день обробки склав $0,11 \pm 0,02$ мг/кг, в картоплі – $0,12 \pm 0,02$ мг/кг, через 3 доби після обробки і в подальші терміни дослідження речовина знаходилась в кількості нижче межі визначення методу ($0,1$ мг/кг) (рис. 2).

При обробці препаратом Орвего, КС огірків вміст аметоктрадину в огірках поступово зменшувався: в день обробки початкова концентрація речовини складала $0,16 \pm 0,03$ мг/кг, на 3 добу – $0,12 \pm 0,02$ мг/кг і на 7 добу – $0,1$ мг/кг, в подальші терміни дослідження – вміст речовини був нижче межі кількісного визначення методу. При

застосуванні препарату Орвего, КС на помідорах початковий вміст аметоктрадину в них становив $0,14 \pm 0,03$ мг/кг, на 3 добу дослідження – $0,10 \pm 0,02$ мг/кг, на 7 добу – $< 0,1$ мг/кг (рис. 2). У свіжовіджатому томатному соку залишкові кількості аметоктрадину не були виявлені. У всіх натурних дослідках при зборі урожаю аметоктрадин не виявлено.

Дані математичного моделювання поведінки нової сполуки аметоктрадину наведено в табл. 2. У відповідності до наведених даних, ϕ_{50} сполуки нового класу триазолпіримідинів у цибулі складає 9,8 діб, у картоплі – 7,1 доби, в огірках – 6,9 діб, у помідорах – 6,2 діб. Достовірних відмінностей у швидкості руйнації даної сполуки в досліджуваних овочах не встановлено ($p < 0,05$). Враховуючи отримані результати, було розраховано усереднені значення параметрів швидкості руйнування речовини в продуктах овочівництва (табл. 2).

Згідно з чинною гігієнічною класифікацією пестицидів [11] за стійкістю у цибулі-ріпці та коренеплодах картоплі, плодах огірків і помідорів аметоктрадин з урахуванням власних досліджень може бути віднесений до III класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки за стійкістю у вегетуючих сільськогосподарських рослинах).

Враховуючи те, що на момент проведення натурних досліджень не були встановлені максимально допустимі рівні (МДР) аметоктрадину у продуктах овочівництва, нами обґрунтовано МДР досліджуваної сполуки для цибулі, картоплі, огірків і помідорів на рівні 0,2 мг/кг, у томатному соку – не допускається (межа кількісного визначення – 0,1 мг/кг).

Перевірку безпечності обґрунтованих нормативів здійснено з урахуванням величини допустимої добової дози (ДДД) аметоктрадину та добового споживання овочевих культур у відповідності до [9]. При величині ДДД аметоктрадину 0,2 мг/кг маси тіла за добу допустиме добове над-

ходження речовини для людини масою 60 кг складе $0,2460 = 12,0$ мг/добу. Згідно з [9] прийнято вважати, що питома вага надходження з харчовими продуктами не повинна перевищувати 70 % від встановленої ДДД. Таким чином, допустиме добове надходження аметоктрадину з харчовими продуктами не повинно перевищувати 8,4 мг/добу. При розрахунках можливого середньодобового надходження досліджуваної сполуки з продуктами овочівництва вважали, що вміст залишкових кількостей аметоктрадину був на рівні обґрунтованих величин МДР, а також враховували середньодобове споживання досліджуваних овочів (табл. 3).

Результати розрахунків показали, що з продуктами овочівництва, вирощеними при застосуванні фунгіциду на основі аметоктрадину, в організм людини може надійти 0,143 мг аметоктрадину, що складає 1,71 % від розрахункового допустимого надходження з харчовими продуктами і 1,19 % від допустимого добового надходження, розрахованого виходячи із ДДД. Отримані дані свідчать, що обґрунтовані нормативи дають можливість забезпечити безпечність споживання сільськогосподарської продукції.

На підставі натурних досліджень були обґрунтовані регламенти безпечного застосування препарату Орвего, КС (табл. 4).

Висновки. 1. Встановлено, що динаміка залишкових кількостей діючої речовини фунгіциду класу триазолпіримідинів аметоктрадину у цибулі, картоплі, огірках і помідорах при її застосуванні в максимальних нормах витрат підкоряється експоненціальній залежності. За стійкістю у вегетуючих сільськогосподарських культурах аметоктрадин належить до III класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

2. Обґрунтовано величини максимально допустимих рівнів аметоктрадину в цибулі, картоплі, огірках і помідорах на рівні 0,2 мг/кг, у томатному соку – не допускається та доведено, що добове надходження досліджуваної речови-

Таблиця 1.

Гігієнічні нормативи та межі визначення фунгіциду класу триазолпіримідинів аметоктрадину в продуктах овочівництва

Оброблена культура	Аналітичні методи дослідження		
	Метод	Межа кількісного визначення у продукті, мг/кг	№ методичних вказівок
цибуля	високоєфективна рідинна хроматографія	0,1	№ 1251-2014
картопля			
огірки			№ 1252-2014
помідори			
томатний сік			

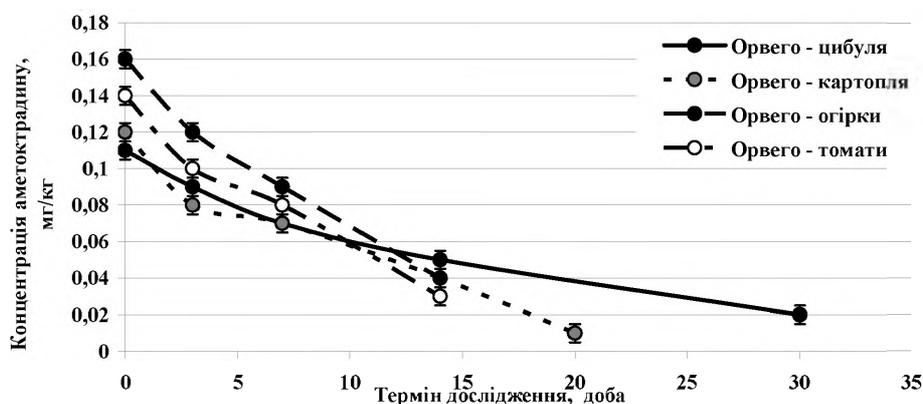


Рис.2. Динаміка залишкових кількостей фунгіциду класу триазолпіримідинів аметоктрадину в продуктах овочівництва

Таблиця 2.

Швидкість руйнації фунгіциду класу триазолпіримідинів аметоктрадину в продуктах овочівництва (n=52)

№	Оброблена культура	Показники швидкості руйнації (M±m)			
		K, доба ⁻¹	T ₅₀ , доба	T ₉₅ , доба	T ₉₉ , доба
1	цибуля	0,072±0,009	9,8±1,3*	42,7±5,6	65,5±8,5
2	картопля	0,104±0,017	7,1±1,3*	30,8±5,8	47,2±8,9
3	огірки	0,104±0,016	6,9±1,0*	30,0±4,3	46,1±6,6
4	томати	0,121±0,026	6,2±1,2*	27,0±5,2	41,4±8,0
M±m, діб		0,100±0,009	7,5±0,7	32,6±2,9	50,1±4,4

Примітки: 1. “*” – розходження не достовірні за критерієм Ст’юдента (p<0,05), t_{1,2} = 1,48; t_{1,3} = 1,78; t_{1,4} = 2,04; при t_{кр.} = 2,78; 2. M – середнє значення; 3. m – відносне відхилення.

Таблиця 3.

Розрахункове середньодобове надходження аметоктрадину з продуктами овочівництва

Продукти овочівництва	Добова норма споживання, г	Середньодобове надходження, мг	Частка від ДДН, %	Частка від ДДН ХП, %
цибуля	75	0,015	0,13	0,18
картопля	470	0,094	0,78	1,12
огірки	50	0,010	0,08	0,12
томати	120	0,024	0,20	0,29
Всього		0,143	1,19	1,71

Примітки: 1. * ДДН – допустиме добове надходження; 2. ** ДДН ХП – допустиме добове надходження з харчовими продуктами.

Таблиця 4.

Регламенти безпечного застосування препарату Орвего, КС

Норматив	Продукти овочівництва			
	цибуля	картопля	огірки	томати
Строк очікування до збору врожаю, діб	30	20	14	14

ни в організм людини з овочами не перевищує допустиме добове надходження для аметоктрадину – 12,0 мг/добу. В організм людини з цибулею може надійти аметоктрадину 0,13 %, з картоплею – 0,78 %, з огірками – 0,08 %, з томатами – 0,2 % від допустимого добового надходження.

3. Доведено, що в реальних умовах агропромислового комплексу України при використанні традиційних технічних засобів, дотриманні встановлених агротехнічних і гігієнічних регламентів застосування фунгіциду Орвего, КС для захисту овочевих культур (цибуля, картопля, огірки, томати) не становить небезпеки для здоров’я населення з позиції гігієни харчування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Потери урожая культурных растений / Год Молодежи / Образовательный портал [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.godmol.ru/ekologija/110-poteri-urozhaja.html> (дата звертання 10.02.2016).
2. Грибковые поражения в сельском хозяйстве – чума современности / Agroinsurance / Информационный портал / Архив новостей / Статья от 13.04.2012 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://agroinsurance.com/ru/19382/> (дата звертання 10.02.2016).
3. Фото и описание болезней картофеля [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www glav-dacha.ru/vse-o-boleznyah-kartofelya/> (дата звертання 10.02.2016).
4. Болезни уничтожают урожай лука в Украине / АПК-Информ / Овощи и фрукты. Информация для плодоовощного бизнеса СНГ / Статья от 04.08.2015 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.fruit-inform.com/ru/news/fields/165081> (дата звертання 10.02.2016).
5. Инфекционные болезни томата в открытом грунте и меры по борьбе с ними / Ассоциация підприємств “Овочі України” / Прес-центр Асоціації підприємств “Овочі України” / Стаття від 15.06.2014 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://ovochi-ukraine.org.ua/index.php?id=251&news=27> (дата звертання 10.02.2016).

6. Описание всех болезней огурцов. Защита огурца от болезней / Статья от 29.03.2015 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://agroflora.ru/bolezni-ogurca/> (дата звертання 10.02.2016).

7. Toxicity of fungicides // Veterinary Toxicology / R.C. Gupta (Ed), 1st ed. – New York, 2007. – P. 587 – 601.

8. Ваврінович О.П. Оцінка сучасного асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України як складова державного соціально-гігієнічного моніторингу / О.П. Ваврінович, С.Т. Омельчук, В.Г. Бардов // Медичні перспективи. – 2013. – Том XVIII. – № 4. – С. 95–103.

9. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.

10. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб.: ООО “Издательство Фолиант”, 2006. – 432 с.

11. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПітН 8.8.1.002-98. – [Затв. 28.08.98]. – К.: М-во охорони здоров’я України, 1998. – 20 с.

REFERENCES

1. Poteri urozhaja kul'turnyh rastenij. God Molodezhi. Obrazovatel'nyj portal [Yield losses of crops. Year Youth. Educational Portal]. godmol.ru. Retrieved from: <http://www.godmol.ru/ekologija/110-poteri-urozhaja.html> [in Russian].
2. Gribkovye porazhenija v sel'skom hozjajstve – chuma sovremenosti. Agroinsurance. Informacionnyj portal. Arhiv novostej. Stat'ja ot 13.04.2012 [Fungal agriculture – the plague of our time. Agroinsurance. Information portal. News archive. Article of 13.04.2012]. agroinsurance.com/ru. Retrieved from: <http://agroinsurance.com/ru/19382/> [in Russian].
3. Foto i opisanie boleznej kartofelja [Picture and description of potato diseases]. glav-dacha.ru. Retrieved from: <http://www glav-dacha.ru/vse-o-boleznyah-kartofelya/> [in Russian].
4. Bolezni unichtozhajut urozhaj luka v Ukraine. APK-Inform. Ovoshhi i frukty. Informacija dlya plodoovoshhnogo biznesa SNG. Stat'ja ot 04.08.2015 [Diseases destroy onion harvest in Ukraine. APK-Inform. Fruits and Vegetables. Information for CIS produce business. Article of 04.08.2015]. fruit-inform.com/ru. Retrieved from: <http://www.fruit-inform.com/ru/news/fields/165081> [in Russian].
5. Infekcionnye bolezni tomata v otkrytom grunte i mery po bor'be s nimi. Asociacija pidpriemstv “Ovochi Ukraini”. Pres-centr Asociacii pidpriemstv “Ovochi Ukraini”. Stat'ja vid 15.06.2014 [Infectious diseases of tomato in the open field, and to deal with them. Association of companies “Vegetables of Ukraine” measures. Press center association of companies “Vegetables of Ukraine”. Article of 06.15.2014]. ovochi-ukraine.org.ua. Retrieved from: <http://ovochi-ukraine.org.ua/index.php?id=251&news=27> [in Russian].
6. Opisanie vseh boleznej ogurcov. Zashhita ogurca ot boleznej. Stat'ja ot 29.03.2015 [Description of cucumber diseases. Protection from disease cucumber. Article of 03.29.2015]. agroflora.ru. Retrieved from: <http://agroflora.ru/bolezni-ogurca/> [in Russian].

7. Toxicity of fungicides. *Veterinary Toxicology*. R.C. Gupta (Ed.), 1st ed. New York, 2007. P. 587 – 601. [in English].

8. Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.H. (2013). Otsinka suchasnoho asortymentu ta obsiahiv zastosuvannya funhitsydiv u sil's'komu hospodarstvi Ukrainy iak skladova derzhavnogo sotsial'no-hihienichnoho monitorynhu [Evaluation of current range and scope of application of fungicides in agriculture Ukraine as an integral state social-hygienic monitoring]. *Medychni perspektyvy – Medical perspective*, 13(4), 95–103[in Ukrainian].

9. Metodicheskie ukazaniya po gihienicheskoy ocenke novykh pesticidov [Methodical guidelines on hygienic assessment of the new pesticides]. (1988). MU 4263-87. Approv. 13th March 1987. Kyiv: MZ SSSR. 210 p. [in Russian].

10. Zajcev V.M., Lijfjandskij V.G., Marinkin V.I. (2006). Prikladnaja medicinskaja statistika [Applied Medical Statistics]. SPb : OOO "Izdatel'stvo Foliant". 432 p. [in Ukrainian].

11. Hihienichna klasyfikatsiia pestytsydiv za stupenem nebezpechnosti [Hygienic classification of pesticides by hazard]. (1998). SSanRN 8.8.1.002-98. Approv. 28th August 1998. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 20 p. [in Ukrainian].

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРОДУКТОВ ОВОЩЕВОДСТВА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФУНГИЦИДА НА ОСНОВЕ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ АМЕТОКТРАДИНА

Билоус С.В.

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

Широкий спектр применения пестицидов, а также двух- или трехкратная обработка фунгицидами в течение всего периода вегетации культур, создают реальную или потенциальную угрозу влияния данных препаратов на организм человека и животных через их накопление в сельскохозяйственном сырье. Среди производных триазолпиримидинов с высокой фунгицидной активностью последним был синтезирован аметоктрадин – новое действующее вещество (препарат Орвего, КС, ф. БАСФ СЕ, Германия), токсиколого-гигиеническая оценка которой в Украине раньше не проводилась.

Целью работы была гигиеническая оценка безопасности продуктов овощеводства при применении фунгицида Орвего, КС на основе нового вещества аметоктрадина и обоснование гигиенических нормативов для него в луке, картофеле, огурцах и томатах с целью сохранения здоровья потребителей данной продукции.

Образцы проб исследуемых овощей отбирали начиная со дня обработки и через установленные сроки в течение всего вегетационного периода. Определение остаточных количеств аметоктрадина проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по утвержденным в установленном порядке методикам. Расчеты константы скорости разрушения пестицида (K), периода полуразрушения (t_{50}), разрушения на 95 % (t_{95}) и на 99 % (t_{99}) осуществлено с помощью программы Excel (версия 14.0.6023.1000, 2010 г.) на персональном компьютере.

Изучена динамика содержания действующего вещества класса триазолпиримидинов аметоктрадина в продуктах овощеводства (луке, картофеле, огурцах и томатах). Математическое моделирование процессов разрушения исследуемого соединения в овощах показало, что период полуразрушения (ϕ_{50}) аметоктрадина в луке составляет 9,8 суток, у картофеля – 7,1 суток, в огурцах – 6,9 суток, в томатах – 6,2 суток. Достоверных различий в скорости разрушения аметоктрадина в исследуемых овощах не установлено ($p < 0,05$). Учитывая полученные результаты, было рассчитано усредненное значение ϕ_{50} в продуктах овощеводства – $7,5 \pm 0,7$ суток, что позволило отнести аметоктрадин к III классу опасности (умеренно опасные соединения по устойчивости в вегетирующих сельскохозяйственных культурах).

Доказано, что в реальных условиях агропромышленного комплекса Украины при использовании традиционных технических средств, соблюдении установленных агротехнических и гигиенических регламентов применение фунгицида Орвего, КС для защиты овощных культур (лук, картофель, огурцы, томаты) не представляет опасности для здоровья населения с позиции гигиены питания.

Ключевые слова: триазолпиримидины, овощи, допустимое суточное поступление.

HYGIENIC ASSESSMENT OF VEGETABLE FOOD SAFETY IN CONDITIONS OF THE APPLICATION OF FUNGICIDE BASED ON THE NEW COMPOUND AMETOCTRADIN

S.V. Bilous

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A wide range of pesticides, as well as double or triple fungicides application during the crops growing season pose a real threat or potential impact of these pesticides on humans due to its accumulation in agricultural raw materials. Ametoctradin (a new active substance of Orvego, SC, preparation, BASF SE, Germany) recently been synthesized among the derivatives of *triazolopyrimidines* with high fungicidal activity, but its toxicological and hygienic assessment is still not performed in Ukraine.

The aim of the study was hygienic assessment of vegetable food safety in conditions of Orvego SC application and substantiation of hygienic standards for it in onions, potatoes, cucumbers and tomatoes to preserve the health for consumers of these products.

The samples of studied vegetables had been sampling from the date of treatment and dates with specified intervals throughout the growing season. Determination of ametoctradin residual amounts was carried out by approved guidelines using high performance liquid chromatography. Calculations of the pesticide destruction rate constant (K), half-life period (t_{50}) 95% and 99% destruction rates (t_{95}) (t_{99}) were performed using Excel (version 14.0.6023.1000, 2010) software on PC.

The dynamics of ametoctradin content in vegetable products was studied. Mathematical modeling of the test compound destruction processes in vegetables revealed that ametoctradin half-life (ϕ_{50} , days) in onions is 9.8, the potato – 7.1, the cucumbers – 6.9 and in tomatoes – 6.2. There is no significant differences in the rate of ametoctradin destruction in the studied vegetables ($p < 0.05$). Taking into account the findings, the ϕ_{50} average value in vegetable products equal to 7.5 ± 0.7 days was calculated, allowing us to pertain ametoctradin to the 3 class of hazard (moderately hazardous compounds by persistence in plants).

It was proved that in the real conditions of agricultural sector of Ukraine using traditional technical means, respecting the established farming and hygiene regulations application of Orvego, SC fungicide to protect vegetables is not a dangerous factor to public health from the nutritional hygiene point of view.

Key words: *triazolopyrimidines*, vegetables, acceptable daily intake.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.341:599.323.4:616-001.17

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТОНКІЙ КИШЦІ В ПІЗНІ СТАДІЇ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ

Галунко Г.М.¹, Гаврилюк А.О.¹, Мішалов В.Д.²¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна;²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

В експерименті через 14, 21 та 30 днів після опіку шкіри III-а ступеня загальною площею 21-23 % поверхні тіла білих щурів-самців та застосуванні перших 7 днів експерименту внутрішньовенно розчину Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл/кг маси тіла, проводилось електронно-мікроскопічне дослідження змін стінки тонкої кишки. Дослідження ультраструктури стінки тонкої кишки тварин після термічної травми в умовах застосування Лактопротеїну з сорбітолом показало, що на фоні покращення ультраструктури гемокапілярів виявляється менша ступінь деструкції та оновлення клітин епітеліальної пластинки. До кінця експерименту відбувається оновлення структур компонентів власної пластинки слизової оболонки. Отримані результати, можуть бути використані при проведенні наукових досліджень щодо визначення змін в органах шлунково-кишкового тракту при різних стадіях опікової хвороби та використанні нових лікувальних засобів.

Ключові слова: тонка кишка, електронно-мікроскопічні зміни, опікове пошкодження шкіри, розчин лактопротеїну з сорбітолом.

Вступ. Термічні пошкодження являються різновидом травм, які виникають порівняно часто: опіки складають 3 %, електротравми – 2,5 % виробничого травматизму. Опіки частіше бувають побутові (вони складають до 92 %), рідше виробничі травми. Із загальної кількості уражених 15 % складають діти до 15 років, половина з них отримує травми у 3-4 роки [1, 2].

Актуальність проблеми термічних уражень визначається порівняно високою частотою їх в побуті і на виробництві, тяжкістю опікової травми, складністю і тривалістю лікування хворих з опіками, частою інвалідизацією та високою летальністю [5, 8, 11]. Навіть в мирний час загальнона летальність при опіках у дорослих за даними Київського опікового центру в 2000 р. склала 7,5 %, в 2005 році – 9 %, що дорівнює середнім показникам летальності у Європі. В останні роки кількість опіків в Україні не зменшилась і складає в середньому 145 тис. випадків на рік [7, 12]. В США в мирний час опіки отримують 6-8 % людей, з них помирає щорічно 10 тис. чоловік.

Актуальність проблеми визначається також її виключно важливим значенням для сучасної військово-польової хірургії. У воєнний час опіки отримують в результаті горіння бойової техніки (танки, літаки, БМП) та при використанні запалювальних сумішей.

Важлива роль слизової оболонки тонкої кишки в патогенезі опікової хвороби визначають необхідність у вивченні морфогенезу деструктивних та регенераторних процесів в слизовій оболонці у пізні терміни опікової хвороби [9]. Великий інтерес представляють електронно-мікроскопічні дослідження структурних елементів слизової оболонки тонкої кишки при термічних опіках та при дії

медикаментозних засобів, які використовуються у комплексному лікуванні опікового шоку.

На сьогоднішній день в Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України створено багатоконпонентні гемокоректори на основі дуже цінного і разом з цим інфекційно безпечного (після відповідної обробки) елементу донорської крові альбуміну – Лактопротеїн, Лактосорбал, Лактопротеїн зі сорбітолом [6, 10]. Колоїдно-гіперосмолярний розчин Лактопротеїн з сорбітолом, який серійно випускається Київським ЗАТ “Біофарма” (Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 464/09-300200000 від 12.03.2009 р.). Лактопротеїн з сорбітолом – білково-сольовий препарат, який містить в якості колоїдної основи донорський альбумін – 5 %, а також багатоатомний спирт сорбітол – 6 %, натрію лактат 2,1 %, натрію хлорид – 0,8 %, кальцію хлорид – 0,01 %, калію хлорид – 0,0075 %, натрію гідрокарбонат – 0,01 %.

Мета дослідження - вивчення морфологічних особливостей тонкої кишки щурів у пізні терміни опікової хвороби, а саме на 14-ту, 21-у та 30-ту добу після термічного опіку та при корекції їх Лактопротеїн з сорбітолом.

Матеріали і методи досліджень. Виконання даного наукового дослідження проводилось на 30 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України” у відповідні терміни після опікового пошкодження шкіри. Щури перебували в умовах науково-експериментальної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі Під внутрішньоочеревенним

пропофоловим наркозом (60 мг/кг) опік викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку площею по см кожна), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°С. Загальна площа опіку у щурів складала 21-23 % при експозиції 10 с, що є достатнім для формування опіку III-а ступеня та викликання шокового стану середнього ступеня важкості. Для визначення важкості враження при термічній травмі, застосовували індекс тяжкості ушкодження (ІТУ), який враховує відомості про площу і глибину опіків. Площу опіків визначали за "правилом дев'яток" [13]. Глибину опіків встановлювали по прийнятій в Україні чотирьох ступеневій класифікації. В нашому експерименті ІТУ склав 42-46 од, що відповідає опіковому шоку середнього ступеню важкості. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконувалась її катетеризація в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегнову вену (під внутрішньоочеревним пропофоловим наркозом), підшивався під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювався титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 год. після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконувались 1 раз на добу.

Електронно-мікроскопічні зміни структури стінки тонкої кишки щурів вивчали на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу після відтвореного опіку. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень проведений згідно загальноприйнятій методики після попереднього пропофоловального наркозу (60 мг/кг в/в). Відпрепаровані маленькі шматочки стінки тонкої кишки фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2-7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20-30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на фосфатному буфері протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію послідовно в спирті, пропіленоксиді та заливали шматочки в суміші епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), контрастували 1 % водним розчином ураніацетату та цитратом свинцю згідно метода Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Зразки органу для гістологічного дослідження брали у всіх випадках на відстані 5 см від початку дванадцятипалої кишки. Тканину фіксували в 10 % нейтральному формаліні, промивали в проточній воді, проводили через батарею спиртів зростаючої міцності і заливали в парафін [3]. На ротатійному мікротомі готували зрізи товщиною 6 мкм, фарбували гематоксилін-еозином і вивчали в світловому мікроскопі.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження ультраструктури стінки тонкої кишки тварин на 14 добу після термічної травми в умовах застосування Лактопротейну з сорбітолом показало, що зменшується ступінь змін структурних компонентів слизової оболон-

ки, порівняно з опеченими тваринами, які отримували розчин NaCl.

В епітеліальній пластинці ворсинок на 14 добу досліду наявні гетерогенні зміни стовпчастих епітеліоцитів, частина клітин залишаються з ознаками пошкодження ядра і цитоплазми, а в інших покращується їх структурна організація. Субмікроскопічно це проявляється кращою збереженістю мікрворсинок на апікальній поверхні клітин. В цитоплазмі менш виражена деструкція органел, наявна гіпертрофія мітохондрій. Цистерни комплексу Гольджі та каналці ендоплазматичної сітки потовщені, але не так значно як у нелікованих тварин (рис. 1).

Вже в цей термін досліду покращується, у порівнянні з групою тварин без застосування препарату, субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки кишки. Цитоплазма ендотеліоцитів у кровоносних капілярах потовщена, проте в ній багато піноцитозних пухирців і кавеола. На їх люмінальній поверхні плазмолема утворює багато мікрворсинок. Базальна мембрана місцями потовщена, місцями зберігається периваскулярний набряк.

Електронно-мікроскопічні дослідження стінки тонкої кишки встановили, що більш виражений позитивний вплив застосування Лактопротейну з сорбітолом після термічної травми відбувається на 21 та 28 добу експерименту.

У складі епітеліальної пластинки ворсинок слизової оболонки на апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів спостерігаються значно менше пошкодженні мікрворсинки. Це забезпечує нормалізацію примембранного травлення і всмоктування в тонкій кишці.

У цитоплазмі багатьох епітеліоцитів виявляється гіперплазія мітохондрій, кращий стан гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. Помірно потовщені каналці і цистерни органел, багато рибосом та полісом. Чітко контуруються плазмолема клітин, між ними вузькі міжклітинні простори, міжклітинні контакти не змінені (рис. 2).

Покращується структура ядер, вони локалізовані у базальному полюсі епітеліоцитів, мають еліпсоподібну форму. В їх каріоплазмі наявний еухроматин та невеликі

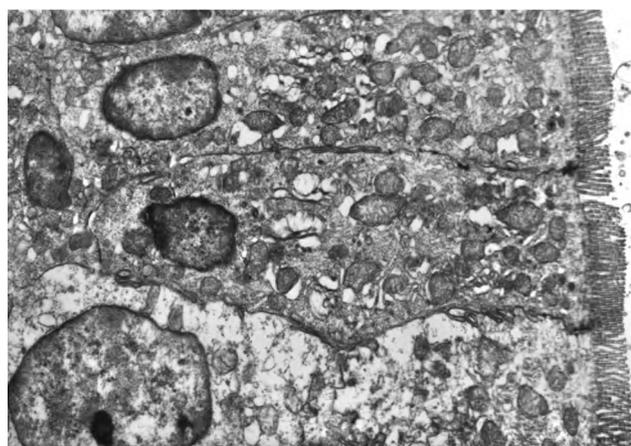


Рис. 1. Електронно-мікроскопічний стан стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою ворсинки тонкої кишки тварини на 14 добу після термічної травми в умовах застосування Лактопротейну з сорбітолом. $\times 10\ 000$.

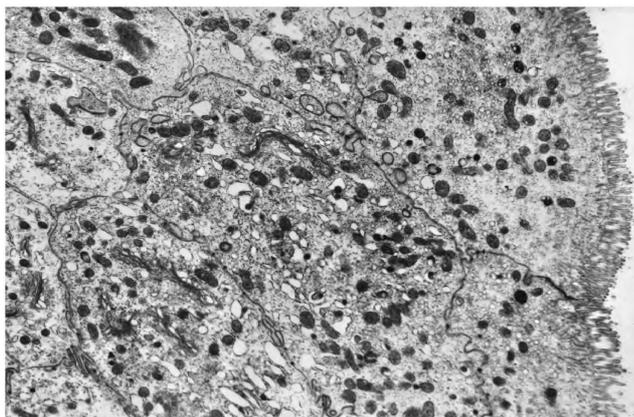


Рис. 2. Ультраструктурний стан стовпчастих епітеліоцитів з облімівкою ворсинки тонкої кишки тварини

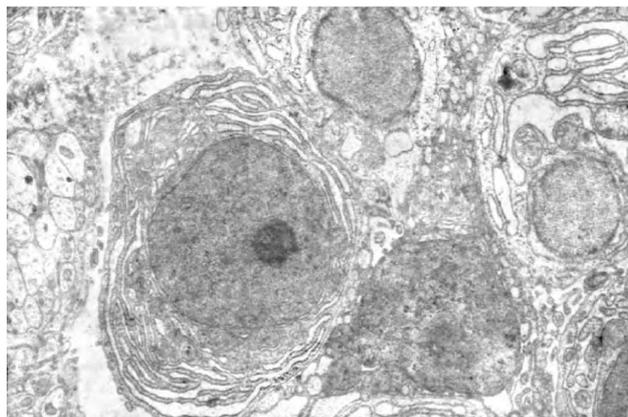


Рис. 4. Ультраструктура власної пластинки слизової оболонки тонкої кишки тварини на 28 добу після термічної в умовах застосування Лактопротейну з сорбітолом. $\times 8\ 000$.

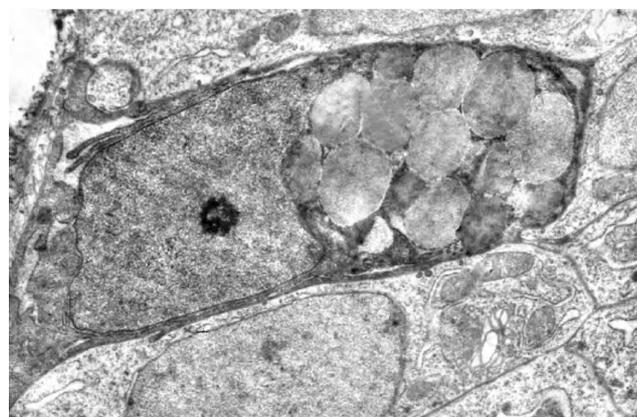


Рис. 3. Субмікроскопічний стан келихоподібної клітини ворсинки тонкої кишки тварини на 21 добу в умовах застосування Лактопротейну з сорбітолом. $\times 12\ 000$.

(рис. 3). Дослідження ультраструктурної організації власної пластинки слизової оболонки кишки на 21 та 28 доби показали, що в умовах використання коригуючих чинників відбувається помітна нормалізація її структурних компонентів. В пухкій сполучній тканині стінка більшості кровоносних капілярів вистлана добре структурованими ендотеліальними клітинами, які розташовані на відносно рівномірній базальній мембрані. Ядра ендотеліоцитів мають інвагінації каріолеми, еухроматин та ядрця у каріоплазмі, чіткі контури ядерних мембран. Цитоплазматичні ділянки мають потовщення і включають багато піноцитозних пухирців. Помірні просвіти капілярів. Їх нерівні контури за рахунок цитоплазматичних випинань та чисельних мікрворсинок.

У сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки спостерігаються лімфоцити, плазматичні клітини з добре розвиненою гранулярною ендоплазматичною сіткою. Більшість фіброblastів малозмінені, мають відростчасту форму, добре структуровані органели (рис. 4). В міжклітинній речовині добре виражені волокнисті структури, відсутній набряк аморфного компоненту.

Висновки. Проведені електронномікроскопічні дослідження тонкої кишки після термічної травми в умовах застосування Лактопротейну з сорбітолом встановили, що їх

ефективність проявляється більш суттєво в пізні терміни експерименту (21, 28 доби).

На фоні покращення ультраструктури гемокапілярів виявляється менша ступінь деструкції та оновлення клітин епітеліальної пластинки. До кінця експерименту відбувається оновлення структур компонентів власної пластинки слизової оболонки.

Перспективи подальших досліджень полягають в тому, що отримані результати, можуть бути використані при проведенні наукових досліджень щодо визначення змін в органах шлунково-кишкового тракту при різних стадіях опікової хвороби та використанні нових лікувальних засобів.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Азолов В. В. Проблемы специализированной помощи обожженным в России и пути их решения / В. В. Азолов, В. А. Жегалов, Н. А. Пономарева // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 102-107.
2. Алексеев А. А. Ожоговый шок: патогенез, клиника, лечение / А. А. Алексеев, В. А. Лавров // Российский медицинский журнал. 2007. № 6. С. 51-55.
3. Волкова О. В. Основы гистологии и гистологической техники / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – Москва: Медицина, 1982. – 304 с.
4. Вплив лактопротейну з сорбітолом та HAFS-IX-5% на динаміку деяких показників функціонування печінки при опіковій хворобі у уяв'їв / А. І. Семененко, Б. О. Кондрацький, О. О. Яковлева [та ін.] // Вісник Морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 363-365.
5. Гусак В. К. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / В. К. Гусак, В. П. Шапо, Ю. В. Заяц // Український медичний часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 84-88.
6. Інструкція про застосування препарату Лактопротейн з сорбітолом, затверджена МОЗ України 20 грудня 2004 р., сертифікат про державну реєстрацію № 464/04-300200000 від 19.11.2004 р.
7. Литовченко А. М. Деякі особливості інфузійної терапії опікового шоку / А. М. Литовченко, Т. Г. Григор'єва, Г. А. Олійник /

/ Сучасні досягнення інфузійної терапії: I Міжнародний конгрес, 2-3 жовтня 2008 р.: тези доп. – Черкаси, 2008. – С. 218-222.

8. Орлова О.В. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии и нутриционной поддержки пострадавших с тяжелой термической травмой / О.В. Орлова, Г.А. Ливанов, К.М. Крылов // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 34-36.

9. Пасечка Н.В. Морфология кишки при опиковій хворобі та після корекції ентеросорбентами : автореферат дисертації / Н.В. Пасечка. – Київ, 1996. – 43 с.

10. Патент 93776, Україна, МПК А 61К 9/08. Комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат / Кондрацький Б.О., Новак В. Л., Кондрацький Я. Б. // Заявка № а 2009 08880; заявл. 25.08.99; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5. – 12 с.

11. Сайдаметов Р. Р. Роль синдрому ішемії/реперфузії кишечника в патогенезі поліорганної недостаточності / Р.Р. Сайдаметов // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 3 (12). – С. 64-67.

12. Трансфузійні та сорбційні методи детоксикації при опиковій хворобі. Методичні рекомендації / М.Ю. Повстаний, Г.П. Козинець, В. М. Лозинська [та ін.]. – Київ, 1996. – 20 с.

REFERENCE

1. Azolov V. V. Problemy specializirovannoj pomoshchi obozhzhenym v Rossii i puti ih resheniya / V. V. Azolov, V. A. ZHegalov, N. A. Ponomareva // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 102-107.

2. Alekseev A. A. Ozhogovyy shok: patogenez, klinika, lechenie / A. A. Alekseev, V. A. Lavrov // *Rossijskij medicinskij zhurnal*. – 2007. – № 6. – С. 51-55.

3. Volkova O. V. Osnovy gistologii i gistologicheskoy tekhniki / O. V. Volkova, YU. K. Eleckij. – Moskva: Medicina, 1982.

4. Vpliv laktoproteïnu z sorbitolom ta HAES-LX-5% na dinamiku deyakih pokaznikiv funkcionuvannya pechinki pri opikovij hvorobi u shchuriv / A. I. Semenenko, B. O. Kondrac'kij, O. O. Yakovleva [ta in.] // *Visnik Morfoloģii*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 363-365.

5. Gusak V. K. Ozhogovij shok: optimizaciya intensivnoj terapii / V. K. Gusak, V. P. SHano, YU. V. Zayac // *Ukrains'kij medicnij chasopis*. – 2002. – № 5 (31). – С. 84-88.

6. Instrukciya pro zastosuvannya preparatu Laktoproteïn z sorbitolom, zatverdzhena MOZ Ukraïni 20 grudnya 2004 r., sertifikat pro derzhavnu reestraciyu № 464/04-300200000 vid 19.11.2004 r.

7. Litovchenko A. M. Deyaki osoblivosti infuzijnoï terapii opikovogo shoku / A. M. Litovchenko, T. G. Grigor'eva, G. A. Olijnik // *Suchasni dosyagnennya infuzijnoï terapii: I Mizhnarodnij kongres, 2-3 zhovtnya 2008 r.: tezi dop.* – CHerkasi, 2008. – С. 218-222.

8. Orlova O. V. Algoritm infuzionno-transfuzionnoj terapii i nutritcionnoj podderzhki postradavshih s tyazhelej termicheskoj travmoj / O. V. Orlova, G. A. Livanov, K. M. Krylov // *Obshchaya reanimatologiya*. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 34-36.

9. Pasechka N.V. Morfoloģiya kishki pri opikovij hvorobi ta pislja korekcii enterosorbentami : avtoreferat disertacii / N.V. Pasechka. – Kiïv, 1996. – 43 s.

10. Patent 93776, Ukraïna, MPK A 61K 9/08. Kompleksnij koloidno-giperosmolyarnij infuzijnij preparat / Kondrac'kij B. O., Novak V. L., Kondrac'kij YA. B. // *Zayavka № а 2009 08880; zayavl. 25.08.99; opubl. 10.03.2011, Byul. № 5.* – 12 s.

11. Sajdametov R. R. Roli sindroma ishemii/reperfuzii kishcheznika v patogeneze poliorgannoj nedostatochnosti / R. R. Sajdametov // *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. – 2004. – № 3 (12). – С. 64-67.

12. Transfuzijnij ta sorbcijnij metodi detoksikacii pri opikovij hvorobi. Metodichni rekomendacii / M. YU. Povstyanij, G. P. Kozinec', V. M. Lozins'ka [ta in.]. – Kiïv, 1996. – 20 s.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТОНКОЙ КИШКЕ В ПОЗДНИЕ СТАДИИ ПОСЛЕ ОЖОГА КОЖИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ

Галунко А.М.¹, Гаврилюк А.А.¹, Мишалов В.Д.²

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Винница, Украина

²Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Резюме. В эксперименте через 14, 21 и 30 дней после ожога кожи III-а степени общей площадью 21-23 % поверхности тела белых крыс-самцов и использовании первых 7 дней эксперимента внутривенно раствора Лактопротеина с сорбитолом в дозе 10 мл/кг массы тела, проводилось электронно-микроскопическое исследование изменений стенки тонкой кишки. Исследование ультраструктуры стенки тонкой кишки животных после термической травмы в условиях использования Лактопротеина с сорбитолом показало, что на фоне улучшения ультраструктуры гемокпилляров выявляется меньшая степень деструкции и обновление клеток эпителиальной пластинки. До конца эксперимента осуществляется обновление структур компонентов собственной пластинки слизистой оболочки.

Ключевые слова: тонкая кишка, электронно-микроскопические изменения, ожоговое повреждение кожи, раствор Лактопротеина с сорбитолом.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SMALL INTESTINE IN THE LATE STAGES AFTER BURNS OF SKIN WITH THE USE OF LACTOPROTEINUM WITH SORBITOL

G.M. Galunko¹, A.O. Gavryluk¹, V.D. Mishalov²

¹Vinnitsa National Medical University named
after M.I. Pyrogov, Vinnitsa, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Summary. In the experiment after 14, 21, 30 days after the skin burn of third-degree total area of 21-23% of body surface on white male rats and applying in first 7 days of the experiment intravenous solution Lactoproteinum with sorbitol at a dose of 10 ml/kg body weight, was conducted electronically microscope study of changes in the walls of the small intestine. Study of ultrastructure of the wall of the small intestine of animals after thermal injury in terms of the use of sorbitol Lactoproteinum showed that on the background of improving ultrastructure of hemocapillaries is less than the degree of destruction and renewal of epithelial cell plate. By the end of the experiment updated component of structures plates mucosa. The obtained results can be used in scientific research to determine changes in the organs of the gastrointestinal tract during different stages of burn disease and use of new medical facilities.

Key words: small intestine, electron-microscope changes, burn skin damage solution Lactoproteinum with sorbitol.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.438:615.212.7:616–092.9

**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСТРУКТУРНИХ ЗМІН ЧАСТОЧОК
ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПІСЛЯ
ЧОТИРИТИЖНЕВОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ОПІОІДУ**

Гарапко Т. В.

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород, Україна

У статті наведено дані щодо структурних змін компонентів часточок загруднинної залози (тимуса) білих щурів за умов 2-х і 4-тижневого впливу на організм налбуфіну. Показано динаміку змін відносних площ кіркової та мозкової речовин, кірково-мозкового індексу, товщини сполучнотканинної капсули, щільності лімфоцитів на одиницю площі у кірковій та мозковій речовинах тимуса білих щурів-самців репродуктивного віку.

В часточках тимуса збільшується відносна площа кіркової речовини, зменшується відносна площа мозкової речовини, що підтверджується зростанням кірково-мозкового індексу, збільшується товщина капсули, збільшується кількість лімфоцитів у кірковій речовині, зменшується кількість лімфоцитів у мозковій речовині.

Ключові слова: щур, загруднинна залоза (тимус), часточка, мікроструктура, налбуфін.

Вступ. Актуальним соціальним і медичним питанням сучасності є опіоїдна наркоманія [5]. Опіоїди вже давно використовуються в медицині з лікувальною метою. Представником опіоїду є налбуфін (нубаін) – наркотичний анальгетик, напівсинтетичний опіоїд, похідний фенантрена [2, 7].

Недостатньо вивчено вплив опіоїдів на органи імунної системи, зокрема на первинні лімфоїдні органи – загруднинну залозу (тимус). У фаховій літературі трапляються дані щодо впливу на структурну організацію тимуса препаратів та різних шкідливих чинників, зокрема індометацину, імунофану, левамізолу, циклофосфану, при гіпертермії, інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів [6, 9–14], але немає даних щодо впливу наркотичних препаратів на цей важливий первинний лімфоїдний орган.

Тимус або загруднинна залоза – первинний лімфоїдний орган імунної системи, у якому відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація субпопуляції Т-лімфоцитів. Зовні покрита сполучнотканинною капсулою, від якої відходять всередину паренхіми кіркові перегородки, ділячи її на часточки. Кожна часточка складається з кіркової та мозкової речовин [1, 3, 4, 6].

Мета дослідження. Встановити особливості мікроструктурної перебудови часточок тимуса щурів через 2 і 4 тижні впливу на організм опіоїду налбуфіну.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 19 білих щурах-самцях репродуктивного віку масою 80–140 г (1,5–2,0-місячних).

Експериментальні тварини розподілено на 3 групи: перша група (5 тварин) – інтактні тварини; друга група (5 тва-

рин), яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньоочеревинно опіоїд налбуфін у дозі 8 мг/кг, 2 тиждів – щоденно 15 мг/кг; третя група (5 тварин), яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньоочеревинно опіоїд налбуфін у дозі 8 мг/кг, 2 тиждів – щоденно 15 мг/кг, 3 тиждів – щоденно 20 мг/кг, 4 тиждів – щоденно 25 мг/кг. Контролем слугували 4 білих щури-самці, яким замість налбуфіну вводили 0,9 % розчин хлориду натрію. Дозу налбуфіну обрано за методикою патенту «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [8].

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447"IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм Видеотест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином. Статистично опрацьовано динамі-

ку змін відносних площ кіркової та мозкової речовин, кірково-мозкового індексу, товщини сполучнотканинної капсули, лімфоцитів у мозковій речовині тимуса білих щурів-самців, після 2-х і 4-тижневого впливу налбуфіну. Цифрові величини відносних площ кіркової та мозкової речовин представлені вибірковими середніми та стандартної похибки ($M \pm m$) для рівня вірогідності $p=95\%$ за Стьюдентом.

Результати та їх обговорення. Через 2 тижні впливу опіоїду налбуфіну виявлено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення на 13,8

% відносної площі кіркової речовини часточок тимуса – з 60,7 % до 74,4 %. Відносна площа мозкової речовини часточок зменшилася на 13,8 % – з 39,3 % до 25,6 % (табл. 1, рис. 1, 2).

Товщина сполучнотканинної капсули поступово вірогідно збільшується у 2,9 рази – від 30,71 мкм до 88,81 мкм (табл. 2, рис. 3).

В результаті впливу опіоїду налбуфіну протягом двох тижнів показник щільності лімфоцитів на одиницю площі різко зріс на 9,9 % у кірковій речовині – від 4,56 $N_{\text{лімфоцитів}}/100$

Таблиця 1

Динаміка змін відносних площ кіркової та мозкової речовин тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну ($M \pm m$)

Група тварин, термін введення налбуфіну	Відносні площі		Кірково-мозковий індекс (КМІ)
	кіркової речовини, $S_{\text{відн.кірк.}}, \%$	мозкової речовини, $S_{\text{відн.мозк.}}, \%$	
Перша група – інтактні тварини	60,69±1,59	39,31±1,04	1,54±0,11
Друга група – через 2 тижні	74,44±2,11	25,56±1,83	2,91±0,47
Третя група – через 4 тижні	72,11±1,87	27,90±1,43	2,58±0,47

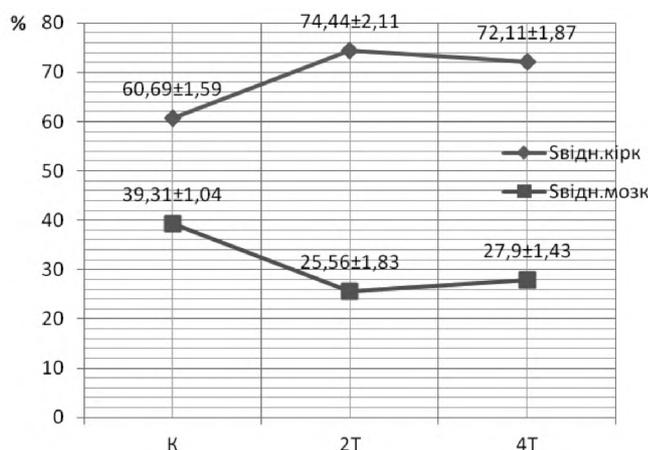


Рис. 1. Динаміка змін відносних площ кіркової та мозкової речовин тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну

К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду.

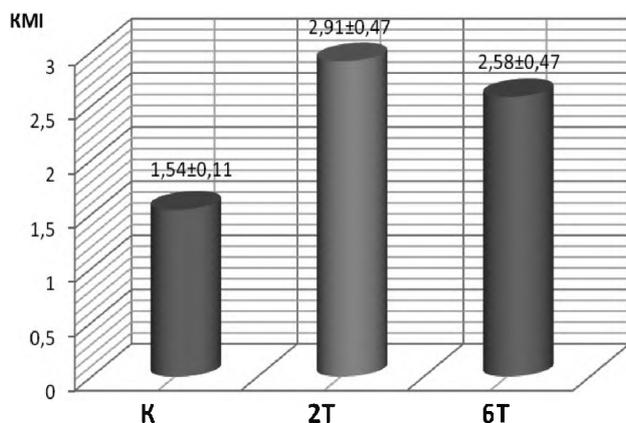


Рис. 2. Динаміка змін кірково-мозкового індексу тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну
К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду; КМІ – кірково-мозковий індекс.

Таблиця 2
Динаміка змін товщини сполучнотканинної капсули тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну ($M \pm m$)

Група тварин, термін введення налбуфіну	Товщина капсули, мкм
Перша група – інтактні тварини	30,71±2,03
Друга група – через 2 тижні	47,27±2,58
Третя група – через 4 тижні	88,81±2,46

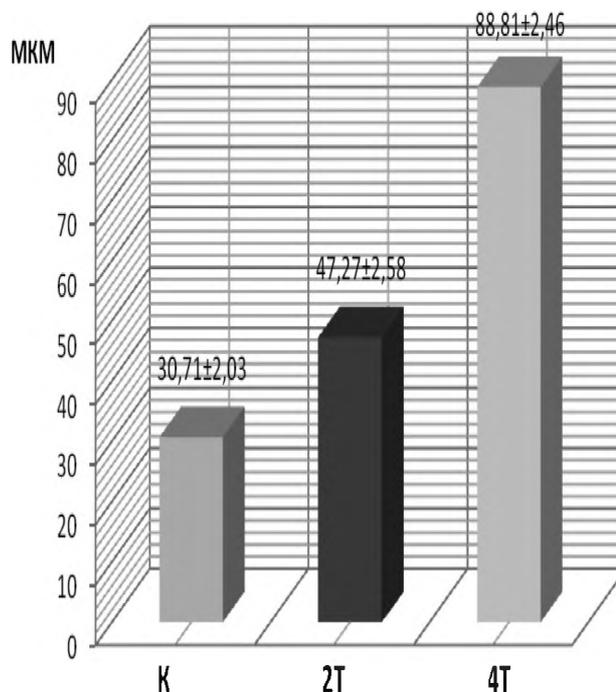


Рис. 3. Динаміка змін товщини сполучнотканинної капсули тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну
К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду.

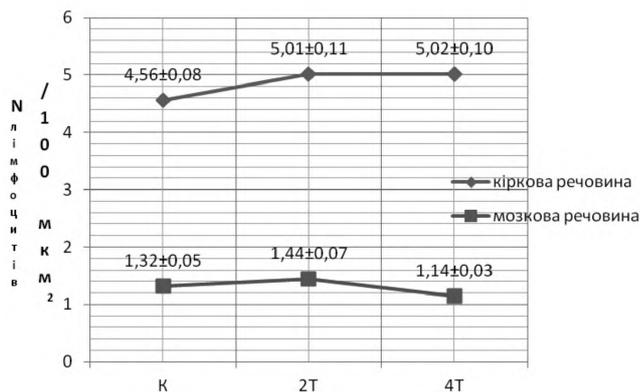


Рис. 4 – Динаміка змін кількості лімфоцитів у кірковій та мозковій речовинах тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну

К – перша група, інтактні тварини; 2Т – друга група, тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – третя група, тварини через 4 тижні впливу опіоїду.

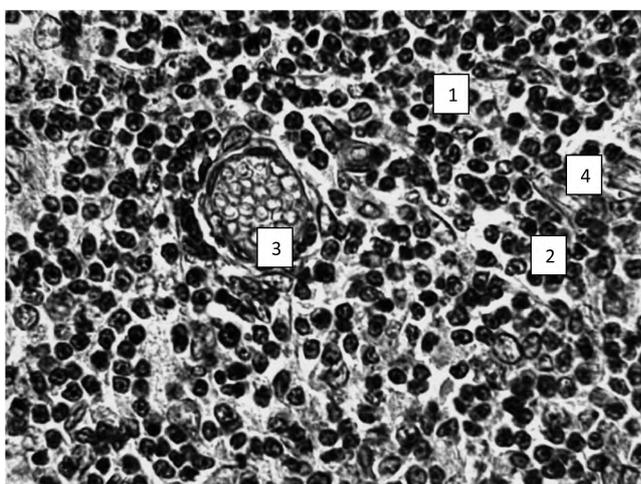


Рис. 5. Мікроскопічні зміни загрудничної залози білих щурів-самців після двотижневого впливу налбуфіну: збільшена щільність лімфоцитів (2) у мозковій речовині (1) часточки; 3 – повнокровні і розширені кровоносні судини; 4 – ретикулоендітеліоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20; ок. x15.

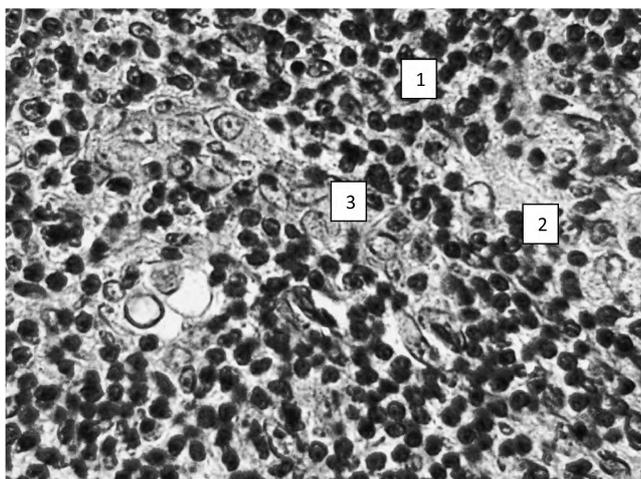


Рис. 6. Мікроскопічна організація тимуса білих щурів-самців після чотиритижневого впливу налбуфіну: зменшується щільність тимоцитів (2) у мозковій речовині часточки (1); 3 – скупчення ретикулоендітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x40, ок. x15.

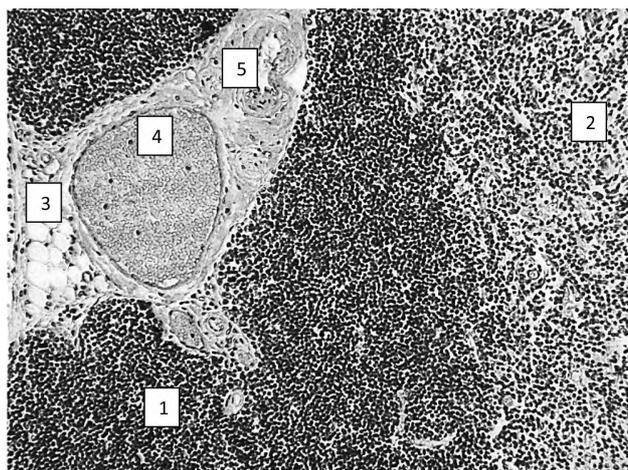


Рис. 7. Мікроскопічні зміни тимуса білих щурів-самців після двотижневого впливу налбуфіну: збільшення щільності тимоцитів у кірковій (1) та мозковій (2) речовинах часточки тимуса; потовщення міжчасточкової сполучної тканини (3); повнокровні і розширені кровоносні судини; 4 – артерія; 5 – вена. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20, ок. x8.

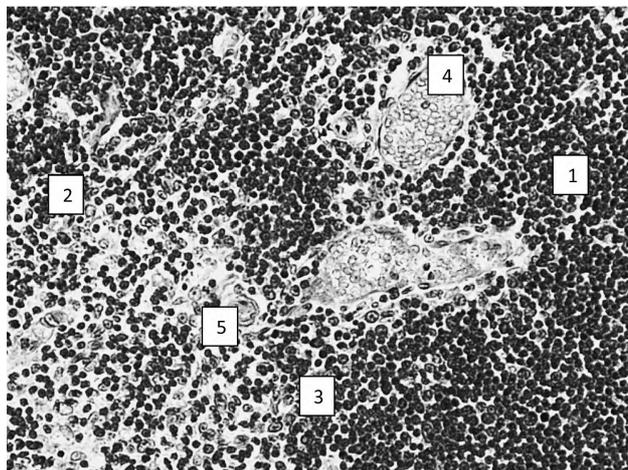


Рис. 8. Мікроскопічні зміни тимуса білих щурів-самців після чотиритижневого впливу налбуфіну: зменшення щільності тимоцитів (3) мозкової речовини часточки (2), повнокровні і розширені кровоносні судини (4); 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина часточки; 4 – гемокапіляр; 5 – ретикулоендітеліоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20, ок. x15.

мкм² до 5,01 N_{лімфоцитів}/100 мкм², та на 9,1 % у мозковій речовині – від 1,32 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 1,44 N_{лімфоцитів}/100 мкм² (табл. 3, рис. 3, 4). На рис. 5 і 7 – збільшення щільності лімфоцитів на одиницю площі, розширені і кровонаповнені судини.

Через чотири тижні впливу показник кількості лімфоцитів на одиницю площі незначно збільшується у кірковій речовині (на 0,2 %) – від 5,01 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 5,02 N_{лімфоцитів}/100 мкм², та знижується на 20,8 % у мозковій речовині – від 1,44 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 1,14 N_{лімфоцитів}/100 мкм² (табл. 3, рис. 4). На рис. 6 та 8 – зменшення щільності лімфоцитів на одиницю площі, розширені і кровонаповнені судини.

Висновки.

Після чотиритижневого впливу опіоїду налбуфіну на організм щура, в порівнянні з контрольною групою

інтактних тварин, в тимусі експериментальних тварин виявлено збільшення відносної площі кіркової речовини часточок тимуса від 60,69% (контрольна група) до 72,11% (експериментальна група), зменшення відносної площі мозкової речовини часточок тимуса 39,31% (контрольна група) до 27,9% (експериментальна група), зростання кірково-мозкового індексу часточок тимуса від 1,54 (контрольна група) до 2,58 (експериментальна група), збільшення товщини капсули тимуса від 30,71 мкм (контрольна група) до 88,81 мкм (експериментальна група), збільшення кількості лімфоцитів у кірковій речовині часточок тимуса від 4,56 N лімфоцитів/100 мкм² (контрольна група) до 5,02 N лімфоцитів/100 мкм² (експериментальна група), зменшення кількості лімфоцитів у мозковій речовині часточок тимуса від 1,32 N лімфоцитів/100 мкм² (контрольна група) до 1,14 N лімфоцитів/100 мкм² (експериментальна група). Це свідчить про те, що в часточках загрудниної залози відбувається компенсаторно-приспосувальна фаза процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобрик И.И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов: монография / И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, В.Г. Черкасов. – К.: Здоровья, 1991. – 206 с.
2. Давидович О.В. Фармакотерапія болювого синдрому / О.В. Давидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – №4 (21). – С. 66–68.
3. Деева Т.В. Морфофункціональні особливості тимусу щурів після впливу індометацину / Т.В. Деева // Ліки. – 1997. – №3. – С. 79–81.
4. Захаров А.А. Изменения в строении тимуса белых крыс после применения иммунофана / А.А. Захаров // Морфология. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 34–38.
5. Зріз наркологічної ситуації в Україні (дані 2010 року) / А.М. Вієвський, М.П. Жданов, С.В. Сидяк [та ін.]. – Київ : Український медичний та моніторинговий центр з алкоголю та наркотиків МОЗ України, 2011. – 22 с.
6. Кащенко С.А. Особенности ультрамикроскопического строения вылочковой железы крыс после введения циклофосфана / С.А. Кащенко // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 66–69.
7. Матешчук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіюду / Л.Р. Матешчук-Вацеба, І.С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2014. – Т.14, Вип. 4 (48). – С. 205–208.
8. Пат. 76564 U Україна, МПК Ф 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіюдної залежності у щурів / заявники: Онисько Р.М., Пальтов С.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С. ; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013. Бюл. №1.
9. Черкасов Е.В. Поліморфізм тілець тимуса при експериментальній опіювій хворобі та інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / Е.В. Черкасов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
10. Deeva T.V., Maslovsky S.U. Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats // Вісник морфології. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 37–38.

11. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs / T. Nakahara, H. Uchi, A. M. Lesokhin [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 22. – P. 4384–4392.
12. Deeva T.V., Maslovsky S.U. Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats // Вісник морфології. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 37–38.
13. Kashchenko S.A. Changes of thymus structure of mature white rats after cyclophosphamum application / S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov // Macedonian journal of medical sciences. – 2008. – № 1 (suppl. 1). – P. 36–37.
14. Zakharov A.A. Morphological changes of thymus structure of immature rats after immunofan administration / A.A. Zakharov // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1 (додаток). – С. 66–67.

REFERENCE

1. Bobryk, Y., Shevchenko, E., Cherkasov, V. (1991). Razvitye krovenosnykh y limfatycheskykh sosudov: monografya. K.: Zdorovia. 206. [in Russian].
2. Davydovych, O., Kopcha, V., Maslii, K. (2011). Farmakoterapiia bolovoho syndromu. Ratsionalnaia farmakoterapiia. №4 (21). 66–68. [in Ukrainian].
3. Deieva, T. (1997). Morfofunktsionalni osoblyvosti tymusu shchuriv pistia vplyvu indometatsynu. Liiky. №3. 79–81. [in Ukrainian].
4. Zakharov, A. (2008). Yzmeneniya v stroenyy tymusa belukh krys posle pryumeneniya ymunofana. Morfolohiia. 2. № 3. 34–38. [in Russian].
5. Vitievskiy, A., Zhdanov M., Sydiak S. (2011). Zriz narkolohichnoi situatsii v Ukraini (dani 2010 roku). Kyiv. Ukrainskiy medychnyi ta monitorynhoviy tsentr z alkoholii ta narkotyktiv MOZ Ukrainy, 22. [in Ukrainian].
6. Kashchenko, S. (2003) Osobennosti ultramykroskopycheskoho stroeniya vylochkovoi zhelezy krys posle vvedeniya tsyklofosfana. Ukrainskiy medychnyi almanakh. T. 6, № 3. 66–69. [in Russian].
7. Mateshchuk-Vatseba, L., Diskovskiy, I. (2014). Ultrastrukturni zminy shkiry shchuriv pry dovhotryvalomu vplyvu opioidu. Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytyny». 14, Vyp. 4 (48). 205–208. [in Ukrainian].
8. Pat. 76564 U Ukraina, MPK F 61 K 31/00 Sposib modelivannia fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv / zaiavnyky: Onysko R.M., Paltov Ye.V., Fik V.B., Vilkhova I.V., Kryvko Yu.Ia., Yakymiv N.Ia., Fitkalo O.S. ; patentovlasnyk: Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halatskoho. – №u201207124; zaiavl. 12.06.2012; opubl. 10.01.2013. Biul. №1. [in Ukrainian].
9. Cherkasov, E. (2011). Polimorfizm tiletiv tymusa pry eksperymentalniy opikoviy khvorobi ta infuzii kombinovanykh hiperosmoliarnykh rozchyniv. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia. 10. № 4. 36–39. [in Ukrainian].
10. Deeva, T., Maslovsky, S. (1999). Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats. Visnyk morfolohii. 5. № 1. 37–38. [in Ukrainian].
11. Nakahara, T., Uchi, H., Lesokhin A. (2010). Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. Blood. Vol. 115, № 22. 4384–4392.
12. Deeva, T., Maslovsky, S. (1999). Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats. Visnyk morfolohii. 5. № 1. 37–38. [in Ukrainian].
13. Kashchenko, S., Zakharov, A. (2008). Changes of thymus structure of mature white rats after cyclophosphamum application. Macedonian journal of medical sciences. № 1 (suppl. 1). 36–37. [in Ukrainian].
14. Zakharov, A. (2009). Morphological changes of thymus structure of immature rats after immunofan administration. Ukrainskiy medychnyi almanakh. 12, № 1 (dodatok). 66–67.

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОСТРУКТУРНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ДОЛЕК ТИМУСА КРЫС ПОСЛЕ
ЧЕТЫРЕХНЕДЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ НА
ОРГАНИЗМ ОПИОИДА**

Гарапко Т. В.

*Ужгородский национальный университет,
медицинский факультет, кафедра анатомии
человека и гистологии, г. Ужгород, Украина*

В статье приведены данные относительно структурных изменений компонентов долек тимуса белых крыс в условиях 2-х и 4-недельного воздействия на организм налбуфина. Показана динамика изменений относительных площадей коркового и мозгового веществ, корково-мозгового индекса, толщины соединительнотканной капсулы, плотности лимфоцитов на единицу площади в корковом и мозговом веществах тимуса белых крыс-самцов репродуктивного возраста.

В дольках тимуса увеличивается относительная площадь коркового вещества, уменьшается относительная площадь мозгового вещества, что подтверждается ростом корково-мозгового индекса, увеличивается толщина капсулы, увеличивается количество лимфоцитов в корковом веществе уменьшается количество лимфоцитов в мозговом веществе.

Ключевые слова: крыса, тимус, долька, микро-структура, налбуфин.

**FEATURES MICROSTRUCTURAL CHANGES
LOBES OF THE THYMUS OF RATS AFTER OPIOID
EFFECTS ON THE BODY DURING 4 WEEKS**

T. V. Harapko

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine,
Department of Human Anatomy and Histology,
Uzhhorod, Ukraine*

The article presents research data structural change component particles thymus white rats under the influence of 2 and 4-week exposure nalbuphine on the body. Dynamics of changes in the relative areas of cortex and medulla, cortical-cerebral index, the thickness of the connective tissue capsule, the number of lymphocytes per unit area in the cortex and medulla of the thymus white male rat reproductive age.

In the lobules of the thymus increases the relative area of cortical substance, is reduced relative size of the medulla, as evidenced by the growth of cortical-brain index, increases the thickness of the capsule increases the number of lymphocytes in the cortex reduces the number of lymphocytes in the medulla.

Key words: rat, thymus, slice, microstructure, nalbuphine.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 611.814.3:611-018]:616-001.17-092.4-08

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ В АДЕНОГІПОФІЗИ В ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ШКІРИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОЇ ІНФУЗІЇ У ПЕРШІ 7 ДІБ 0,9% РОЗЧИНУ NaCl, РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ АБО HAES-LX 5%

Ковальчук О. І.

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

Кафедра анатомії людини (завідувач кафедри – заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Черкасов Віктор Гаврилович)

В статті представлені результати дослідження показників клітинного циклу та фрагментації ДНК в аденогіпофізі у щурів через 14, 21 та 30 діб після термічного опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23 % поверхні тіла на фоні корекції 0,9 % розчином NaCl, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX 5%. Результати проведеного експериментального дослідження свідчать про обґрунтованість використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX 5% для покращення показників клітинного циклу в аденогіпофізі та протиапоптозного впливу в умовах негативних наслідків опікової травми шкіри II-III ступеня загальною площею ураження більше 20 % поверхні тіла.

Ключові слова: аденогіпофіз, клітинний цикл, фрагментація ДНК, опік, щури, 0,9 % розчин NaCl, лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX 5%.

Вступ. На сьогодні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь розглядається як складна система, що нелінійно реагує на опікову травму [8], яка може забезпечити як адаптивні реакції так і містить пошкоджуючі елементи, що комплексно взаємодіють між собою. Тому вивчення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі та гіпофізу, зокрема, залишається актуальним питанням комбустіології і постійно перебуває у фокусі уваги вітчизняних і зарубіжних науковців [5, 10]. При цьому визнано, що внутрішньоклітинні механізми функціонування аденогіпофізу на тлі опікового ушкодження залишаються маловивченими і потребують подальшої детальної розробки. Одним із перспективних методів оцінки пошкодження і репарації клітин є ДНК-цитометрія, на що вказують публікації присвячені дослідженню показників клітинного циклу в різних органах на фоні опікової травми шкіри та застосування препаратів інфузійної терапії [1, 2, 3, 6, 7].

Мета роботи – вивчити показники клітинного циклу та фрагментації ДНК в клітинах аденогіпофіза у щурів через 14, 21 та 30 діб після опікової травми шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5%.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження на 100 білих щурах-самцях масою 160-180 г, отриманих із віварію Інституту фармакології та токсикології НАМН України, проводили на базі науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національ-

ного медичного університету імені М.І. Пирогова, яка сертифікована МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 року). Тварини були розділені на 7 груп: I (10 щурів) – інтактні тварини; II, III, IV (кожна по 15 щурів) – щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, HAES-LX 5% та лактопротеїну з сорбітолом відповідно у дозі 10 мл/кг; V, VI, VII (кожна по 15 щурів) – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин. Опік викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку площею по см кожна), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °C. Загальна площа опіку у щурів складала 21-23 % при експозиції 10 с, що є достатнім для формування опіку III-а ступеня та викликання шокowego стану середнього ступеня важкості. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) і положеннями “Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів”. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались: правил гуманного відношення до експериментальних тварин та умов, зат-

верджених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 р.); Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про “Доклінічні дослідження лікарських засобів” (2001).

Інфузію розчину 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5% проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Інфузії виконували раз на добу на протязі перших 7 діб. Катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин здійснювали в умовах пропофолового наркозу 60 мг/кг в/в.

Вміст ДНК в ядрах клітин аденогіпофіза щурів визначався методом проточної цитометрії. У тварин після декапітації видаляли гіпофіз, відокремлювали передню частку (аденогіпофіз) і з її вмісту готували нуклеарні суспензії для проточної цитометрії. Суспензії ядер з клітин аденогіпофіза отримували за допомогою розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA фірми Partec (Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє швидко виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI), який входить до його складу. У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовували одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Проточний аналіз виконувався на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі “Partec PAS” (Німеччина) в НДЦ ВНМУ імені М.І. Пирогова.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось УФ-випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Аналіз клітинного циклу виконувався засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначались: G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин

клітинного циклу (вміст ДНК = 2с); S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с.); G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с); Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с.

У зв'язку з тим, що окреме виділення різних типів ендокринних клітин аденогіпофізу щурів для здійснення проточної ДНК-метрії пов'язане з певними труднощами, ми забирали тканинні блоки аденогіпофіза in totus. У цьому випадку з'явилась можливість зробити інтегральну оцінку реакції усіх клітин аденогіпофізу на опікову травму та на дію інфузійних розчинів за показниками зміни в ньому клітинного циклу.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена в ліцензійному пакеті “STATISTICA 6.1” із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Для коректної оцінки впливу на показники клітинного циклу в аденогіпофізі інфузійної терапії 0,9 % розчином NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5% на першому етапі було проведено дослідження впливу цих препаратів на показники клітинного циклу в аденогіпофізі щурів без опікового ушкодження шкіри в контрольні терміни – через 14, 21 та 30 діб експерименту при введенні вищевказаних розчинів упродовж перших 7 діб.

Нами встановлено, що через 14 діб після опікової травми шкіри при використанні 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX 5% відбувається пікове підвищення показників інтервалу SUB-G0G1 у всіх трьох групах (табл. 1).

Через 14 діб встановлені найбільші значення не тільки показника інтервалу SUB-G0G1 (SUB-G0G1 – інтервал на ДНК-гістограмах RN1 перед піком G0G1, яка вказує на

Таблиця 1.

Показники S-фази та інтервалу SUB-G0G1 в клітинах аденогіпофізу при застосуванні 0,9 % розчину NaCl (V група), лактопротеїну з сорбітолом (VI група) і HAES-LX 5% (VII група) через 14 діб після опікової травми шкіри (M±u).

Група / достовірність відмінностей	Показники клітинного циклу (%)	
	S	SUB-G0G1
II група	0,550±0,090	0,540±0,083
V група	1,186±0,215	1,114±0,199
$P(II\text{ група} - V\text{ група})$	<0,01	<0,01
III група	0,588±0,075	0,568±0,086
VI група	1,088±0,436	0,974±0,236
$P(III\text{ група} - VI\text{ група})$	<0,05	<0,05
IV група	0,578±0,128	0,508±0,114
VII група	0,750±0,150	0,768±0,152
$P(IV\text{ група} - VII\text{ група})$	=0,076	<0,05
$P(V\text{ група} - VI\text{ група})$	>0,05	>0,05
$P(V\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,05	<0,01
$P(VI\text{ група} - VII\text{ група})$	>0,05	=0,095

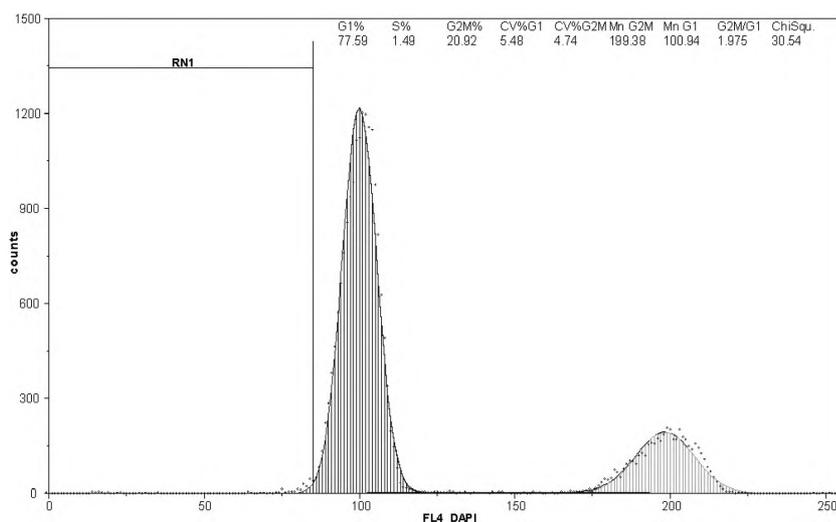


Рис. 1. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофіза щури V групи через 14 діб після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 1,01 %.

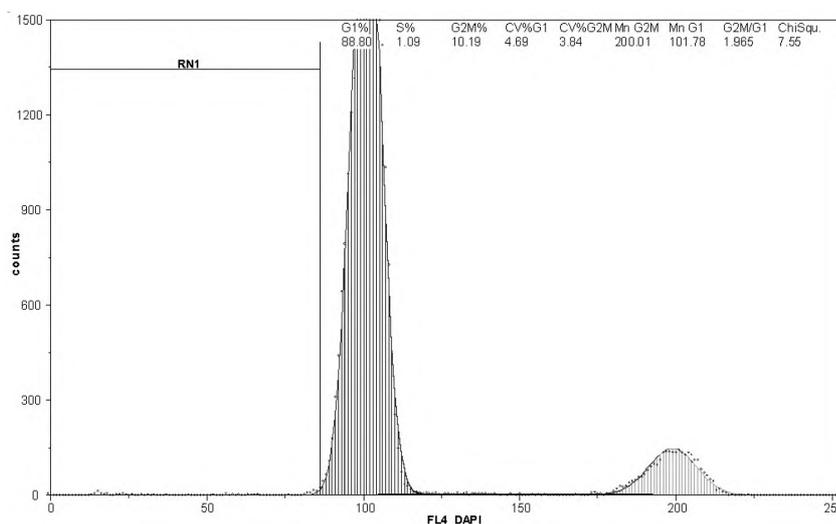


Рис. 2. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофіза щури VI групи через 14 діб після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,93 %.

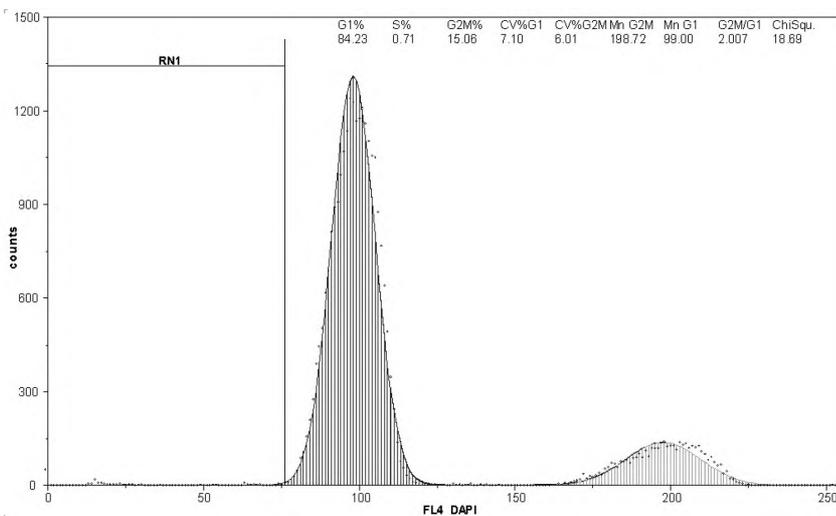


Рис. 3. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофіза щури VII групи через 14 діб після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,91 %.

Отримані результати дозволяють припустити, що комплексний негативний вплив наслідків опікової травми шкіри на показники клітинного циклу в аденогіпофізі досягають свого максимуму через 14 діб після опіку, на що вказує пік показників інтервалу SUB-G0G1 в усіх трьох групах, а подальше підвищення показників S-фази вірогідно носить компенсаторний характер, про що свідчить динаміка даного показнику в VII групі, де зменшення рівня апоптозу співпадає із зниженням показників синтезу ДНК (див. табл. 1).

Через 21 добу після термічного опіку шкіри отримані дані вказують на пікове підвищення показників S-фази в групах із використанням 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX 5%, а показники інтервалу SUB-G0G1 різко зменшуються в порівнянні із 14 добою спостереження (табл. 2). Через 21 добу після опіку шкіри найбільші значення показника інтервалу SUB-G0G1 і S-фази встановлені у V групі (рис. 4), порівняно з аналогічними показниками VI групи (рис. 5) і VII групи (рис. 6). В даний термін дослідження показники S-фази у V групі достовірно ($p < 0,01$) більші, ніж у VI та VII групах, а показники інтервалу SUB-G0G1 у V групі достовірно ($p < 0,01$) більший, ніж у VII групі (див. табл. 2). Також привертають увагу достовірно ($p < 0,01$) більші значення S-фази та тенденція ($p = 0,060$) до більших значень показника інтервалу SUB-G0G1 у VI групі, ніж у VII групі (табл. 2).

При порівнянні показників S-фази між аналогічними групами через 21 добу без опіку та з опіком шкіри в усіх трьох групах достовірно ($p < 0,01$) більші значення встановлені у щурів з опіковою травмою; а при порівнянні показників інтервалу SUB-G0G1 – достовірно більші значення встановлені лише в V групі, а в VI групі спостерігається лише незначна тенденція ($p = 0,076$) до більших значень.

Отримані результати вказують на те, що саме в цей термін відбувається поступове відновлення клітинного функціонування в аденогіпофізі, однак застосування 0,9% розчину NaCl не забезпечує достатнього антиапоптозного ефекту, про що свідчить динаміка інтервалу SUB-G0G1 в даній групі.

Через 30 діб після опікової травми шкіри на тлі використання 0,9 % розчи-

Таблиця 2.

Показники S-фази та інтервалу SUB-G0G1 в клітинах аденогіпофізу при застосуванні 0,9 % розчину NaCl (V група), лактопротеїну з сорбітолом (VI група) і HAES-LX 5% (VII група) через 21 добу після опікової травми шкіри (M±y).

Група / достовірність відмінностей	Показники клітинного циклу (%)	
	S	SUB-G0G1
II група	0,568±0,101	0,590±0,108
V група	1,734±0,399	0,976±0,193
$P(II\text{ група} - V\text{ група})$	<0,01	<0,01
III група	0,584±0,067	0,552±0,169
VI група	1,218±0,078	0,784±0,194
$P(III\text{ група} - VI\text{ група})$	<0,01	=0,076
IV група	0,554±0,115	0,544±0,166
VII група	0,892±0,086	0,554±0,053
$P(IV\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,01	>0,05
$P(V\text{ група} - VI\text{ група})$	<0,01	>0,05
$P(V\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,01	<0,01
$P(VI\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,01	=0,060

ну NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX 5% встановлені зміни показників інтервалу SUB-G0G1 і S-фази клітин аденогіпофізу шурів полягають у їх подальшому зменшенні в усіх трьох досліджуваних групах тварин (табл. 3).

Через 30 діб після опікової травми шкіри найбільші значення показника інтервалу SUB-G0G1 і S-фази, як і у попередній термін дослідження, встановлені у V групі (рис. 7), порівняно з аналогічними показниками VI групи (рис. 8) і VII групи (рис. 9). Встановлено, що показники S-фази у V групі достовірно ($p<0,05-0,01$) більші, ніж у VI та VII групах, а показники інтервалу SUB-G0G1 у V групі достовірно ($p<0,01$) більший, ніж у VII групі та має незначну тенденцію ($p=0,076$) до більших значень, ніж у VI групі (див. табл. 3). Також привертає увагу достовірно ($p<0,05$) більше значення S-фази у VI групі, ніж у VII групі (див. табл. 3).

При порівнянні показників S-фази між аналогічними групами через 30 діб без опіку та з опіком шкіри в усіх трьох групах достовірно ($p<0,05-0,01$) більші значення встановлені у шурів після опікової травми шкіри; а при порівнянні показників інтервалу SUB-G0G1 – встановлена лише незначна тенденція ($p=0,076$) до більших значень в V групі (див. табл. 3).

Отримані через 30 діб експерименту результати засвідчили, що навіть у віддалений період після опікової травми шкіри зберігаються суттєві порушення клітинного циклу в аденогіпофізі на тлі застосування 0,9% розчину NaCl.

Аналіз літератури свідчить, що застосування сучасних методів терапії дозволяє вплинути на порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі зі зменшенням ушкодження внутрішніх органів [9], однак використання інфузійних розчинів для зменшення токсичних ефектів є досить небезпечним відносно гіперволемії та ятрогенних ускладнень, що посилюють негативний вплив термічного ураження [14]. Тому розробка нових безпечних та ефективних методів лікування опікової хвороби з метою зменшення ушкодження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі залишається актуальним питанням інтенсивної терапії.

Метод проточної ДНК-метрії показав себе ефективним у оцінці цитопротекторної дії гіперосмолярних розчинів не тільки на структуру аденогіпофіза, але і, за даними літератури, тимуса [6] та надниркової залози [7] при опіковій травмі шкіри.

Отримані нами дані підтверджують суттєві порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової

Таблиця 3.

Показники S-фази та інтервалу SUB-G0G1 в клітинах аденогіпофізу при застосуванні 0,9 % розчину NaCl (V група), лактопротеїну з сорбітолом (VI група) і HAES-LX 5% (VII група) через 30 діб після опікової травми шкіри (M±y).

Група / достовірність відмінностей	Показники клітинного циклу (%)	
	S	SUB-G0G1
II група	0,528±0,084	0,568±0,052
V група	1,036±0,093	0,792±0,169
$P(II\text{ група} - V\text{ група})$	<0,01	=0,076
III група	0,544±0,090	0,524±0,117
VI група	0,880±0,085	0,562±0,074
$P(III\text{ група} - VI\text{ група})$	<0,01	>0,05
IV група	0,534±0,097	0,584±0,072
VII група	0,706±0,089	0,512±0,064
$P(IV\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,05	>0,05
$P(V\text{ група} - VI\text{ група})$	<0,05	=0,076
$P(V\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,01	<0,05
$P(VI\text{ група} - VII\text{ група})$	<0,05	>0,05

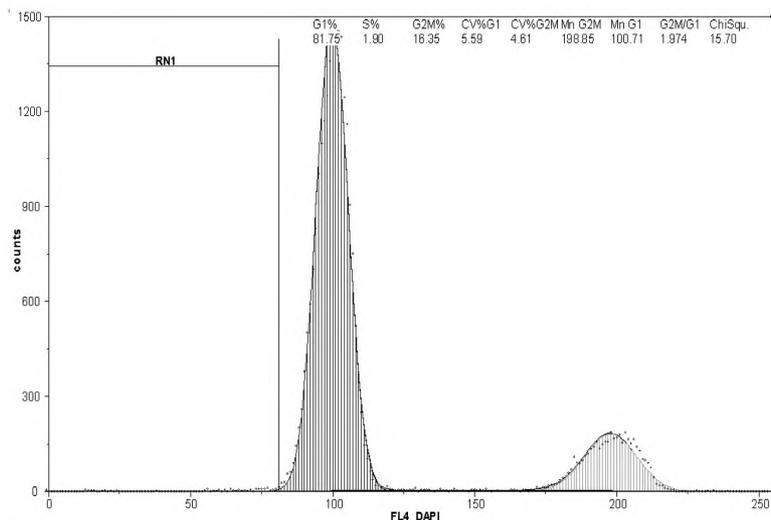


Рис. 4. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофізу щура V групи через 21 добу після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,95 %.

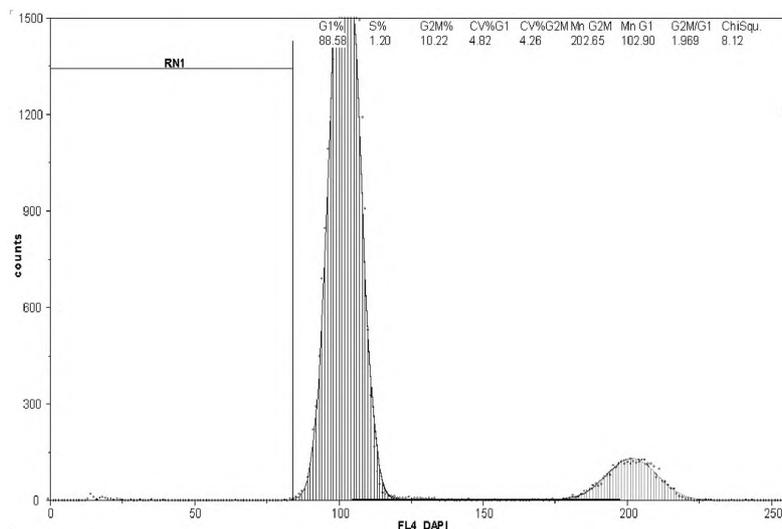


Рис. 5. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофізу щура VI групи через 21 добу після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,79 %.

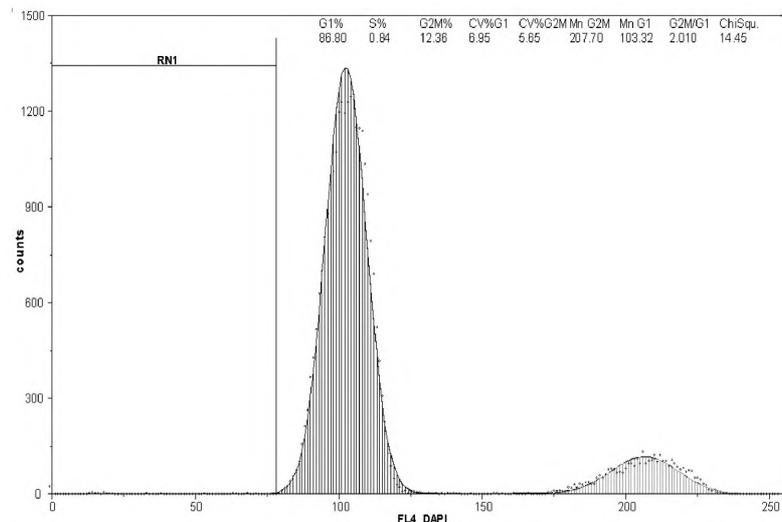


Рис. 6. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофізу щура VII групи через 21 добу після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,58 %.

вісі, які спостерігаються як в ранній так і віддалений період опікової хвороби, що проявляється диссоціацією між високим рівнем кортизолу в плазмі та низьким рівнем АКТГ [12]. Існування даних порушень викликане токсичним впливом чинників опікової хвороби на синтез АКТГ, зокрема прозапальних цитокінів і токсинів протягом тривалого часу [11]. Опосередковано про це також свідчить відсутність в сироватці крові нормалізації циркадних змін продукції кортизолу та відновлення рівня гормонів надниркових залоз протягом 3 місяців після опікової травми шкіри [15]. Це відповідно корелює з даними проведеного нами електронномікроскопічного дослідження аденогіпофіза щурів при експериментальній опіковій травмі [4].

Відомо, що зафіксована рання гіперактивація надниркових залоз може бути ушкоджуючим фактором в наступні періоди розвитку опікової хвороби [13], що супроводжується дисрегуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі протягом тривалого періоду патологічного стану. Припускається, що наступна дисфункція внутрішніх органів розвивається в результаті ендокринних порушень при термічному ушкодженні шкіри у відповідь на підвищення рівня ГКС [12].

Результати проведеного експериментального дослідження свідчать про обґрунтованість використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX 5% для покращення показників клітинного циклу в аденогіпофізі та протиапоптозного впливу в умовах негативних наслідків опікової травми шкіри II-III ступеня загальною площею ураження більше 20 % поверхні тіла.

Висновки.

1. Застосування протягом 7 діб 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або НАЕС-LX 5% не впливає на показники клітинного циклу та фрагментацію ДНК клітин аденогіпофіза інтактних щурів. На фоні термічного ушкодження шкіри і використання 0,9% розчину NaCl в клітинах аденогіпофіза через 14 діб після опіку шкіри значення показника S-фази на 115,6 % ($p < 0,01$) більше, ніж у тварин контрольної групи. Величина показника S-фази досягає максимуму через 21 добу (на 205,3 %, $p < 0,01$ більше, ніж у контрольній групі), а через 30 діб даний показник знижується, але залишається на 96,2 % ($p < 0,01$) вищим від рівня зафіксованого в контрольній групі щурів.

2. Показники інтервалу SUB-G0G1 досягають пікових значень через 14 діб (на 106,3 %, $p < 0,01$ більше, ніж у контрольній групі).

Через 21 та 30 днів показники поступово зменшуються, не досягаючи рівня, який був встановлений на фоні інфузії 0,9% розчину NaCl у контрольних тварин (відповідно на 65,4%, $p < 0,01$ і 39,4%, $p = 0,076$ більші).

3. Використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5% на фоні опікової травми шкіри мають подібну до V групи (опік + 0,9% розчин NaCl) динаміку змін показників S-фази та інтервалу SUB-G0G. Однак амплітуда цих змін протягом усього експерименту значно нижча. Величина показника S-фази через 14 днів на 85,0% ($p < 0,05$) і 29,8% ($p = 0,076$) більша, ніж у контрольних групах; через 21 добу досягає максимуму (на 108,6 і 61,0%, $p < 0,01$ більша, ніж у контрольних групах), а через 30 днів зменшується, але залишається на 61,8% ($p < 0,01$) і 32,2% ($p < 0,05$) вище, ніж у тварин контрольної групи.

4. Показник інтервалу SUB-G0G1 через 14 днів досягає максимуму (71,5 і 51,2%, $p < 0,05$ більші, ніж у контрольних групах); через 21 добу лише в групі із застосуванням лактопротеїну з сорбітолом величина інтервалу SUB-G0G1 на 42,0% ($p = 0,076$) більша, ніж у відповідній контрольній групі, а через 30 днів даний показник в обох групах не відрізняється від рівня контрольних тварин.

5. Результати проведеного експериментального дослідження свідчать про обґрунтованість використання розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX 5% для покращення показників клітинного циклу в аденогіпофізі та протиапоптозного впливу в умовах негативних наслідків опікової травми шкіри II-III ступеня загальною площею ураження більше 20% поверхні тіла.

Перспектива подальших досліджень є вивчення динаміки змін рівня гормонів аденогіпофіза в крові і порівняння їх з даними проточної цитометрії.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

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

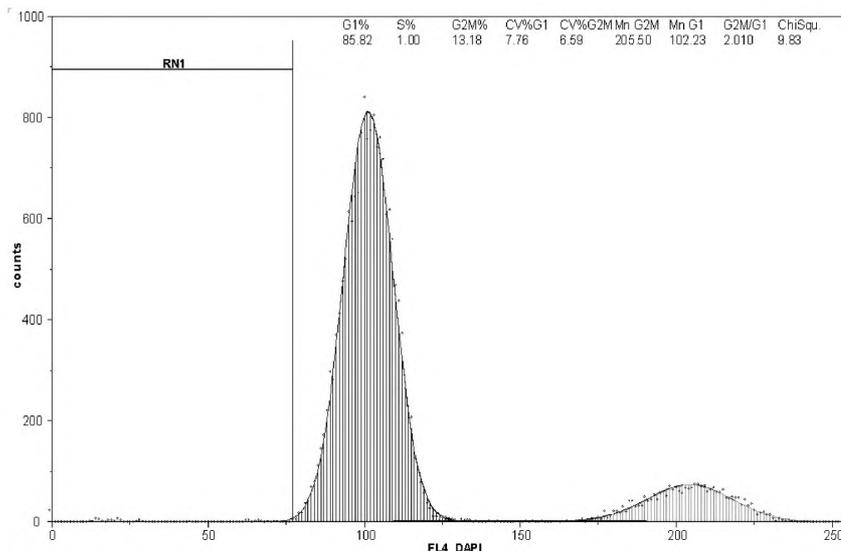


Рис. 7. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофіза щура V групи через 30 днів після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,83 %.

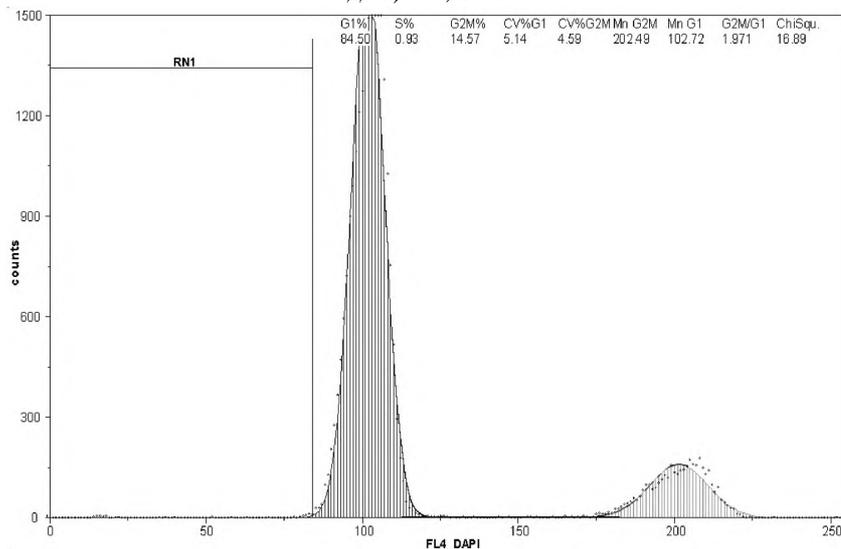


Рис. 8. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофізу щура VI групи через 30 днів після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,62 %.

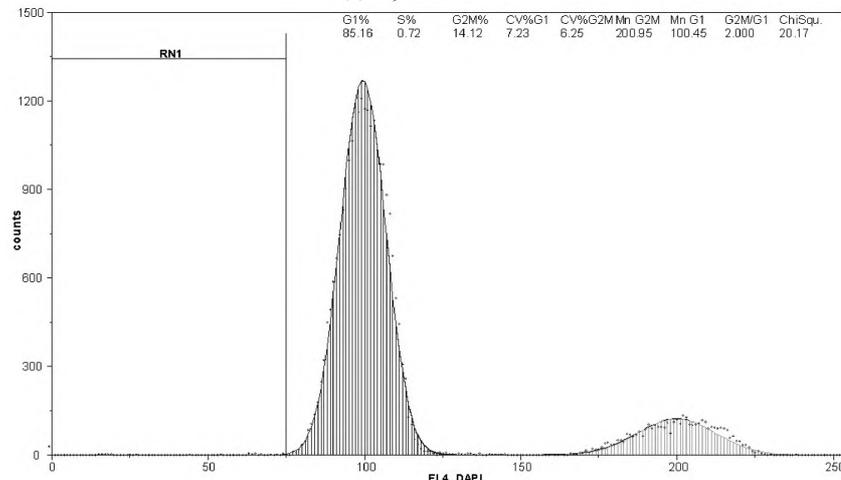


Рис. 9. ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин аденогіпофізу щура VII групи через 30 днів після опікової травми шкіри. RN1 – інтервал SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) = 0,60 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% на динаміку деяких показників функціонування печінки при опіковій хворобі у щурів / А.І. Семененко, Б.О. Кондрацький, О.О. Яковлева [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 363-365.
2. Макарова О.І. Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень щурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином HAES-LX 5% / О.І. Макарова, Ю.Б. Чайковський // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4(46). – С. 115-120.
3. Особливості клітинного циклу клітин тимуса щурів після опікового ураження шкіри / Е.В. Черкасов, І.В. Гунас, І.Л. Черешнюк, Д.А. Лисенко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 109-113.
4. Патент 104459, Україна, ПМК 2006.01. Застосування лактопротеїну з сорбітолом як цитопротектора аденогіпофіза при опіковій хворобі / Ковальчук О. І. // Заявка № u201511024; заявл. 11.11.2015; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2. – 6 с.
5. Патологіологічні взаємозв'язки гіпофізарно-тиреїдної та гіпофізарно-надниркової систем під впливом поляризованого світла в щурів із дозованим опіком відкритим полум'ям [Текст] / Ю.І. Стрельченко, С.В. Зяблицев, В.М. Єльський // Клінічна та експериментальна патологія = Clinical and experimental pathology : наук.-мед. журн. – 2012. – Т. 11, № 3 (ч. 1). – С. 156-158.
6. Черкасов Е. В. Клітинна смерть та клітинний цикл в тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / Е. В. Черкасов // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – № 2. – С. 68-75.
7. Dzevulska I.V. Monthly rates of cell cycle of rat adrenal cells in administration of 0,9 % NaCl solution < Lactoprotein with sorbitol or HAES-Lx-5% during the first 7 day / I.V. Dzevulska // Biomedical and biosocial anthropolooogy. – 2015. – № 25. – P. 33- 37
8. Evers L.H. The biology of burn injury / L.H. Evers, D. Bhavsar, P. Mailänder // Exp Dermatol. – 2010. – Vol. 19, № 9. – P. 777-783.
9. Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care / M.G. Jeschke, R. Pinto, R. Kraft [et al.] // Crit. Care Med. – 2015. – Vol.43, № 4. – P. 808-815. doi: 10.1097/CCM.0000000000000790. PubMed PMID: 25559438; PubMed Central PMCID: PMC4359665.
10. Jayme A. Farina Jr. Curbing inflammation in burn patients / Jayme A. Farina Jr., Marina Junqueira Rosique, Rodrigo G. Rosique // Int. J. of Inflamm. – 2013. – Article ID 715645. – 9 p.
11. Kortikosteroidinsuffizienz bei kritisch Kranken / J. Briegel, M. Vogeser, D. Keh [et al.] // Der Anaesthetist/ – 2009. – Vol. 58, № 2. – P. 122-133.
12. Palmieri T.L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to substained stress after major burn injury in children / T.L. Palmieri, S. Levine, N. Schoenfeld-Warden // J. Burn Care Res. – 2006. – № 27. – P. 742-748.
13. Relative adrenal insufficiency in the adult burn intensive care unit: a report of four cases / J. Goverman, M. Garcia-Toca, R.L. Sheridan [et al.] // Burns. – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 421-4.
14. Timmers T.K. Intensive care organisation: Should there be a separate intensive care unit for critically injured patients? / T.K. Timmers, M.H. Verhofstad, L.P. Leenen // World Journal of Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 240-243.
15. Urinary cortisol and catecholamine excretion after burn injury in children / W.B. Norbury, D.N. Herndon, L.K. Branski [et al.] // Clin Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 1270-1275.

REFERENCE

1. Семененко, А.І., Кондрацький, Б.О., Яковлева, О.О. [та ін.] (2010) Вплив лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% на динаміку деяких показників функціонування печінки при опіковій хворобі у щурів. Вісник морфології, Т. 16, № 2, 363-365.
2. Макарова, О.І., Чайковський, Ю.Б. (2014). Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень щурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином HAES-LX 5%. Світ медицини та біології, 115-120.
3. Черкасов, Е.В., Гунас, І.В., Черешнюк, І.Л., Лисенко, Д.А. (2012) Особливості клітинного циклу клітин тимуса щурів після опікового ураження шкіри. Український морфологічний альманах, Т. 10, № 3, 109-113.
4. Ковальчук, О. І. (2016) Застосування лактопротеїну з сорбітолом як цитопротектора аденогіпофіза при опіковій хворобі. Патент 104459, Україна, Бюл. № 2, 6.
5. Стрельченко, Ю.І., Зяблицев, С.В., Єльський, В.М. (2012) Патологіологічні взаємозв'язки гіпофізарно-тиреїдної та гіпофізарно-надниркової систем під впливом поляризованого світла в щурів із дозованим опіком відкритим полум'ям. Clinical and experimental pathology, Т. 11, № 3, 156-158.
6. Черкасов, Е.В. (2015) Клітинна смерть та клітинний цикл в тимусі при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів. Український науково-медичний молодіжний журнал, № 2, 68-75.
7. Dzevulska, I.V. (2015) Monthly rates of cell cycle of rat adrenal cells in administration of 0,9 % NaCl solution < Lactoprotein with sorbitol or HAES-Lx-5% during the first 7 day, Biomedical and biosocial anthropolooogy, № 25, 33- 37.
8. Evers, L.H. (2010) The biology of burn injury, Exp Dermatol, Vol. 19, № 9, 777-783.
9. Jeschke, M.G., Pinto, R., Kraft, R. (2015) Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. Crit. Care Med, Vol. 43, № 4, 808-815.
10. Jayme, A. Farina, Jr. (2013) Curbing inflammation in burn patients Int. J. of Inflamm. Article ID 715645, 9.
11. Briegel, J., Vogeser, M., Keh, D. (2009) Kortikosteroidinsuffizienz bei kritisch Kranken. Der Anaesthetist. 58, 122-133.
12. Palmieri, T.L., Levine, S., Schoenfeld-Warden, N. (2006) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to substained stress after major burn injury in children. Burn Care Res. 27, 742-748.
13. Goverman, J., Garcia-Toca, M., Sheridan, R.L. (2008) Relative adrenal insufficiency in the adult burn intensive care unit: a report of four cases. Burns, 34, 421-4.
14. Timmers, T.K., Verhofstad, M.H., Leenen, L.P. (2015) Intensive care organisation: Should there be a separate intensive care unit for critically injured patients? World Journal of Critical Care Medicine, 4, 240-243.
15. Norbury, W.B., Herndon, D.N., Branski, L.K. (2008) Urinary cortisol and catecholamine excretion after burn injury in children. Clin Endocrinol. Metab, 93, 1270-1275.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В АДЕНОГИПОФИЗЕ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ КОЖИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЬНОЙ ИНФУЗИИ В ПЕРВЫЕ 7 ДНЕЙ 0,9% РАСТВОРОМ NaCl, РАСТВОРОВ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ ИЛИ HAES-LX-5%

Ковальчук А. И.

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

Цель работы - изучить показатели клеточного цикла и фрагментации ДНК клеток аденогипофиза у крыс через 14, 21 и 30 суток после ожоговой травмы кожи на фоне применения 0,9% раствора NaCl, лактопротеина с сорбитолом или HAES-LX-5%.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования на 100 белых крысах-самцах массой 160-180 г. Во время работы с лабораторными животными придерживались правил гуманного отношения к экспериментальным животным. Инфузию раствора 0,9% раствора NaCl, лактопротеина с сорбитолом или HAES-LX-5% проводили в нижнюю полую вену после ее катетеризации в асептических условиях через бедренную вену. Инфузии выполняли раз в сутки в течение первых 7 дней. Содержание ДНК в ядрах клеток аденогипофиза крыс определялся методом проточной цитометрии. У животных после декапитации выделяли аденогипофиз и с его содержания готовили нуклеарную суспензию для проточной цитометрии. Проточный анализ выполнялся на многофункциональном научно-исследовательском проточном цитометре "Partec PAS" (Partec, Германия). Анализ клеточного цикла выполнялся средствами программного обеспечения FloMax (Partec, Германия) в полной цифровой соответствии согласно математической модели. Статистическая обработка полученных результатов была проведена в лицензионном пакете "STATISTICA 6.1" с применением непараметрических методов оценки полученных результатов.

Results. Применение в течение 7 дней 0,9% раствора NaCl, лактопротеина с сорбитолом или HAES-LX-5% не влияет на показатели клеточного цикла и фрагментацию ДНК клеток аденогипофиза интактных крыс. На фоне термического повреждения кожи и использования 0,9% раствора NaCl в клетках аденогипофиза через 14 суток после ожога кожи значение показателя S-фазы на 115,6% ($p < 0,01$) больше, чем у животных контрольной группы. Величина показателя S-фазы достигает максимума через 21 дней (на 205,3%, $p < 0,01$ больше, чем в контрольной группе), а через 30 суток данный показатель снижается, но остается на 96,2% ($p < 0,01$) выше уровня зафиксированного в контрольной группе крыс.

Ключевые слова: клеточный цикл, фрагментация ДНК, аденогипофиз, ожог, крысы, 0,9% раствор NaCl, лактопротеин с сорбитолом, HAES-LX 5%.

INDICATORS CELL CYCLE IN ADENOHYPHYPHYSIS A LATER DATE AFTER BURN INJURY IN RATS FOR SKIN CONDITIONS SEPARATE INFUSION IN THE FIRST 7 DAYS OF 0,9% NaCl SOLUTION, SOLUTIONS LACTOPROTEIN WITH SORBITOL OR HAES-LX-5%

O. I. Kovalchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The paper is aimed at the comparative analysis of the rates of rat adenohipophysis cell cycle and DNA-fragmentation following the 14, 21 i 30 days after thermal burn in rehabilitation with 0,9 % NaCl solution, lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%.

Materials and Methods. The experimental study has been made on 100 Wistar white male rats, weighted 160-180 g, provided by the vivarium at the Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine, and carried out on the basis of the Research Laboratory of Functional Morphology and Genetics of Research Center at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Before simulation of pathological state the lateral surfaces of animals' bodies were shaved with shaver and safety razor. The infusion of 0.9% NaCl solution, lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5% was conducted in the lower hollow vein after its catheterization through the femoral vein, made in aseptic conditions. Catheter was sewed subcutaneously, its lumen was filled with heparin titrating solution (0,1 ml heparin per 10 ml 0.9% NaCl solution) after each administration of agents. Infusions were performed once a day during the first 7 days. Catheterization of great vessels and animals decapitation were made under 60 mg/kg intravenous propofol anesthesia. Flow analysis was made on multifunctional research flow cytometer "Partec PAS" (Partec, Germany) in the Research Center at N.I. Pirogov Vinnytsya National Medical University. The analysis of cell cycle was made by means of FloMax (Partec, Germany) software in full digital compliance with mathematical model. Statistical processing of the results was carried out in the STATISTICA 6.1 license package using the nonparametric methods of the evaluation of the obtained results.

Results. Apply within 7 days 0.9% solution of NaCl, Lactoproteinum with sorbitol or HAES-LX 5% does not affect the performance of the cell cycle and DNA fragmentation adenohipophysis cells intact rats. In the context of thermal damage to the skin and using 0.9% NaCl solution adenohipophysis cells 14 days after the skin care values of S-phase at 115.6% ($p < 0.01$) than in the control group animals. The value of S-phase indicator reaches a maximum of 21 days (at 205.3%, $p < 0,01$ bilsha than in the control group), and after 30 days the figure is reduced but remains at 96.2% ($p < 0.01$) higher than the level recorded in the control group rats.

Key words: cell cycle, DNA fragmentation, adenohipophysis, rats, burn injury, 0,9 % NaCl solution, lactoprotein with sorbitol, HAES-LX-5%.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК: 616.71-007.152: 616.379-008.64

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АКРОМЕГАЛІЇ ВНАСЛІДОК МІКРОАДЕНОМИ ГІПОФІЗА З РОЗВИТКОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Корінна В. М., Приступюк Л. О.

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

У описаному клінічному випадку демонструється пацієнт, який хворіє на акромегалію з 1995 року. За результату МРТ виявлена мікроаденома гіпофіза. Проводиться лікування агоністом дофамінових рецепторів, препаратом бромкриптином в дозі 0,75–0,5 мг на добу. Під впливом лікування показники соматотропного гормону зменшилися з 29,0 нг/мл (15.01.96) до 5,9 нг/мл. (25.10.15), референтний показник до 3,0 нг/мл. Супутні захворювання, та як ускладнення акромегалії, з'явилися такі ендокринопатії: у 2003 році був діагностований цукровий діабет 2 типу та вузловий зоб 1 ступеня. Діабет лікується пероральними цукрознижувальними препаратами: похідними гліклазиду та метформіну. Цукровий діабет компенсований. Показники функціонального стану щитовидної залози в межах реферативних величин. Особливістю клінічного випадку є те, що акромегалія спочатку маніфестувала суглобовим синдромом і лише на його тлі почали проявлятися типові акромегалоїдні зміни зовнішності пацієнта. Також, клінічною особливістю є і те, що цукровий діабет у пацієнта виник через 8 років від початку маніфестації акромегалії, хоча зазвичай порушення толерантності до глюкози і акромегалія, діагностуються водночас. Можливо подібний відтермінований розвиток порушення вуглеводного обміну обумовлений застосуванням препарату агоніста дофамінових рецепторів внаслідок чого зменшувався контрінсуліновий вплив соматотропного гормону.

Ключові слова: акромегалія, цукровий діабет 2 типу, мікроаденома гіпофіза, соматотропний гормон.

Акромегалія – порівняно рідкісне захворювання, його поширеність складає 40–70 випадків на 1 млн населення у всьому світі. Значно частіше трапляються ускладнення та епізоди патології, що є передвісником появи акромегалії. Основною (в 98%) причиною розвитку акромегалії є наявність аденоми гіпофіза, яка продукує надмірну кількість соматотропного гормону й інсуліноподібного чинника росту. Хронічна надлишкова секреція цих гормонів у осіб із закінченим фізіологічним ростом спричинює диспропорційний періостальний ріст кісток, хрящів, м'язових тканин, внутрішніх органів, а також порушення функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем, периферичних ендокринних залоз. Як правило, від появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу проходить приблизно 8 років.

У даному клінічному випадку описаний пацієнт 66 років який має прояви акромегалії, котру виявили у 1995 році. За результату МРТ проведеного у 2015 році було виявлено мікроаденому гіпофіза. Пацієнту з моменту діагностики захворювання призначалось лікування агоністом дофамінових рецепторів, препаратом бромкриптин у дозі 0,25 мг по таблетці двічі на добу. Показники соматотропного гормону були наступними: 29,0 нг/мл (15.01.96) та 19,6 нг/мл (20.01.98). Референтний показник соматотропного гормону до 3,0 нг/мл. Дозу бромкриптину збільшили до 3-х таблеток, одна таблетка вранці та дві таблетки перед сном. Показники соматотропного гормо-

ну у плазмі крові змінилися наступним чином: 4,3 нг/мл (30.11.05) та 5,9 нг/мл (25.10.15).

При детальному обстеженні пацієнта були виявлені такі ендокринні захворювання: у 2003 році – цукровий діабет 2 типу, та вузловий зоб 1 ступеню. Рівень глікемії натще коливався в таких межах: 11,0 ммоль/л (30.11.05); 7,9 ммоль/л (01.02.05); 7,3 ммоль/л (27.11.08); 6,1 ммоль/л (20.11.12); 6,4 ммоль/л (30.11.15). Цукровий діабет 2 типу лікується пероральними цукрознижувальними препаратами: гліклазид (препарат діабетон MR 60) по 1 таблетці перед сніданком та метформіном (препарат сіофор 1000) по одній таблетці після сніданку та вечері.

При щорічному дослідженні тиреоїдних гормонів, тиреотропного гормону та тиреоглобуліну у плазмі крові відхилень від референтних значень цих показників не виявлено.

В ході дослідження було виявлено зв'язок захворювання чоловіка на акромегалію з виникненням цукрового діабету 2 типу в подальшому. Цукровий діабет в цьому випадку буде інсулінорезистентний внаслідок порушення толерантності до глюкози, що спричинена стимуляцією глюконеогенезу надлишком соматотропного гормону. Діабетогенний вплив соматотропного гормону (СТГ) обумовлено його контрінсулярною дією, що полягає в стимуляції глікогенолізу, гальмуванні активності гексокінази та утилізації глюкози м'язовою тканиною, підвищенні активності інсулінази печінки.

Описаний пацієнт, який має прояви акромегалії. Діагноз встановлено у 1995 році. Актуальність цього випадку полягає у тому, що первинно пацієнта поали турбувати саме неспецифічні ознаки акромегалії. Для даного захворювання змусили звернутися за медичною допомогою. Основною скаргою був біль у суглобах. При обстеженні не виявляли клініко-лабораторних показників які вказували на ревматичний, або запальний генез болю у суглобах. Пацієнта особливо турбував біль в колінних і дрібних суглобах кистей впродовж дня, вранішньої скутості не відмічалось. Вперше хворий помітив зміни в зовнішності, коли в 40 років сфотографувався, для заміни фотографії у паспорті. Порівнявши цю фотографію із попередніми фотографіями, пацієнт звернув увагу, що обличчя набуло грубіших рис, а саме: збільшилась опуклість надбрівних дуг, губи, ніс і вуха стали більшими за розміром. Нижня щелепа почала виступати вперед, чоловік навіть звернувся до стоматолога зі скаргами зміни звичного прикусу та утрудненням під час жування. Ще була така ознака, яку медики називають "симптомом кашкета": військовослужбовцям видавали кожного року нову форму, на відміну від кашкета, який вони отримували один на 5 років і, зазвичай, того ж самого розміру. А даний пацієнт мав необхідність змінювати головний убір декілька разів за цей термін, що свідчить про зміни розміру голови. Крім того, перукар почав помічати, що на потилиці шкіра товщає, ущільнюється, наявні глибокі складки (внаслідок активної проліферації компонентів сполучної тканини). З віком збільшувалися в розмірах кисті і стопи – хворий вимушений часто міняти черевики, рукавиці. На сьогоднішній день розмір взуття змінений з 41 на 43. Хворий вважав, що це такі сучасні стандарти нового одягу, але помітно збільшилась ширина і довжина стопи, кисті стали ширші, пальці потовщені і здавалися вкороченими. У 1995 році чоловік звернувся до ендокринолога. Обстеживши пацієнта, дослідивши рівень гормонів у крові, було вста-



Рис. 1. Фотографія правої руки чоловіка хворого на акромегалію

новлено діагноз акромегалії. Показник соматотропіну був 29,0 нг/мл, при референтному показнику до 3,0 нг/мл.

При перших обстеженнях гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку, МРТ при потужності 0,5Т, патологічних змін у гіпофізі не було виявлено. Причинами розвитку акромегалії в даного пацієнта могли слугувати такі чинники:

1. Аденома передньої долі гіпофіза: соматотропінома – гормонально активна пухлина з автономною гіперсекрецією СТГ, є причиною акромегалії в 95% випадків. Доброякісна пухлина складається з еозинофільних (ацидофільних) клітин і надмірно секретуючих СТГ. Патогенез аденоми гіпофіза остаточно не з'ясований. Раніше вважали, що першим етапом формування аденоми є стадія гіперплазії. Зараз встановлено, що аденоми гіпофіза, зокрема соматотропіноми, є моноклональними і утворюються внаслідок експансії однієї мутантної лінії клітин. Генетичні причини виникнення соматотропінома – активування домінантних онкогенів або інактивація рецесивних пухлинних супресивних генів. У 50% випадків соматотропіном є делеція 11-ої хромосоми або мутація Gsp-гена.

2. Ектопічна секреція гормону росту (менше 2%): ендокраніальна (пухлина плоткового і сфеноїдального синуса), екстракраніальна (пухлина підшлункової залози, легень, середостіння).

3. Ектопічна секреція соматоліберину (менше 3%): ендокраніальна (гамартома, гангліоцитома), екстракраніальна (карциноід підшлункової залози, бронхів, органів травлення).

4. Внаслідок наявності спадкових синдромів: синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, синдром МЕН-1, сімейна акромегалія, синдром Карні.

Результати МРТ не принесли вагомих результатів по причині малої потужності пристрою, на відміну від дослідження, яке провели 25.11.15р. на магнітно-резонантному томографі INTERA 1,5Т з використанням комбінації стандартних імпульсних послідовностей до і після внутрішньовенного контрастування препаратом томовіст (15мл). Висновок МРТ: ендокраніальна мікроаденома в аденогіпофізі парамедіально справа розміром 6x6x4мм. Доброякісна пухлина, що розташовується всередині і навколо турецького сідла, за гормональною активністю є соматотропіною.

Основною (в 98%) причиною розвитку акромегалії є наявність мікроаденоми гіпофіза, яка продукує надмірну кількість соматотропіну й інсуліноподібного фактора росту. Хронічна надлишкова секреція цих гормонів у осіб із закінченим фізіологічним ростом спричинює диспропорційний періостальний ріст кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушення функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем, периферичних ендокринних залоз. Як правило, від появи перших симптомів захворювання до поставлення діагнозу проходить близько 8 років.

З моменту встановлення діагнозу акромегалії, пацієнт постійно отримує лікування агоністами дофамінових рецепторів. Зокрема у даному випадку використо-

ується бромкриптин, доза якого змінюється від 0,75 мг до 0,25 мг на добу в залежності від показників СТГ у крові.

Пацієнт досліджує рівень СТГ тричі на рік (Рис. 2). Трактуючи результати цих досліджень, видно, що рівень СТГ у нього суттєво знижується порівняно із початковими показниками. У останній 2015 рік, пацієнт не дотримувався режиму вживання бромкриптину та самостійно зменшував кількість вживаного препарату від рекомендацій лікуючих ендокринологів. Пацієнта турбувала нудота при дозі препарату понад 0,5 мг на добу.

Препарат бромкриптин є стимулятором центральних і периферичних дофамінових рецепторів. Через стимулюючий вплив на дофамінові рецептори гіпоталамуса препарат надає гальмуючу дію, за принципом зворотнього зв'язку, на секрецію гормонів аденогіпофіза, особливо соматотропіну та пролактину. Ендогенний дофамін являється фізіологічним інгібітором секреції цих гормонів.

У 2003 році пацієнт відчув погіршення самопочуття, з'явилися нічна полакіурія, надмірна спрага, сухість шкіри та слизових оболонок, втомлюваність. Під час обстеження глікемії, рівень глюкози у капілярній крові дорівнював 11,0 ммоль/л, був встановлений діагноз цукровий діабет 2 типу, та призначено лікування пероральними цукрозменшувальними препаратами: гліклизид (препарат діабетон MR 60) по 1 таблетці перед сніданком та метформіном (препарат сіофор 1000) по одній таблетці після сніданку та вечері.

Завдяки призначеному лікуванню цукровий діабет задовільно компенсований. За всі роки спостереження глікемія натще серце не перевищувала 7,0 ммоль/л та постпрандіальна глікемія – не більше 10,0 ммоль/л. Глікований гемоглобін (HbA1c) дорівнював 6,79%.

Яким чином можна пов'язати розвиток порушень ендокринних залоз та гормонального балансу при акромегалії? Особливої уваги потребує поява цукрового діабету без провокуючих чинників та генетичної спадковості. Відповіддю на це питання є цілісність ендокринної системи єдиного організму та взаємозв'язок усіх патологій обміну речовин.

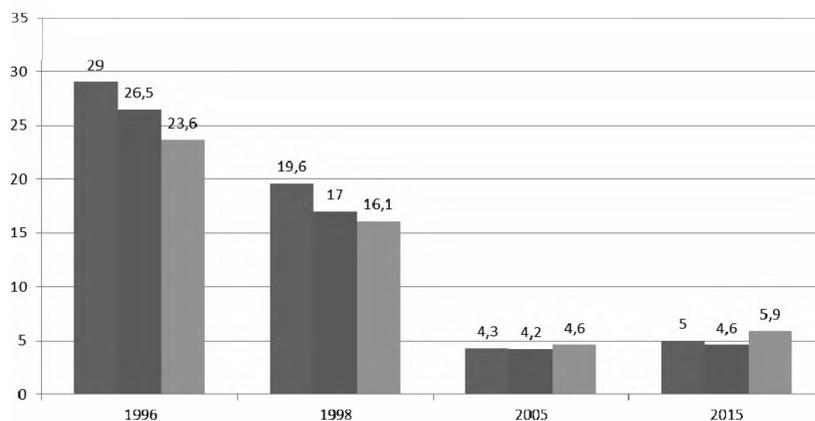


Рис. 2. Концентрація соматотропного гормону у крові (µг/мл) впродовж 10 років

Хронічна гіперпродукція СТГ призводить до порушення метаболізму, насамперед вуглеводного, ліпідного та мінерального обміну.

Порушення толерантності до глюкози спостерігається у 60% хворих на акромегалію. Причиною порушення вуглеводного обміну є стимуляція глюконеогенезу надлишком СТГ на тлі нормо- чи гіперінсулінемії. Явний цукровий діабет є у 20% хворих, зазвичай, легкої і середньої тяжкості. Типовою є інсулінорезистентність: зменшення кількості рецепторів до інсуліну і відносна інсулінова недостатність, що викликають компенсаторне збільшення продукції інсуліну.

Також прямо пропорційно з СТГ впливає інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1). ІПФР-1 являється важливим ендокринним посередником соматотропного гормону. ІПФР-1 продукується гепатоцитами у відповідь на стимуляцію їх соматотропних рецепторів, тому при підвищенні рівня гормону росту спостерігається збільшення показників ІПФР.

Острівці Лангерганса збільшені в розмірах при акромегалії внаслідок збільшення внутрішніх органів під впливом анаболічної дії ІПФР-1. І навіть при вираженому цукровому діабеті β-клітини містять гранули інсуліну. Порушення з боку інсулярного апарату характеризується двома домінуючими впливами гормону росту: резистентністю до гіпоглікемічної дії інсуліну і прискоренням секреції цього гормону, рівень якого корелює з активністю захворювання.

Висновок. Особливістю клінічного випадку який описується, є те, що прояви акромегалії розвивались поступово та клінічна картина її носила атипичний характер. Першими проявами захворювання був суглобовий синдром. Діагноз акромегалії встановлений пізно лише за результатами змін зовнішності пацієнта. Діагноз верифікований збільшенням понад референтні величини концентрації соматотропного гормону. Також до особливостей даного випадку належить пізній розвиток порушень толерантності до глюкози у пацієнта. Зазвичай, порушення толерантності до глюкози до розвитку цукрового діабету включно, виникають водночас із маніфестацією акромегалії. У даному випадку пацієнту було призначено агоністи дофамінових рецепторів, лікування

якими стримувало контрінсулінові впливи соматотропного гормону. Цукровий діабет у пацієнта добре компенсований, про що свідчать показники глікемії натще серце, прандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну. Клінічно прояви акромегалії у пацієнта не прогресують, незважаючи на те що досягти референтних показників соматотропного гормону не вдається через побічний вплив бромкриптину при збільшенні дозування препарату.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

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

REFERENCES

1. Arihara, Z., Sakurai, K., Yamada, S., Murakami, O., Takahashi, K. (2008). Acromegaly with normal IGF-1 levels probably due to poorly controlled diabetes mellitus. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 216(4), 325-329.
2. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. (2011). *American Association of Clinical*

Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. Endocr Pract, 17(4), 1-44. doi: 10.4158/EP.17.S4.1.

3. Resmini, E., Minuto, F., Colao, A., & Ferone, D. (2009). Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta diabetologica*, 46(2), 85-95.

4. Wijayarathne, D. R., Arambewela, M. H., Dalugama, C., Wijesundera, D., Somasundaram, N., & Katulanda, P. (2015). Acromegaly presenting with low insulin-like growth factor-1 levels and diabetes: a case report. *Journal of medical case reports*, 9(1), 1-3.

ACROMEGALY CAUSED BY HYPOPHYSIS MICROADENOMA WITH DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CASE REPORT

V.M. Korinna, L.O. Prystupjuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In the described clinical case, the patient demonstrated that he suffer from the acromegaly since 1995. Due to MRI results revealed microadenoma pituitary. The patient held treating by dopamine receptor agonist, bromocriptine drug at a dose of 0.75-0.5 mg per day. Under the influence of growth hormone treatment rates decreased from 29.0 ng/mL (1.15.96) to 5.9 ng/mL. (10/25/15), the reference rate up to 3.0 ng/mL.

Related and appeared as a complication of such endocrine diseases: in 2003, he was diagnosed with type 2 diabetes and nodular goiter. Diabetes is treated with oral antidiabetic drugs: metformin and gliclazide. Diabetes is compensated. Indicators of thyroid function within the normal values.

Clinical features of the described case is that acromegaly beginning to manifest articular syndrome and only on its background began to emerge the typical patient acromegaly changes appearance. Also, clinical feature is the fact that the breach of diabetes in a patient came in 8 years from the beginning of the manifestation of acromegaly, although usually impaired glucose tolerance and acromegaly are usually diagnosed at the same time. Perhaps such a stitched development disorders of carbohydrate metabolism caused by the medicine of dopamine receptor agonist and thus decreased contra insulin action of growth hormone.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus type 2, pituitary microadenoma, growth hormone

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКРОМЕГАЛИИ ВСЛЕДСТВИЕ МИКРОАДЕНОМЫ ГИПОФИЗА С РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Коринная В.Н., Приступюк Л.А.

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

Резюме.

В описанном клиническом случае демонстрируется пациент, который болеет акромегалией с 1995 года. За результаты МРТ выявлена микроаденома гипофиза. Проводится лечения агонистом дофаминовых рецепторов, препаратом бромкриптином в дозе 0,75-0,5 мг в сутки. Под влиянием лечения показатели соматотропного гормона уменьшились с 29,0 нг/мл (15.01.96) до 5,9 нг/мл. (25.10.15), референтный показатель до 3,0 нг/мл.

Сопутствующие и как осложнения появились такие эндокринные заболевания: в 2003 году был диагностирован сахарный диабет 2 типа и узловой зоб 1 степени. Диабет лечится пероральными сахароснижающими препаратами: производными гликлазида и метформина. Сахарный диабет компенсирован. Показатели функционального состояния щитовидной железы в пределах реферативных величин.

Клинической особенностью описываемого случая является то, что акромегалия начала манифестировать суставным синдромом и лишь на его фоне начали проявляться типичные акромегалоидные изменения внешности пациента. Также, клинической особенностью является и то, что нарушения сахарный диабет у пациента возник через 8 лет от начала манифестации акромегалии, хотя обычно нарушения толерантности к глюкозе и акромегалия, как правило, диагностируются одновременно. Возможно подобная отсроченное развитие нарушения углеводного обмена обусловлено применения препарата агониста дофаминовых рецепторов и при этом уменьшалось контринсулиновое действие соматотропного гормона.

Ключевые слова: акромегалия, сахарный диабет 2 типа, микроаденома гипофиза, соматотропный гормон.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 612.062:612.017.2:612.067:612.113

РЕАКЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА СЕАНСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ С КОНТУРОМ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Лютая Е.А.¹, Белал С.А.С.¹, Водяницкая Н.А.^{1,2}, Мартыненко А.В.¹, Яблчанский Н.И.¹¹ Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина² ХКБ ЖДТ № 1 Филиала "ЦЗ" ПАО "Укрзалізниця", г. Харьков, Украина

Изучены изменения параметров variability сердечного ритма (BCP) в сеансах биологической обратной связи (БОС) с контуром метрономизированного дыхания (МД) на этапах стандартной медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). 144 пациента с 1-3 степенью АГ (97 мужчин и 47 женщин, средний возраст $64,71 \pm 10,36$ лет) разделены на три группы: 1 — БОС (67 пациентов) в изученном контуре МД, 2 — группа сравнения (49 пациентов), и 3 — группа контроля (28 пациентов). У всех пациентов оценивали общую мощность спектра BCP, а также очень низкочастотный (VLF, mc^2), низкочастотный (LF, mc^2) и высокочастотный домены (HF, mc^2). Данные обрабатывались методами параметрической статистики. Доказано, что дополнение стандартной медикаментозной терапии сеансами БОС в контуре МД у пациентов с АГ достоверно повышает общую мощность спектра BCP за счет увеличения мощностей VLF и HF вне изменений LF. Полученные данные позволяют рекомендовать методику в широкую клиническую практику всем пациентам с АГ в качестве патогенетического лечения.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, метрономизированное дыхание, биологическая обратная связь, артериальная гипертензия

Вступление. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения каждый третий взрослый человек в мире страдает артериальной гипертензией (АГ), а эффективность медикаментозного лечения данной группы пациентов составляет не более 40% [3, 5]. Недостаточная эффективность фармакотерапии способствует поиску новых методов контроля АГ.

Ранее [2] было показано, что биологическая обратная связь (БОС) с контуром метрономизированного дыхания (МД) [1] является эффективным средством управления АД за счет влияния на ключевое звено АГ — симпатовагальный баланс вегетативной нервной системы.

Для оценки вклада БОС в оптимизацию состояния регуляторных систем организма, представляет интерес оценить реакцию параметров variability сердечного ритма (BCP) на серию сеансов БОС в контуре метрономизированного дыхания у пациентов с АГ на фоне стандартной медикаментозной терапии.

Цель исследования: оценить реакцию параметров BCP на сеансы БОС с контуром МД у пациентов с АГ на фоне стандартной медикаментозной терапии.

Объект и методы исследования. На базе 1го кардиологического отделения ХКБ ЖДТ № 1 Филиала "ЦЗ" ПАО

"Укрзалізниця" обследованы 144 пациента с АГ (97 мужчин и 47 женщин, средний возраст $64,71 \pm 10,36$ лет). Критериями включения была АГ любой стадии и степени при отсутствии систематического приема каких-либо вазоактивных медикаментов в течение последних трех месяцев. Исключались пациенты с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III стадии, стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса, сложными нарушениями ритма и проводимости, сопутствующей патологией других органов и систем.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, случайным образом были разделены на три группы: группа БОС с контуром МД (67 пациентов), группа сравнения (49 пациентов) и группа контроля (28 пациентов).

Все пациенты получали одинаковую терапию в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению АГ Украинской и Европейской ассоциаций кардиологов: антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, диуретики, статины [3, 5].

В группе БОС с МД проведены 10 сеансов на компьютерном диагностическом комплексе "CardioLab 2009" ("ХАИ-Медика") с встроенным модулем "Biofeedback", который представляет собой программно-связанные визуально-звуковой метроном дыхания и алгоритм динамического определения текущих значений параметров ВСП, изменяемых под влиянием МД.

У всех испытуемых в 5-минутных интервалах ЭКГ в I стандартном отведении оценивали такие показатели ВСП [4] как общая мощность спектра (TP, мс²), мощность очень низкочастотного (VLF, мс²), низкочастотного (LF, мс²) и высокочастотного домена спектра (HF, мс²).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. В таблицы заносили данные средних значений (M) и стандартных отклонений (sd) параметров TP, VLF, LF, HF в группах БОС, сравнения и контроля на этапах исследования.

Достоверность различий параметров ВСП в группах и подгруппах пациентов на этапах исследования определялась при помощи t-критерия Стьюдента для несвязных выборок и внутри групп на текущем этапе против значений до начала лечения – для связанных выборок [6].

Результаты и обсуждения. Изменения средних значений TP, VLF, LF и HF ВСП в группах БОС и сравнения на этапах исследования представлены в табл. 1.

Исходные значения TP и VLF в группе БОС и сравнения достоверно не отличались. На этапах сеансов БОС, однако, наблюдался более существенный их прирост уже с 3 сеанса с сохранением тенденции до 10 сеанса, тогда как в группе сравнения они достоверно не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе исходная TP составляла 2874,39±6587,73 мс² и исходная VLF – 1265,96±2627,71, и были выше, чем в группах

БОС и сравнения. Исходные значения LF в сравниваемых группах достоверно не отличались как до, так и на этапах исследования. В контрольной группе мощность LF составила 1002,50±2992,88 мс² и была выше таковой в группах БОС и сравнения.

Исходный уровень значений HF в группах БОС и сравнения был сопоставим. Проведение сеансов БОС обеспечило значительный его прирост с 6 сеанса с последующим сохранением тенденции до 10 сеанса, тогда как в группе сравнения он достоверно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе значение HF составляло 469,00±1135,86 мс² и было выше, чем в группах БОС и сравнения.

АГ остается одной из распространенных заболеваний во всем мире, при этом у более чем половины пациентов использование только медикаментозного ее контроля недостаточно. БОС с контуром МД может быть новым перспективным методом дополнительного контроля АД у пациентов с АГ ввиду его непосредственного воздействия на дисбаланс регуляторных систем организма [1].

Согласно полученным данным стандартная медикаментозная терапия у пациентов с АГ не имела достоверного влияния как на общую мощность спектра ВСП, так и на ее компоненты. Ее дополнение сеансами БОС в контуре МД у пациентов с АГ достоверно повышает общую мощность спектра ВСП за счет более значительного увеличения мощности VLF и HF, а LF при этом оставалась неизменной на всех этапах наблюдения.

Полученные результаты позволяют рекомендовать БОС в контуре МД как компонент немедикаментозного лечения пациентам с исходно низкой мощностью нейрогуморального и парасимпатического звеньев регуляции ВСП, так и в целом всем пациентам с АГ.

Таблица 1.

Изменения средних значений параметров спектра ВСП (M, sd), мс² в группах БОС и сравнения на этапах наблюдения

Номер сеанса	Группа БОС				Группа сравнения			
	TP	VLF	LF	HF	TP	VLF	LF	HF
1	1412	644	435	237	1251	641	283	212
	1233	523	507	350	1225	715	307	260
2	1415	645	438	237	1240	632	283	211
	1231	523	506	350	1233	719	307	260
3	1797	818	563	281	1163	558	299	253
	1586 ##, **	714 ##, **	802	356	916 ‡	538‡	316‡	306
4	1757	792	533	284	1178	570	301	253
	1625**	721	796	360	905 ‡	532	315	306
5	1884	948	435	261	985	455	264	226
	1569*	989*	397	333	687 †	397†	263‡	268
6	1801	900	440	254	1041	480	275	237
	1473**	933**	413	324	721 †	400†, #	282‡	274
7	2343	1044	589	359	1120	592	264	203
	2598*	1031*	720	608	1127 †	803‡, #	258†	238
8	2159	985	555	327	1056	563	255	189
	2362*	1022*	674	591	1093 †	786‡	234†	226
9	1693	778	501	336	993	451	245	222
	1366	595	602	442	770 †	429†	189†	308
10	1664	811	472	296	1129	548	266	220
	1200	588**	500	349	890 ‡	536‡	201†	308

Примечание: * – P<0,01 в серии против исходных значений; † – P<0,01 между сериями на текущем этапе; ** – P<0,05 в серии против исходных значений; ‡ – P<0,05 между сериями на текущем этапе; # – P<0,01 в серии против предыдущего этапа; ## – P<0,05 в серии против предыдущего этапа.

Выводы. Стандартная медикаментозная терапия у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния как на общую мощность спектра вариабельности сердечного ритма в целом, так и на ее компоненты: VLF, HF, LF. Систематическое проведение сеансов биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания на фоне медикаментозной терапии достоверно увеличивает общую мощность спектра вариабельности сердечного ритма за счет увеличения мощностей VLF и HF вне изменений LF. Биологическая обратная связь в контуре метрономизированного дыхания может быть рекомендована как компонент немедикаментозного лечения пациентам с исходно низкой мощностью нейрогуморального и парасимпатического звеньев регуляции вариабельности сердечного ритма, так и в целом всем пациентам с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов отсутствует.

Данное исследование не получило никакой финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белал С.А.С. Влияние сеансов биологической обратной связи с замкнутым контуром вариабельности сердечного ритма и метрономизированного дыхания на контроль систолического артериального давления на фоне стандартной медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией / С.А.С. Белал, Н. А. Водяницкая, Н. И. Яблучанский // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, серія: "Медицина"*. – 2015. – № 29. – С. 11-21.
2. Кулик А.Л. Оценка эффективности применения биологической обратной связи в замкнутом контуре вариабельности сердечного ритма и метрономизированного дыхания у пациентов с артериальной гипертензией. / А.Л. Кулик, Е.Ю. Шмидт, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблучанский // *Вісник Харківського*

го національного університету імені В. Н. Каразіна, серія: "Медицина". – 2011. – № 22 (975). – С. 29-37.

3. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ІПІ ВМБ; 2008. – 80 с.

4. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // – Х.: Для настоящих врачей, 2010. – 131 с.

5. 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) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, Is. 7. – P. 1281-1357.

6. Hanley J. A. The statistical legacy of William Sealy Gosset ("Student") / J. A. Hanley // *Community Dent Health*. – 2008. – No. 25 (4). – 1-2.

REFERENSES

1. Belal S.A.S. Vliyaniye seansov biologicheskoy obratnoy svyazi s zamknutym konturom variabel'nosti serdechnogo ritma i metronomizirovannogo dykhaniya na kontrol' sistolicheskogo arterial'nogo davleniya na fone standartnoy medikamentoznoy terapii u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey/ S.A.S. Belal, N.A. Vodyanitskaya, N.I. Yabluchanskiy // *Vusnik Kharkivs'kogo natsional'nogo universitetu im. V.N. Karazina, seriya: "Meditsina"*. – 2015. – № 29. – S. 11-21.

2. Kulik A.L. Otsenka effektivnosti primeneniya biologicheskoy obratnoy svyazi v zamknutom konture variabel'nosti serdechnogo ritma i metronomizirovannogo dykhaniya u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey. / A.L. Kulik, Ye.YU. Shmidt, A.V. Martynenko, N.I. Yabluchanskiy // *Vusnik Kharkivs'kogo natsional'nogo universitetu imeni V.N. Karazina, seriya: "Meditsina"*. – 2011. – № 22 (975). – S. 29-37.

3. Rekomendatsii Ukrain'skoi Asotsiatsii kardiologiv z profilaktiki ta likuvannya arterial'noi gipertenzii. Posibnik do Natsional'noi programi profilaktiki i likuvannya arterial'noi gipertenzii. – K.: PP VMB; 2008. – 80 s.

4. Yabluchanskiy N.I. Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshch' prakticheskomu vrachu / N.I. Yabluchanskiy, A.V. Martynenko // – KH.: Dlya nastoyashchikh vrachev, 2010. – 131 s.

5. 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) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, Is. 7. – P. 1281-1357.

6. Hanley J. A. The statistical legacy of William Sealy Gosset ("Student") / J. A. Hanley // *Community Dent Health*. – 2008. – No. 25 (4). – 1-2.

РЕАКЦІЯ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА СЕАНСИ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ С КОНТУРОМ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ СТАНДАРТНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Люта Є.А.¹, Белал С.А.С.¹, Водяницька Н.А.^{1,2}, Мартиненко О.В.¹, Яблучанський М.І.¹

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

² ХКЛ ЗТ № 1 Філії "ЦОЗ" ПАТ "Укрзалізниця", м. Харків, Україна

Резюме. Вивчені зміни параметрів вариабельності серцевого ритму (BCP) у сеансах біологічного зворотнього зв'язку (БЗЗ) з контуром метрономізованого дихання (МД) на етапах стандартної медикаментозної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). У 144 пацієнтів оцінювали загальну потужність спектра BCP, а також дуже низькочастотний (VLF, мс²), низькочастотний (LF, мс²) і високочастотний домени (HF, мс²). Данні оброблялися методами параметричної статистики. Доведено, що доповнення стандартної медикаментозної терапії сеансами БЗЗ у контурі МД у пацієнтів з АГ достовірно підвищує загальну потужність спектру BCP за рахунок збільшення потужностей VLF і HF поза змінами LF.

Ключові слова: вариабельність серцевого ритму, метрономізоване дихання, біологічний зворотній зв'язок, артеріальна гіпертензія

THE REACTION PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY FOR BIOFEEDBACK SESSIONS IN CLOSED LOOP OF PACED BREATHING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF STANDARD DRUG THERAPY

E.A. Liuta¹, S.A.S. Belal¹, N.A. Vodyanitskaya^{1,2}, A.V. Martynenko¹, M.I. Yabluchanskiy¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkov, Ukraine

² Kharkiv Railway Clinical Hospital № 1 of Brence of "HC" JSC "Ukrzaliznytsia", Kharkov, Ukraine

Summery. We studied changes in parameters of heart rate variability (HRV) in sessions of biofeedback (BFB) in closed loop of paced breathing (PB) on the steps of the standard drug therapy in patients with arterial hypertension (AH). All 144 patients assessed the total power of the HRV, as well as very low frequency (VLF, ms²), low frequency (LF, ms²) and high-frequency domains (HF, ms²). Data were processed using parametric statistical techniques. It is proved that the addition of standard drug therapy biofeedback sessions in the loop of PB in patients with hypertension significantly increases the total power spectrum of HRV by increasing the capacity of VLF and HF out LF changes.

Key words: heart rate variability, paced breathing, biofeedback, arterial hypertension

ОГЛЯД

УДК 616.12-008.331.1-092:159.2

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ У ГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Місюра О.М.

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

Підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним із обов'язкових параметрів стану мобілізаційної готовності (стресу). Стресіндукована АГ – це гостре, зазвичай транзиторне та лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних чинників. Частіше відмічається стрес-індукована АГ “білого халату” та АГ “на робочому місці” (маскована). Доведено зв'язок АГ із тривожністю, депресією, соціальною фобією, інсомнією. Пацієнти із АГ відрізняються низькою стресостійкістю, більшою стрес-реактивністю, серед них часто виявляється тип особистості Д (тенденція відчувати в різних ситуаціях негативні дистресорні емоції та схильність їх пригнічувати при соціальних взаємодіях).

При стрес-індукованій АГ можуть пошкоджуватись органи-мішені, крім того стрес-індукована АГ може прогресувати, набуваючи стабільного характеру. Механізм пояснюється формуванням “хибного кола”. Активація при стресі негайно реагуючої симпатичної нервової системи – активація ренін-ангіотензинової системи – надлишкове утворення ангіотензину II – підвищення АТ – збільшення напруги зсуву, що діє на ендотелію судин кровоносних судин – розвиток дисфункції ендотелію, в т.ч. і в результаті “окисного” стресу, багато в чому обумовленого руйнуванням високих концентрацій катехоламінів – розвиток системного запалення низької інтенсивності (через дію молекулярних пошкоджувальних факторів на певні рецептори вродженої імунної системи, вивільнення нуклеарного фактору NF- κ B, експресію прозапальних генів, активацію молекул адгезії лейкоцитів, запальних цитокінів тощо) – активація адаптивного імунітету – ремоделювання серця і судин, підвищення судинної “жорсткості” – стабілізація та прогресування АГ – підвищення чутливості організму до дії стресорів тощо.

Отже, в наш час стали більш зрозумілими механізми реалізації пошкоджувальної дії психосоціального стресу на серцево-судинну систему і розвиток артеріальної гіпертензії. Це визначає необхідність розробки системи медико-психологічного супроводу пацієнтів із АГ, починаючи із ранніх стадій захворювання.

Ключові слова: психосоціальний стрес, артеріальна гіпертензія, механізми розвитку, імунне запалення

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією із провідних проблем сучасної медицини, фактором ризику виникнення інфаркту міокарда та інсульту, спричиняючи інвалідність і летальні випадки в осіб працездатного віку. АГ призводить до когнітивних порушень [23, 31, 32] навіть при безсимптомному перебігу захворювання [17].

Результати останніх мета-аналізів доводять, що зниження АТ у пацієнтів із АГ суттєво зменшує ризик серцево-судинних фатальних подій [35].

Вважається, що психологічні фактори впливають на захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань в тій же мірі, як демографічні і клінічні [4].

Підвищений АТ є одним з обов'язкових параметрів стану мобілізаційної готовності (тобто – стресу). Тому велика увага приділяється вивченню ролі соціальних і психологічних факторів у генезі АГ.

Стрес (від англ. stress – напруження, тиск) – це реакція організму на дуже сильну дію оточуючого середовища.

Виділяють п'ять ефектів, за допомогою яких реалізується роль стрес-реакції у формуванні адаптації на рівні систем, органів і клітин [5]:

1. Шляхом мобілізації енергетичних і структурних ресурсів організму, що виражаються збільшенням концент-

рації в крові глюкози, рівня жирних кислот, амінокислот, нуклеотидів, а також гіпервентиляції, тобто збільшення доступності субстратів окислення, вихідних продуктів біосинтезу для органів, яким вони необхідні;

2. Впливом за допомогою стресорних гормонів-катехоламінів і глюкокортикоїдів, прямим і опосередкованим впливом на активність ліпаз, фосфоліпаз з підвищенням інтенсивності процесів ліпопероксидації. Дані процеси потенціюють підвищення активності ферментів, рецепторів і клітинних каналів іонного транспорту, локалізованих у мембранах;

3. Активацією аденілатциклазної системи клітинних мембран шляхом впливу катехоламінів на адренорецептори із збільшенням входження в клітини основного природного активатора фізіологічних функцій – Ca^{++} , який, з'єднуючись з кальмодуліном, активує його. Активованний кальмодулін через систему клітинних протеїнкіназ стимулює функцію клітин, збільшуючи процеси енергозабезпечення та іонного транспорту. Інший шлях підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{++} в початковій стадії стрес-реакції здійснюється за допомогою швидкого збільшення у крові концентрації паратгормону, який призводить до транспорту іонів Ca^{++} з кісток, із

зростанням його концентрації в крові на 40-50% порівняно з вихідним рівнем;

4. Спрямованою передачею мобілізаційних ресурсів систем, що знаходяться в неактивному стані, в функціонуючу, реалізуючу адаптаційну реакцію. Цей процес формує так званий “структурний системний слід”. Описана реакція здійснюється за допомогою звуження неактивних судин внутрішніх органів, нервових центрів і м’язових груп в період стресорних реакцій з одночасною дилатацією артерій тих органів і систем, які входять у функціональну систему, відповідальну за адаптацію;

5. Формуванням у клітинах функціональної системи, відповідальної за адаптацію, із збільшенням її потужності, що створює умови для трансформації первинної, “термінової адаптації”, в довготривалу.

Відомо, що стрес на роботі, низький соціально-економічний статус, порушення соціальної підтримки, злість, тривога, депресія, певні характерологічні риси (наприклад, ворожість) і посттравматичні стресові розлади можуть спричинити різні серцево-судинні хвороби [33,41].

В наш час виділяють стресіндуковану АГ (гостре, зазвичай транзиторне та лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних чинників). Вона може виникати і в осіб із нормальним АТ, і в тих, хто страждає на АГ. Найвідомішими варіантами є АГ “білого халату” (стан, коли АТ підвищується у кабінеті лікаря, у тому числі і під час повторних відвідувань, і нормалізується поза кабінетом; при амбулаторному моніторингу або домашньому саомоніторингу виявляються нормальні показники АТ) й АГ “на робочому місці” (підвищення АТ протягом робочого дня порівняно із показниками АТ у періоди відпочинку і у вихідні дні). АГ “на робочому місці” часто не діагностується (“маскована”) і виявляється лише при амбулаторному моніторингу або домашньому саомоніторингу. Однак, доведено, що маскована стрес-індукована АГ веде до пошкодження органів-мішеней [29].

Психосоціальний стрес ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань, є несприятливим прогностичним фактором ураження “органів-мішеней” і незалежним фактором ризику смерті при АГ [1].

Проблема впливу індивідуально-типологічних властивостей особистості на розвиток АГ розглядається з двох позицій: одна з них передбачає визнання того, що зміни особистості і загострення якихось її рис відбувається під безпосереднім впливом хвороби і залежить від її тяжкості і перебігу патологічного процесу, інша базується на тому, що певні риси особистості можуть призводити до розвитку АГ. Так, пацієнти із позитивним сімейним анамнезом гіпертонічної хвороби, порівняно з контрольною групою, виявляли нижчі можливості визначити прояви гніву [36].

Обстеження 3352 учасників із підвищеним АТ, які не отримували антигіпертензивну терапію, із використанням The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress screening scale показало, що показник хронічного стресу зворотно корелює із систолічним і діастолічним АТ. Однак коли виключили вплив статі, віку, індексу маси тіла, було встановлено, що показник хронічного стресу прямо корелював із АТ. Коли до моделі додали вживання

алкоголю, куріння, особливості фізичної активності, соціо-економічний статус, соціальну підтримку та життя наодинці відмічено, що даний показник незалежно корелює із систолічним і діастолічним АТ ($P < 0,0017$) [9].

Проспективні дослідження довели, що на розвиток АГ впливає хронічний стрес і тривожні риси характеру [37]. *Мета-аналіз результатів 13 перехресних досліджень (кількість учасників 151 389) показав наявність зв’язку між тривожністю і підвищеним ризиком розвитку АГ [8].* Генералізований тривожний розлад достовірно асоціюється із серцево-судинними і цереброваскулярними подіями [18]. Симптоми тривожності виявлено у 56%, стресу – у 20%, депресії – у 4% пацієнтів із АГ [28].

Використання шкали DASS (Depression, Anxiety and Stress Scale) у 137 пацієнтів із АГ та 100 здорового контролю дозволило встановити високий корелятивний зв’язок між рівнем депресії, тривожності, стресу і порушенням загальної стану і АГ [30].

Помірна або тяжка депресія асоціюється із суттєвим зниженням ШКФ у пацієнтів із АГ [19].

Із діагнозом АГ асоціюються депресія, панічні розлади, соціальна фобія, специфічна фобія [10,47]. Внаслідок психосоціального стресу, незалежно від алекситимії, у пацієнтів із АГ порушена міжособистісна комунікація [21].

За результатами ряду досліджень доведено, що стрес у матері під час вагітності асоціюється із підвищенням індексу маси тіла і систолічного АТ у дорослому віці [16]. Є різні точки зору щодо впливу жорстокого поводження з дітьми на розвиток у них АГ у юнацькому віці [13].

Емоційна сфера у підлітків з АГ характеризується підвищеною тривожністю в поєднанні з емоційною лабільністю, схильністю до депресії, і агресивних реакцій [34].

Високий рівень емоційного стресу, дезадаптивні (сенситивний та тривожний) види ставлення до свого захворювання, дисгармонійні взаємини у сім’ї і з оточуючими є серед факторів соціальної дезадаптації в юнаків із первинною АГ [7].

Обстеження 147 юнаків із вперше виявленою АГ показало, велику частоту зустрічання у них тривожних станів, знижену стресостійкість, більшу стрес-реактивність у відповідь на пробу “Математичний рахунок” у вигляді більшого приросту систолічного АТ, а також виражене напруження регуляторних механізмів аж до появи ознак незадовільної адаптації у стані спокою [3].

До хронічних психологічних факторів ризику останнім часом стали відносити тип особистості Д (дистресорний) [20], що включає негативну збудливість (тенденцію відчувати у різних ситуаціях негативні дистресорні емоції: занепокоєння, гнів, поганий настрій, тривожність) і соціальне інгібування (пригнічення емоцій і поведінкових реакцій при соціальних взаємодіях). З клінічної точки зору пацієнти типу особистості Д часто тривожні, мають похмуру уявлення про життя, відчувають себе напруженими і нещасними. Вони більш легко дратуються і рідше відчувають стан позитивного настрою. У той же час вони менш схильні розділити негативні емоції з іншими людьми внаслідок страху відхилення і несхвалення. Пацієнти типу Д також мають меншу кількість персональних

зв'язків з іншими людьми і відчувають дискомфорт при спілкуванні з незнайомцями [6].

Тип особистості Д пов'язаний із збільшеним числом ускладнень і підвищеною летальністю у хворих ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, з хронічною серцевою недостатністю, атеросклерозом периферичних артерій. Тип особистості Д також пов'язаний із збільшеним ризиком зниження якості життя і виглядає менш сприятливим для отримання ефекту від медикаментозних і інвазивних втручань [6].

Ряд професій, які асоціюються із малою рухливістю в умовах емоційного напруження, є фактором ризику АГ (так, АГ виявляється у 34,4% банківських працівників) [27].

Підвищують ризик АГ професійний стрес і поліморфізм CG/GG гена рецептора глюкокортикоїдів GRBCL1 [26].

Професійний психосоціальний стрес тісно пов'язаний з метаболічним синдромом [11], який як відомо виявляється абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю та дисліпідемією.

Порушення якості сну асоціюється із підвищенням ризику АГ і кардіоваскулярних захворювань [25,40]. Хронічна інсомнія (симптоми є "6 міс" відмічається у 6-10% в загальній популяції, тоді як серед пацієнтів із АГ – у 44% [15]. В США у 2002, 2007 і 2012 роках проведено дослідження поширеності інсомнії серед дорослого населення (старше 18 років), в якому брали участь від 30 до 34 тис. учасників. Поширеність інсомнії зросла з 17,5% у 2002 році до 19,2% у 2012 році, особливо серед молоді віком 18-24 років (+30,9%). Кількість осіб, які відмічають денну сонливість, збільшилась з 9,8% до 12,7%, особливо значимо (+49%) серед молоді 18-24 років та пацієнтів із АГ [46]. У пацієнтів із обструктивним апное уві сні, що поєднуються із інсомнією частіше виявляється АГ [22]. Укорочення тривалості сну (менше 6 годин за ніч) у пацієнтів із АГ значимо пов'язано з підвищенням ризику зменшення клубочкової фільтрації [38].

Як відомо, система стресу отримує і об'єднує велику кількість різноманітних нейросенсорних (зорових, слухових, соматосенсорних, ноцицептивних, вісцеральних) та інших сигналів, які надходять через різні шляхи. Гостра активація системи стресу призводить до групи обмежених за часом поведінкових і фізичних змін, які строго послідовні у своїх проявах. Для успішної адаптивної відповіді на стрес вирішальне значення має модуляція активності системи стресу на рівні як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, та центральних і периферичних компонентів вегетативної нервової системи (ВНС). Так, хронічний стрес викликає АКТГ залежну гіперсекрецію альдостерону [42], що спричинює затримку натрію і рідини в організмі і підвищення АТ.

ВНС забезпечує механізм швидкого реагування широкого спектру функцій серцево-судинної, дихальної систем, шлунково-кишкового тракту, нирок, ендокринні та інших систем. Як відомо, обидві частини ВНС (симпатична і парасимпатична) пов'язані з ендокринною системою (залозами внутрішньої секреції) і внутрішніми органами, забезпечуючи нормальне функціонування організму і його реакцію на різні зовнішні чинники. Симпатична не-

рвова система (СНС) відповідає за збудження (первинну реакцію "битися або бігти" на вплив подразника), її діяльність прискорює і підсилює серцебиття. Парасимпатична ж нервова система, навпаки, відповідає за гальмування (повернення до рівноваги після зникнення небезпеки, що запустила реакцію збудження) і її діяльність уповільнює серцебиття і сприяє розслабленню м'язових стінок артерій, внаслідок чого кров тече вільніше і посилюється надходження кисню до серцевого м'яза. Варіабельність серцевого ритму при АГ знижена [44,45], що вказує на суттєве переважання СНС над парасимпатичною.

Впливом СНС пояснюється пошкодженням при емоційному стресі NO-залежної вазодилатації [24]. Гіперактивність СНС асоціюється із пошкодженням органівмішеної (мозку, серця, нирок, судин і сітківки) [14]. В ситуації стресу циркулюючі катехоламіни підвищують серцевий викид і АТ, рівень глюкози та вільних жирних кислот в крові [43].

Відомо, що нирки при АГ є не лише органом-мішенню, але і сенсором СНС. Аферентні ниркові нерви приносять інформацію від механорецепторів, які монітують гідростатичний тиск у нирках, ниркових хеморецепторах, і є відповідальними за зміни хімічного складу навколишнього середовища. Через СНС ренальна рецепція впливає не лише на функцію серця і судин, а й на кровопостачання гіпоталамусу, кінцевим ефектом якого є збільшення синтезу вазопресину. Стрес потенціює підйом АГ та інгібує ренальну екскреторну функцію. Збільшення тону СНС призводить до стимуляції вироблення ангіотензину II, а він, збільшуючи ниркову симпатичну активність, сприяє порушенню барорефлекторної регуляції АТ. Такий сценарій розвитку подій найбільш вірогідний у разі дії на організм повторних психотравмуючих ситуацій, особливо при їх суперпозиції на наявні у індивідуума інші причини стійкої гіперактивації СНС, такі як: підвищення активності ренін-ангіотензинової системи (РАС), інсулінорезистентність, гіперчутливість до кухонної солі, гіперреактивність індивідуума до дії стресорів, наявності у пацієнта синдрому обструктивного апное під час сну, а також порушення барорефлексу [5].

Результати системного огляду 17 досліджень показали, що при АГ зниження барорефлекторної чутливості є вторинним по відношенню до підвищеної жорсткості артерій [12].

Встановлено, що при різних видах стресу практично завжди розвивається дисфункція ендотеліоцитів кровеносних судин, що характеризується не лише різними порушеннями регуляції судинного тону, але і втратою атромбогенної властивостей ендотелію, і розвитком запалення в судинній стінці. Це пояснюється тим, що при інтенсивному та/або тривалому психоемоційному стресі внаслідок симпатикотонії та гіпоксії продукуються велика кількість активних форм кисню (окисний стрес). Активні форми кисню можуть служити сигнальними молекулами, зокрема беруть активну участь у регуляції експресії генів (через мітогенетичні сигнали, активацію факторів транскрипції, включаючи NF- κ B.).

Окисний стрес через ендотеліальну дисфункцію, запалення, гіпертрофію, апоптоз, міграцію клітин, фіброз, і ангіогенез викликає ремоделювання судин [39].

Як відомо, запалення (рис. 1) є однією із перших реакцій імунної системи на небезпеку. В останні роки використовується термін “системне запалення” [2], оскільки при цьому підвищується концентрація запальних цитокінів в циркулюючій крові і збільшується інфільтрація макрофагами периферичних тканин. Цей запальний стан не пов’язаний із пошкодженням або втратою функції інфільтрованої тканини, що є специфічною рисою системного запалення низької інтенсивності (“мета-запалення”). Причому аномальне судинне запалення і активація системи вродженого імунітету є одним із перших кроків і ключових факторів у патогенезі АГ.

При стресі значно змінюється продукція прозапальних цитокінів (зокрема, ІЛ-6), що в свою чергу не лише підсилює вираженість запалення через його здатність стимулювати гепатоцити і збільшувати продукцію гострофазових білків, але і сприяє дисфункції ендотелію з підвищенням артеріального тиску [5].

У цих умовах стійка і тривала активація СНС забезпечує формування “хибного кола” (рис. 2): стресори – активація СНС – активація РАС – надлишкове утворення ангіотензину II – підвищення АГ – збільшення напруги зсуву, що діє на ендотеліоцити кровоносних судин – розвиток дисфункції ендотелію, в т.ч. і в результаті “окисного” стресу, багато в чому обумовленого руйнуванням високих концентрацій катехоламінів – збільшення АГ – пошкодження “органів-мішеней” – розвиток системного запалення низької інтенсивності (через активацію нуклеарного фактору NF-κB, експресію молекул адгезії лейкоцитів, запальних цитокінів) – ремоделювання серця і кровоносних судин, підвищення “жорсткості” кровоносних судин – прогресування АГ – підвищення чутливості організму до дії стресорів тощо [5].

Отже, в наш час стали більш зрозумілими механізми реалізації пошкоджувальної дії психосоціального стресу на серцево-судинну систему і розвиток артеріальної гіпертензії. Це визначає необхідність розробки системи медико-психологічного супроводу пацієнтів із АГ, починаючи із ранніх стадій захворювання.

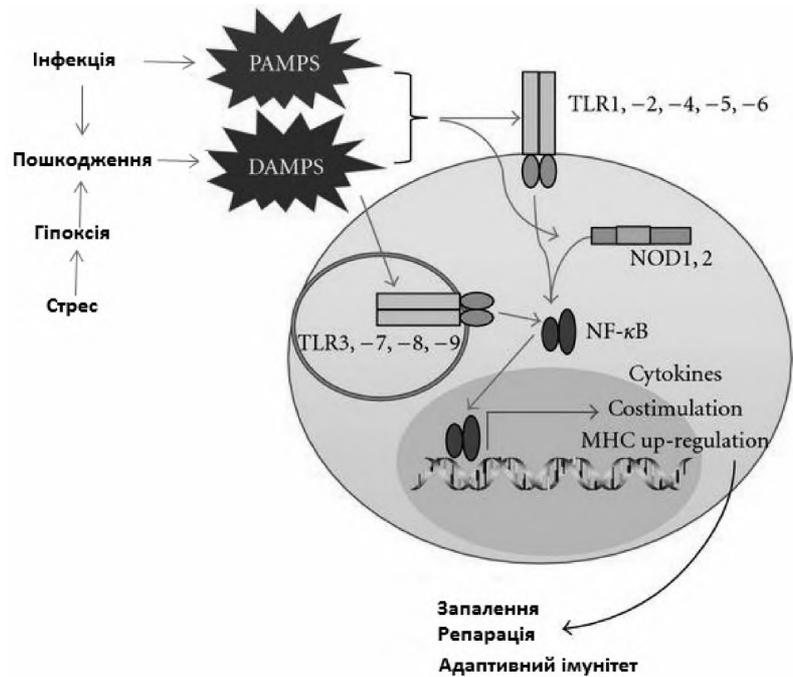


Рис. 1. Механізми імунного запалення при психоемоційному стресі та при інфекції. Стрес і інфекція комплементарні в пошкодженні клітин, в результаті утворюються PAMPs і DAMPs, які сприяють запальній реакції через вплив на TLRs, розташовані відповідно на клітинній мембрані і всередині ендосом. Цитоплазматичні PAMPs активують дані шляхи, зв’язуючись із рецепторами NOD1 і NOD2. Внаслідок вивільнення нуклеарний комплекс NF-κB поступає у ядро, що веде до експресії прозапальних генів. DAMPs – молекулярні патерни, пов’язані із пошкодженням; MHC – головний комплекс гістосумісності; NOD1,2 – NOD рецептори; PAMPs – молекулярні патерни, пов’язані із патогенами; TLRs – Toll-подібні рецептори.

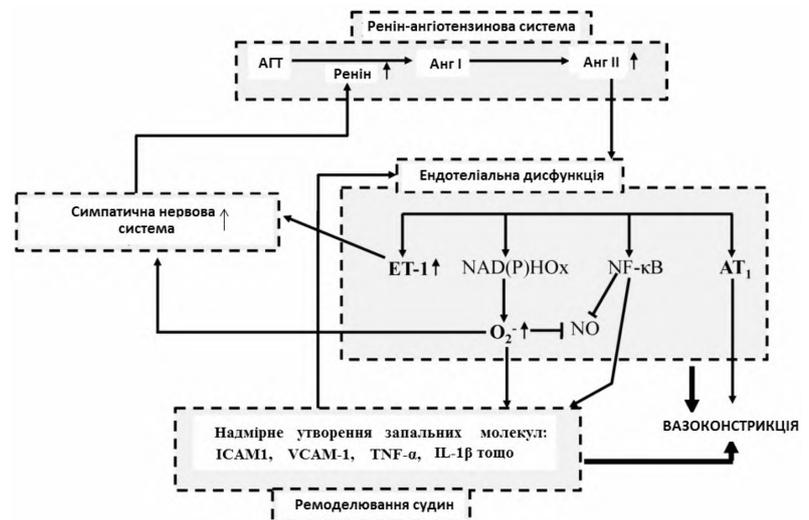


Рис. 2. Патофізіологія гіпертензії – “хибне коло”. Ренін-ангіотензинова система (РАС), дисфункція ендотелію, ремоделювання судин та активність симпатичної нервової системи пов’язані між собою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарганеева Н.П. Психосоциальный стресс и метаболизм липидов: концепция факторов риска и новый подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / Н.П. Гарганеева // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, No121. – С.1712. – Режим доступа к ресурсу: http://www.rmj.ru/articles_6018.htm
2. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации [Электронный ресурс] / И. П. Кайдашев // Украинский медицинский часопис. – 2013. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.umj.com.ua>.
3. Психическая адаптация лиц молодого возраста с признаками впервые выявленной артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / М.Е.Евсеева, Е.А. Мищенко, М.В. Ростовцева, М.В. Литвинова // Российский психиатрический журнал – 2013. – No2. – С. 43-49. – Режим доступа до ресурсу: http://rj. geotar.ru/ru/articles_psycho/274.html?SSR=0101337bbb13fffff27c_07df0c1b0d0114-e9b.
4. Психологические факторы и заболевания сердца [Electronic resource] / Pedersen SS, Kuper N, Denolet J. // Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов (под ред. А.Дж.Кэмма, Т.Ф.Люшера, П.В.Серруиса) перевод с английского под ред. чл.кор. РАМН Е.В.Шляхто. Гл.35.М, “ГЭОТАР-Медиа”, 2011. – С.1332-1352. Режим доступа к ресурсу: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ssn_recomendacii_2013-1.pdf
5. Стресс и артериальная гипертензия / А.П. Солодков, Л.Е. Беляева, С.С. Лазуко // Практикующий лікар. – 2013. – No 3. – С. 78-80. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLk_2013_3_20
6. Сумин А.Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. [Electronic resource] / А.Н. Сумин // Кардиология. – 2010. – No10. Режим доступа к ресурсу: <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2582>
7. Толмачева С. Р., Никонова В.В. Факторы формирования социальной дезадаптации у юношей с первичной артериальной гипертензией. [Electronic resource] / С.Р.Толмачева, В.В. Никонова // Здоров'я дитини. – 2012. – Т.6, No41. Режим доступа к ресурсу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34739>
8. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. [Electronic resource] / Y. Pan, W.Cai, Q. Cheng et al. // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 22, No. 11. – P. 1121-1130. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
9. Association Between Chronic Stress and Blood Pressure: [Electronic resource] / L. Hassoun, C. Herrmann-Lingen, U. Hapke. et al. // Findings From the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. Psychosom Med. – 2015 May 11. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
10. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. [Electronic resource] / D.J. Stein, S. Aguilar-Gaxiola, J. Alonso et al. // Gen Hosp Psychiatry. – 2014. – Vol. 36, No. 2. – P. 142-149. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.11.002. Epub 2013 Nov 14. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
11. Association between occupational psychological stress and metabolic syndrome. [Electronic resource] / H. Liu, H. Song, R. Tian et al. // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2015. – Vol. 33, No.2. – P. 88-92. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
12. Carthy E.R. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. [Electronic resource] / E.R. Carthy // Ann Med Surg (Lond). – 2013. – Vol.3, No1. – P. 2-7. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
13. Child maltreatment and blood pressure in young adulthood. [Electronic resource] / H.C. Gooding, C. Milliren, K.A. McLaughlin et al. // Child Abuse Negl. – 2014. – Vol.38, No11. – P. 1747-1754. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
14. Cohort Profile: Sympathetic activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA) prospective cohort study. [Electronic resource] / L. Malan, M. Hamer, N. Frasure-Smith et al. // Int J Epidemiol. – 2014. – pii: dyul99. [Epub ahead of print] Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
15. Cognitive behavioral treatment of insomnia [Electronic resource] / J. Williams, A. Roth, K. Vathauer, C.S. McCrae. // Chest. – 2013. – Vol. 143, No. 2. – P. 554-565. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
16. Contrasting effects of prenatal life stress on blood pressure and body mass index in young adults. [Electronic resource] / S.K. Bhat, L.J. Beilin, M. Robinson et al. // J Hypertens. – 2015. – Vol.33, No4. – P. 711-719. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
17. Csiba L. The effect of hypertension and its therapy on cognitive performance of asymptomatic hypertensive patients. [Electronic resource] / L.Csiba, K.R. Kovács // Ideggyogy Sz. – 2013. – Vol.66, No5-6. – P. 205-206. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
18. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. [Electronic resource] / P.J. Tully, H.R.Winefield, R.A. Bake et al. // Biopsychosoc Med. – 2015. – Vol. 9, No. 14. Mode of access: <http://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13030-015-0041-5>
19. Depression and Quality of Life in Relation to Decreased Glomerular Filtration Rate Among Adults with Hypertension in Rural Northeast China. [Electronic resource] / X. Guo, Z. Li, S. Yu et al. // Kidney Blood Press Res. – 2015. – Vol.40, No1. – P.31-40. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
20. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. [Electronic resource] / A. Nicholson, H. Kuper, H.Hemingway. // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, No. 23. – P.2763-2774. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
21. Emotional dampening in persons with elevated blood pressure: affect dysregulation and risk for hypertension. [Electronic resource] / J.A. McCubbin, J.P.Loveless, J.G. Graham et al. // Ann Behav Med. – 2014. – Vol. 47, No. 1. – P.111-119. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
22. Gupta M.A. Cardiovascular and psychiatric morbidity in obstructive sleep apnea (OSA) with insomnia (sleep apnea plus) versus obstructive sleep apnea without insomnia: a case-control study from a Nationally Representative US sample. [Electronic resource] / M.A. Gupta, K. Knapp // PLoS One. – 2014. – Vol.9, No3. – P.e90021. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
23. Hanon O. Hypertension and dementia. [Electronic resource] / O.Hanon. // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2014 – Vol. 63, No. 3. – P. 204-208. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
24. Impaired neuronal nitric oxide synthase-mediated vasodilator responses to mental stress in essential hypertension. [Electronic resource] / S.G.Khan, A. Geer, H.W. Fok et al. // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, No. 4. – P. 903-909. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
25. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. [Electronic resource] / D. Cunningham, M.F. Junge, A.T.Fernando // Med J Aust. – 2013. – Vol.199, No8. – P.36-40. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
26. Interaction between occupational stress and GR gene polymorphisms on essential hypertension among railway workers. [Electronic resource] / S. Lin, B. Liu, C. Wu. et al. // J Occup Health. – 2014. – Vol. 55, No. 5. – P. 349-358. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
27. Knowledge and prevalence of risk factors for arterial hypertension and blood pressure pattern among bankers and traffic wardens in Ilorin, Nigeria. [Electronic resource] / A.G. Salaudeen, O.I. Musa, O.A. Babatunde et al. // Afr Health Sci. – 2014. – Vol. 14, No. 3. – P. 593-599. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
28. Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. [Electronic resource] / I.A. Kretchy, F.T. Owusu-Daaku, S.A. Danquah // Int J Ment Health Syst. – 2014. – Vol. 21, No. 8. – P. 25. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
29. Middeke M. Masked stress-induced arterial hypertension. [Electronic resource] / M. Middeke, F. Goss. // Dtsch Med Wochenschr. – 2014 – Vol. 139, No. 48. – P. 2447-2450. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
30. Mushtaq M. Depression, anxiety, stress and demographic determinants of hypertension disease. [Electronic resource] / M. Mushtaq, N.Najam. // Pak J Med Sci. – 2014. – Vol. 30, No. 6. – P. 1293-1298. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
31. Nagai M. Visit-to-visit blood pressure variability, silent cerebral injury, and risk of stroke. [Electronic resource] / M. Nagai, K. Kario. // Am J Hypertens. – 2013. – Vol. 26, No. 12. – P.1369-1376. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
32. Ohishi M. Hypertension. [Electronic resource] / M. Ohishi // Nihon Rinsho – 2014. – Vol. 72, No. 4. – P. 687-691. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
33. Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. [Electronic resource] / C.Albus, K.H.Ladwig, C.Herrmann-Lingen // Dtsch Med Wochenschr. 2014. – Vol.139, No12. – P. 596-601. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
34. Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents. [Electronic resource] / L.I. Kolesnikova, Zh.V.Prokhorova, B.Y. Vlasov et al. // Bull Exp Biol Med. –

2014. – Vol. 158, No. 1. – P. 9-12. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

35. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal [Electronic resource] / A. Zanchetti, C. Thomopoulos, G. Parati. // *Circ Res.* – 2015. – Vol.116, No.6. – P. 1058-1073. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

36. Rudat M. Emotionsverarbeitung bei Risikoprobanden für eine essentielle Hypertonie. [Electronic resource] / M. Rudat // *Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)*. – 2009. – Mode of access: <http://www.diss.fu-berlin.de>

37. Secrecy and the pathogenesis of hypertension. [Electronic resource] / R. Ettner, F. Ettner, T.White // *Int J Family Med.* – 2012: 492718. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

38. Self-reported sleep duration is associated with reduced glomerular filtration rate among adults with hypertension: a population-based study from rural northeast China. [Electronic resource] / X. Guo, S. Yu, Z. Li // *J Sleep Res.* – 2015. – Vol.24, No3. – P. 351-358. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

39. Sinha N. Oxidative stress and antioxidants in hypertension -a current review. [Electronic resource] / N. Sinha, P.K. Dabla. // *Curr Hypertens Rev.* – 2015. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

40. Sleep to lower elevated blood pressure: study protocol for a randomized controlled trial. [Electronic resource] / E.R. McGrat, C.A. Espie, A.W. Murphy et al. // *Trials.* – 2014. – Vol. 9, No. 15. – P. 393. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

41. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. [Electronic resource] / B.E. Cohen, D.Edmondson, I.M.Kronish // *Am J Hypertens.* – 2015. – pii: hpv047. [Epub ahead of print] Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

42. Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. [Electronic resource] / A. Markou, A. Sertedaki, G. Kaltsas et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 14 jc20151268. [Epub ahead of print] Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

43. Tank A.W. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. [Electronic resource] / A.W. Tank, Lee W. D // *Compr Physiol.* – 2015. – Vol. 5, No. 1. – P. 1-15. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

44. The association between heart rate variability and atrial fibrillation in arterial hypertension. [Electronic resource] / M. Tadic, C. Cuspodi, B.Pencic et al. // *J Am Soc Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, No. 10. – P. 699-708. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

45. The heart frequency and its variability in hypertensive patients considering A/B type of behaviour and eight basic emotions and levels of anger expression. [Electronic resource] / K. Kozul, K. Vidovič, H. Heinzelman-Kozul. et al. // *Coll Antropol.* – 2009. – Vol. 33, No. 2. – P. 409-416. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

46. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. [Electronic resource] / E.S. Ford, T.J. Cunningham, W.H. Giles et al. // *Sleep Med.* – 2015. – Vol.16, No3. – P. 372-378. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

47. Tully P.J. Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: the German National Health Interview and Examination Survey. [Electronic resource] / P.J.Tully, B.T. Baune. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2014. – Vol. 49, No. 5. – P. 683-691. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

REFERENCE

1. Garganeva, N. (2008). Psihosotsialnyy stress i metabolizmi lipidov: kontsepsiya faktorov riska i novyyi podhod k profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 16, 712.

2. Kaydashev, I.P. (2013). Izmenenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospalenie kak faktoryi razvitiya bolezney tsivilizatsii. *Ukrainyanskiy medichniy chasopis*, from <http://www.umj.com.ua/article/65824/>

3. Evseveva, M.E., Mischenko, E.A., Rostovtseva, M.V., Litynina, M.V. (2013). Psihicheskaya adaptatsiya lits molodogo vozrasta s priznakami v pervyye vyyavlennoy arterialnoy gipertonii. *Ros. psihiatr. Zhurn.*, 2, 43-49.

4. Pedersen, S.S., Kuper, N., Denolet, J. (2011). Psihologicheskie faktoryi i zabolevaniya serdca. Bolezni serdca i sosudov. *Rukovodstvo Evropejskogo obshchestva kardiologov (pod red. A.Dzh.Kjemma, T.F.L.jushera, P.V.Serruisa) perevod s anglijskogo pod red. chl.kor. RAMN E.V.Shljahto. Gl.35.M.*, "GJeOTAR-Media", 2011, 1332-1352.

5. Solodkov, A. P., Belyaeva, L. E., Lazuko, S.S. (2013). Stress i arterialnaya gipertenzii. *Praktikuyuchiy likar*, 3, 78-80.

6. Sumin, A.N. (2010). Povedencheskiy tip lichnosti D (distressornyiy) pri serdечно-sosudistykh zabolevaniyah. *Kardiologiya*, 10, from <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2582>

7. Tolmacheva, S.R., Nikonova, V.V. (2012). Faktoryi formirovaniya sotsialnoy dezadaptatsii u yunoshey s pervichnoy arterialnoy gipertenziej. *Zdorov'ya ditini*, 6, 41, from <http://www.mif-ua.com/archive/article/34739> [in Russian]

8. Pan, Y., Cai, W., Cheng, Q., et al. (2015). Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11:1121-1130.

9. Hassoun, L., Herrmann-Lingen, C., Hapke, U. et al. (2015). Association Between Chronic Stress and Blood Pressure: Findings From the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. *Psychosom Med*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967356>

10. Stein, D.J., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., et al. (2014). Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *Gen Hosp Psychiatry*, 36, 2, 142-149.

11. Liu, H., Song, H., Tian, R., et al. (2015). Association between occupational psychological stress and metabolic syndrome. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 33, 2, 88-92.

12. Carthy, E.R. (2013). Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*, 3, 1, 2-7.

13. Gooding, H.C., Milliren, C., McLaughlin, K.A. et al. (2014). Child maltreatment and blood pressure in young adulthood. *Child Abuse Negl*, 38, 11, 1747-1754.

14. Malan, L., Hamer, M., Frasure-Smith, N., et al. (2014). Cohort Profile: Sympathetic activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA) prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344943>

15. Williams, J., Roth, A., Vathauer, K., McCrae, C.S. (2013). Cognitive behavioral treatment of insomnia. *Chest*, 143, 2, 554-565.

16. Bhat, S.K., Beilin, L.J., Robinson, M., et al. (2015). Contrasting effects of prenatal life stress on blood pressure and body mass index in young adults. *J Hypertens*, 33, 4, 711-719.

17. Csiba, L., Kovács, K.R. (2013). The effect of hypertension and its therapy on cognitive performance of asymptomatic hypertensive patients. *Ideggyogy Sz*, 66, 5-6, 205-206.

18. Tully, P.J., Winefield, H.R., Baker, R.A. et al. (2015). Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. *Biopsychosoc Med*, 26, 9, 14.

19. Guo, X., Li, Z., Yu, S. et al. (2015). Depression and Quality of Life in Relation to Decreased Glomerular Filtration Rate Among Adults with Hypertension in Rural Northeast China. *Kidney Blood Press Res*, 40, 1, 31-40.

20. Nicholson, A., Kuper, H., Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 27, 23, 2763-2774.

21. McCubbin, J.A., Loveless, J.P., Graham, J.G., et al. (2014). Emotional dampening in persons with elevated blood pressure: affect dysregulation and risk for hypertension. *Ann Behav Med*, 47, 1, 111-119.

22. Gupta, M.A., Knapp, K. (2014). Cardiovascular and psychiatric morbidity in obstructive sleep apnea (OSA) with insomnia (sleep apnea plus) versus obstructive sleep apnea without insomnia: a case-control study from a Nationally Representative US sample. *PLoS One*, 9, 3, 90021.

23. Hanon, O. (2014). Hypertension and dementia. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 63, 3, 204-208.

24. Khan, S.G., Geer, A., Fok, H.W. et al. (2015). Impaired neuronal nitric oxide synthase-mediated vasodilator responses to mental stress in essential hypertension. *Hypertension*, 65, 4, 903-909.

25. Cunningham, D., Junge, M.F., Fernando, A.T. (2013). Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*, 199, 8, 36-40.

26. Lin, S., Liu, B., Wu, C. et al. (2014). Interaction between occupational stress and GR gene polymorphisms on essential hypertension among railway workers. *J Occup Health*, 55, 5, 349-358.

27. Salaudeen, A.G., Musa, O.I., Babatunde, O.A. et al. (2014). Knowledge and prevalence of risk factors for arterial hypertension and blood pressure pattern among bankers and traffic wardens in Ilorin, Nigeria. *Afr Health Sci*, 14, 3, 593-599.

28. Kretchy, I.A., Owusu-Daaku, F.T., Danquah, S.A. (2014). Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. *Int J Ment Health Syst*, 8:25.

29. Middeke, M., Goss, F. (2014). Masked stress-induced arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 48, 2447-2450.

30. Mushtaq, M., Najam, N. (2014). Depression, anxiety, stress and demographic determinants of hypertension disease. *Pak J Med Sci*, 30, 6, 1293-1298.
31. Nagai, M., Kario, K. (2013). Visit-to-visit blood pressure variability, silent cerebral injury, and risk of stroke. *Am J Hypertens*, 26, 12, 1369-1376.
32. Ohishi, M. (2014). Hypertension. *Nihon Rinsho*, 72, 4, 687-691.
33. Albus, C., Ladwig, K.H., Herrmann-Lingen, C. (2014). Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 12, 596-601.
34. Kolesnikova, L.I., Prokhorova, Zh.V., Vlasov, B.Y., Polyakov, V.M. (2014). Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents. *Bull Exp Biol Med*, 158, 1, 9-12.
35. Zanchetti, A., Thomopoulos, C., Parati, G. (2015). Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*, 116, 6, 1058-1073.
36. Rudat, M. (2009). Emotionsverarbeitung bei Risikoprobanden für eine essentielle Hypertonie. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.), from <http://www.diss.fu-berlin.de>
37. Ettner, R., Ettner, F., White, T. (2012). Secrecy and the pathogenesis of hypertension. *Int J Family Med*, 492718.
38. Guo, X., Yu, S., Li, Z. (2015). Self-reported sleep duration is associated with reduced glomerular filtration rate among adults with hypertension: a population-based study from rural northeast China. *J Sleep Res*, 24, 3, 351-358.
39. Sinha, N., Dabla, P.K. (2015). Oxidative stress and antioxidants in hypertension - a current review. *Curr Hypertens Rev*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022210>
40. McGrath, E.R., Espie, C.A., Murphy, A.W., et al. (2014). Sleep to lower elevated blood pressure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15:393.
41. Cohen, B.E., Edmondson, D., Kronish, I.M. (2015). State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911639>
42. Markou, A., Sertedaki, A., Kaltsas, G., et al. (2015). Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974737>
43. Tank, A.W., Lee, W.D. (2015). Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*, 5, 1, 1-15.
44. Tadic, M., Cuspidi, C., Pencic, B., et al. (2014). The association between heart rate variability and biatrial phasic function in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 8, 10, 699-708.
45. Kozul, K., Vidović, K., Heinzelman-Kozul, H. et al. (2009). The heart frequency and its variability in hypertensive patients considering A/B type of behaviour and eight basic emotions and levels of anger expression. *Coll Antropol*, 33, 2, 409-416.
46. Ford, E.S., Cunningham, T.J., Giles, W.H., Croft, J.B. (2015). Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med*, 16, 3, 372-378.
47. Tully, P.J., Baune, B.T. (2014). Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: the German National Health Interview and Examination Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 49, 5, 683-691.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В ГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мисюра А.Н.

Национальный медицинский университет имени Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Известно, что повышенное артериальное давление (АД) является одним из обязательных параметров состояния мобилизационной готовности (стресса). Стрессиндуцированная АГ – это острое, обычно переходящее и лабильное повышение АД под влиянием психосоциальных факторов. Чаще отмечается стрессиндуцированная АГ “белого халата” и АГ “на рабочем месте” (замаскированная). Доказана связь АГ с тревогой, депрессией, социальной фобией, инсомнией. Пациенты с АГ отличаются низкой стрессоустойчивостью, большей стресс-реактивностью, среди них часто выявляется тип личности Д (тенденция чувствовать в разных ситуациях негативные дистрессорные эмоции и склонность их подавлять при социальных взаимодействиях). При стресс-индуцированной АГ могут повреждаться органы-мишени, кроме того стресс-индуцированной АГ может прогрессировать, приобретая стабильный характер. В наше время стали более понятными механизмы реализации повреждающего действия психосоциального стресса на сердечно-сосудистую систему и развитие АГ. Это определяет необходимость разработки системы медико-психологического сопровождения пациентов с АГ, начиная с ранних стадий заболевания.

Ключевые слова: психосоциальный стресс, артериальная гипертензия, механизмы развития, иммунное воспаление.

MODERN IDEAS OF THE ROLE OF A PSYCHOSOCIAL STRESS IN GENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION (THE REVIEW OF LITERATURE)

A. M. Misyura

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. It is known that the increased arterial pressure (AP) is one of obligatory parameters of a condition of mobilization readiness (stress). Stress-induced arterial hypertension (AH) is a sharp, usually passing off and labile increase of AP under the influence of psychosocial factors. Stress-induced AH of “a white dressing gown” and AH “on a workplace” (masked) are more often noticed. Connection of AH with uneasiness, depression, social phobia and insomnia has been proved. Patients with AH are characterized by low resistance to stress, bigger stress reactivity, among them are often determined personalities of a D type (a tendency to feel negative distress-induced emotions and tendency to suppress them at social interactions in different situations).

Nowadays came to be understood the mechanisms of realization of the damaging action of a psychosocial stress on cardiovascular system and development of AH. It defines need of development of the system of medico-psychological escort of patients with AH, since early stages of a disease.

Key words: psychosocial stress, arterial hypertension, development mechanisms, immune inflammation

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.366-002.1-089.152-089.5:612.017.1

ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ВИСОКИМ ОПЕРАЦІЙНО-АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИМ РИЗИКОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ

Мороз В. В., Захараш Ю. М., Бичкова Н. Г.

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

Резюме. Актуальність. Оновлені у 2013 році міжнародні Токійські рекомендації по лікуванню гострого холангіту та холецистити (TG13) не дають вичерпної відповіді щодо визначення об'єму хірургічної тактики у хворих з високим ОАР і помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II). Для вирішення даного питання необхідно визначити терміни та об'єм хірургічних втручань, встановити додаткові критерії вибору та підтвердження ефективності обраної тактики, можливості прогнозування результатів лікування.

Мета. Покращити результати лікування та встановити ефективність різних видів хірургічної тактики у пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) з урахуванням динаміки зміни рівня цитокінів у сироватці крові пацієнтів.

Матеріали і методи. До дослідження було включено 76 хворих на ГХ з помірним ступенем тяжкості (Grade II). Тяжкість загального фізичного стану визначалася за шкалою ASA. Хворі були розподілені на Групу 1 (39 пацієнтів) та Групу 2 (37 пацієнтів). В Групі 1 проводилася консервативна терапія, яка, за відсутності ефекту через 24 год, доповнювалася виконанням невідкладної лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). В Групі 2 на першому етапі лікування, паралельно з консервативною терапією, в перші години після госпіталізації виконувалися ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання з приводу ГХ та його гнійно-запальних ускладнень. Усім пацієнтам обох груп при госпіталізації та на етапах лікування проводилося визначення рівнів цитокінів в сироватці крові: ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР- β .

Результати і обговорення. Використана лікувальна тактика у Групі 1 призвела до наростання клінічних ознак ГХ, а у 8 (20,8%) хворих – до розвитку тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень, зростання рівня всіх цитокінів в сироватці крові, затримки їх показників на високому рівні після виконання невідкладних ЛХЕ та розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8 % пацієнтів. Летальність в Групі 1 склала 5,1%. Лікувальна тактика у Групі 2 дозволила знизити кількість невідкладних ЛХЕ та частоту післяопераційних гнійно-запальних ускладнень до 8,1%. Відтерміновані ЛХЕ виконано 94,6% пацієнтам Групи 2, а частота конверсії у них склала 5,4% (в Групі 1 – 28,2%).

Висновок. Виконання ехоконтрольованих пункційно-дренуючих втручань з приводу ГХ та його ускладнень приводить до зниження показників рівнів цитокінів, дозволяє виконати радикальні оперативні втручання як другий етап хірургічної тактики, знизити частоту післяопераційних ускладнень та мінімізувати летальність.

Ключові слова: гострий холецистит, ехоконтрольовані пункційно-дренуючі ендобіліарні втручання, синдром системної запальної реакції, цитокіни сироватки крові, високий операційно-анестезіологічний ризик.

Актуальність. В останні десятиліття друге місце серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини займає гострий холецистит (ГХ), який потребує госпіталізації та, у великого відсотку хворих, невідкладних оперативних втручань. Причиною збереження високих показників захворюваності на ГХ є щорічне збільшення кількості пацієнтів з жовчно-кам'яною хворобою (ЖКХ) як в Україні, так і в усьому світі. Так, за статистичними даними 2013 року, число хворих на ЖКХ в Україні становило 643,7 на 100 тис. дорослого населення, в той час як у світі частка таких хворих досягала 15% усього дорослого

населення [9,6]. Серед хворих, які госпіталізовані з діагнозом ГХ, близько 40% складають пацієнти похилого і старечого віку, які мають важку супутню патологію, що зумовлює розвиток синдрому взаємного обтяження. Більшість таких хворих мають високий операційно-анестезіологічний ризик (ОАР), через що показники післяопераційної летальності у вказаній групі пацієнтів, за даними різних авторів, сягають від 20 до 50% [10,5]. Широке впровадження лапароскопічної холецистектомії як "золотого стандарту" у лікуванні ГХ, не значно покращило показники результатів лікування у пацієнтів з високим ОАР

[11]. Оновлення та широке застосування в світову клінічну практику у 2013 році Токійських рекомендацій по лікуванню гострого холангіту та холециститу (TG13) не надало чіткої відповіді в питанні щодо вибору термінів та методу виконання хірургічного втручання у пацієнтів з високим ОАР і помірним ступенем тяжкості за критеріями тяжкості ГХ (Grade II), описаними у вказаних рекомендаціях [12,1].

Пізня госпіталізація хворих (через 72 год. та пізніше), наявність локальних гнійно-запальних ускладнень ГХ та прояви синдрому системної запальної реакції (ССЗР) визначають середній ступінь тяжкості захворювання. ССЗР має важливе значення у визначенні тяжкості та тактики лікування, адже він являється одним із критеріїв визначення сепсису. Тому наявність у хворого гострого холециститу як вогнища запалення та ознак ССЗР можна трактувати як прояви абдомінального сепсису, що вказує на більш тяжкий стан та є одним із показань до хірургічного втручання при ГХ [2,4,7].

В основі перебігу ГХ лежить локальна і системна запальна реакція імунної системи. Загальноприйнятий комплексний аналіз даних клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень, на основі створення алгоритмів, шкал ступеня тяжкості (більше 70 різновидів) і реалізованих в експертних, диференційно-діагностичних програмах, є недостатньо інформативними для прогнозування перебігу ГХ і оцінки ефективності його лікування. Перспективним методом прогнозування та визначення ефективності лікування являється оцінка змін показників рівнів цитокінів в сироватці крові. Важливим фактором для прогнозування є встановлення рівнів як окремих цитокінів, так і показників їх загального рівня. Наприклад, за даними деяких авторів, цитокін ІЛ-6, має значення для раннього прогнозування високого ризику виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень він являється показником тяжкості перебігу захворювань серця і маркером високого ризику смерті від інфаркту міокарда [8,3]. Рівень фактору некрозу пухлин α (ФНП- α) підвищується по мірі збільшення ступеня тяжкості процесу, а рівень ІЛ-8 відображає ступінь хемотаксису нейтрофілів у вогнище запалення. Визначення вмісту цитокінів дозволяє прогнозувати перебіг і наслідки захворювання у хворих з важкою серцево-судинною патологією в післяопераційному періоді і ідентифікувати рівень системного запалення для вирішення питання про можливість та необхідність виконання оперативного втручання.

Метою нашого дослідження було покращити результати лікування та встановити ефективність різних видів хірургічної тактики у пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) з урахуванням динаміки зміни цитокінового профілю у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп.

Матеріали і методи. В наше дослідження було включено 76 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в клінічних базах кафедри хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця в період з січня 2008 по січень 2015 рр. з приводу ГХ. Серед пацієнтів 25 (32,9%) були чоловіки, а 51 (67,1%) жінки. Середній вік пацієнтів склав 72,5 \pm 4,4

роки. В усіх пацієнтів було встановлено помірний ступінь тяжкості ГХ (Grade II), який визначався відповідно до класифікації ступенів тяжкості оновлених Токійських клінічних рекомендацій по лікуванню гострого холангіту та холециститу 2013 року (TG13). Тяжкість загального фізичного стану визначалася за шкалою ASA. В залежності від застосованої лікувальної тактики усі хворі були розподілені на 2 групи: Групу 1 та Групу 2. Пацієнти обох груп були співставні за віком, тяжкістю основного захворювання, наявністю супутньої патології та рівнем ОАР. Загальна характеристика хворих представлена в таблиці 1.

До Група 1 увійшло 39 хворих, яким після госпіталізації проводилася консервативна терапія протягом 24 годин і, при відсутності позитивної динаміки, виконувалась невідкладна лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ). Консервативна терапія включала проведення інфузійної терапії, призначення анальгетиків, протизапальних засобів, а також необхідний об'єм терапії для корекції дисфункції супутньої патології, що призначалась лікарями-консультантами суміжних спеціальностей. Вибір антибактеріального препарату здійснювали з урахуванням його фармакокінетики, фармакодинаміки, чутливості, наявності або відсутності та рівня ниркової, печінкової дисфункції, алергії та з урахуванням рекомендацій TG13. Антибіотикотерапію проводили протягом 7-10 діб. У частини хворих, яким були виконані невідкладні оперативні та пункційно-дренуючі втручання, корекція антибіотикотерапії проводилась на основі отриманих даних бактеріологічного посіву крові та жовчі та індивідуальної чутливості до антибіотиків.

Для встановлення ефективності проведеного лікування проводилася переоцінка діагностичних критеріїв ГХ відповідно до TG 13 кожні 24 години з моменту госпіталізації. При наявності позитивного ефекту від консервативного лікування пацієнтам виконували відтерміновані радикальні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ, яка проводилася з використанням традиційної методики з постановкою 4-х троакарів та накладанням пневмоперитонеуму не вище 7-8 мм рт. ст.

До Групи 2 увійшло 37 пацієнтів, яким в перші години після госпіталізації проведення консервативної терапії доповнювалося виконанням мініінвазивних ехоконтрольованих пункційно-дренуючих втручання, а при наявності місцевих об'ємних гнійно-запальних ускладнень, після ендобіліарних ехоконтрольованих втручання, виконували-

Таблиця 1.
Характеристика досліджуваних груп хворих

	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=37)	Всього
Стать ч/ж	13/26	12/25	25/51
Вік хворих	72,8 \pm 4,6	72,2 \pm 4,1	72,5 \pm 4,4
Терміни госпіталізації, год.	67,8 \pm 3,8	68,5 \pm 4,1	68,2 \pm 3,1
Ступінь тяжкості за шкалою ASA			
II	2	3	5
III	40	31	71

ся пункційно-дренуючі хірургічні втручання з приводу вказаних ускладнень. Всі пункційно-дренуючі втручання в досліджувальних групах проводили в умовах рентген-операційної, оснащеної УЗ-апаратом Radmir Ultima Pro 30 (Україна), мобільним рентгенологічним апаратом PHILIPS BV-Libra C-Arm і підведенням кисню для анестезіологічного забезпечення (в разі потреби). Для виконання вказаних втручань використовували стилет-катетерні набори типу "Pig-tail" розміром 6, 9 та 12 F фірми Balton (Польща) та фірми Cook Medical (США). Ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання виконували методикою "free hand" ("вільної руки") під місцевою інфільтраційною анестезією розчином 5% Новокаїну 20 мл. У разі відсутності ефекту протягом 24 годин, після застосування мініінвазивних втручань, хворим виконувалася невідкладна ЛХЕ. Пацієнтам, у яких відмічалася позитивна динаміка, виконували відтерміновану ЛХЕ.

Усім пацієнтам обох груп при госпіталізації та на етапах лікування проводилося визначення рівнів цитокінів в сироватці крові: ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР- β . Для цього використовували метод імуноферментного аналізу. При визначенні рівнів цитокінів ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 використовували набори реагентів для імуноферментного аналізу ЗАТ "Вектор-Бест" (Росія), а для визначення цитокіну ТФР- β – набір Diaclone (Франція). Визначення рівнів

цитокінів в крові проводили з метою встановлення їх вихідних значень, динаміки змін в процесі застосування різної тактики лікування.

Результати і обговорення. У хворих Групи 1 консервативна терапія, яка проводилася після госпіталізації, була неефективною. При оцінці стану пацієнтів через 24 години спостерігалася збереження та наростання клінічних ознак ГХ у 31 (79,5%) пацієнта, а у 8 (20,5%) хворих розвинулися його тяжкі форми та гнійно-запальні ускладнення: 1 (2,6%) – місцевий невідмежований перитоніт, 1 (2,6%) – гангренозний холецистит, 3 (7,7%) – паравезикальний інфільтрат, 2 (5,1%) – паравезикальний абсцес, 1 (2,6%) – емпієма жовчного міхура. Усім вказаним пацієнтам виконано невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ. Показники рівнів цитокінів у Групі 1 визначалися в момент госпіталізації, через 24 години після проведення консервативного лікування і після виконання ЛХЕ. Результати визначення вмісту цитокінів в сироватці крові та динаміка їх зміни у хворих представлено в таблиці 2 та на рисунку 1.

Вихідні показники цитокінового статусу у даних хворих характеризувалися підвищеним рівнем усіх цитокінів: ФНП- α – в 9,9 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 15,5 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 9,6 рази ($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 2,7 рази, а ТФР- β – в 5,3 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 2.

Показники динаміки рівня цитокінів сироватки крові хворих Групи 1

Показник	При госпіталізації, пг/мл	Після консервативної терапії		Після операції, пг/мл	Здорові, пг/мл
		З наростанням клініки ГХ, пг/мл	З розвитком ускладнень ГХ, пг/мл		
ФНП- α	272,5 \pm 19,5	328,3 \pm 19,7*	339,3 \pm 28,1*	347,9 \pm 19,2	27,4 \pm 2,9
ІЛ-6	131,4 \pm 8,9	139,8 \pm 10,2	148,2 \pm 10,8*	147,8 \pm 10,2	8,5 \pm 1,1
ІЛ-8	311,8 \pm 25,1	321,2 \pm 24,5	365,1 \pm 25,7*	371,3 \pm 21,6	32,4 \pm 3,7
ІЛ-4	68,4 \pm 5,9	72,1 \pm 5,5	91,8 \pm 12,8*	99,2 \pm 8,5	25,3 \pm 1,2
ТФР- β	219,1 \pm 19,3	228,1 \pm 21,8	281,8 \pm 26,7*	291,1 \pm 25,6	41,7 \pm 4,2

* – вірогідність різниці: до консервативного лікування та після нього

Динаміка рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 1*

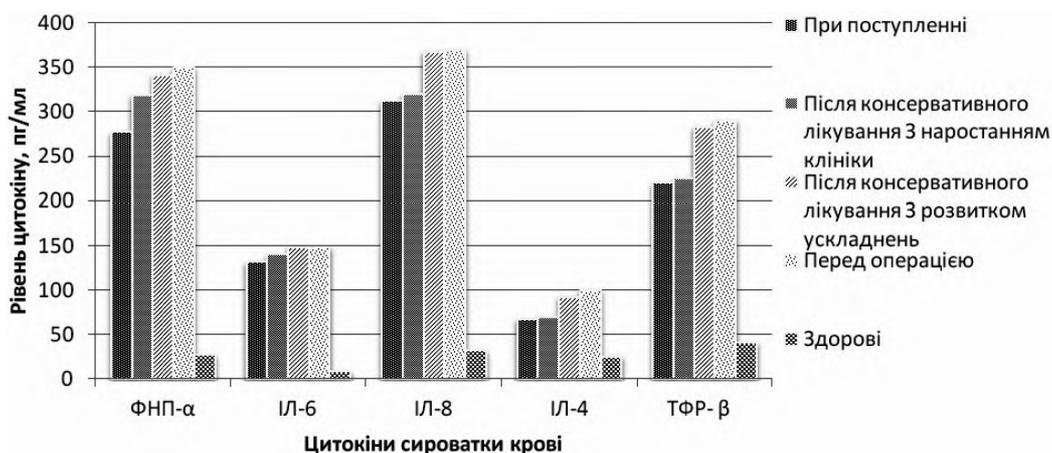


Рис.1. Динаміка зміни рівнів цитокінів сироватки крові Групи 1 в процесі лікування.

* – достовірна різниця рівнів цитокінів в сироватці крові пацієнтів Групи 1, в порівнянні з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$)

Після проведеної консервативної терапії позитивного клінічного ефекту не було виявлено. У пацієнтів зі збереженням та наростання клінічних симптомів ГХ спостерігалось достовірне зростання сироваткової концентрації ФНП- α на 16,8 % ($p < 0,05$) при стабільно високих рівнях інших цитокінів. У хворих, проведення консервативної терапії у яких супроводжувалося розвитком тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень, рівень ФНП- α вірогідно зріс порівняно з вихідним значенням на 24,5% ($p < 0,05$), ІЛ-8 – на 17,1 % ($p < 0,05$), ІЛ-4 – на 34,2%, ТФР- β – на 28,6% ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-6 – залишався стабільно високим. Наростання сироваткових концентрацій цих цитокінів обумовлено подальшим розвитком запальних змін із пошкодженням великої кількості тканин, бактеріємією, ендотоксимією. Усім пацієнтам було виконано невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ, проте в 11 (28,2%) випадках, в зв'язку з труднощами під час виконання операції (нааявності паравезикального інфільтрату, погіршення загального стану під час пневмоперитонеуму), було проведено конверсію на традиційну відкриту холецистектомію.

Після проведення радикального оперативного втручання рівень всіх досліджуваних цитокінів залишався стабільно високим, ступінь підвищення вмісту цитокінів сягав від 12–17 разів вище порівняно з нормативними значеннями. Збереження високих рівнів цитокінів в сироватці крові у хворих даної групи супроводувалося розвитком у них післяопераційних гнійно-запальних ускладнень. Так, у післяопераційному періоді у 2 (5,1%) хворих розвинувся підпечінковий абсцес, у 3 (7,7%) – госпітальна пневмонія. Розвиток підпечінкових абсцесів призводив до виконання

повторних оперативних втручань – релaparоскопії, після виконання якої ускладнень не спостерігалось. Лікування госпітальної пневмонії проводилося консервативно

Отже, при вивченні результатів лікувальної тактики у групі пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) та високим рівнем ОАР, що обумовлені пізньою госпіталізацією пацієнтів, наявністю супутньої декомпенсованої патології, ССЗР, гнійно-запальними ускладненнями ГХ, встановлено значне підвищення рівня цитокінів сироватки крові. Застосування у таких хворих консервативної терапії протягом 24 годин призвело до збереження, наростання клінічних проявів ГХ, а у 8 (20,8%) хворих – до розвитку тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень. Така тактика супроводжувалася зростанням рівня всіх цитокінів в сироватці крові (“цитокінова буря”), а виконання радикальних оперативних втручань на цьому фоні призвело до збереження високого рівня ССЗР та розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8 % пацієнтів. Виконання невідкладних ЛХЕ у вказаних хворих у 28,2% випадків закінчувалися конверсією. В даній групі хворих померло 2 (5,1%) пацієнти. Причинами їх смерті були в першому випадку – розвиток гострого інфаркту міокарду, в другому – тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Варто відзначити той факт, що у померлих хворих рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 зберігалися на високому рівні довше, ніж інших цитокінів, що можна пов'язати з розвитком у них тромботичних ускладнень.

У Групі 2, на відміну від Групи 1, консервативна терапія в перші години після госпіталізації доповнювалася виконанням черезшкірно-черезпечінкової холецистостомії

Таблиця 3.

Показники рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 2 в динаміці на етапах лікування

Показник	При госпіталізації, пг/мл	Після ЧХХС, пг/мл	Перед операцією, пг/мл	Після операції, пг/мл	Здорові, пг/мл
ФНП- α	281,5 \pm 15,7	181,2 \pm 7,4*	62,4 \pm 3,6	125,5 \pm 7,7 **	27,4 \pm 2,9
ІЛ-6	147,3 \pm 10,5	73,5 \pm 6,3*	22,5 \pm 1,6	30,4 \pm 2,7 **	8,5 \pm 1,1
ІЛ-8	327,6 \pm 22,3	212,4 \pm 10,1*	53,6 \pm 2,2	81,3 \pm 6,2 **	32,4 \pm 3,7
ІЛ-4	54,2 \pm 3,6	43,7 \pm 2,8*	29,8 \pm 2,1	36,6 \pm 1,9 **	25,3 \pm 1,2
ТФР- β	219,8 \pm 17,2	112,4 \pm 9,6*	58,7 \pm 3,1	78,9 \pm 5,9 **	41,7 \pm 4,2

* – вірогідність різниці: при госпіталізації – через 24 год. після ЧХХС;

** – вірогідність різниці: до операції – після операції.

Динаміка рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 2*

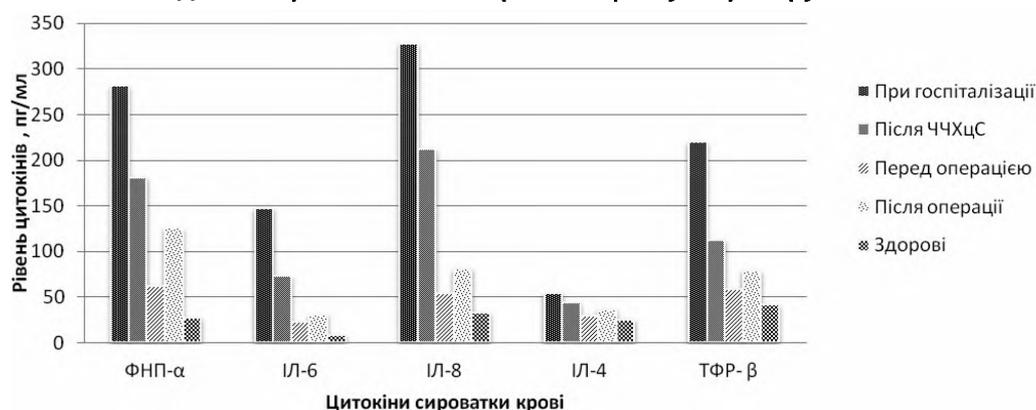


Рис. 2. Динаміка зміни рівнів цитокінів сироватки крові у пацієнтів Групи 2 в процесі лікування.

* – достовірна різниця рівнів цитокінів в сироватці крові пацієнтів Групи 2, в порівнянні з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$)

(ЧЧХцС). Окрім того, у Групі 2 в зв'язку з наявністю гнійно-запальних ускладнень ГХ у 3 (8,1%) пацієнтів з паравезикальним інфільтратом було виконано тільки ЧЧХцС, в 2 (5,4%) випадках ЧЧХцС доповнено дрениванням паравезикальних абсцесів та ще в 1 (2,7%) випадку дрениванням внутрішньопечінкового абсцесу. Радикальні оперативні втручання хворим Групи 2 проводилися як другий етап лікування – відтерміновано після ліквідації ознак ГХ і зниження рівня ОАР. Результати вивчення цитокинового профілю сироватки крові хворих Групи 2 в процесі лікування представлені в таблиці 3 та на рисунку 2.

У пацієнтів Групи 2 при госпіталізації виявлено підвищений ФНП- α в 10,3 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 17,3 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 10,1 рази ($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 2,1 рази ($p < 0,001$), а ТФР- β – в 5,31 рази ($p < 0,001$) порівняно із здоровими особами.

Після виконання ЧЧХцС та пункційно-дренуючих втручань гнійно-запальних ускладнень ГХ через 24 години спостерігалася позитивна динаміка лікування ГХ, що проявлялося регресом клінічних проявів основного захворювання, зниженням показників синдрому системної запальної реакції та зміною цитокинового профілю сироватки крові пацієнтів Групи 2.

Отже, визначалося достовірне зниження рівня всіх досліджуваних цитокинів сироватки крові ФНП- α – на 35,6% ($p < 0,001$), ІЛ-6 – на 50,1% ($p < 0,001$), ІЛ-8 – на 35,1% ($p < 0,001$), ІЛ-4 – на 19,4% ($p < 0,001$), ТФР- β – на 48,9% ($p < 0,001$). Достовірність зміни показників цитокинового профілю свідчило про ефективність обраної мінінвзивної хірургічної тактики, а збереження їх достатньо високих значень спонукало до подальшого лікування пацієнтів та проведення радикального оперативного втручання в об'ємі ЛХЕ, як другого етапу лікування ГХ після повної ліквідації його клінічних ознак.

Повний регрес проявів ГХ та зниження рівня ОАР у хворих Групи 2 спостерігалася на 15-16 добу після виконання ЧЧХцС та додаткових пункційно-дренуючих ехоконтрольованих втручань гнійно-запальних ускладнень. В цей період встановлено значне зниження показників рівнів цитокинів сироватки крові, а перевищення контрольних значень пояснювалося залишковими проявами запального процесу, наявністю супутньої патології.

У 2 (5,4%) пацієнтів на 4 та 5 добу відповідно були виконані невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ. Причиною виконання оперативного втручання за невідкладними показаннями були травматичні пошкодження внаслідок стояння дренажів в жовчному міхурі та порожнині паравезикального абсцесу, що супроводжувалося розвитком кровотечі та підтікання жовчі. Відтерміновані оперативні втручання виконано 35 (94,6%) пацієнтам Групи 2, у 33 (89,2%) з яких виконано ЛХЕ, а ще у 2 (5,4%) виконання операції закінчилося конвесією через технічні складності виконання та для запобігання виникнення пошкоджень жовчовивідних шляхів та судин. Через 24 години після виконання оперативного втручання спостерігалася підвищення показників рівнів цитокинів сироватки крові, що пояснюється нанесеною травмою під час операції. Визначалося підвищення ФНП- α – в 2,1 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 1,4 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 1,5 рази

($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 1,2 рази ($p < 0,001$), ТФР- β – в 1,3 рази ($p < 0,001$). Як видно з результатів, найбільш вагомою була зміна рівня ФНП- α . Важливим є те, що при достовірному збільшенні рівнів цитокинів після оперативного втручання, що виконувалося на фоні їх невисоких попередніх значень, в Групі 2 у 2 (5,4%) випадках діагностовано госпітальну пневмонію та в 1 (2,7) – підпечінковий абсцес, які розвинулися у невідкладно оперованих пацієнтів. Післяопераційні гнійно-запальні ускладнення повторних радикальних втручань не потребували. Підпечінковий абсцес було ліквідовано за рахунок використанням ехоконтрольованого дренивання його порожнини, а госпітальна пневмонія була пролікована консервативно. Летальних випадків серед пацієнтів Групи 2 не було.

Таким чином, активна мінінвзивна хірургічна тактика дозволила досягти регресу клінічних проявів ГХ в перші 24 години, що підтверджувалося і позитивною динамікою у зниженні рівнів цитокинів сироватки крові. Повна ліквідація проявів ГХ та зниження рівня ОАР, за рахунок використання запропонованої тактики, дозволила збільшити кількість виконуваних планових ЛХЕ втручань та знизити частоту конверсій.

Висновки.

1. У пацієнтів з ГХ помірного ступеню тяжкості (Grade II) з високим рівнем ОАР визначається значне підвищення показників рівнів цитокинів сироватки крові, що є ознакою розвитку синдрому системної запальної реакції.

2. Проведення консервативної терапії у пацієнтів з високими показниками рівнів цитокинів є недостатньо ефективним і призводить до наростання клінічних ознак ГХ, розвитку його тяжких форм та гнійно-запальних ускладнень, а виконання невідкладних оперативних втручань у таких хворих супроводжується розвитком післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8% випадків та летальністю, яка за нашими результатами склала 5,1%.

3. Виконання ехоконтрольованої ЧЧХцС та пункційно-дренуючих втручань з приводу ГХ та його гнійно-запальних ускладнень приводить до зниження показників рівнів цитокинів, дозволяє виконати радикальні оперативні втручання як другий етап хірургічної тактики, знизити частоту виникнення післяопераційних ускладнень до 8,1% та мінімізувати летальність.

У подальшому науковому дослідженні перспективним може бути вивчення ролі окремо кожного, з представлених у дослідженні цитокинів. Це дасть можливість оцінити рівень впливу кожного з цитокинів на прогресування ГХ, розвиток його ускладнень та летальність. Необхідно встановити порогові рівні цитокинів сироватки крові, визначення яких дозволить прогнозувати розвиток ускладнень при застосуванні різних методів лікування ГХ, що особливо важливо у пацієнтів з високим ОАР.

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. Борисов А.Е. Пути оптимизации стандартов лечения острого холецистита / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко, К.Г. Кубачев, Д.А. Творогов, Ю.Е. Веселов, Н.Э. Заркуа // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2012.-N 6.-С.80-85.
2. Краковский, М.Э. Основные патогенетические механизмы нарушения интоксикации различного генеза [Текст] / М.Э. Краковский, А.Х. Аширметов // Вестник АМН СССР.-1989.-№12.-с.70-76
3. Провоторов В.М. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Г.Г. Семенкова, Е.С. Шишкина // Клиническая медицина. – 2015.- №2. – С.5-8.
4. Савенков, М.С. Малосимптомный острый деструктивный холецистит: комплексный мониторинг и оптимизация лечебной тактики [Текст]: дис. канд. мед. наук / М.С. Савенков.- Астрахань, 2007.- 114 с.
5. Совецов С.А. Холецистит у больных высокого риска / С.А. Совецов, Е.В. Прилетина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013.- № 12.- С.18-23
6. Степанов Ю.М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю.М. Степанов // Здоров'я України (тематичний номер). -2014. – С. 10-11.
7. Черешнев, В.А. Системное воспаление миф или реальность? [Текст] / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.И. Юрченко // Вестник РАН.-2004.-№3.-С.219-225
8. Glavinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents, with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. / B. Glavinska, M. Urban // Wiad. Lek.- 2003.- P. 109-116
9. Gutzky K. Epidemiology and clinical presentation of acute cholecystitis / K. Gutzky, P. Landwehr, J. Jöhne // Chirurg. – 2013. – Vol.84(3). – P. 179-184.
10. Mc Gillicuddy EA, Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly / EA McGillicuddy, KM Schuster, K Barre [et al] // Br J Surg. – 2012 Sep. – 99(9). – P. 1254- 1261.
11. Min-Wei Zhou. Comparison of Clinical Safety and Outcomes of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Meta-Analysis / Min-Wei Zhou, Xiao-Dong Gu, Jian-Bin Xiang [et al] // The Scientific World Journal. -Volume 2014. – Article ID 274516.- 8 p.
12. Takada T. Tokyo Guidelines Revision Committee / TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada, Strasberg, J. Solomkin [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – V.20(1). –P.1-7.

REFERENCES

1. Borisov A.E. Ways of optimization of standards of treatment of acute cholecystitis / A.E. Borisov, V.A. Kaschenko, K.G. Kubachev, D.A. Tvorogov, Yu.E. Veselov, N.E. Zarkua // Vestnik hirurgii im. I.I.Grekova. – 2012.-N 6.-S.80-85.
2. Krakovskiy, M.E. The main pathogenetic mechanisms of intoxication disorders of various origins [Tekst] / M.E. Krakovskiy, A.H. Ashirmetov // Vestnik AMN SSSR.-1989.-#12.-s.70-76
3. Provotorov V.M. Pro-inflammatory cytokines in combination with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. / V.M. Provotorov, A.V. Budnevskiy, G.G. Semenkova, E.S. Shishkina // Klinicheskaya meditsina. – 2015.- #2. – S.5-8.
4. Savenkov, M.S. Oligosymptomatic acute destructive cholecystitis: a comprehensive monitoring and optimization of treatment tactics [Tekst]: dis. kand. med.nauk / M.S. Savenkov.- Astrahan, 2007.- 114 s.
5. Sovtsov S.A. Cholecystitis in patients at high risk / S.A. Sovtsov, E.V. Prilepina // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2013.- # 12.- S.18-23
6. Stepanov Yu.M. Digestive diseases and gastroenterological help the people of Ukraine: achievements, problems and solutions / Yu.M. Stepanov // Zdorovya Ukrainy (tematichnyy nomer). -2014. – S. 10-11.
7. Chereshev, V.A. Systemic inflammation Myth or Reality? [Tekst] / V.A. Chereshev, E.Yu. Gusev, L.I. Yurchenko // Vestnik RAN.-2004.-#3.-S.219-225/
8. Glavinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents, with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. / B. Glavinska, M. Urban // Wiad. Lek.- 2003.- P. 109-116
9. Gutzky K. Epidemiology and clinical presentation of acute cholecystitis / K. Gutzky, P. Landwehr, J. Jöhne // Chirurg. – 2013. – Vol.84(3). – P. 179-184.
10. Mc Gillicuddy EA, Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly / EA McGillicuddy, KM Schuster, K Barre [et al] // Br J Surg. – 2012 Sep. – 99(9). – P. 1254- 1261.
11. Min-Wei Zhou. Comparison of Clinical Safety and Outcomes of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Meta-Analysis / Min-Wei Zhou, Xiao-Dong Gu, Jian-Bin Xiang [et al] // The Scientific World Journal. -Volume 2014. – Article ID 274516.- 8 p.
12. Takada T. Tokyo Guidelines Revision Committee / TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada, Strasberg, J. Solomkin [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – V.20(1). –P.1-7.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ВЫСОКИМ ОПЕРАЦИОННО-АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Мороз В.В., Захараш Ю.М., Бычкова Н.Г.

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

Резюме. Актуальность. Обновленные в 2013 году международные Токийские рекомендации по лечению острого холангита и холецистита (TG13) не дают исчерпывающего ответа по определению объема хирургической тактики у больных с высоким ОАР и умеренной степенью тяжести ОХ (Grade II). Для решения данного вопроса необходимо определить сроки и объем хирургических вмешательств, установить дополнительные критерии выбора и подтверждения эффективности выбранной тактики, возможности прогнозирования результатов лечения.

Цель. Улучшить результаты лечения и установить эффективность различных видов хирургической тактики у пациентов с умеренной степенью тяжести ОХ (Grade II) с учетом динамики изменения уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 76 больных ОХ с умеренной степенью тяжести (Grade II). Тяжесть общего физического состояния определялась по шкале ASA. Больные были разделены на Группу 1 (39 пациентов) и Группу 2 (37 пациентов). В Группе 1 проводилась консервативная терапия, которая, при отсутствии эффекта через 24 часа, дополнялась выполнением неотложной лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). В Группе 2 на первом этапе лечения параллельно с консервативной терапией в первые часы после госпитализации выполнялись эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства по поводу ОХ и его гнойно-воспалительных осложнений. Всем пациентам обеих групп при поступлении и на этапах лечения проводилось определение уровней цитокинов в сыворотке крови: ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β .

Результаты и обсуждение. Лечебная тактика, которую использовали в Группе 1, привела к нарастанию клинических признаков ОХ, а у 8 (20,8%) больных – к развитию тяжелых форм ОХ и гнойно-воспалительных осложнений, роста уровня всех цитокинов в сыворотке крови, задержке их показателей на высоком уровне после выполнения неотложных ЛХЭ и развитию послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 12,8% пациентов. Летальность в Группе 1 составила 5,1%. Лечебная тактика в Группе 2 позволила снизить количество неотложных ЛХЭ, а частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений до 8,1%. Отсроченные ЛХЭ выполнены 94,6% пациентам Группы 2, а частота конверсии составила 5,4% (в Группе 1 – 28,2%).

Выводы. Выполнение эхоконтролируемых пункционно-дренирующих вмешательств по поводу ОХ и его осложнений приводит к снижению показателей уровней цитокинов, позволяет выполнить радикальные оперативные вмешательства как второй этап хирургической тактики, снизить частоту послеоперационных осложнений и минимизировать летальность.

Ключевые слова: острый холецистит, эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства, синдром системной воспалительной реакции, цитокины сыворотки крови, высокий операционно-анестезиологический риск.

DYNAMIC CHANGES OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MODERATE ACUTE CHOLECYSTITIS AND HIGH OPERATIONAL AND ANESTHETIC RISK DEPENDING ON THE SURGICAL TREATMENT

V.V. Moroz, Yu.M. Zakharash, N.G. Bychkova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. TG 13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis do not provide complete answers, how to determine the volume of the surgical intervention while treating patients with moderate acute cholecystitis and high operational and anesthetic risk (Grade II). In order to solve this problem it is necessary to determine timing and volume of surgical interventions, to establish additional criteria for the selection and conformation of the effectiveness of the selected tactics, to have a possibility to predict outcomes.

Aim. To improve treatment results and determine the efficiency of different types of surgical interventions in patients with moderate acute cholecystitis (Grade II) considering the dynamic changes of the cytokine profile in blood serum of patients.

Materials and methods. The study included 76 patients with moderate acute cholecystitis (Grade II). The severity of the general physical condition was determined by the ASA scale. Patients were divided into 2 groups: Group 1 (39 patients) and Group 2 (37 patients). Patients from the Group 1 passed conservative therapy, which with no effect after 24 hours was supplemented with emergency laparoscopic cholecystectomy. In the Group 2 in the first stage of treatment along with conservative therapy, there were performed ultrasound guided puncture-draining interventions for the acute cholecystitis and inflammatory complications treatment in the early hours of the patient hospitalization. In all patients in both groups, there were determined levels of cytokines in blood serum: TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, TGF- β .

Results and discussion. The surgical tactics in the Group 1 led to an increase of acute cholecystitis clinical signs and in 8 (20.8 %) patients to the development of severe forms of acute cholecystitis and inflammatory complications; it led to the increase of all cytokines in blood serum and their delay at increased level after emergency laparoscopic cholecystectomy performance and the development of inflammatory complications in 12.8 % patients. Mortality in Group 1 was 5.1 %. Surgical tactics in the Group 2 reduced the number of emergency laparoscopic cholecystectomy performances and it decreased the incidence of postoperative complications up to 8.1 %. Delayed laparoscopic cholecystectomy was performed in 94.6% patients in the Group 2, and the conversion frequency was 5.4% (in the Group 1 it was 28.2%).

Conclusions. The performance of ultrasound guided puncture-draining endo-biliary interventions in the case of acute cholecystitis and its complications leads to the decrease of cytokine levels and thus allows to perform radical surgery as the second stage of surgical treatment and to reduce the incidence of postoperative complications and minimize mortality.

Keywords: acute cholecystitis, ultrasound guided puncture-draining endo-biliary interventions, syndrome of systemic inflammatory response, cytokines in blood serum, high operational and anesthetic risk.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 612.017.1:616.248-036.66-053.2

ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПРИ ПЕРСИСТЕНЦІЇ CHLAMYDIA PNEUMONIA

Новосад Д.І., Бичкова Н.Г., Прохорова М.П., Хайтович М.В.

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

Резюме. Вивчено імунний статус дітей різних вікових груп, хворих на бронхіальну астму середнього ступеня важкості у період ремісії. Виявлено, що зміни показників клітинного імунітету (зниження кількості лейкоцитів і абсолютного вмісту лімфоцитів, зниження абсолютної кількості CD3+ лімфоцитів, CD4+ лімфоцитів, CD8+ лімфоцитів, В-лімфоцитів і натуральних кілерних клітин, зниження функціональної активності Т-лімфоцитів і фагоцитарної активності нейтрофілів) є більш вираженими при високому титрі специфічних IgG- та IgM-антитіл до *Chlamydia pneumoniae*. При дослідженні гуморальної ланки імунітету у хворих на БА дітей в період ремісії при наявності в крові специфічних IgG- та IgM-антитіл до *C. pneumoniae* та персистенції збудника встановлено, що при зниженій кількості великомолекулярних циркулюючих імунних комплексів із константою седиментації >19 S спостерігається підвищення вмісту високопатогенних середньо- та дрібномолекулярних циркулюючих імунних комплексів. Підвищення концентрації патогенних циркулюючих імунних комплексів у дітей, хворих на БА, в період ремісії супроводжується також у дітей старшого віку порушенням метаболічної активності нейтрофілів, що сприяє порушенню елімінації циркулюючих імунних комплексів із організму. Отже, зміни в імунній системі дітей, хворих на БА, при персистенції *C. pneumoniae* поширюються на всі ланки імунної системи та мають прояви вторинного імунодефіциту, що потребує для продовження періоду ремісії застосування імунокоригуючої, адаптогенної та сорбційної терапії. Крім того, у значній частині дітей виявлена персистуюча герпесвірусна (цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, вірус герпесу I-II типу) і внутрішньоклітинна (*C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) інфекція, у тому числі мікст-інфекція. Тому важливо своєчасно її виявляти і контролювати з метою профілактики рецидивів БА у цієї групи дітей.

Ключові слова: внутрішньоклітинна інфекція, імунітет, циркулюючі імунні комплекси, гіперреактивність бронхів.

Вступ. Дослідження останніх років підтверджують, що бактеріальні інфекції респіраторного тракту часто пов'язані з посиленням обструкції дихальних шляхів у пацієнтів з бронхіальною астмою. У той час як гігієнічна гіпотеза твердить, що інфікування в ранньому періоді життя непатогенними мікроорганізмами повинне захищати від бронхіальної астми і атопії [22], з'являється все більше доказів, що деякі хронічні інфекції можуть сприяти гіперреактивності дихальних шляхів і розвитку бронхіальної астми або її загостренню [21].

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що характеризується гіперчутливістю дихальних шляхів до численних подразників, зворотньою обструкцією і хронічною еозинофільною інфільтрацією дихальних шляхів [20]. Основними елементами запалення при цьому виступають еозинофіли, базофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити та макрофаги [13]. За даними епідеміологічних досліджень БА досягла рівня 5% серед дорослого населення та 10% серед дітей. За даними міжнародного прогнозування ISAAC поширеність БА складає 6,1-8,1%, перші ж прояви захворювання у дітей відмічалися у 54,1% в ранньому віці, а у 14,3% з них – на першому році життя [4,6,7]. Патогенез БА є результатом

складної взаємодії генетичних чинників і впливу навколишнього середовища. Роль інфекції дихальних шляхів у патогенезі БА добре відома. Респіраторні вірусні інфекції, збудниками яких є риновіруси (61%), коронавіруси (16%), вірус грипу (9%) і парагрипу (9%), респіраторно-синцитіальний вірус (5%) є важливими тригерами епізодів БА [17]. *Chlamydia pneumoniae* була виявлена в 5-25% дітей із загостренням БА.

Chlamydia pneumoniae – внутрішньоклітинні організми, які, перш за все, вражають війчасті епітеліальні клітини і альвеолярні макрофаги. Ці мікроби спричиняють інфекції верхніх дихальних шляхів, гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту, атипову пневмонію (особливо у підлітків). Серологічні дослідження показали, що 64% всіх дітей мали принаймні одну інфекцію *C. pneumoniae* протягом перших 8 років життя.

Під час гострої інфекції *C. pneumoniae* викликає імунопатологічні реакції і може спричинити бронхіальну гіперреактивність, що має важливе значення у патогенезі хронічних захворювань дихальних шляхів і вважається провокуючим фактором при загостреннях БА та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [21]. Особливістю хламідійної інфекції є складний життєвий

цикл і тривала персистенція в організмі, що спричиняє певні труднощі в діагностиці та розробці лікувально-діагностичних заходів [3,8]. Крім того, *Cl.pneumonia* як внутрішньоклітинний збудник викликає порушення в імунній системі, при цьому, і сам перебіг захворювання відбувається на фоні зниження імунологічної реактивності організму [11,12]. На даний час значна кількість досліджень присвячена вивченню імунокомпетентних клітин при БА, продукції активованими опасистими клітинами прозапальних цитокінів, які, в свою чергу, стають індукторами наступної продукції Т-хелперами 2 типу ІЛ-4 та ІЛ-5; ІЛ-4 ж є основним цитокіном, що переключає В-лімфоцити на синтез ІgЕ [1,2] і лише незначна кількість робіт частково висвітлює стан імунної системи хворих на БА при наявності атипичних збудників, а саме *Cl.pneumonia* [10,11].

Мета роботи. Проаналізувати імунний статус у дітей, хворих на БА, при персистенції в організмі *Cl.pneumonia*, а також дослідити сироватку крові дітей з БА для виявлення антитіл до *Cl.pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловіруса, вірусу Епштейн-Барр і вірусів герпесу I-II типу.

Матеріали та методи. Обстежено 131 дитину, хворих на БА середнього ступеня важкості, в період ремісії захворювання; з них I групу склали 57 пацієнтів у віці 1-6 років, II – 50 дітей віком 7-14 років, III – 14 дітей віком 1-14 років. Контрольну групу склали 30 здорових дітей віком 1-6 років та 30 – віком 7-14 років. Групи обстежених були рандомізовані за віком та статтю, тривалістю захворювання, частотою розвитку рецидивів та загострень патологічного процесу. В I та II групі обстежених хворих на БА були виявлені підгрупи за титром антихламідофільних антитіл. Поряд із загальноклінічним обстеженням, всім хворим проводилось імунологічне обстеження згідно до вимог Меморандуму ВООЗ [18]. Кількісну оцінку Т- та В-ланок імунітету проводили за допомогою непрямого імуноф-

люоресцентного методу з використанням панелі моноклональних антитіл проти антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 та CD25 виробництва ЗАТ «Сорбент» (м. Москва), вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів – за допомогою РБТЛ з ФГА [5], В-лімфоцитів – за продукцією сироваткових ІgG, ІgA, ІgM [16]. Концентрацію ЦІК визначали методом преципітації в розчині ПЕГ-6000 з виділенням фракцій ЦІК за молекулярною масою [16] із виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) комплексів ЦІК на основі диференційованої преципітації в 2,5%; 3,5% та 7% розчині ПЕГ [16]. Вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу діаметром 1,2 мкм із обчисленням фагоцитарного індексу Гамбурга та фагоцитарного числа Райта [9]. Наявність хламідій оцінювали за детекцією ДНК *Cl.pneumonia*, яку проводили в біологічному матеріалі ампліфікаційним методом в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) та визначенням рівня специфічних антихламідофільних ІgG- та ІgM-антитіл до *Cl.pneumonia* методом ІФА. У III групі обстежуваних дітей оцінювали наявність персистуючої інфекції шляхом визначення рівня специфічних ІgG- та ІgM-антитіл до *Cl.pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловіруса (CMV), вірусу Епштейн-Барр (EBV) і вірусів герпесу I-II типу методом ІФА. Для оцінки обґрунтованості та достовірності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати та обговорення. Визначення антихламідофільних антитіл класів ІgG та ІgM показало, що в першій групі дітей специфічні ІgG-антитіла виявлялись у 75,44% хворих на БА, причому у позитивних та сильнопозитивних титрах (1:20-1:40) – у 10,53% випадків, слабопозитивних (1:10) – у 26,32%, сумнівних (1:5) – у 38,60% хворих. У 24,56% дітей специфічні ІgG-антитіла виявлені не були. У дітей II групи специфічні ІgG-антитіла були виявлені у

Таблиця 1.

Стан клітинного імунітету у дітей I групи, хворих на БА, на фоні супутньої персистенції *Cl.pneumonia* (M±m)

Імунологічні показники	Діти 1-6 років			
	Здорові (n=30)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:40-1:20 (n=6)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:10 (n=15)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:5 (n=22)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,68± 0,08	5,42 ± 0,12*	5,56 ± 0,14*	4,78 ± 0,10*
Лімфоцити, %	53,9 ± 1,8	51,02±2,37	45,17±1,96	48,28±2,47
10 ⁹ /л	4,14± 0,24	2,50±0,01*	2,48±0,22*	2,27±0,19*
CD3+лімфоцити, %	51,2 ± 1,07	33,19±1,94*	42,51±2,53*	41,96±2,19
10 ⁹ /л	1,98± 0,06	0,83±0,05*	1,05±0,01*	1,06±0,01*
CD4+лімфоцити, %	29,30±1,30	23,66±1,84	26,07±2,15	26,63±1,98
10 ⁹ /л	0,98±0,05	0,59±0,03*	0,65±0,04*	0,60±0,02*
CD8 лімфоцити, %	20,30±2,90	9,32±0,04*	16,47±1,19	19,88±1,32
10 ⁹ /л	0,62±0,06	0,23±0,01*	0,43±0,02*	0,45±0,02*
Імунорегуляторний індекс	1,44±0,17	2,51±0,016*	1,56±0,012	1,34±0,011
CD16+лімфоцити, %	19,58±0,42	21,37±1,40	22,96±1,58	22,61±1,37
10 ⁹ /л	0,59±0,07	0,53±0,02*	0,57±0,04	0,52±0,02
CD22+лімфоцити, %	27,96±1,70	30,64±2,35	34,88±1,96	30,72±3,02
10 ⁹ /л	1,13±0,08	0,77±0,03*	0,87±0,05	0,70±0,04*
РБТЛ з ФГА, %	67,60±1,55	53,80±3,15	61,31±2,49	64,33±3,71
10 ⁹ /л	2,63±0,09	1,37±0,06*	1,67±0,04*	1,49±0,02*
Фагоцитарний індекс, %	67,0±1,50	56,12±1,38	54,17±2,11	56,61±2,45
Фагоцитарне число	6,50±0,50	5,90±0,21	6,09±0,34	5,36±0,38

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб (p < 0,01)

84,0% хворих на БА, відповідно у 8,0% (титр 1:20-1:40), 30,0% (титр 1:10) та 46,0% (титр 1:5) хворих при їх відсутності у 16,0% хворих на БА, тобто з віком недостовірно зростала кількість випадків із виявленням антихламідофільних IgG-антитіл в слабопозитивних та сумнівних титрах при їх зменшенні в сильнопозитивних та позитивних титрах.

Аналогічна тенденція спостерігалась і при виявленні специфічних IgM-антитіл. Специфічні антихламідофільні IgM-антитіла у дітей I групи були виявлені в 38,0% випадків, причому в позитивних титрах (1:400) – у 9,65% хворих, слабопозитивних (1:200) – у 12,91%, сумнівних (1:100) – у 15,74% хворих та не виявлені – у 61,70% пацієнтів. У хворих на БА II групи специфічні IgM-антитіла були виявлені у 40,24% випадків, з них – у позитивних титрах в 8,75% хворих, слабопозитивних – у 14,64%, сумнівних – у 16,85% та не виявлені – у 59,76% пацієнтів. Оскільки специфічні антихламідофільні IgG-антитіла були виявлені в переважачому відсотку випадків порівняно із IgM-антитілами, аналіз імунного статусу хворих на БА дітей було проведено на основі врахування титрів специфічних IgG-антитіл, що складало три підгрупи. При вивченні показників клітинної ланки імунітету у дітей I групи порівняно із групою здорових осіб (табл. 1) нами було встановлено зниження кількості лейкоцитів від 29,4% до 37,8% у всіх трьох підгрупах та абсолютного вмісту лімфоцитів при недостовірній різниці в процентному вмісті лімфоцитів.

Поряд із цим було виявлено зниження абсолютної кількості CD3+ лімфоцитів від 35,18% до 57,07%, CD4+ лімфоцитів – на 39,8-33,7%, CD8+ клітин – на 63,0%, 34,0% та 27,4%, більш виражене у пацієнтів I та II підгруп із виявленими специфічними IgG-антитілами в сильнопозитивних та позитивних титрах. При відсутності достовірної різниці у процентному вмісті CD22+ та CD16+ лімфоцитів

порівняно із даними у здорових дітей виявлено також зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів на 23,0-38,1% та натуральних кілерних клітин на 10,2-13,6%. Паралельно зі змінами в кількісному складі імункомпетентних клітин хворих на БА дітей була знижена і функціональна активність Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА, найбільш виражена також у дітей I підгрупи. Аналогічна тенденція також була характерна і для фагоцитарної активності нейтрофілів дітей даної групи.

У дітей старшої вікової групи, хворих на БА, також спостерігалися порушення в клітинній ланці імунної системи, більш виражені у пацієнтів I підгрупи (табл. 2).

Це і зниження кількості лейкоцитів на 32,6% відносно даних у здорових осіб, лімфоцитів – на 18,3% та їх абсолютного вмісту на 43,57%; CD3+ лімфоцитів – від 38,7% до 56,1% в I підгрупі; CD4+ клітин – від 32,6% до 58,1%; CD8+ лімфоцитів супресорів/цитотоксичних – від 26,3% до 38,5% та натуральних кілерних клітин на 45,7% також в I підгрупі. На відміну від даних у дітей 1-6 років щодо кількості CD22+ лімфоцитів у хворих на БА старшої вікової групи спостерігалось явище В-лімфоцитозу, коли кількість В-лімфоцитів перевищувала дані у здорових дітей контрольної групи на 32,4-131,5%. Таким чином, в клітинній ланці імунної системи дітей обох вікових груп, хворих на БА, при наявності в крові специфічних антихламідофільних антитіл класів IgG та IgM та персистенції збудника в I підгрупі в період ремісії захворювання спостерігалися виражені порушення, які можна трактувати як прояв вторинного імунodefіциту, більш вираженого при високих титрах специфічних антитіл, на фоні якого без застосування імунокоригуючої терапії можливе виникнення рецидиву захворювання.

При дослідженні гуморальної ланки імунітету у хворих на БА дітей в період ремісії при наявності в крові

Таблиця 2.

Стан клітинного імунітету у дітей II групи, хворих на БА, на фоні супутньої персистенції *Cl.pneumonia* (M±m)

Імунологічні показники	Діти 7-14 років			
	Здорові (n=30)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:40-1:20 (n=4)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:10 (n=15)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:5 (n=23)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,79±0,82	3,90±0,17*	4,81±0,27	4,76±0,21
Лімфоцити, %	41,64±3,9	34,02±2,65	50,33±3,71	44,06±3,15
10 ⁹ /л	2,41±0,239	1,36±0,01*	2,42±0,019	2,10±0,016
CD3+лімфоцити, %	52,34±1,50	49,30±2,16	48,56±3,11	45,34±3,65
10 ⁹ /л	1,55±0,32	0,68±0,03*	1,17±0,09*	0,95±0,04*
CD4+лімфоцити, %	33,60±1,20	26,55±2,84	27,82±1,94	27,43±2,08
10 ⁹ /л	0,86±0,08	0,36±0,02*	0,67±0,03*	0,58±0,04*
CD8 лімфоцити, %	21,5±2,01	22,63±1,93	20,55±2,04	17,77±1,25
10 ⁹ /л	0,52±0,059	0,32±0,02*	0,59±0,03	0,38±0,01*
Імунорегуляторний індекс	1,81±0,19	1,17±0,01*	1,35±0,12*	1,54±0,13
CD16+лімфоцити, %	18,63±0,91	18,43±1,19	19,55±1,24	19,07±1,51
10 ⁹ /л	0,46±0,045	0,25±0,01*	0,48±0,03	0,41±0,02
CD22+лімфоцити, %	21,64±0,50	36,31±2,74*	35,46±1,95*	31,36±2,07*
10 ⁹ /л	0,37±0,06	0,46±0,03*	0,86±0,05*	0,66±0,04*
РБТЛ з ФГА, %	55,0±2,10	66,70±4,51	56,31±3,25	63,78±2,46
10 ⁹ /л	1,21±0,10	0,91±0,05*	1,36±0,11	1,34±0,12
Фагоцитарний індекс, %	58,0±2,50	68,70±3,62	57,42±2,49	63,89±2,61
Фагоцитарне число	8,22±0,65	5,83±0,12	4,92±0,10*	6,18±0,25*

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб (p < 0,01)

Таблиця 3.

Стан гуморального імунітету у дітей I групи, хворих на БА, на фоні супутньої персистенції *Cl.pneumonia* (M±m)

Імунологічні показники	Діти 1-6 років			
	Здорові (n=30)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:40-1:20 (n=6)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:10 (n=15)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:5 (n=22)
IgG, г/л	8,75±0,18	8,47±0,37	8,16±0,29	7,87±0,35
IgA, г/л	0,74±0,02	1,29±0,09*	1,21±0,08*	0,98±0,04*
IgM, г/л	0,99±0,04	0,84±0,05	0,86±0,04	0,798±0,04
ЦК (>19S), ум.од.	51,7±3,17	20,03±1,18*	21,42±1,59*	18,21±1,32*
ЦК (11-19S), ум.од.	34,54±2,02	60,15±3,92*	60,41±3,46*	58,64±2,91*
ЦК (<11S), ум.од.	10,90±1,13	45,23±2,19*	43,62±1,42*	51,43±2,37*

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб (p < 0,01)

Таблиця 4.

Стан гуморального імунітету у дітей II групи, хворих на БА, на фоні супутньої персистенції *Cl.pneumonia* (M±m)

Імунологічні показники	Діти 7-14 років			
	Здорові (n=30)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:40-1:20 (n=4)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:10 (n=15)	IgG до <i>Cl.pneumonia</i> титр 1:5 (n=23)
IgG, г/л	12,1±1,10	8,55±0,31	7,61±0,29*	7,52±0,24*
IgA, г/л	2,10±0,20	1,21±0,06*	1,14±0,08*	1,04±0,04*
IgM, г/л	1,03±0,03	0,78±0,04*	0,79±0,04*	0,75±0,02*
ЦК (>19S), ум.од.	50,25±2,64	25,70±1,43*	18,9±0,59*	20,71±1,32*
ЦК (11-19S), ум.од.	33,31±1,17	57,71±3,92*	58,32±2,46*	61,79±2,91*
ЦК (<11S), ум.од.	13,58±0,84	48,32±2,19*	57,91±1,42*	54,79±2,37*

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб (p < 0,01)

специфічних IgG- та IgM-антитіл до *Cl.pneumonia* та персистенції збудника у дітей I підгрупи встановлено недовірне зниження концентрації IgG- та IgM-антитіл при підвищенні вмісту IgA у дітей 1-6 років (табл.3) та вірогідне зниження їх вмісту у дітей старшої вікової групи (табл.4), що може бути обумовлене більшою тривалістю захворювання на фоні зниження кількості CD4+ клітин.

Зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів може бути пов'язане ще з тим, що вони є складовою частиною циркулюючих імунних комплексів (ЦК), рівень дрібно- та середньомолекулярних фракцій яких є достовірно підвищеним (табл. 3,4).

Так, у дітей I групи при зниженні на 61,32% кількості великомолекулярних ЦК із константою седиментації >19 S порівняно з нормою спостерігається підвищення вмісту високопатогенних середньо- (на 73,71%) та дрібно-

молекулярних (на 307,34%) ЦК. Аналогічно і у дітей старшого віку рівень патогенних середньо- та дрібномолекулярних ЦК перевищував дані у здорових дітей на 67,05% та 343,12% відповідно при дефіциті фізіологічних високомолекулярних ЦК на 56,87%. Підвищення концентрації патогенних ЦК у дітей обох груп, хворих на БА, в період ремісії супроводжується також у дітей старшого віку порушенням метаболічної активності нейтрофілів, їх поглинаючої та переварювальної функції, що сприяє порушенню елімінації ЦК із організму. Крім того, при зниженні фагоцитарної активності середньо- та дрібномолекулярні ЦК можуть активувати систему комплементу за альтернативним шляхом і, таким чином, сприяти підтримці запального процесу в бронхолегеневій системі [14,15].

При дослідженні сироватки крові дітей III групи виявлено, що титр IgG до EBV був позитивним у 100% дітей, а IgM – у 54%. Позитивний титр IgG і IgM до *Cl.pneumonia* був у 91% дітей. Титр IgG до *M.pneumoniae* був позитивним у 67% дітей, а IgM – 33%. При цьому мікст-інфекція EBV і *Cl.pneumonia* була виявлена у 60% дітей. Позитивний титр IgG до цитомегаловіруса і герпес-вірусів I-II типу був визначений у 88% дітей, а IgM – 2%. Мікст-інфекція *Cl.pneumonia*, EBV і герпес-вірусів I-II була визначена у 78% дітей (рис. 1).

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами встановлено, що у дітей, хворих на бронхіальну астму, в період ремісії спостерігаються зміни в імунній системі, більш виражені при наявності в крові високих титрів специфічних IgG- та IgM-антитіл проти *Cl.pneumonia*, та персистенції збудника в I підгрупі дітей, які поширюються на всі ланки імунної системи та мають прояви вторинного імунодефіци-

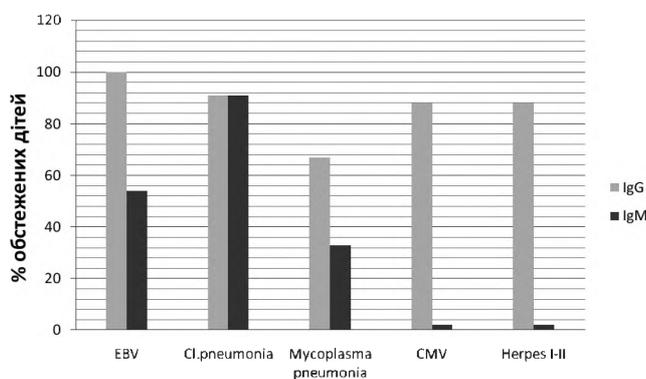


Рис. 1. Наявність персистуючої герпесвірусної і внутрішньоклітинної інфекції у дітей III групи

ту, що потребує для продовження періоду ремісії застосування імунотропної, адаптогенної та сорбційної терапії. Встановлено, що у значної частини дітей з БА наявна персистоюча герпесвірусна і внутрішньоклітинна інфекція. Тому важливо своєчасно її виявляти і контролювати з метою профілактики рецидивів БА у цієї групи дітей.

Висновки

Зміни в імунній системі у дітей, хворих на бронхіальну астму, більш виражені при персистенції *S. pneumoniae*, що може бути причиною виникнення рецидиву захворювання.

Зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, наявність дисбалансу серед різних за молекулярною масою фракцій ЦІК з переважанням високопатогенних є підставою до призначення протирецидивного курсу лікування.

Наявність персистоючої герпесвірусної і внутрішньоклітинної інфекції є важливим піддрунтям загострень БА.

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. Артемьева О.В. Состояние иммунной интерфероновой системы у больных бронхиальной астмой / О.В. Артемьева, А.И. Козновицкая, Т.М. Юрина и др. // Клиническая медицина. – 2001. – Том 79. – №10. – С. 21-23.
2. Балаболкин И.И. Интерлейкины 1 и 2 в патогенезе бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, Л.С. Намазова, Л.В. Ковальчук // Иммунология. – 1994. – №1. – С. 33-36.
3. Гранитов В.М. Хламидиозы. – М.: Медицина, 2000. – 191 с.
4. Иванова О.Н. Распространенность симптомов бронхиальной астмы и аллергии (по данным опросника «ISAAC-PHASE II») / О.Н. Иванова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Том 6. – №3. – С. 339.
5. Копелян И.И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови / И.И. Копелян, М.П. Григорьева // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1972. – №9. – С. 119-122.
6. Ласица О.И. Распространенность аллергических заболеваний в городе Киеве по унифицированной методике ISAAC / О.И. Ласица, А.З. Акоюн // Український медичний часопис. – 1999. – №3. – С. 21-24.
7. Ласица О.И. Сучасні аспекти бронхіальної астми дитячого віку / О.И. Ласица, О.М. Охотнікова, О.М. Курашова // Астма та алергія. – 2002. – №1. – С. 44-49.
8. Марушко Ю.В. Особенности современной диагностики заболеваний, причиненных бактериями рода *Chlamydia* / Ю.В. Марушко, Д.Г. Десятник, Н.Г. Бычкова, Т.В. Марушко // Лікарська справа. – 2002. – №7. – С. 3-6.
9. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. – К.: Здоров'я. – 1995. – 211 с.
10. Поздняк А.Л. Хламидийные поражения дыхательных путей / А.Л. Поздняк, Ю.В. Лобзин, С.Н. Сидорчук и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – №5. – С. 46-53.
11. Прохорова М.П. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с *Chlamydia pneumoniae* / М.П. Прохорова, Н.Г. Бычкова, Я.В. Соколова // Астма. – 2001. – Т.2. №1. – С. 120-121.
12. Респираторний хламідіоз у дітей. Клініка, діагностика та лікування: Метод. Рекомендації / Донецький держ. мед. Університет ім. М. Горького (Е.І.Юліш, С.О.Крамарев, І.Г.Самойленко). – Донецьк, 2002. – 20 с.
13. Филипушенко И.А. «Болезнь цивилизации» – астма – и её основные факторы риска / И.А. Филипушенко, З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2005. – Том 6. – №3. – С.124-126
14. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – №3. – С.159-161.
15. Фролов В.М. Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность моноцитов у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунотерапии / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – №3. – С.28-30.
16. Haskova V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha // Z. Immunol. ForSch. – 1977. – Bd.-154. – P.399-486.
17. Johnston S.L. Is *Chlamydia pneumoniae* important in asthma? The first controlled trial of therapy leaves the question unanswered / S.L. Johnston // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – №15;164(4). – P.513-4.
18. Laboratory investigations in clinical immunology: methods, pitfalls and clinical indications: A second IUIS / WHO report // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1988. – v.49. – P.478-479.
19. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, J. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – №2. – P.235.
20. Nazima N. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma / N. Nazima, G. Randeep, K. Sanjay, C.C. Tirlok, R.B. Nihar // Postgrad Med J. – 2007. – №83(976). – P.100-104.
21. Patel K.K. The prevalence and identity of *Chlamydia*-specific IgE in children with asthma and other chronic respiratory symptoms / K.K. Patel, E. Anderson, P.S. Paula, W. Webley // Respir Res. – 2012. – № 13(1). – P. 32.
22. Ramsey C.D. The hygiene hypothesis and asthma / C.D. Ramsey, J.C. Celedyn // Curr Opin Pulm Med. – 2005. – №11(1). – P. 14-20.

ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРИ ПЕРСИСТЕНЦИИ CHLAMYDIA PNEUMONIA

Новосад Д.И., Бычкова Н.Г., Прохорова М.П.,
Хайтович Н.В.

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

Изучено иммунный статус детей разных возрастных групп, больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в период ремиссии. Выявлено, что изменения показателей клеточного иммунитета (снижение количества лейкоцитов и абсолютного содержания лимфоцитов, снижение абсолютного количества CD3 + лимфоцитов, CD4 + лимфоцитов, CD8 + лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллерных клеток, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов) были более выраженными при высоком титре специфических IgG- и IgM-антител к Chlamydia pneumoniae. При исследовании гуморального звена иммунитета у больных БА детей в период ремиссии при наличии в крови специфических IgG- и IgM-антител к Cl.pneumoniae и персистенции возбудителя установлено, что при сниженном количестве крупномолекулярных циркулирующих иммунных комплексов с константой седиментации > 19 S наблюдается повышение содержания высокопатогенных средне- и мелкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов. Повышение концентрации патогенных циркулирующих иммунных комплексов у детей, больных БА, в период ремиссии сопровождается также у детей старшего возраста нарушением метаболической активности нейтрофилов, способствует нарушению элиминации циркулирующих иммунных комплексов из организма. Таким образом, изменения в иммунной системе детей, больных БА, при персистенции Cl.pneumoniae распространяются на все звенья иммунной системы и имеют проявления вторичного иммунодефицита, что требует для продления периода ремиссии применения иммунокорректирующей, адаптогенной и сорбционной терапии. Кроме того, у значительной части детей выявлена персистирующая герпесвирусная (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса I-II типа) и внутриклеточная (Cl. Pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) инфекция, в том числе микст-инфекция. Поэтому важно своевременно ее выявлять и контролировать с целью профилактики рецидивов БА у этой группы детей.

Ключевые слова: внутриклеточная инфекция, иммунитет, циркулирующие иммунные комплексы, гиперреактивность бронхов

IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH ASTHMA AT PERSISTATION OF CHLAMYDIA PNEUMONIA

Novosad D.I., Bychkova N.G., Prokhorova M.P.,
Khaytovych M.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv

We studied the immune status of children of different age groups with asthma of moderate severity in a stage of remission. It was revealed that the changes in cellular immunity (reduction of the number of leukocytes and absolute counts of lymphocytes, reduction of absolute amount of CD3 + lymphocytes, CD4 + lymphocytes, CD8 + lymphocytes, B-lymphocytes and natural killer cells, decreased functional activity of T-lymphocytes and phagocytic activity of neutrophils) were more pronounced with presence of high titer of specific IgG- and IgM-antibodies to Chlamydia pneumoniae. After the study of humoral immunity in children with asthma in a stage of remission with presence of specific IgG- and IgM-antibody to Cl.pneumoniae we found that there is reduced amount of large molecular circulating immune complexes with a constant of sedimentation >19S and elevated levels of highly pathogenic small and medium molecular circulating immune complexes. Increased concentration of pathogenic circulating immune complexes in children with asthma in a stage of remission is also accompanied in older children with defection of metabolic activity of neutrophils and elimination of circulating immune complexes from the body. Thus, changes in the immune system of children with asthma and persistence of Cl.pneumoniae extend to all parts of the immune system and have symptoms of secondary immunodeficiency, which requires application of immunotherapy, adaptogenic and sorption therapy. In addition, a significant proportion of children has persistent herpesvirus (Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus type I-II) and intracellular (Cl. Pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) infection, including the mixed infection. Therefore, it is crucial to identify and control it in order to prevent recurrence of asthma in this group of children.

Key words: intracellular infection, immunity, circulating immune complexes, bronchial hyperreactivity

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК618.177-089.888.11:618.46:618.25:618.36:612.63.031.3

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ЕКСПРЕСІЇ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ПЛАЦЕНТАРНИХ СТРУКТУР, ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ У ЖІНОК З БАГАТОПЛІДДЯМ ОБУМОВЛЕНИМ ДОПОМІЖНИМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ТЕХНОЛОГІЯМИ

Поладич І. В., Венцківський Б. М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
кафедра акушерства і гінекології №1

Резюме. Багатоплідна вагітність належить до гестації високого ступеня ризику, при якій передчасні пологи зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності. Гормональні порушення є однією з основних відомих причин, що призводять до невиношування вагітності та передчасних пологів при багатоплідній вагітності обумовленій допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ). Прогестерон та кількості його рецепторів, відіграють важливу роль в збереженні та пролонгації вагітності, що є актуальним науковим напрямком сьогодення. Нами проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів у жінок з багатоплідною вагітністю обумовленою ДРТ. З метою визначення експресуючої здатності прогестеронових рецепторів, проведено імуногістохімічне дослідження 94 плацент жінок з біхоріальною, біамніотичною двійнею обумовленою ДРТ. В ході проведеного дослідження було виявлено, що жінки з багатопліддям обумовленим ДРТ мають обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, що негативно впливає на наслідки й результат вагітності. Ускладнений перебіг вагітності відображається не лише на характері перебігу пологів, але і на термінах розродження, оскільки передчасні пологи при багатоплідді зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідді. При імуногістохімічному дослідженні плацент, було виявлено найбільшу експресію прогестеронових рецепторів в ядрах децидуальних клітин (45%), що відносяться до материнської структури плаценти від жінок з багатопліддям обумовленим ДРТ. Дані результати, вказують на безсумнівний зв'язок структур плацентарно-ендометріальних взаємовідносин, що є важливим компонентом в доцільності призначення прогестеронової терапії.

Ключові слова: передчасні пологи, прогестеронові рецептори, плацента, імуногістохімія, багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

Вступ. Багатоплідна вагітність актуальна проблема сучасного акушерства, що впевнено зберігає свої позиції серед основних причин акушерських та перинатальних втраг та безперечно належить до гестації високого ступеня ризику, при якій невиношування вагітності та передчасні пологи зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності [2,7]. Сьогодні, ми спостерігаємо різке зростання числа багатоплідних вагітностей в усьому світі, переважно за рахунок біхоріальних біамніотичних двійнь та вагітностей, які обумовлені допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ) [1,3]. Прогестерону та кількості його рецепторів належить провідне значення в збереженні та пролонгації вагітності, оскільки науково-дowodено його значення в розвитку передчасних пологів при одноплідді, та практично відсутні дані про його роль при багатоплідній вагітності [4,5,6,8,9,10]. Тому науковий інтерес, представляє питання вивчення концентрації про-

гестерону та кількості його рецепторів у жінок з багатоплідною вагітністю з метою подальшого застосування.

Мета – вивчити імуногістохімічні особливості посліду у породіль з біхоріальною біамніотичною двійнею у терміні гестації 24-34 тижні в залежності від способу її настання – спонтанна чи обумовлена ДРТ.

Матеріали та методи дослідження. За даними медичної документації (обмінних карт форми № 113/о, історій пологів форми № 096/о) проведено ретроспективний аналіз перебігу біхоріальної біамніотичної багатоплідної вагітності та пологів двійнятами у жінок, госпіталізованих і згодом розроджених на базі Перинатального центру м. Києва за період 2013 – 2015 рік. Відповідно до поставленої мети дослідження, нами було вивчено 94 випадків передчасних пологів (24-36 тижнів) при багатоплідній вагітності, з яких були сформовані три клінічні групи. Першу групу склали 34 породіллі із підтвердженим діагнозом

біхоріальна біамніотична двійня обумовлена ДРТ. Друга група – 32 жінки з самостійним багатопліддям. Для порівняльної оцінки (група контролю) вивчали особливості перебігу вагітності та пологів при одноплідній вагітності у 30 жінок при спонтанному заплідненні.

При імуногістохімічному дослідженні використали – непрямий стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії рецепторів прогестерону (RP). Розповсюдженість та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали, шляхом визначення кількості позитивно зафарбованих ядер клітин на 100 клітин (оцінка у %).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою прикладних програм MS Excel 2003 та SigmaPlot 13.0. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Student.

Результати досліджень та їх обговорення. В ході проведеного ретроспективного аналізу, нами було встановлено, що вік жінок вагітність яких обумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ) варіював в межах 25-46 років (88,6%), в порівнянні з віком жінок з самостійним багатопліддям та однопліддям (18-36 років), ($p < 0,05$). При вивченні паритету пологів, нами з'ясовано, що самостійне багатопліддя, частіше виникає у повторно – або багатонароджуючих жінок (56,4% та 32,0% відповідно), у віці старше 26 років. Що стосується груп жінок, багатопліддя яких обумовлено ДРТ, то більшу кількість їх становлять першонароджуючі

– 29 (64,8%), що пояснюється застосуванням ДРТ (ЕКЗ) в пізньому репродуктивному віці.

Перебіг гестаційного процесу та наслідки пологів для матері та плоду багато в чому визначаються соматичним здоров'ям жінки.

Перебіг багатоплідної вагітності, був обтяжений наявністю екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології. В ході проведеного дослідження, нами виявлено, що екстрагенітальна патологія була присутня у 78,4 % жінок вагітних внаслідок ДРТ (ЕКЗ), в порівнянні з II групою (24,8%) та контролем (14,6%).

Аналіз гінекологічного анамнезу, виявив що всі жінки з багатопліддям внаслідок ДРТ мали обтяжений гінекологічний анамнез (100%), тоді як в групі з самостійним багатопліддям було 54,2% здорових жінок та 72,6% жінок контрольної групи. Оскільки, саме обтяжений гінекологічний анамнез був однією з причин застосування ДРТ.

Отже, екстрагенітальна патологія, обтяжений гінекологічний анамнез, незадовільні наслідки репродуктивного здоров'я є тим несприятливим фоном для розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів у жінок багатопліддя яких обумовлене ДРТ.

Особливість материнської захворюваності при багатоплідній вагітності обумовленої ДРТ визначається значним зростанням частоти таких акушерських ускладнень, як загроза переривання вагітності та передчасних пологів.

Саме загроза переривання вагітності зустрічається майже з однаковою частотою в жінок I та II групи (23–67,6% та 20–62,75%), в порівнянні з контрольною групою (4–14,3%) ($p_{1,2} < 0,05$).

Незважаючи на те, що прояви загрози передчасних пологів мали місце у 76,2% та 79,5% у вагітних з багатопліддям як спонтанним так і обумовленому ДРТ, це ускладнення було у 2 разів частіше по зрівнянню з контрольною групою (42,1%), ($p_{1,2} < 0,05$).

Ускладнений перебіг вагітності відображається не лише на характері перебігу пологів, але і на термінах розродження.

У всіх жінок з багатоплідною вагітністю, незалежно від способу її запліднення відбулися передчасні пологи в терміні 24–36 тижнів.

Вивчаючи імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єру, нами виявлено найбільшу експресію прогестеронових рецепторів (45%) в ядрах децидуальних клітин (рис. 1), що відносяться до материнської структури плаценти. Також, слід зазначити наявність експресії прогестеронових рецепторів в ствольних ворсинках, в фібробластах і ядрах стінки судин (рис. 2). Мінімальна або відсутня експресія спостерігається в ядрах інших ворсинчастих структур, їх судинах.

Аналіз даних експресії моноклональних антитіл прогестеронових рецепторів в структурах плацент в залежності від терміну гестації виявив найбільшу їх експресію (45%) при ранніх передчасних пологах (24-29

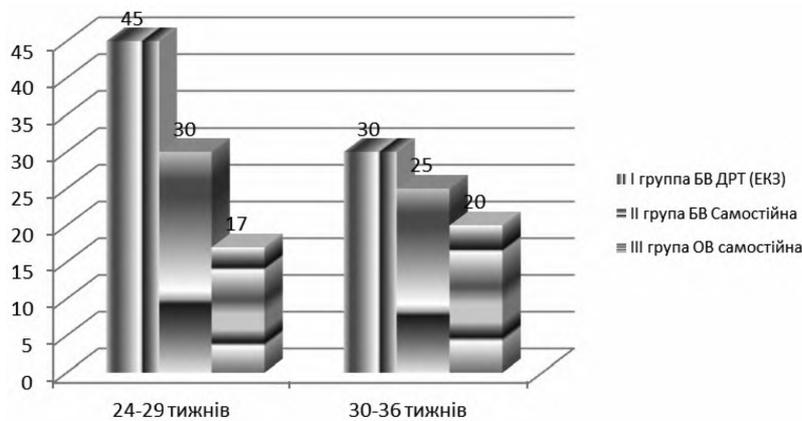


Рис. 1. Експресія рецепторів прогестерону в децидуальних оболонках плаценти, %

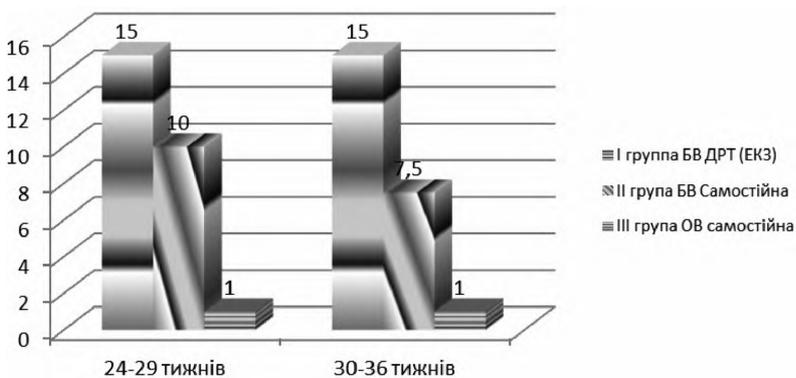


Рис. 2. Експресія рецепторів прогестерону в вневорсинчастому трофобласті плаценти, %

Примітка: * $p_{1,2} < 0,05$

Особливості експресії рецепторів прогестерону у ворсинах хоріона, %

Термін гестації	Групи	Ворсини хоріону					
		Стволові ворсини		Проміжні ворсини		Термінальні ворсини	
		судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)
24–29 тиж.	I	10–20* очаги 20–30	20–30* очаги 30–40	2–3 5–10	5–10	1–2 2–3	1–2 2–3
	II	5–10	20	0–1	2–5	0–1	0–1
	III	0–5	0–5	0–1	0–1	0–1	0–1
30–36 тиж.	I	10–20* очаги 20–30	20–30*	2–3 5–10	5–10	1–2	1–2
	II	5–10	20–30*	0–1	5–10	0–1	0–1
	III	0–4–5	0–4–5	0–1	0–1	0–1	0–1

Примітка: * $p_{III} < 0,05$

тижнів) у жінок з багатоплідною вагітністю, обумовленою застосуванням ДРТ (ЕКЗ), що має достовірну різницю з групою контролю (17%) в даний термін гестації ($p < 0,05$). У жінок зі спонтанним багатопліддям, рівень експресії прогестеронових рецепторів знижений (30%), але не має достовірної різниці з I групою досліджуваних плацент (рис. 1).

Зі збільшенням терміну гестації, спостерігається зниження активності експресії прогестеронових рецепторів, не залежно від способу зачаття та кількості плодів.

Висновки. 1. Таким чином, перебіг вагітності та пологів у жінок багатоплідною вагітністю обумовленою ДРТ супроводжується значною кількістю ускладнень, а її наслідки підвищують пренатальні втрати, переважно за рахунок передчасних пологів.

2. Нами вперше було виявлено та вивчено рецептивність плацентарних структур при багатоплідній вагітності в залежності від методу запліднення та терміну гестації 24–36 тижнів, що є надзвичайно важливо при виборі лікувальної тактики, з метою пролонгації вагітності в даній категорії жінок, особливо вагітність яких обумовлено застосуванням ДРТ (ЕКЗ).

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. Бойчук А.Г. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Бойчук А.Г., Вакцилок Л.М., Дрогомирецький Л.В., Лобінець В.О., Юнгер В.І. Медико-соціальні проблеми сім'ї, № 4, 2013. С. 5-8.
2. Жарких А.В. Проблема невынашивания при многоплодной беременности / Жарких А.В., Любомирская Е.С., Плотнок В.А., Бабинчук Е.В. Запорожский медицинский журнал. 2013. № 4 (79). С. 78-80.
3. Каміньський В.В. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів / В.В. Каміньський, А.А. Суханова, Л.І. Воробей [та ін.] // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 6 (42). – С. 34-40.
4. Меньшикова В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Препаративный этап. – М.: Знание. – 2009. – С. 350.
5. Савельева Г.М., Карева Е.Н., Клименко (Крамаренко) М.П., Каптушева Л.М., Сукновалова М.В. Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2011. – том 10 – №1 – С. 24-28.
6. Сукновалова М.В., Клименко (Крамаренко) М.П., Карева Е.Н. Связывающие свойства рецепторов прогестерона и эстрадиола с Дюфастоном у пациенток включенных в программу экстракорпорального оплодотворения // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск – 2011. – №1 – С. 217.

7. Щербина М.О. Багатоплідна вагітність: методичні вказівки для самостійної роботи студентів / упор. М.О. Щербина, І.Ю. Кузьміна, І.Ю. Плахотна. – Харків: ХНМУ, 2015. – 16 с.

8. Gonzalez R. Пренатальне призначення прогестерону для попередження передчасних пологів серед жінок, яким загрожують передчасні пологи. Коментар БРЗ (остання редакція: 1 грудня 2009р.). Библиотека репродуктивного здоров'я ВООЗ: Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я.

9. Yasuhiko O., Tomomi S., Taisen I. / Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. Biology of reproduction 48, 205-213 (1993).

10. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001.

REFERENCES

1. Boychuk A.G. (2013) Osoblivosti perebigu bagatoplidnoi vagitnosti pislya zastosuvannya dopomizhnih reproductive tehnologiy. Boychuk AG, Vakalyuk L.M., Drogomiretsky L.V., Lyubinetz V.O., Junger V.I. Medical sotsialni problemi sim'i, Number 4, p.5-8
2. Zharkikh A.V. (2013) Miscarriage problem in multiple pregnancies Zharkikh A.V. Lubomirskaya ES, VA Carpenter, Babinchuk EV Zaporozhye Medical Journal. Number 4 (79). p. 78-80.
3. Kaminsky V.V. (2009) Bagatoplidna vagitnist pislya zastosuvannya dopomizhnih reproductive tehnologiy. Osoblivosti perebigu vagitnostey iz samovilnoyu she boxed reduktsiyeyu embrioniv/V.V. Kaminsky, A.A.Suhanova, L.I. Sparrow [that in.] // Women's Health. 2009. № 6 (42). S. 34-40.
4. Menshikov V.V. (2009) Laboratory quality assurance. Preanalytical etap.- M.: Znanie. p.350.
5. Saveliev G.M., Karev E.N., Klimenko (Kramarenko) M.P., Kappusheva L.M., Suknovalova M.V. (2011) State reception of female hormones and effectiveness of in vitro fertilization // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. Volume 10, №1 . p.24-28.
6. Suknovalova M.V. Klimenko (Kramarenko) M.P., Karev E.N. (2011) The binding properties of progesterone and estradiol receptors with Duphaston in patients included in the program of in vitro fertilization // Herald of the Russian State Medical University. Special edition. №1, p.217.
7. Shherbina M.O. Bagatoplidna vagitnist': metodichni vkazivki dlya samostijnoi roboti studentiv / upor. M. O. Shherbina, I. Yu. Kuz'mina, I. Yu. Plahotna. – Harkiv: HNМУ, 2015. P.16 .
8. Gonzalez R. (2009) Prenatal prznachennya progesterone for Poperedjennia peredchasnih pologiv Sered zhinok Yakimov zagrozhuuyut peredchasnii canopies. RHL comment (stop redaktsiya 1 breast-2009r.). Biblioteka Reproductive Health Protection WHO: Geneva: Vsesvitnya organizatsiya receptionists HealthProtection.
9. Yasuhiko O., Tomomi S., Taisen I. (2009) Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. Biology of reproduction, 48, p.205-213.
10. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПЛАЦЕНТАРНЫХ СТРУКТУР, ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДИЕМ ОБУСЛОВЛЕННЫМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ

Поладич И.В., Венцковский Б.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Киев, Украина

Резюме: Многоплодная беременность относится к гестации высокой степени риска, при которой преждевременные роды встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности. Гормональные нарушения являются одной из основных причин, приводящих к невынашиванию беременности и преждевременных родов при многоплодной беременности обусловленной вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). Прогестерон и количество его рецепторов, играют важную роль в сохранении и пролонгации беременности являясь актуальным научным направлением. Нами проведен клинично-статистический анализ течения беременности, родов у женщин с многоплодной беременностью обусловленной ВРТ. С целью определения экспресующей способности прогестероновых рецепторов, проведено иммуногистохимическое исследование 94 плацент женщин с бихориальной, биамниотической двойней обусловленной ВРТ. В ходе проведенного исследования было выявлено, что женщины с многоплодием обусловленным ВРТ имеют отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, что негативно влияет на последствия и исход беременности. Осложненное течение беременности отражается не только на характере течения родов, но и на сроках родоразрешения, так как, преждевременные роды при многоплодии встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности. При иммуногистохимическом исследовании плацент, было выявлено наибольшую экспрессию прогестероновых рецепторов в ядрах децидуальных клеток (45%), относящихся к материнской структуры плаценты от женщин с многоплодием обусловленным ВРТ. Данные результаты указывают на несомненную связь структур плацентарно-эндометриальных взаимоотношений, являясь важным компонентом в целесообразности назначения прогестероновой терапии.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогестероновые рецепторы, плацента, иммуногистохимия, многоплодная беременность, ВРТ.

FEATURES IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION CHANGES IN PLACENTAL PROGESTERONE RECEPTOR STRUCTURES IN PRETERM LABOR IN WOMEN WITH A MULTIPLE PREGNANCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

I.V. Poladich, B.M. Ventskivsky

Bogomolets National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kyiv, Ukraine

Summary: Multiple pregnancy refers to the high-risk gestation, at which premature births occur in 2 times more often than in singleton pregnancies. Hormonal disorders are one of the major causes of miscarriage and preterm birth in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies (ART). Progesterone and the number of its receptors play an important role in preserving and prolonging pregnancy being relevant scientific direction. We have clinical and statistical analysis of the course of pregnancy, childbirth in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproduction. In order to determine the ability of ekspresuyuchshey progesterone receptor, performed immunohistochemical study of 94 women with placenta bihoriálny, biamnioticheskoy twins due to VRT. During the study it found that women with a multiple pregnancy due to ART are burdened somatic and obstetric and gynecological history, which had a negative effect on the impact and outcome of pregnancy. Morbidity during pregnancy is not only reflected on the nature of the flow of labor, but also in terms of delivery as well as prematurity with multiple pregnancy occur in 2 times more often than in singleton pregnancies. Immunohistochemical study of placentas was viyavileno greatest expression of progesterone receptors in the nuclei of decidual cells (45%) related to the parent structure of the placenta from women with a multiple pregnancy caused by ART. These results point to a definitive link structures placental endometrial relations, as an important component of the advisability of administering progesterone therapy.

Key words: premature labor, progesterone receptors, placenta, immunohistochemistry, multiple pregnancy, ART.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК [616.586-02:616.379-008.64]-89

ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ ДРЕНУЮЧОЇ ПОВ'ЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НЕВРОІШЕМІЧНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Приступюк М.О.

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

Актуальність. Синдром діабетичної стопи – інфекція, виразка та/або деструкція глибоких тканин, що пов'язані з неврологічними патологічними змінами, погіршенням магістрального кровообігу в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості та остеоартропатією. Ранові пов'язки повинні виконувати три основні функції: поглинати виділення з рани, що містить продукти метаболізму, мікроорганізми і токсини; забезпечувати оптимальний водний, повітряний і теплообмін між раною і зовнішнім середовищем; ізолювати рану і, таким чином, запобігати проникненню мікроорганізмів ззовні. Отже стає актуальним питання застосування ранового покриття яке має антибактеріальні властивості, забезпечує оптимальні умови для загоєння рани, та є атравматичним до її поверхні.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 30 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу ускладненим невроішемічною формою синдрому діабетичної стопи. Контрольну групу склали 30 пацієнтів. За віком, статтю та супутньою патологією групи були репрезентативні. Хворі дослідної групи поділені на дві підгрупи. До першої підгрупи належали пацієнти із трофічними виразками Іа-ІІа класів, згідно класифікації за Вагнером. До другої підгрупи належали пацієнти яким проводилося пластичне закриття ранового дефекту шкірним клаптом. У хворих першої підгрупи місцеве лікування ран здійснювалось застосуванням бактеріостатичної дренуючої пов'язки. У хворих другої підгрупи використовували бактеріостатичну дренуючу пов'язку для покриття пересаженого шкірного клаптя.

Результати та їх обговорення. При дослідженні мікрофлори у ранах встановлено, що, зазвичай, всі мікроорганізми перебували в асоціаціях, які включали різні комбінації грампозитивних та грамнегативних бактерій. Бактеріостатична дренуюча пов'язка має потужні антибактеріальні властивості та ефективно запобігає повторному інфікуванню рани в порівнянні зі звичайним стерильним марлевым покриттям. Атравматичність пов'язки запобігає травматизації шкірного клаптя під час проведення перев'язок, а сорбційні властивості дозволяють підтримувати в рані оптимальне середовище для його приживлення.

Висновки. Використання бактеріостатичної дренуючої пов'язки в комплексному хірургічному лікуванні хворих із невроішемічною формою синдрому діабетичної стопи дозволяє ефективно та контрольовано лікувати рану. Бактеріостатична дренуюча пов'язка володіє більш вираженим місцевим антимікробним впливом у порівнянні з марлевым пов'язками просоченими антисептиками. Активна сорбція ексудату з рани у значній мірі прискорює зміну фаз ранового процесу. Атравматичність бактеріостатичної дренуючої пов'язки запобігає травматизації шкірного клаптя під час виконання перев'язок, а сорбційні властивості її дозволяють підтримувати в рані оптимальне середовище для приживлення шкірного клаптя.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, виразки, бактеріостатична дренуюча пов'язка, шкірний клапоть.

Актуальність. Синдром діабетичної стопи (СДС) – інфекція, виразка та/або деструкція глибоких тканин, що пов'язані з неврологічними патологічними змінами, погіршенням магістрального кровообігу в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості та остеоартропатією. Наявність СДС виразно погіршує стан пацієнтів та є значним економічним тягарем для пацієнта і системи охорони здоров'я в цілому [1]. Основними патогенетичними чинниками трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД є: діабетична, сенсомоторна, вегетативна невропатія та ураження периферичних артерій кінцівок. Важка

форма діабетичної невропатії є одним із основних чинників сприяння розвитку синдрому діабетичної стопи. У 4 випадках з 5 виразки (хронічні рани) виникають у місцях зовнішнього травмування. Із розвитком вегетативної невропатії прогресує сухість шкіри через зменшення виділення поту та шкірного сала. На шкірі утворюються множинні тріщини, через які у глибокі шари шкіри проникають інфекційні збудники. Інфекційні ушкодження часто маскуються проявами невропатії, супутніми метаболічними розладами та виразно не маніфестують внаслідок пригнічення імунних реакцій [2]. Залежно від

кількості мікроорганізмів, присутніх у рані, бактеріальне забруднення рани може мати різну ступінь і визначається як контамінована (забруднена) рана, колонізована (заселена мікроорганізмами) і критично колонізована з ризиком інфікування рани. Значне бактеріальне забруднення рани збільшує метаболічні потреби, сприяє формуванню запальної реакції і міграції у вогнище запалення моноцитів, макрофагів і лейкоцитів – агентів, які впливають на процес загоєння рани. Рановий процес просувається від забруднення до колонізації, коли відбувається розмноження бактерій на поверхні рани і підвищення їх метаболічної активності. Бактерії також сприяють виділенню ушкоджуючих цитокінів, які стають причиною прямої вазоконстрикції і зменшенню перфузії у рані [3]. Збільшення бактеріального навантаження на рану часто стає причиною підвищення болювих відчуттів або дискомфорту у пацієнтів і може підвищити ризик ампутації кінцівки [4,5,6]. З огляду на всі зазначені причини, контроль бактеріального навантаження на рану є одним з основних факторів, що сприяють швидкому загоєнню рани.

Ранові пов'язки повинні виконувати три основні функції:

- поглинати виділення з рани, що містить продукти метаболізму, мікроорганізми і токсини;
- забезпечувати оптимальний водний, повітряний і теплообмін між раною і зовнішнім середовищем;
- ізолювати рану і, таким чином, запобігати проникненню мікроорганізмів ззовні.

Крім того, пов'язка при її видаленні з рани не повинна завдавати хворому страждання [7,8]. Вкрай важливим недоліком багатьох ранових пов'язок є їх властивість прилипати до поверхні рани (виразки), внаслідок чого відбувається травмування регенеруючих тканин, а самі перев'язки стають болісними. Недоліком щоденних перев'язок є надмірна травматизація ранової поверхні. Прилипання пов'язки до поверхні рани виникає внаслідок просочування пов'язки рановим ексудатом, після висихання якого утворюється струп. На стадії грануляції прилипання ранового покриття пов'язано з проростанням грануляційної тканини в пори перев'язувального матеріалу.

Отже, постає актуальним питання застосування ранового покриття, яке має антибактеріальні властивості, забезпечує оптимальні умови для загоєння рани, та є атравматичним до її поверхні.

Мета роботи. Опрацювати методику використання сорбційної дренажної пов'язки в комплексному хірургічному лікуванні хворих із невроішемичною формою діабетичної стопи.

Матеріали і методи. Дослідження виконано у відділенні гнійно-септичної хірургії Київської міської клінічної лікарні №4, клінічній базі кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в кабінеті діабетичної стопи Київського міського клінічного ендокринологічного центру у термін 2013-2015 років. Під спостереженням перебувало 30 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу ускладненим невроішемичною формою СДС, із них, 14 (46,7%) чоловіків віку $59,50 \pm 1,50$ років та 16 (53,3%) жінок віку $65,93 \pm 1,45$. Контрольна група була представлена 30 пацієнтами. За віком, статтю та супут-

ньою патологією групи були репрезентативні. Діагностика СДС здійснювалась відповідно Міжнародного консенсусу з діабетичної стопи, рекомендованого Міжнародною робочою групою із діабетичної стопи [9].

Хворі дослідної групи поділені на дві підгрупи. До першої підгрупи належали пацієнти із трофічними виразками Іа-ІІІа класів, згідно класифікації за Вагнером з уточненнями Техаського Університету, або $P_{1-2} E_{1-12cm}^2 D_{1-2} I_{1-2} S_2$ за класифікацією PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation), тобто всі виразки без гнійно-деструктивних уражень на стопі. До другої підгрупи належали пацієнти, яким проводилося пластичне закриття ранового дефекту на тильній поверхні стопи або на гомілці з використанням вільного розщепленого дерматомного шкірного клаптя товщиною 0,3-0,5мм [12]. Хворі обох підгруп та пацієнти контрольної групи отримували стандартне лікування відповідно до Міжнародного консенсусу з лікування діабетичної стопи, оновленого у 2011 році та вітчизняних протоколів надання медичної допомоги хворим із синдромом діабетичної стопи (Наказ МОЗ України від 22 травня 2009 р. №356 в редакції Наказу МОЗ України від 5 серпня 2009 р. №574.). Всі пацієнти отримували стандартну хірургічну обробку виразкових дефектів та ран. Всі пацієнти отримували внутрішньовенну антибіотикотерапію відповідно до чутливості мікроорганізмів.

У хворих першої підгрупи місцеве лікування ран було удосконалено застосуванням ранового покриття, бактеріостатичної дренажної пов'язки. У хворих другої підгрупи замість стерильних марлевих кульок та серветок використовували бактеріостатичну дренажну пов'язку як ранового покриття для пересадженого шкірного клаптя під час пластичного закриття ранових дефектів на нижніх кінцівках. Перша перев'язка в цій групі хворих проводилася на третю добу після операції.

Пацієнтам першої підгрупи контрольної групи виконували перев'язки стерильними марлевими серветками, на рану накладали асептичну пов'язку з розчином бетадіну чи мазі на водорозчинній основі (левомеколь, левосин).

Пацієнти другої підгрупи контрольної групи отримували в як перев'язувальний матеріал, після шкірної пластики використовували стерильні марлеві кульки, якими вкривали шкірний трансплантат, а на них накладали стерильну марлеву пов'язку. Перша перев'язка в цій групі хворих проводилася на третю добу після операції.

Методика застосування бактеріостатичної дренажної пов'язки.

У нашому дослідженні ми використовували бактеріостатичну дренажну пов'язку Hydrofera blue виробництва США. Сорбційна дренажна пов'язка є стерильною, виготовлена з полівінілалкогольної губки, за структурою складається з відкритих комірок (соти), пов'язаних з органічними пігментами – метиленовим синім (в кількості менше або еквівалентному 0,00025 г/г) і генціанвіолетом (в кількості менше або еквівалентному 0,00025 г/г), які забезпечують її бактеріостатичну дію. Генціанвіолет і метиленовий синій мають широкий спектр активності відносно мікроорганізмів, що зазвичай зустрічаються в ранах, включаючи *Staphylococcus aureus* резистентний

до метициліну і Enterococcus резистентний до ванкоміцину. Пов'язка створює негативний тиск на рану, що еквівалентний до 71,2 мм рт ст [10,11]. Дана пов'язка має забарвлення синього кольору, щільної консистенції, знаходиться в стерильній упаковці. В стерильних умовах пов'язка вилучається із упаковки, при необхідності, пов'язка формується стерильними ножицями за розмірами та формою рани, з урахуванням того щоб вона виступала за краї рани на 0,5-1 см. Наступним етапом необхідно активувати пов'язку, для цього її необхідно покласти в стерильний лоток та залити стерильним фізіологічним розчином або водою для ін'єкцій і зачекати щоб пов'язка абсорбувала в себе рідину. Далі необхідно в стерильних умовах вийняти пов'язку з розчину і ретельно віджати її. Після цього пов'язка стає еластичною. Пов'язку накладають на рану та укривають стерильним марлевым бинтом. Термін перебування її на рані 24-72 годин в залежності від ексудації в рані. Індикатором зміни пов'язки виступає зміна її кольору від синього до світло-блакитного. При знятті пов'язки її необхідно ретельно зволожити стерильним фізіологічним розчином, тоді вона легко і атравматично знімається з поверхні рани. Дана методика накладання пов'язки є однаковою для обох підгруп дослідної групи. Ефективність застосування нашої комплексної методики хірургічного лікування хворих із невроішемічною формою синдрому діабетичної стопи ми оцінювали за наступними показниками: площею поверхні рани, кольором рани, мікробним забрудненням рани, наявністю гіперемії шкіри, ознак травмування рани та суб'єктивними відчуттями хворого. Для визначення площі поверхні ранового процесу використовувалася формула еквівалентного радіусу рани:

$$(d_1 + d_2) / 4,$$

де d_1 – максимальний діаметр рани;

d_2 – перпендикулярний до максимального мінімальний діаметр рани.

Швидкість загоєння виразки розраховувалася за формулою Cavanagh:

$$r = -0,74 + (1,04 \times r_0) - (0,1 \times t) - (0,012 \times r_0 \times t),$$

де r – еквівалентний радіусу рани в даний час;

r_0 – початковий еквівалентний радіусу рани;

t – час від початку лікування (добі).

Кількість мікроорганізмів визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць (КО) на одиницю площі поживного середовища чашки Петрі. При наявності КО від 0 до

10 вважали ріст мікроорганізмів як мізерний. Якщо кількість КО перебувала у межах від 10 до 25, то ріст мікроорганізмів оцінювався як помірний, від 25 до 50 – рясний. Коли кількість перевищувала 50 КО, то, в даному випадку, ріст мікроорганізмів був значний.

Ознаки травмування рани визначали за наявністю кровотечі з рани чи країв рани під час зняття ранового покриття.

Також визначали рівень суб'єктивних больових відчуттів хворого під час проведення заміни ранового покриття за шкалою від 0 до 10, де 0 – відсутність больових відчуттів, а 10 – нестерпний біль.

Результати та їх обговорення. При дослідженні мікрофлори у ранах встановлено, що, зазвичай, всі мікроорганізми перебували в асоціаціях, які включали різні комбінації грамположитивних та грамнегативних бактерій. У Табл. 2 наведені дані мікробного забруднення ран до початку лікування.

Відсутність росту мікроорганізмів в рані зумовлена тим, що пересадка шкіри виконується в стерильних умовах на чистій рані.

За даними, які наведені в Табл. 2, ми бачимо, що мікробне забруднення ран в дослідній і контрольній групах хворих практично однакове. Це свідчить про те що ми маємо однакову мікробну контамінацію в ранах.

На третю добу від початку лікування ми провели повторне бактеріологічне дослідження. Дані наведені в Табл. 3.

По наведеним результатам в Табл. 3 ми бачимо, що мікробне забруднення ран у хворих дослідної групи значно менше ніж у хворих контрольної групи, а в підгрупі, де проводилася шкірна пластика ранового дефекту, в контрольній групі виявився ріст патологічної мікрофлори, хоча до операції рани були чисті. Це свідчить про те, що бактеріостатична дренажна пов'язка має потужні антибактеріальні здатності та ефективно запобігає повторному інфікуванню рани в порівнянні зі звичайним стерильним марлевым покриттям.

Динаміка загоєння ран в залежності від типу використаного ранового покриття наведена в Табл. 4.

За даними, які наведені в Табл. 4 видно, що використання сорбційно-дренуючої пов'язки значно зменшує явища запалення в рані вже на третю добу від початку її використання. Покращення репаративних властивостей в рані досягається завдяки ефективній сорбції ранового ексудату, до складу якого входять ендотоксини бактерій та

Таблиця 1.

Розподіл хворих по групах

Групи дослідження:	Дослідна група (використання бактеріостатичної дренажної пов'язки)		Контрольна група (використання стерильного марлевого матеріалу)	
	Перша підгрупа	Друга підгрупа	Перша підгрупа	Друга підгрупа
Чоловіки				
Кількість обстежених	7	7	8	7
Вік обстежених (роки)	61,3 ± 1,2	58,7 ± 1,9	59,3 ± 1,1	60,2 ± 1,3
Жінки				
Кількість обстежених	8	8	7	8
Вік обстежених (роки)	66,2 ± 1,1	64,6 ± 1,7	65,7 ± 1,4	66,3 ± 1,1
Всього обстежених (N/%)	15 (25%)	15 (25%)	15 (25%)	15 (25%)

медіатори запалення, підтримання оптимального стану зволоження рани. Пов'язка не прилипає до поверхні рани, що запобігає травмуванню грануляцій, що, в свою чергу, покращує її загоєння. Атрауматичність пов'язки запобігає травматизації шкірного клаптя під час проведення перев'язок, а сорбційні властивості дозволяють підтримува-

ти в рані оптимальне середовище для приживлення шкірного клаптя. Видно, що в групі хворих, у яких використовували бактериостатичну дренажувачу пов'язку – приживлення шкірного клаптя становило, в середньому, 89% від його початкової площі, що є добрим результатом, а в контрольній групі хворих – приживлення клаптя ста-

Таблиця 2.

Мікробне забруднення ран до початку лікування

Вид мікроорганізму	Дослідна група (використання бактериостатичної дренажувачої пов'язки)				Контрольна група (використання стерильного марлевого матеріалу)			
	Перша підгрупа		Друга підгрупа		Перша підгрупа		Друга підгрупа	
	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)
<i>Escherichia coli</i>	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Klebsiella spp.</i>	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Enterobacter spp.</i>	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Proteus spp.</i>	20	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	Помірний ріст	0	Росту немає	20	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Acinetobacter spp.</i>	6,6	Помірний ріст	0	Росту немає	6,6	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	Помірний ріст	0	Росту немає	66,6	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Enterococcus faecalis</i>	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	33,3	Помірний ріст	0	Росту немає	33,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Citrobacter freundii</i>	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає

Таблиця 3.

Мікробне забруднення ран на третю добу від початку лікування

Вид мікроорганізму	Дослідна група (використання бактериостатичної дренажувачої пов'язки)				Контрольна група (використання стерильного марлевого матеріалу)			
	Перша підгрупа		Друга підгрупа		Перша підгрупа		Друга підгрупа	
	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)	Частота виділення з ран (%)	Кількість мікроорганізмів в в рані (КО)
<i>Escherichia coli</i>	0	Росту немає	0	Росту немає	20	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Klebsiella spp.</i>	6,6	Ріст незначний	0	Росту немає	20	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Enterobacter spp.</i>	6,6	Ріст незначний	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	26,6	Рясний ріст
<i>Proteus spp.</i>	13,3	Ріст незначний	0	Росту немає	20	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	Росту немає	0	Росту немає	13,3	Росту немає	20	Рясний ріст
<i>Acinetobacter spp.</i>	3,3	Ріст незначний	0	Росту немає	5	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,3	Ріст незначний	0	Росту немає	40	Рясний ріст	53,3	Рясний ріст
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	Росту немає	0	Росту немає	13,3	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	Росту немає	0	Росту немає	26,6	Помірний ріст	0	Росту немає
<i>Citrobacter freundii</i>	0	Росту немає	0	Росту немає	0	Росту немає	0	Росту немає

Динаміка загоснення ран в залежності від типу використаного ранового покриття

Ознака	Дослідна група (використання бактеріостатичної дренуючої пов'язки)		Контрольна група (використання стерильного марлевого матеріалу)	
	Перша підгрупа	Друга підгрупа	Перша підгрупа	Друга підгрупа
Третя доба				
Колір рани	Рожевого кольору з незначним нашаруванням фібрину		Блідо рожевого кольору з нашаруванням фібрину	
Наявність гіперемії навколо рани	Гіперемія навколо рани відсутня	Гіперемія навколо рани відсутня	Гіперемія навколо рани	Гіперемія навколо рани
Ознаки травмування	Під час зняття пов'язки кровотеча з рани відсутня	Під час зняття пов'язки відсутня кровотеча з рани чи травмування клаптя	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з рани за типом кров'яної роси, частково на пов'язці знаходиться епітелій з рани	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з некритих клаптем ділянок рани за типом кров'яної роси, травмизація клаптя (прилипання пов'язки до клаптя)
Біль при перев'язці	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)
Наявність грануляцій	Наявні часткові грануляції в рані	Наявні часткові грануляції на некритих клаптем ділянках рани	Відсутність грануляцій в рані	Відсутність, часткові грануляції на некритих клаптем ділянках рани
Стан шкірного клаптя		Клапоть блідо рожевого кольору, ціаноз краю клаптя до 10% від його площі		Клапоть блідо рожевого кольору, ціаноз краю клаптя до 40% від його площі
Шоста доба				
Колір рани	Рожевий, без нашарування фібрину		Блідо-рожевий з незначним нашаруванням фібрину	
Наявність гіперемії навколо рани	Відсутня	Відсутня	Незначна	Значна
Ознаки травмування	Під час зняття пов'язки кровотеча з рани відсутня	Під час зняття пов'язки відсутня кровотеча з рани чи травмування клаптя	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з рани за типом кров'яної роси, частково епітелій з рани знаходиться на пов'язці	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з некритих клаптем ділянок рани за типом кров'яної роси, травмизація клаптя (прилипання пов'язки до клаптя)
Біль при перев'язці	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)
Наявність грануляцій	Наявні	Наявні грануляції на некритих клаптем ділянках рани	Наявні в'ялі грануляції в рані	Наявні часткові грануляції на некритих клаптем ділянках рани
Стан шкірного клаптя		Клапоть блідо-рожевого кольору, некроз краю клаптя до 11% від його площі		Клапоть блідо рожевого кольору, частково ціанотичний, некроз краю клаптя до 40% від його площі
Дев'ята доба				
Колір рани	Яскраво рожевий, без нашарування фібрину		Рожевий, з незначним нашаруванням фібрину	
Наявність гіперемії навколо рани	Відсутня	Відсутня	Відсутня	Наявна
Ознаки травмування	Під час зняття пов'язки кровотеча з рани відсутня	Під час зняття пов'язки відсутня кровотеча з рани чи травмування клаптя	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з рани за типом кров'яної роси, частково епітелій з рани знаходиться на пов'язці	Під час зняття пов'язки відмічається кровотеча з некритих клаптем ділянок рани за типом кров'яної роси, травмизація клаптя (прилипання пов'язки до клаптя)
Біль при перев'язці	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (0-1 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)	Відсутній, або відчутний незначний дискомфорт (2-5 балів)
Наявність грануляцій	Наявні активні грануляції в рані	Наявні активні грануляції на некритих клаптем ділянках рани	Наявні в'ялі грануляції в рані	Наявні часткові грануляції на некритих клаптем ділянках рани
Стан шкірного клаптя		Клапоть рожевого кольору, некроз краю клаптя до 11% від його площі		Клапоть блідо рожевого кольору, частково ціанотичний, некроз краю клаптя до 40% від його площі

новило, в середньому, 60% від його початкової площі, що є задовільним результатом.

Висновки.

1. Використання бактеріостатичної дренажної пов'язки в комплексному хірургічному лікуванні хворих із неврощемічною формою синдрому діабетичної стопи дозволяє ефективно та контрольовано лікувати рану.

2. Бактеріостатична дренажна пов'язка володіє більш вираженим місцевим антимікробним впливом у порівнянні з марлевим пов'язками просоченими антисептиками.

3. Активна сорбція ексудату з рани у значній мірі прискорює зміну фаз ранового процесу.

4. Атрауматичність бактеріостатичної дренажної пов'язки запобігає травматизації шкірного клаптя під час виконання перев'язок, а сорбційні властивості її дозволяють підтримувати в рані оптимальне середовище для приживлення шкірного клаптя.

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

У автора немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sundergaard, L. N., Christensen, A. B., Vinding, A. L., Kjøer, I. L., & Larsen, P. (2015). Elevated costs and high one-year mortality in patients with diabetic foot ulcers after surgery. *Dan Med J*, 62(4).
2. Edmonds, M. (2005). Infection in the neuroischemic foot. *The international journal of lower extremity wounds*, 4(3), 145-153.
3. Warriner, R., & Burrell, R. (2005). Infection and the chronic wound: a focus on silver. *Advances in skin & wound care*, 18(8), 2-12.
4. Steed, D. L., Attinger, C., Colaizzi, T., Crossland, M., Franz, M., Harkless, L., ... & Sheehan, P. (2006). Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 14(6), 680-692.
5. Fitzgerald, R. H., Mills, J. L., Joseph, W., & Armstrong, D. G. (2009). The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage. *Eplasty*, 9, e15.
6. Gardner, S. E., Frantz, R. A., Troia, C., Eastman, S., MacDonald, M., Buresh, K., & Healy, D. (2001). A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds:

development and reliability. Ostomy/Wound Management, 47(1), 40-47.

7. Montoya L. (2012). *Abdominal wound ulcers secondary to pyoderma gangrenosum*. Joliet, IL: Provena Center for Wound Care & Hyperbaric Medicine.

8. Garner, L., & WOCN, H. W. C. (2012, May). Superficial and deep second-degree burns treated with a highly absorbent foam impregnated with methylene blue and gentian violet. *Journal of wound ostomy and continence nursing*. Vol. 39, No. 3, pp. S23-S23

9. Bakker, K., Apelqvist, J., & Schaper, N. C. (2012). Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28(S1), 225-231.

10. Edwards, K. (2016). *New Twist on an Old Favorite: Gentian Violet and Methylene Blue Antibacterial Foams*. *Advances in Wound Care*, 5(1), 11-18.

11. Webb, M. (2009, May). Use of bacteriostatic foam composed of polyvinyl alcohol (PVA) with Methylene Blue and Gentian Violet (pigment-complexed PVA sponge) to decrease colony count in large infected peri-anal wound. *Journal of wound ostomy and continence nursing*. 36(3), S18

12. Безродний, Б.Г., Радомський, О.А., Приступюк, М.О. (2015). Використання методик пластичного закриття ранових дефектів у комплексному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 4 (86), 106-109.

References: Bezrodny B.G., Radomskiy O.A., Prystupniuk M.O. (2015). Anaplerosis in complex treatment of patients with diabetic foot syndrome. *International journal of endocrinology*, 4 (86), 106-109

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ ДРЕНИРУЮЩЕЙ ПОВЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Приступюк М. А.

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

Актуальность. Синдром диабетической стопы – инфекция, язва и / или деструкция глубоких тканей, связанные с неврологическими патологическими изменениями, ухудшением магистрального кровообращения в артериях нижних конечностей различной степени тяжести и остеоартропатией. Раневые повязки должны выполнять три основные функции: поглощать выделения из раны, содержащие продукты метаболизма, микроорганизмы и токсины, обеспечивать оптимальный водный, воздушный и теплообмен между раной и внешней средой; изолировать рану и, таким образом, предотвращать проникновение микроорганизмов извне. Становится актуальным вопрос применения раневого покрытия которое обладает антибактериальными свойствами, обеспечивает оптимальные условия для заживления раны, и является атравматическим к раневой поверхности.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Контрольную группу составили 30 пациентов. По возрасту, полу и сопутствующей патологии группы были репрезентативны. Больные опытной группы разделены на две подгруппы. К первой подгруппе принадлежали пациенты с трофическими язвами Ia-IIIa классов, согласно классификации по Вагнеру. Ко второй подгруппе принадлежали пациенты которым проводилось пластическое закрытие раневого дефекта кожным лоскутом. У больных первой подгруппы местное лечение ран осуществлялось применением бактериостатической дренирующей повязки. У больных второй подгруппы использовали бактериостатическую дренирующую повязку для покрытия пересаженного кожного лоскута.

Результаты и их обсуждение. При исследовании микрофлоры в ранах установлено, что, как правило, все микроорганизмы находились в ассоциациях, которые включали различные комбинации грамположительных и грамотрицательных бактерий. Бактериостатическая дренирующая повязка обладает мощным антибактериальным действием и эффективно препятствует повторному инфицированию раны по сравнению с обычным стерильным марлевым покрытием. Атрауматичность повязки предотвращает травматизацию кожного лоскута во время проведения перевязок, а сорбционные свойства ее позволяют поддерживать в ране оптимальную среду для приживления кожного лоскута.

Выводы. Использование бактериостатической дренирующей повязки в комплексном хирургическом лечении больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы позволяет эффективно лечить рану. Бактериостатическое дренирующая повязка обладает более выраженным местным антимикробным действием в сравнении с марлевыми повязками пропитанными антисептиками. Активная сорбция экссудата из раны бактериостатической дренирующей повязкой в значительной степени ускоряет смену фаз раневого процесса. Атрауматичность бактериостатической дренирующей повязки предотвращает травматизацию кожного лоскута при выполнении перевязок, а сорбционные свойства ее позволяют поддерживать в ране оптимальную среду для приживления кожного лоскута.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, язвы, бактериостатическая дренирующая повязка, кожный лоскут.

THE USE OF BACTERIOSTATIC DRAINAGE BANDAGES TO COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROISCHEMIC DIABETIC FOOT

M.O. Prystupjuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Introduction. Diabetic foot is infection ulcer and / or destruction of deep tissues associated with neurological pathological changes, the deterioration of the main blood flow in the arteries of the lower limbs of varying severity and osteoarthropathy. Wound dressings must fulfill three main functions: to absorb the discharge from the wound, containing metabolic products, microorganisms and toxins; ensure optimal water, air and heat exchange between the wound and the environment; isolate the wound and thus prevent the infiltration of microorganisms from the outside. So, the question becomes topical application of wound dressings, which has antibacterial properties, provides optimal conditions for wound healing and atraumatic to the surface.

Materials and methods. We observed 30 patients with type 2 diabetes with neuroischemic diabetes foot. The control group was represented by 30 patients. According to age, gender and comorbidity group were representative. Patients of the main group divided into two subgroups. The first subgroup includes patients with trophic ulcers of IIa-IIIa classes, according to the Wagner classification. The second subgroup includes patients who underwent plastic closure of the wound defect. Patients of both subgroups and the control group patients received standard treatment. Patients first subgroup local treatment of wounds have been improved use as a wound covering bacteriostatic drainage bandages. Patients second subgroup instead of sterile gauze used bacteriostatic draining bandage as a wound covering for covering the transplanted skin graft.

Results and its discussion. In the study of the microflora of wounds it found that, typically, all microorganisms were associations, which include various combinations of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Bacteriostatic draining bandage has powerful antibacterial properties and effectively prevent re-infection of the wound in comparison with the usual sterile gauze covering. atraumatic dressings to prevent skin flap trauma during dressing, and sorption properties allow the wound to maintain an optimal environment for healing him.

Conclusions. The use of bacteriostatic drainage bandages to complex surgical treatment of patients with neuroischemic diabetic foot can effectively and controlled care for the wound. Bacteriostatic draining bandage has a pronounced local antimicrobial effect compared with gauze covering the wound. Active sorption of exudate from the wound can significantly speed up the change of wound healing phases. Atraumatic dressings to prevent skin graft trauma during dressing, and sorption properties allow the wound to maintain an optimal environment for healing him.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot, ulcers, bacteriostatic draining bandage, skin graft.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.12-008.313-036.8

ГАЛЕКТИН-3 ТА МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-1 В ПАТОГЕНЕЗІ ДИССИНХРОНІЇ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Руденко Т.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу, результат структурних і функціональних порушень, які призводять до діабетичної кардіоміопатії, що визначається як первинний патологічний процес. Підвищений рівень глюкози у сироватці крові потенціює процеси апоптозу та активацію фіброгенезу. Надлишковий рівень фіброзу в міокарді впливає на провідну систему серця та проявляється різними типами диссинхронії міокарда (ДМ), що погіршує насосну функцію серця та сприяє прогресуванню хронічної серцевої недостатності (ХСН).

У обстежуваних 82 хворих, середнім віком (70,75±9,24) роки, на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного генезу з проявами ДМ, вивчали вміст маркерів фіброзу в сироватці крові – галектина-3 та матриксної металопротеїнази-1. Спостерігалась тенденція до збільшення рівня Галектину-3 з прогресуванням клінічних проявів ХСН, що означає підвищення фіброзування міокарда та необоротні зміни в екстрацелюлярному матриксі з підвищенням ФК, які погіршують стан хворих на ЦД-2-го типу. При наявності диссинхронії міокарда зростали кількісні показники маркерів фіброзу не зважаючи на наявність ЦД 2-го типу. У подальших дослідженнях стає актуальним визначення параметрів корекції міокардіального фіброзу у хворих з проявами ДМ на тлі ЦД 2-го типу, аналіз показників міокардіального фіброзу з показниками імунного запалення, гемодинамічними показниками у хворих на ЦД 2-го типу. Дослідження взаємозв'язків показників вуглеводного обміну та міокардіального фіброзу у хворих без ЦД 2-го типу та активності маркерів фіброзу згідно статі пацієнтів.

Ключові слова: диссинхронія міокарда, галектин-3, матриксна металопротеїназа-1, фіброз, цукровий діабет 2-го типу, хронічна серцева недостатність.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу тісно корелює з серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду або діастолічною СН. Діастолічна дисфункція є одним з ранніх проявів ЦД-індуковані зміни функції ЛПШ, і результати від зниження ставки релаксації і підвищеної жорсткості. Дефекти у процесах збудження та скорочення лежать в основі порушення релаксації міокарду. [1, 2, 3] Мінімальні порушення проведення імпульсу- диссинхронія міокарда (ДМ), призводить до молекулярних і клітинних ушкоджень, провідним до різних процесів ремоделювання, в основі яких лежить фіброз, підвищене накопичення колагену і зшивання, гіпертрофії міоцитів і титин-ізоформи перемикання, являють собою патологічний внесок у зміни діастолічної жорсткості, сприяють прогресуванню ХСН. [4]

Серцева ресинхронізуюча терапія (СРТ) не може зупинити первинних механізмів пошкодження в серцевому м'язі, які призводять до ДМ. Актуальним є вивчення цих патофізіологічних механізмів для подальшої корекції СН. [5] Виявлення нових біомаркерів субклінічного пошкодження дозволяють поліпшити оцінку ризику серцево-судинних ускладнень. [6]

Плазмові рівні галектина-3 (Гал-3) корелюють з поширеністю ЦД і пов'язаних з ними метаболічних станів, тим самим припускають, що фармакологічна блокада цього лектину може бути успішним для лікування ХСН у пацієнтів з ЦД. Гал-3 розглядається не тільки в якості маркера СН, але і в якості посередника хвороби, із-за його про-фібротичної дії, хоча дані отримані в основному з досліджень у мишей з дефіцитом Гал-3. [7]

Отримані контрастні дані, серед яких дефіцит Гал-3 на експериментальних моделях гострого запалення і фіброзу призводить до ослаблення пошкодження тканини. Існує потреба у перспективних дослідженнях у хворих на ЦД 2-го типу, спеціальних дослідженнях відношення рівнів Гал-3 з ускладненнями у даній категорії хворих і для подальших досліджень на людях, з тим щоб встановити ефективну роль цього лектину у пошкодженні органу. [8,9,10].

Мета. Вивчити роль маркерів фіброзу, галектина-3 та матриксної металопротеїнази-1 в патогенезі хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з проявами диссинхронії міокарда.

Матеріали та методи. Для вирішення поставлених задач в даній роботі, було обстежено 82 хворих з проявами

ХСН ішемічного генезу та ЦД 2-го типу. Середній вік хворих ($70,75 \pm 9,24$) років. У групі обстежено 32 чоловіків (39 %) середній вік ($69,62 \pm 9,35$) та 50 жінок (61 %) середній вік ($71,48 \pm 9,23$). Хворі були розподілені на 4 групи: 1 група - хворі без ЦД 2-го типу та ДМ, 2 група - хворі з ДМ без ЦД 2-го типу, 3 група - хворі на ЦД 2-го типу без ДМ, 4 група хворі з ЦД-2го типу та ДМ. Також визначали та порівнювали рівень Гал-3 згідно функціонального класу ХСН. Верифікацію діагнозу СН проводили згідно рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) прийнятих у 2012 році. [11] Діагноз цукровий діабет 2-го типу встановлювали згідно рекомендацій American Diabetes Association (ADA) [12] та Європейської Асоціації з вивчення ЦД 2-го типу (EASD) відносно критеріїв діагностики ЦД.

Критерії включення в основну групу: хворі на ЦД 2-го типу, наявність розширеного комплексу QRS > 120 мс, наявність БЛНПГ та БПНПГ, хворі з постінфарктним кардіосклерозом

Для діагностики ДМ та визначення морфофункціональних показників серцевої діяльності проводилася ехокардіографія (Ехокг) на ультразвуковій системі Siemens AcUSON SC 2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, США) на апараті ULTIMAPRO-30 ("Радмір", - Україна) з використанням датчика від 3,5 до 7 МГц після 15-хвилинного періоду адаптації при підтриманні постійної температури в приміщенні. Ехо-кг синхронували з реєстрацією електрокардіограми (ЕКГ) у чотирьох серцевих циклах зі стандартних доступів, згідно загальноприйнятої методики. Дослідження проводили згідно рекомендацій Американської спільноти з вивчення ехокардіографії (American society of echocardiography) та Європейської асоціації кардіоваскулярного зображення (European association of cardio vascular imaging) прийнятих у 2015 році. [13] Всім хворим була виконана стандартна ЕКГ. Реєстрацію здійснювали за допомогою апарату CardioLab (НТЦ "ХАІ - Медика", Харків Україна) в 12-ти відведеннях за загальноприйнятою методикою. Швидкість стрічки 50мм/сек. Аналіз даних включав оцінку ритму та провідності, ознак гіпертрофії правих та лівих відділів серця, зон ішемії. Для виявлення електричної ДМ використовували загальноприйнятий критерій вузького комплексу QRS < 120 мс і подовженого комплексу QRS ≥ 120 с.

Вміст галектину-3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human Galectin-3" (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вміст матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) ММП-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human MMP-1" (ELISA; Abfrontier Biototechnology supplier, Південна Корея).

Дані були оброблені після формування бази з допомогою Microsoft Excel і програми Statistica. Для статис-

тичної оцінки результатів використовувалися параметричні (M, SD) і непараметричних (абсолютні і відносні частки (р, %) і критерій χ^2 одиниць) критерії. Вірогідність відмінностей між групами визначали за допомогою непараметричного критерію U – Манн-Уїтні. Очікуваний результат визначається рівнем достовірності $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При підвищенні ФК ХСН відмічено зростання Гал-3. Так у пацієнтів з I ФК (n=2) $5,06 \pm 0,55$ нг/мл, II ФК (n=28) $7,01 \pm 0,54$ нг/мл, III ФК (n=33) $7,29 \pm 0,85$ нг/мл, IV ФК (n=19) $8,76 \pm 1,38$ нг/мл. Загалом у всіх хворих з ХСН ішемічного походження (n=82) середній показник Гал-3 становив $7,48 \pm 0,50$ нг/мл. Згідно з даними літератури, у загальній популяції нормальний рівень Гал-3 становить $15,2 - 25,9$ нг/мл (в середньому 17,8) [14].

ММП-1 становила у хворих з I ФК $0,095 \pm 0,03$ нг/мл, II ФК $0,65 \pm 0,4$ нг/мл, III ФК $0,47 \pm 0,15$ нг/мл, IV ФК $0,49 \pm 0,33$ нг/мл. Загалом у всіх хворих з ХСН ішемічного походження середній показник ММП-1 становив $0,5 \pm 0,17$ нг/мл. Дивлячись на це помітно, що ММП-1 зростає починаючи з II ФК ХСН. Виходячи з цього можна думати, що структурні зміни в естрацелюлярному матриксі, що приводять до запалення та фіброзування міокарда, відбуваються у хворих починаючи з II ФК.

Спостерігалось зростання рівнів Гал-3 за умови наявності ДМ. Так у хворих, де одночасно зустрічались поєднання внутрішньощлужочкової та міжшлужочкової або атріовентрикулярної ДМ (n=33) рівень Гал-3 був найбільшим $9,03 \pm 4,63$ нг/мл. У хворих з опосередкованими проявами ДМ (n=25), тобто наявності однієї з форм Гал-3 був значно меншим $6,67 \pm 5,14$ нг/мл. ММП-1, була найменшою у хворих з поєднаними формами ДМ. У хворих без ДМ (n=24), Гал-3 $6,20 \pm 4,2$ нг/мл, ММП-1 $0,7 \pm 1,6$.

Середній загальний показник Гал-3 у хворих без ЦД 2-го типу (n=44) $7,53 \pm 0,7$ нг/мл, у хворих на ЦД 2-го типу загальний показник Гал-3 (n=38) $7,35 \pm 0,63$ нг/мл. ММП-1 у хворих без ЦД 2-го типу $0,7 \pm 0,3$, та у хворих з ЦД 2-го типу $0,31 \pm 0,5$ нг/мл. Достовірної різниці між групами не знайдено. Відсутні кореляційні зв'язки між показниками Гал-3 та ММП-1 та глюкози сироватки крові у хворих на ЦД-2го типу.

У першій групі, де були пацієнти з ХСН без ЦД-2го типу та ДМ пацієнти мали найменші показники Гал-3. Найбільші показники відмічалися при наявності ДМ у 2-й групі. Та при наявності ЦД-2го типу кількісні показники Гал-3 були більшими в порівнянні з хворими 1-ї групи без ДМ та ЦД 2-го типу. Наявність ДМ не тільки проявляється функціональними порушеннями з боку провідної системи серця, змінюється естрацелюлярний матрикс та розвивається фіброз, що є необоротними структурними змінами (Таблиця 1).

Активність маркерів фіброзу міокарда у хворих з ЦД 2-го типу пояснюється тим, що при постійне підвищення

Таблиця 1.

Активність маркерів фіброзу у хворих ХСН за наявності ЦД 2-го типу та ДМ (M \pm m)

Показник	1 група, (n=13)	2 група, (n=31)	3 група, (n=11)	4 група, (n=27)
Гал-3	$5,34 \pm 4,67$	$8,55 \pm 5,02$	$7,2 \pm 4,2$	$7,40 \pm 4,58$
ММП-1	$1,08 \pm 1,9$	$0,56 \pm 1,75$	$0,33 \pm 1,6$	$0,3 \pm 1,54$

Примітки: Достовірність між групами $p > 0,05$.

глюкози в сироватці крові приводить до розвитку мікроангіопатії. На одиницю площі міокарду зменшується кількість каплярів, це призводить до ішемізації серцевого м'язу, спостерігається процеси апоптозу кардіоміоцитів та активація фіброгенезу. [15] Наявність ЦД 2-го типу призводить до посилення експресії генів AGE та кінцевих продуктів глікування, це призводить до збільшення кількості зшивок колагену та фіброзу в міокарді [16]. При гіперінсулінемії стимулюється проліферація гладком'язових клітин та утворення патологічного колагену [17].

Висновки.

1. Спостерігається тенденція до збільшення рівня Гал-3 у сироватці крові з прогресуванням клінічних проявів ХСН, що означає підвищення фіброзування міокарда та необоротні зміни в екстрацелюлярному матриці з підвищенням ФК, які погуршують стан хворих на ЦД-2-го типу.

2. Встановлено участь Гал-3 у процесах міокардіального фіброзування, що створює умови для електричної нестабільності міокарда та розвитку порушень з боку провідної системи серця-ДМ, що погіршує прогноз хворих з ХСН та ЦД 2-го типу.

3. Активність Гал-3 вища у хворих без діабету у порівнянні з наявністю ЦД 2-го типу.

4. Відсутні кореляційні зв'язки між маркерами фіброзу та рівнем глюкози, виходячи з цього можливо припустити, що Гал-3 грає самостійну роль в патогенезі ХСН ішемічного генезу на тлі ЦД-2-го типу.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення та аналіз показників міокардіального фіброзу з показниками імунного запалення, показниками гемодинаміки у хворих на ЦД 2-го типу. Дослідження взаємозв'язків показників вуглеводного обміну та міокардіального фіброзу у хворих без ЦД 2-го типу та активності маркерів фіброзу згідно статі пацієнтів. Визначення параметрів корекції міокардіального фіброзу у хворих з проявами ДМ на тлі ЦД 2-го типу.

Конфлікт інтересів: не має ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження; або повністю оголосить будь-який фінансовий або інший потенційний конфлікт інтересів.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Asghar O. Diabetic cardiomyopathy. /Al-Sunni A, Khavandi K, Khavandi A, Withers S.[etal.] //ClinSci (Lond) – 2009 – Vol. 116 – P. 741–760.
2. Liu JW. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy./Liu D, Cui KZ, Xu Y, Li YB.[etal.] // BiochemBiophys Res Commun. – 2012. –Vol. 427 – P. 441–443.
3. Huang ZG. Myocardial Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy Associated with Cardiac Mast Cell Activation./Jin Q, Fan M, Cong XL, Han SF, Gao H.[etal.] //PLoS ONE. – 2013. - Vol. 8(3): e60827.
4. Hutchinson K.R., Lord C.K., West T.A., Stewart J.A. (21Aug.2013).Cardiac fibroblast dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2diabetes.PLoSOne.; 8(8):e72080.
5. Wiegierinck R. F. Pathophysiology of dyssynchrony: of squirrels and broken bones./Schreurs R, Prinzen F.W. //Neth Heart J. – 2016. - Vol. 24(1): 4–10.

6. deBoer R.A.State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. /DanielsLB, MaiselAS, JanuzziJLJr.//Eur J Heart Fail. –2015.

7. Gurses KM. Effects of persistent atrial fibrillation on serum-galectin-3 levels./Yalcin MU, Kocyigit D.[etal.] //AmJCardiol. – 2015 – Vol. 115 – P. 647-651.

8. Pugliese G. Galectin-3 in diabetic patients./Iacobini C, Ricci C, BlasettiFantauzzi C, Menini S.//ClinChem Lab Med. - 2014 - Vol. 52(10) –P. 1413-23.

9. Bošnjak I. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. /Selthofer-Relatiж K, Vuev A. //Dis Markers. - 2015 : 690205.

10. Yu X. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure./Sun Y, Zhao Y, Zhang W, Yang Z, Gao Y.[etal.] //Int Heart J. – 2015. - Vol. 56(3) – P. 314-8.

11. McMurrayJJ. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC./ McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD [et al.]//Eur J Heart Fail. – 2012 - №14 (8) - P.803–869.

12. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetesmellitus.//DiabetesCare – 2010 - 33 Suppl. 1 - P. 62–S69.

13. LangRM.Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging./BadanoLP, Mor-AviV, AfzalalO, ArmstrongA, ErnandeL, FlachskampfFA, FosterE, GoldsteinSA, KuznetsovaT[etal.]//Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015 - Vol. 16(3):233B

14. Motiwala S. R. Serial measurement galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from ProBNPOutpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / S. R. Motiwala, J. Szymonifka [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15. – P. 1157-1163.

15. Voulgari C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 883-903.

16. CandidoR. A breake rofadvancedglycationend products attenuates diabetes-inducedmyocardialstructuralchanges / R. Candido, J. M. Forbes, M. C. Thomas [etal.] // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 785–792.

17. Voulgari.C. Diabeticcardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiacmyocyte stocurrent diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 883-903.

REFERENCES

1. Asghar O., Al-Sunni A., Khavandi K., Khavandi A., Withers S., et al. (2009) Diabetic cardiomyopathy. ClinSci (Lond), 116, 741–760.
2. Liu J.W., Liu D., Cui K.Z., Xu Y., Li Y.B., et al. (2012) Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy. BiochemBiophys Res Commun, 427, 441–443.
3. Huang ZG, Jin Q, Fan M, Cong XL, Han SF, Gao H, et al. (2013). Myocardial Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy Associated with Cardiac Mast Cell Activation. PLoS ONE 8(3): e60827.
4. Hutchinson K.R., Lord C.K., West T.A., Stewart J.A. (21Aug.2013).Cardiac fibroblast dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2diabetes. PLoSOne.; 8(8):e72080.
5. Wiegierinck R. F., Schreurs R., Prinzen F.W. (2016). Pathophysiology of dyssynchrony: of squirrels and broken bones Neth Heart J. Jan; 24(1): 4–10.
6. deBoer R. A., Daniels L.B., Maisel A.S., Januzzi J.L. (2015). State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. Eur J Heart Fail.
7. Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D., et al.(2015). Effects of persistent atrial fibrillation on serumgalectin-3 levels.AmJCardiol. ;115:647-651.
8. Pugliese G., Iacobini C., Ricci C., Blasetti Fantauzzi C., Menini S.(2014). Galectin-3 in diabetic patients. ClinChem Lab Med.;52(10):1413-23.

9. Bošnjak I., Selthofer-Relatić K., Vucelja A. (2015). Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis Markers*. ; 2015: 690205.

10. Yu X, Sun Y, Zhao Y, Zhang W, Yang Z, Gao Y, et al. (2015). Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Int Heart J*.; 56(3): 314-8.

11. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. (2012). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*.;14 (8) : 803-869.

12. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. (2010). *Diabetes Care* .33 Suppl. 1, 62 S69.

13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T [et al.]. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society

of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.; 16(3):233B.

14. Motiwala S. R., Szymbonka J. et al. (2013). Serial measurement galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study . *Eur. J. Heart Fail*.;15: 1157-1163.

15. Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N. (2010). Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc. Health Risk Manag*.; 6: 883-903.

16. Candido R., Forbes M., Thomas M.C., et al. (2003). A breake of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *R. Candido, J Circ. Res.*; 92:785-792.

17. Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N. (2010). Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc. Health Risk Manag*. 6:883-903.

ГАЛЕКТИН-3 И МАТРИКСНАЯ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Руденко Т.А.

Харьковская медицинская академия
последипломного образования, г. Харьков, Украина

Резюме. Сахарный диабет (СД) 2-го типа, результат структурных и функциональных нарушений, которые приводят к диабетической кардиомиопатии, которая определяется как первичный патологический процесс. Повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови потенцирует процессы апоптоза и активацию фиброгенеза. Избыточный уровень фиброза в миокарде влияет на проводящую систему сердца и проявляется различными типами диссинхронии миокарда (ДМ), что ухудшает насосную функцию сердца и способствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

У обследуемых 82 больных, средним возрастом (70,75±9,24) года, с СД 2-го типа и ХСН ишемического генеза с проявлениями ДМ, изучали содержание маркеров фиброза в сыворотке крови – галектина-3 и матриксной металлопротеиназы-1. Наблюдалась тенденция к увеличению уровня Галектина-3 с прогрессированием клинических проявлений ХСН, что означает повышение фибрирования миокарда и необратимые изменения в экстрацеллюлярном матриксе с повышением функционального класса сердечной недостаточности, которые ухудшают состояние больных СД-2-го типа. При наличии диссинхронии миокарда возрастали количественные показатели маркеров фиброза не смотря на наличие СД 2-го типа. В дальнейших исследованиях становится актуальным определение параметров коррекции миокардиального фиброза у больных с проявлениями ДМ на фоне СД 2-го типа, анализ показателей миокардиального фиброза с показателями иммунного воспаления, гемодинамическими показателями у больных СД 2-го типа. Исследование взаимосвязей показателей углеводного обмена и миокардиального фиброза у больных без СД 2-го типа и активности маркеров фиброза у разного пола.

Ключевые слова: диссинхрония миокарда, галектин-3, матриксная металлопротеиназа-1, фиброз, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность.

GALECTIN-3 AND MATRIX METALLOPROTEINASE-1 IN THE PATOGENESIS OF MYOCARDIAL DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES

T.A. Rudenko

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkov, Ukraine

Summary. Diabetes mellitus (DM) type 2 is a result of structural and functional abnormalities that lead to diabetic cardiomyopathy, which is defined as a primary disease process. Elevated serum glucose potentiates the processes of apoptosis and activation of e. Excess levels of fibrosis in the myocardium affects the conducting system of the heart and is manifested by different types of myocardial dyssynchrony (DM), which impairs the pumping function of the heart and contributes to the progression of chronic heart failure (CHF).

We surveyed 82 patients, mean age (70.75 ± 9.24) years, with type 2 diabetes and ischemic CHF with manifestations of DM, we studied the content of fibrosis markers in blood serum - galectin-3 and MMP-1. There was a trend to an increase in the level of galectin-3 with a progression of clinical manifestations of CHF, which means an increase of fibrosis of the myocardium and irreversible changes in the extracellular matrix with an increase in functional class of heart failure, which worsens the condition of patients with type-2 diabetes. In the presence of myocardial dyssynchrony, quantitative markers of fibrosis were increased, in spite of the presence of diabetes type 2. In further studies, becomes relevant determining of correction parameters of myocardial fibrosis, in patients with manifestations of DM on the background of diabetes type 2, the analysis of indicators of myocardial fibrosis, with indicators of immune inflammation, hemodynamic parameters in patients with type 2 diabetes. The study of parameters of carbohydrate metabolism and correlation of myocardial fibrosis in patients without diabetes type 2 and activity of fibrosis markers in different genders.

Key words: myocardial dyssynchrony, galectin-3, matrix metalloproteinase-1, fibrosis, diabetes mellitus (DM) type 2, chronic heart failure.

ОГЛЯД

УДК 616.12.008+616.34-002

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ КОМОРБИДНОСТИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Тарасова В. И.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Красный Лиман, Украина

Резюме. В статье приведен обзор литературы по вопросам коморбидного течения гипертонической болезни (ГБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Несмотря на высокую распространенность обеих патологий в популяции их взаимосвязь до сих пор не изучалась, хотя и представляет определенный интерес с практической точки зрения. ГБ и СРК имеют много общих факторов риска, звеньев этиопатогенеза и могут оказывать взаимное влияние на возникновение и течение друг друга. Среди механизмов приводящих к их развитию, ведущую роль играют: наследственность, эндотелиальная дисфункция с дисрегуляторными нарушениями вегетативной нервной системы, сопровождающиеся дисбалансом нейропептидов; личностные особенности пациента и стрессовые ситуации; нарушения диеты; дисплазия соединительной ткани; иммунологические конфликты; метаболические изменения. Высокая частота коморбидности ГБ с СРК у пациентов делает актуальным поиск эффективных и экономически доступных препаратов для лечения такого коморбидного состояния, а также разработки индивидуализированных схем терапии таких пациентов.

Ключевые слова: патогенез, дисплазия соединительной ткани, вегетативный дисбаланс, нейропептиды, кальций, магний.

Вступление. В настоящее время в Украине, как и во всем мире, уделяется повышенное внимание заболеванию системы кровообращения. За последнее десятилетие в Украине эпидемиологическая ситуация по сердечно-сосудистым заболеваниям в целом значительно ухудшилась вследствие возрастания заболеваемости и смертности населения [19]. Одна из наиболее часто встречаемых кардио-васкулярных патологий – артериальная гипертензия (АГ). Число официально зарегистрированных больных с АГ в Украине в 2011 году составило 12122512 человек, то есть около 32,2 % взрослого населения [11]. Общая распространенность АГ в Европе считается близкой к 30–45% от общей численности населения с резким увеличением частоты заболевания с возрастом [62]. При этом 90% всех случаев АГ составляет эссенциальная гипертензия или гипертоническая болезнь (ГБ).

Наличие высокого АД повышает риск развития ишемической болезни сердца, в т.ч. инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности [29, 33, 62, 69]. ГБ поражает в основном людей трудоспособного возраста (35–50 лет), снижает трудоспособность, производительность труда, повышает число дней временной нетрудоспособности, что ведет к экономическим потерям.

Высокая частота ГБ и некоторые звенья патогенеза заболевания приводят к тому, что ГБ у взрослого населения часто сочетается с патологией других органов, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данные исследова-

ний свидетельствуют о том, что болезни органов пищеварения в 70–90% сочетаются и с возрастом сопровождаются заболеваниями других органов и систем [23]. При коморбидности гастроэнтерологических заболеваний с ГБ определяются новые клинические особенности течения двух заболеваний, что может осложнить ситуацию, обеспечить торпидность к лечению, ухудшить прогноз. Кроме того, коморбидность патологий предусматривает некоторые особенности обследования и лечения, создает дополнительные трудности при разработке индивидуализированной терапии данного контингента больных.

Целью работы стало изучение клинико-патогенетических особенностей коморбидности гипертонической болезни с такой частой патологией ЖКТ как синдром раздраженной кишки (СРК) по данным анализа отечественной и зарубежной литературы.

Результаты и обсуждение. Синдром раздраженного кишечника характеризуется выраженной эпидемиологической, клинической и социальной значимостью. Заболевание встречается часто и, по данным зарубежных авторов, составляет от 14–27% (у мужчин) до 30–47% (у женщин) от общей популяции [15, 51, 59, 64, 67]. Однако, по-видимому, приведенные данные не являются достоверными, а значительно занижены. Это связано с тем, что лишь около 30% лиц с СРК обращаются к врачу, остальные предпочитают лечиться самостоятельно [15]. В развитых странах Европы, Америки, Японии обращает-

мость по поводу СРК высокая и его распространенность достигает 30–50% [15, 51]. Распространенность СРК не зависит от расовой принадлежности, однако наблюдаются отличия в частоте встречаемости разных типов СРК [67].

Для синдрома раздраженной кишки выявлена четкая семейная кластеризация. Исследования, посвященные изучению генетической предрасположенности к функциональным расстройствам, показали, что в 57% случаев СРК имеется наследственная предрасположенность, а на внешние факторы реализации проявлений приходится 43% [73].

Социальная значимость СРК, в том числе и при коморбидности с ГБ, связана с возникновением заболевания в популяции среди лиц молодого и среднего возраста. Средний возраст пациентов составляет 24–41 год [10, 15, 64, 67]. Появление характерных симптомов впервые у пациентов старше 60 лет ставит под сомнение диагноз СРК.

СРК значительно ухудшает качество жизни пациентов и ограничивает их работоспособность, приводя к экономическим потерям [59, 85, 93]. Так, в США он занимает второе место после простудных заболеваний среди причин нетрудоспособности [51]. Продолжительность временной нетрудоспособности за год у больных с СРК в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц [91]. С учетом частоты этого синдрома у больных с СРК может наблюдаться коморбидность СРК и ГБ.

Сегодня широко обсуждается вопрос о неоднозначности патогенеза ГБ у различных больных. Более того, даже у одного и того же больного факторы, инициирующие заболевание, и механизмы, обеспечивающие высокое АД, также различны.

Одним из важнейших регуляторов АД является функциональная активность эндотелия [45, 52], на которую, в свою очередь, оказывают влияние различные факторы, прежде всего – генетические. На сегодняшний день первичная АГ считается комплексным наследственным признаком, который является результатом взаимодействия генотипа с внешней средой, а не результатом экспрессии одного или нескольких генов [24, 26]. Полигенный характер генетической предрасположенности к ГБ затрудняет изучение и выявление наследственных факторов, модулирующих течение ГБ. Среди таких факторов определенное место могут занимать генетически детерминированные особенности соединительной ткани.

Нарушение опорной, метаболической, структурообразующей функций соединительной ткани могут играть определенную роль в повышении периферического сопротивления. Основной белок соединительной ткани – коллаген – составляет более 30% общей массы тела и содержится не только в коже и тканях скелета, но и в строме внутренних органов [25, 53]. Аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в снижении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения рассматривается как дисплазия соединительной ткани (ДСТ). ДСТ широко представлена в популяции, в целом частота этой патологии в популяции оценивается в пределах 2–7%, единичных фенотипических признаков – 24,3% [13, 25, 31, 53]. Вегетативная дисфункция является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровожда-

ющих различные наследственные нарушения соединительной ткани [12, 13, 25]. Так, отмечено, что применение малых доз β -адреноблокаторов дает положительный эффект у таких больных при выраженной гиперсимпатикотонии [25].

Кроме того, дисплазии толстой кишки отмечаются в 40,2% случаев, очень часто им сопутствуют функциональные нарушения [36]. Показано заметное преобладание дискинезии кишечника и долихосигмы у гастроэнтерологических больных с сопутствующим пролапсом митрального клапана [7]. У больных, имеющих большое количество висцеральных стигм ДСТ и дисэмбриогенеза отмечен наиболее ранний дебют патологии органов пищеварения, большая выраженность абдоминального болевого синдрома и воспалительных изменений слизистой оболочки [17]. Более тяжелое течение заболеваний ЖКТ связывают как непосредственно с ДСТ, так и с закономерно сопутствующей ей вегетативной дисфункцией [8]. К тому же у пациентов с ДСТ по сравнению со здоровыми людьми, отмечена высокая частота дисбиоза кишечника, который помимо того, что может служить патогенетическим фактором в развитии и течении заболеваний пищеварительного тракта, приводит к усугублению дисплазии соединительной ткани [6].

ДСТ может оказывать существенное влияние на возникновение и течение АГ вследствие высокой коллагенизации сосудов, имеющих соединительнотканый каркас [18, 41]. Кроме того, тенденция к гипомagneмии, вегетативному дисбалансу, гиперпродукции противовоспалительных интерлейкинов и другие особенности лиц с ДСТ могут оказывать влияние на характер течения ГБ.

Однако наличие полигенной предрасположенности создает лишь умеренную склонность к гипертонии. К развитию же болезни приводят внешние воздействия, которые нарушают стабильность системы кровообращения (так называемые факторы риска). Этих факторов много, наиболее существенные из них – особенности питания, к которым относятся: избыточная энергетическая ценность пищи, злоупотребление поваренной солью, насыщенными жирными кислотами, недостаточное поступление в организм калия, кальция и магния; низкая физическая активность; избыточная масса тела; отрицательные эмоции и стрессовые ситуации, переутомление, личностные особенности пациента; иммунологические конфликты; злоупотребление кофе, курение; хроническая алкоголизация. Риск развития ГБ прямо пропорционален числу факторов риска и степени их выраженности [29, 66].

Абдоминальное ожирение является основным фактором риска ГБ. Существует линейная зависимость между массой тела и уровнем АД [72, 80]. У лиц, ведущих сидячий образ жизни, вероятность развития ГБ на 20 – 50% выше, чем у физически активных людей. САД и ДАД у лиц, ежедневно потребляющих алкоголь соответственно на 6,6 и 4,7 мм. рт. ст. выше, чем у лиц, употребляющих алкоголь 1 раз в неделю [72].

Длительный хронический стресс ведёт к развитию ГБ. Имеют значение и личностные особенности больного: высокая степень ответственности, высокие требования к себе и окружающим, высокая эмоциональность, амби-

валентная зависимость больного от значимых фигур в его окружении, потребность в доминировании над значимыми фигурами в своём окружении, тенденция подавлять агрессивные эмоции [57].

К настоящему времени получено большое количество данных, свидетельствующих о роли нарушений нейрогенной регуляции кровообращения в патогенезе ГБ. Многочисленные данные свидетельствуют о повышении тонуса симпатической нервной системы (СНС) при этой патологии [1, 20, 34, 75]. При использовании метода спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у больных ГБ наблюдалось увеличение мощности симпатического компонента [34]. В других исследованиях не отмечено увеличения мощности низкочастотного компонента спектра, однако выявлено снижение парасимпатического компонента, что приводило к относительному доминированию симпатической активности [20].

Роль изменений нейрогенной регуляции особенно существенна на этапе становления заболевания, когда у большинства больных имеют место клинические (наклонность к тахикардии, гиперкинетический тип гемодинамики) и лабораторные (повышение в крови норадреналина) признаки, свидетельствующие о симпатикотонии [47]. У больных ГБ I стадии повышена секреторная и метаболическая активность СНС с одновременным нарушением обмена дофамина. Характерно увеличение соотношения норадреналин/дофамин [25]. Содержание в крови норадреналина и адреналина повышено лишь у 30–40% больных с эссенциальной АГ [65]. Повышение активности СНС может вызвать расстройство центральных механизмов регуляции кровообращения, изменения чувствительности барорецепторов, нарушения обратного захвата норадреналина из синаптической щели.

Помимо прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, повышение активности СНС вызывает существенные изменения кровообращения благодаря опосредованным воздействиям: изменению скорости реабсорбции натрия в почках [32]. На ранних этапах заболевания изменения со стороны сердечно-сосудистой системы носят преимущественно функциональный характер. Напротив, прогрессирование заболевания и стабилизация АД на высоком уровне обеспечивают прогрессирование гипертрофии миокарда, ремоделирование сердца и сосудов, развитие аритмий, нарушение перфузии почек. В тоже время гипертрофия левого желудочка сопровождается изменениями чувствительности миокарда к вегетативным изменениям и снижениям интенсивности артериального барорефлекса.

Эндотелий синтезирует как вазодилатирующие так и вазоконстрикторные факторы и баланс между этими двумя группами факторов определяет тонус сосудов и величину местного кровотока [30]. Основным сосудорасширяющим фактором, продуцируемым эндотелием, является оксид азота (NO) [40, 50, 63].

Необходимо отметить важную роль NO и в процессах регуляции моторики (усиление тонуса кишечника и сфинктеров при его дефиците), стимуляции секреции и в защите слизистой оболочки ЖКТ (поражение при дефиците NO). Рядом авторов установлено, что при СРК отме-

чается сниженный уровень NO как в крови, так и в слизистой оболочке толстой кишки, причем отмечено более выраженное снижение NO в крови, чем в тканях [50]. Другими авторами было выявлено снижение активности NO при исследовании ее в крови и слизистой оболочке толстой кишки при СРК, а также выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в крови и слизистой оболочке толстой кишки [96].

Нарушению эндотелиальной продукции оксида азота в патогенезе ГБ в настоящее время придается большое значение. Однако механизмы, вызывающие эту дисфункцию, пока остаются неясными. Одним из таких механизмов является снижение активности фермента эндотелиальной NO-синтетазы, обнаруженное у больных первичной АГ, а также повышенная инактивация NO свободными радикалами – продуктами перекисного окисления липидов [40]. Важную роль в снижении синтеза NO играет также повышение активности ангиотензин-превращающего фермента, что ускоряет деградацию брадикинина, который стимулирует продукцию NO через активацию V_2 -кининовых рецепторов [2].

Помимо нарушения синтеза эндотелием вазодилатирующих факторов, значительно возрастает активность сосудосуживающих факторов, в первую очередь эндотелина-1 и ангиотензиногена. Дисфункция эндотелия на начальных этапах ГБ обуславливает повышение тонуса резистивных сосудов, а в более поздних фазах заболевания способствует не только спазмированию артерий, но и развитию их ремоделирования и снижению эластичности их стенок [30, 57]. Такие изменения вызывают рост периферического сопротивления и прогрессирование гипертензии.

Есть ряд исследований о влиянии эндотелина-1 на систему пищеварения. Вызывая G-протеинактивацию каталитических субъединиц P110 фосфоинозитид-3-киназы в гладкой мускулатуре толстой кишки, он способствует ее сокращению [84]. Установлено влияние эндотелинзависимых механизмов на задержку транзита в тонкой кишке и нормализацию его под действием антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана. Установлено, что при синдроме раздраженного кишечника повышен уровень эндотелина-1 и сосудисто-эндотелиального фактора роста в плазме крови. Максимальные их показатели выявлены у больных СРК с запором. При болевой форме они немного ниже, а у больных с диареей повышение уровня эндотелина-1 минимально [50].

Таким образом, среди факторов, приводящих к развитию ГБ, ведущую роль играют нарушения питания с дефицитом калия, кальция, магния, избыточная масса тела, стрессовые ситуации, факторы, приводящие к вегетативной дисфункции, хронические интоксикации (курение, употребление алкоголя) и пр. Многие из этих факторов лежат в основе возникновения СРК. Как было показано в многочисленных исследованиях, ключевую роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника также играет дисфункция вегетативной нервной системы [14, 15, 50, 60, 71].

В настоящее время причина синдрома раздраженного кишечника точно не установлена. Несмотря на слож-

ность и неоднозначность этиопатогенеза, общепризнана роль висцеральной гиперчувствительности и нарушенной моторики кишечника, а также психогенных дезадаптаций в развитии СРК [15, 50, 51, 64, 67]. Реализация этих факторов осуществляется с участием вегетативной нервной системы.

При СРК имеется дисбаланс обоих звеньев ВНС. В ряде работ отмечается повышение тонуса и реактивности ПНС при отсутствии статистически значимых различий в отношении симпатической реактивности [14, 68]. Другими же исследователями выявлено, что у таких пациентов наиболее часто встречается симпатикотония и симпатический тип реактивности [21].

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов толстой кишки у больных с СРК выявлено повышение почти в два раза по сравнению с нормой содержания холинергических нейросекреторных гранул в нервах подслизистой оболочки, что свидетельствует о повышенной активности холинергических нервов [34]. В толстой кишке отмечается очень высокий уровень обмена адреналина, о чем свидетельствует обнаружение при СРК повышенной экскреции с мочой катехоламинов и их метаболитов [14]. Таким образом, при этом заболевании отмечается дисбаланс обоих звеньев вегетативной нервной системы. Предполагается, что состояние кишечника может оказывать влияние на тонус ВНС, в том числе на формирование и прогрессирование симпатикотонии. Однако этот вопрос до сих пор остается неизученным.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности является взаимодействие так называемых сенситизирующих факторов, основными среди которых являются врожденные личностные особенности больного, эмоции, малоподвижный образ жизни, лекарственное воздействие, нарушения питания, эндокринные нарушения – климакс, дисменорея, ожирение, гипотиреоз, сахарный диабет и др. [14, 21, 59, 91].

Ведущей личностной особенностью больных СРК является тревожность, склонность к соматизации аффекта, обсессивно-фобическому реагированию, депрессии, а также враждебность (с направленностью на себя) [74, 91]. Под влиянием стресса кишечная абсорбция может трансформироваться в экскрецию, что клинически проявляется нарушением стула [54, 94].

Нарушения режима и ритма питания могут оказывать прямое влияние на формирование СРК. Отказ от полноценного завтрака или других приемов пищи, спешка во время еды, различные отвлекающие факторы приводят к подавлению нормального желудочно-толстокишечного рефлекса или путем полного угасания, или значительно уменьшения, в итоге появляются запоры и формируется синдром раздраженной кишки [60]. Частота пищевой непереносимости у пациентов с СРК по крайней мере в два раза выше, чем в популяции в целом [78]. Существует ряд доказательств того, что пища является причиной висцеральной гиперчувствительности. С механической точки зрения, хорошо известно, что растительные химические компоненты могут стимулировать TRP-каналы [87]. С клинической точки зрения, длительное голодание, которое приводит к улучшению

симптомов СРК, способствует уменьшению висцеральной гиперчувствительности [68]. Замечено, что у значительной части больных употребление молока, шоколада, кофе, алкоголя, бобовых, жирной пищи, газированных напитков способно провоцировать ухудшение состояния, усиливать проявления СРК [15, 73]. Ограничение в рационе молочных продуктов может приводить к гипокальциемии и, как следствие, повышению АД. Злоупотребление жирной пищей, шоколадом, кофе, как уже отмечалось выше, играет непосредственную роль и в патогенезе ГБ.

Как видно, большинство факторов риска являются общими для ГБ и СРК.

Наряду с перечисленными, на современном этапе одним из важнейших сенситизирующих факторов рассматривается и кишечная инфекция (в 6–17% случаев СРК) [77]. Установлено, что примерно у 50% пациентов с СРК увеличена воспалительная инфильтрация слизистой оболочки кишечника, у больных постинфекционным СРК наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, а в просвете тонкой кишки – избыточный бактериальный рост. Предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности. Согласно ему болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции [59].

СРК обычно сопровождается острыми или хроническими нарушениями биоценоза толстого кишечника [43]. Стойкие нейроиммунные повреждения, являющиеся результатом инфекционных заболеваний кишечника, могут приводить к формированию сенсомоторных дисфункций, обуславливающих симптомы СРК. В то же время, значимые нарушения кишечной микрофлоры зачастую возникают на фоне или сопутствуют СРК.

Вопрос о первичности микробиотических изменений толстого кишечника, приводящих к СРК, до сих пор остается открытым. По всей видимости, кишечный дисбиоз может способствовать формированию СРК в сочетании с другими предрасполагающими факторами. Изменения вегетативного статуса, висцеральной ноцицепции, моторики кишки в сочетании с изменением химического состава химуса, лабильностью иммунных систем при СРК будут, в свою очередь, способствовать нарушению количественного и качественного состава кишечной флоры и ее метаболизма.

При исследовании микрофлоры кишечника у больных СРК выявлено изменение общего количества микроорганизмов с одновременным снижением содержания бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки, выявлен высокий процент высевания условно-патогенных энтеробактерий (плазмодоагулирующие стафилококки, протей, грибы рода Кандида) [3]. Снижение роста в микробной флоре толстой кишки сахаролитической флоры способствует гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина в пузырной желчи, повышая риск развития ССЗ, в том числе и ГБ.

При дисбиозе кишечника нарушается инактивирование ферментными системами микрофлоры биологически активных веществ, гистамина и серотонина. Гипер-

продукция последних приводит к образованию избыточного количества токсических веществ, усилению моторной активности кишки, изменению вегетативного статуса. В повышенных количествах эндотоксин специфических липополисахаридов клеточных оболочек всех грамотрицательных бактерий оказывает общее токсическое действие, является прооксидантом, вызывает и поддерживает иммунное воспаление. В толстую кишку поступает химус, обладающий агрессивными свойствами, к тому же и в самой толстой кишке, особенно в ее начальных отделах, в силу дисбиотических изменений микрофлоры также редуцируются процессы пищеварения и всасывания витаминов, макро- и микроэлементов, приводя к расстройству моторно-секреторной функции ободочной и прямой кишки и провоцируя болевую импульсацию. Все это оказывает влияние на формирование СРК и развитие водно-электролитного дисбаланса.

В то же время, согласно концептуальной позиции патогенеза ГБ, иммунная активация и системное воспаление являются маркерами, указывающими на прогрессирование гипертонии и ее неблагоприятный прогноз. Установлено, что влияние гиперпродукции противовоспалительных цитокинов реализуется путем прямого повреждающего действия, факторами которого, прежде всего, являются фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6, которые действуют на кардиомиоциты и другие ткани организма; моделирование активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, продукции NO [16].

С позиций освещения вопроса участия нейровоспаления в патогенезе синдрома раздраженного кишечника, заслуживают внимания результаты исследования, показывающего, что в слизистой оболочке кишечника при СРК отмечается лимфоцитарная инфильтрация низкой степени, имеется повышенная проницаемость и увеличение количества других воспалительных компонентов, включая энтерохромаффин и тучные клетки [35]. Обнаружено, что вне зависимости от варианта СРК уменьшается количество и снижается функция клеток, продуцирующих серотонин. Кроме того, концентрация 5-НТ рецепторов в слизистой толстой кишки таких больных также снижена [61]. Согласно другим данным, развитие СРК с запорами связано с гиперплазией и гиперфункцией серотонинпродуцирующих клеток, что отмечается на фоне снижения количества и функциональной активности клеток, синтезирующих вазоинтестинальный пептид (ВИП), в то время как при варианте с диареей выявляется увеличение численности и функциональной активности общей популяции мелатонин-, ВИП-продуцирующих клеток [61, 77, 88]. Противоречивость данных об изменениях модуляторов моторики при СРК связана в основном с разными условиями проведения исследований и различными методическими подходами. Но, с нашей точки зрения, необходимо иметь в виду, что СРК не является единой нозологической формой и вариabельность регуляторных нарушений отражает патогенетическую неоднородность этой группы патологий.

ВИП относится к группе гастроинтестинальных гормонов. Максимальное его количество экстрагируется из

тонкой и толстой кишки. Обнаружен ВИП также и в нейронах ЦНС, что указывает на роль этого пептида в нейротрансмиссивных процессах, помимо его основной роли в регуляции деятельности ЖКТ [9]. Он оказывает ряд эффектов на физиологию кишечника, участвуя в регуляции секреции электролитов и воды, кровоснабжения кишечника и его моторики, вовлекается в нейропластические реакции, заключающиеся в перестройке нервной системы кишечника в ответ на ее повреждение [56]. ВИП, вызывая расслабление гладкой мускулатуры пищеварительной системы, стимулирует экскрецию воды в сок поджелудочной железы и желчь, стимулирует секрецию бикарбоната поджелудочной железы и тормозит стимулируемую гастрином секрецию желудочного сока и реабсорбцию воды в просвет толстого кишечника усиливает моторику кишечника [9].

В то же время ВИП обладает наиболее выраженным среди гастроинтестинальных гормонов сосудорасширяющим и гипотензивным действием. Как показывают данные исследований, ВИП является потенциальным вазодилататором, вызывая атропин-резистентное расширение кровеносных сосудов, а также обеспечивает компенсаторное положительное хронотропное и инотропное влияние на сердце человека. [9, 39, 49]. ВИП регулирует продукцию антител, цитокинов, других регуляторных субстанций пептидной и непептидной природы, включая оксид азота [39, 55]. Кроме того, ВИП принимает участие в сигнальных механизмах, опосредованных NO, а также может подавлять высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, что приводит к ускорению сердечных сокращений, периферической вазоконстрикции и повышению АД [39].

Изменение уровня синтеза серотонина энтероэндокринными клетками толстой кишки: возможное увеличение при диарее и уменьшение при запоре является важным механизмом нарушения транзита кишечного содержимого [79]. Серотонин препятствует реабсорбции воды, способствует увеличению секреции и увеличению объема кишечного содержимого. Увеличение синтеза серотонина у больных СРК может наблюдаться после приема углеводистой пищи, механического растяжения стенки кишки. Предположительно, именно серотонин наряду с гистамином и простагландинами, раздражая рецепторы в тканях, играет роль в возникновении болевой импульсации из места повреждения или воспаления. У части больных после кишечных инфекций выявлены дегенеративные изменения нейронов в мышечной оболочке кишечника, что исключает адекватный ответ на воздействие регуляторных систем, обеспечивающих моторную функцию [44]. В пищеварительном канале находится приблизительно 95% серотонина, синтезируемого в организме и только около 2% – в головном мозге и тромбоцитах [49]. Он образуется путем гидроксирования аминокислоты триптофана с последующим декарбоксилированием. Некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, вносит микрофлора кишечника, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан [3]. Действие серотонина в организме опосредуется специ-

фическими серотонинергическими 5-НТ рецепторами, которые представлены сходными типами в системе головного мозга и ЖКТ [89]. Активация 5-НТ3 подтипов рецепторов приводит к ускорению транзита химуса по толстой кишке и стимуляции ее постпрандиальной перистальтики, усилению восприятия болевых стимулов. Активация 5-НТ4 рецепторов приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры кишечника, влияет на секрецию электролитов кишечной стенкой и перистальтику кишки, повышает чувствительность нейронов кишки к растяжению кишечной стенки, что в совокупности обуславливает развитие висцеральной гиперчувствительности у лиц с СРК [79].

В то же время, серотонин является предшественником мелатонина, при изменениях секреции которого возникают различные психические заболевания, например, эндогенная депрессия, а нарушение суточного ритма секреции мелатонина приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности и к вегетативной дисфункции. Кроме того, мелатонин является основным компонентом пейсмейкерной системы организма, а также ингибирует выброс адренокортикотропного гормона, изменяя, таким образом, концентрацию кортизола. Возможно, что мелатонин также оказывает влияние на секрецию предсердного натриуретического фактора, который ответственен за суточные колебания АД. Он принимает участие и в регуляции функций иммунной системы организма человека, о чем свидетельствует его иммуностимулирующий эффект в экспериментах на животных [28, 49].

Также серотонин, возможно, играет роль в секреции и нейропептида Y (НП Y), подавляя ее. Высокие концентрации НП Y обнаруживают в мозге и периферической нервной системе [9, 70]. Гипоталамический НП Y является мощным стимулятором пищевой активности, способствуя таким образом развитию ожирения. НП Y присутствует в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника и может угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике, способствуя формированию запоров [79].

Кроме того, нейропептид Y понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус. Действие НП Y связано с угнетением выделения трансммиттера из окончаний симпатических и парасимпатических нервов, а также с постсинаптическим действием (вазоконстрикция). Центральные эффекты этого нейропептида – гипотензия, гипотермия, угнетение дыхания. Периферические эффекты – сужение мозговых сосудов, гипертензия. [83]. НП Y представляет собой своеобразный адреномодулятор – существенно повышает α 1-адренореактивность миоцитов сосудов и α 2-адренореактивность пресинаптических структур, то есть является эндогенным сенсibilизатором α -адренорецепторов. Изменения в механизмах регуляции кровообращения приводят к нарушениям гемодинамики, лежащим в основе повышения АД.

Как было установлено, определенный полиморфизм гена НП Y, T1128C, связан с рядом факторов сердечно-сосудистого риска. Он изменяет последовательность сиг-

нальных пептидов, вероятно, влияя на синтез, процессинг и высвобождение активного НП Y. [83].

Имеются сведения, что НП Y принимает участие в развитии гипертензии, а его экзогенное введение у животных приводит к блокированию канальцев ангиотензина II. Показано, НП Y повышает значение входа ионов кальция в гладкомышечную клетку. Также установлено увеличение активности НП Y у больных ГБ II стадии и при умеренной АГ в сравнении с группой здоровых лиц, а также позитивная корреляционная связь между активностью НП Y и средними уровнями САД и ДАД ночью. [38].

В работе, посвященной изучению гастроинтестинальных гормонов при синдроме раздраженного кишечника были зафиксированы повышенные уровни вазоинтестинального пептида в плазме больных СРК и слизистой сигмовидной кишки, а также снижение уровня НП Y [95]. Другое исследование демонстрирует снижение уровня НП Y в слизистой толстой кишки в группе СРК с диареей по сравнению с пациентами, страдающими СРК с запорами [81]. Также у больных СРК была установлена значительная корреляция между конкретными психологическими особенностями и нейропептидом Y в плазме [82].

В изучении механизмов развития гипертензии большое значение отводится метаболическим нарушениям. К. Itoh и соавт. показали, что на уровень АД влияет не только абсолютное количество какого-либо катиона, но и соотношение содержания катионов-антагонистов. Так, достоверную связь с уровнем АД имеет количественное соотношение ионов кальция (Ca) и магния (Mg), в выведении которых из организма определенную роль играет толстый кишечник [37, 46].

При ГБ обнаружены изменения в состоянии кальций-регулирующих систем – почек, кишечника, внеклеточной жидкости и секреции кальцийрегулирующих гормонов.

Участие кальция в инициации мышечного сокращения и расслабления, регуляции кишечной моторики и передаче нервного импульса может влиять и на развитие СРК. Ведущую роль в регуляции гладкомышечного сокращения играет уровень кальция. Вход ионов натрия в клетку вызывает деполяризацию и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в клетке. Формирование комплекса Ca с кальмодулином вызывает активацию легких цепей миозина и способствует сокращению гладкой мускулатуры. Однако изменение чувствительности сократительного аппарата к Ca и активация хемоправляемых Ca-каналов также могут приводить к развитию мышечного сокращения [22, 27]. В то же время при СРК наблюдается повышение активности механорецепторов, воспринимающих растяжение и сокращение мышц кишечника, участие кальцийзависимых пептидных рецепторов спинного мозга, играющих роль в реализации феномена висцеральной гиперчувствительности, в передаче болевой импульсации [14].

Содержание кальция в крови зависит от вида СРК. Так при СРК с поносами наблюдается относительная гипокальциемия при увеличении внутриклеточной концентрации Ca, что, вероятно, обуславливает высокую пропульсивную активность кишечника за счет инициации

мышечного сокращения. Кроме того, высокие концентрации Са оказывают цитотоксическое действие, что подтверждается высокой интенсивностью секреторных и пролиферативных процессов слизистой оболочки кишки у больных с преобладанием диареи [58]. В тоже время, относительная гиперкальциемия на фоне снижения его во внутриклеточных депо, наблюдается у больных с преобладанием запоров.

Помимо изменений уровня кальция в патогенезе ГБ определенное значение придается нарушениям уровня магния [5, 48, 90]. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем потребления Mg с пищей, уровнем АД и частотой возникновения преходящего нарушения мозгового кровообращения [42, 76, 86]. Mg способен усиливать натрийурез, повышая почечный кровоток, посредством активизации простаглицина. В ряде исследований было показано, что при дефиците магния повышена активность плазменного ренина [2, 86]. При недостатке внеклеточного Mg деблокируются кальциевые каналы клеточных мембран, в результате чего развивается перегрузка Са, а следовательно, развивается вазоконстрикция. В то же время, изменение соотношения Са/Mg влияет на чувствительность сосудов к воздействию катехоламинов, ацетилхолина, ангиотензина. Содержание Mg во внеклеточной жидкости определяется балансом между его кишечной абсорбцией и почечной экскрецией, которые зависят и от содержания других элементов.

Обмен магния и кальция в организме неразрывно связаны. Гипомагниемия сопровождается гипокальциемией за счет нарушения равновесия между уровнем Са в костях скелета и внеклеточной жидкости, снижением чувствительности костей и других органов-мишеней к паратгормону, а также вследствие блокады высвобождения этого гормона и активации обмена кальция. Гипокальциемия еще больше усугубляет нарушения обмена Mg и Са, которые приводят в конечном итоге к повышению АД и возникновению АГ. Увеличение потребления Mg способствует снижению АД у больных с мягкой и умеренной АГ без применения антигипертензивных средств [76].

У лиц с ДСТ выявлен дефицит магния [12, 31]. Mg входит в состав основного вещества соединительной ткани и принимает непосредственное участие в синтезе фибробластами коллагена. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [31]. Поэтому тенденция к гипомагниемии у лиц с ДСТ может быть одним из факторов, влияющих на течение ГБ и СРК.

Помимо недостаточного поступления Mg и Са с пищей, другими причинами их дефицита могут быть избыточная почечная экскреция, неспособность депо (костей, клеток) удерживать их в организме и сниженная интенсивность кишечной абсорбции этих микроэлементов и/или их избыточное выделение кишечником. Как известно, всасывание Са и Mg может нарушаться при различных заболеваниях кишечника, в том числе СРК. Об изменении способности кишечника абсорбировать Са у больных с ГБ было сказано выше.

Выводы. Гипертоническая болезнь и синдром раздраженного кишечника имеют много общих факторов

риска, звеньев этиопатогенеза и могут оказывать взаимное влияние на развитие и течение друг друга. Однако, несмотря на высокую распространенность обоих патологий в популяции их взаимосвязь до сих пор не изучалась, хотя и представляет определенный интерес с практической точки зрения. Так, вопрос о том, может ли состояние кишечника оказывать влияние на тонус ВНС, в том числе на формирование и прогрессирование симпатикотонии, остается не исследованным. Недостаточно объяснена связь нарушений всасывания кальция и магния в кишечнике, сопровождающих СРК, с патогенезом ГБ. Учитывая значение воспаления, нуждается в детальном изучении метаболизм нейропептидов кишечника, которые могут иметь значение и при ГБ. Высокая частота коморбидности ГБ с СРК у пациентов делает актуальным поиск эффективных и экономически доступных препаратов для лечения гипертонии в сочетании с СРК, а также разработки индивидуализированных схем терапии таких пациентов.

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.

REFERENCES

1. Abramovich, S. G. (2004). Osobennosti adrenergicheskoy reaktivnosti sudov u bol'nyh gipertionicheskoy bolezn'ju pozhilogo vozrasta. *Klinicheskaja medicina*, Vol. 82, 4, 34-35 [in Russian].
2. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders. (2002). Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *American Journal of Gastroenterology*, 97(Suppl 11), 1-5.
3. Aparina, T. V., Gomazov, O. A., Dilkjan, Je. A., Brittov, A. I. (2004). APF-zavisimye i simpaticheskie komponenty reguljacii AD u pacientov s jessencial'noj gipertenziej. *Vrach*, 7, 4-8 [in Russian].
4. Ardatskaja, M.D. (2004). "Disbakterioz kishechnika": ponjatie, diagnosticheskie podhody i puti korrekcii. *Vozможности i preimushhestva biohimicheskogo issledovanija kala*. Moscow: UNMC UD Prezidenta RF.
5. Arrebola-Moreno, A.L., Laclaustra, M., Kaski, J.C. (2012). Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 65, 80-90.
6. Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N.M.S., de Haan, F., Deanfield, J.E., Galie, N., Gatzoulis, M.A. et al. (2010, Dec 31). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal*, 23, 2915-57.
7. Belozero, Ju. M., Gnusaev, S. F. (2004). Prolaps mitral'nogo klapanu u detej. Moscow: *Martis* [in Russian].
8. Bennet, E.J., Tennant, C.C., Piesse, C. (1998). Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut*, 43, 3-15.
9. Blalock, E.J. (1989). A molecular basis for bidimensional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev*, 69, 1-32.
10. Bobrova, E. V. (2003). Obmen magnija i antigipertenzivnaja jeffektivnost' α -adrenoblokatorov. *Ukrainskij kardiolog. zhurnal*, 1, 75-79.
11. Brun, P., Mastrotto, C., Beggiao, E., Stefani, A., Barzon, L., Sturniolo, C.C. (2005). Neuropeptide neurotensin stimulates intestinal wound healing following chronic intestinal inflammation. *J. Am. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 288, 621-629.
12. Buharin, O.V., Chelpachenko, O. E., Valyshev, A. V. (2003). Mikroflora tolstoj kishki u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani. *Zhurnal mikrobiologii*, 3, 62-66 [in Russian].
13. Chida, Y., Steptoe, A. (2005). Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*, 55, 1026-1032.
14. Clouse, R.E. (1992). Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. *Gastroenterol*, 7, 168-180.

15. Dorofeeva, G.D., Bondar', L.S., Nofal', Ali Nadzhm (2001). Osobennosti vegetativnogo statusa, urovnej serotoninina i gistamina u detej s sindromom razdrachennogo kischechnika. *Ukrains'kij medicnij al'manah*, Vol. 4, 3, 59-62 [in Russian].
16. Dorofeev, A.E., Zvjaginceva, T.D., Harchenko, N.V. (Eds.). (2010). *Zahvorjuvannja kischechnika*. Gorlivka: PP "Vydavnytvo Lihtar" [in Russian].
17. Dorogoj, A.P. (2011). Termin vikonannya "Programi profilaktiki i likuvannja arterial'noj gipertenzii v Ukraïni" zakinchivsja, problemi zalishilisja. *Shho dali?*. *Arterial'naja gipertenzija*, Vol. 3, 17, 29-36 [in Ukrainian].
18. Drossman, D. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 130, 1377-1390.
19. Drossman, D.A., Morris, C.B., Hu, Y. (2005). A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome: defining an alternator. *Gastroenterology*, 128, 580-589.
20. Dzak, G. V., Zalevskij, V. I., Stepanov, Ju. M. (2004). Funkcional'nye zabolevanija kischechnika.. *Dnepropetrovsk: PP "Lira LTD"* [in Russian].
21. El-Salhy, M., Gundersen, D., Ostgaard, H., Lomholt-Beck, B., Hatlebakk, J.G., Hausken, T. (2012, Apr). Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, Vol.57, 4, 873-8.
22. 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) (2013). *European Heart Journal*, Vol. 31, 7, 1281-1357.
23. Evtushenko, S. K., Lisovskij, E. V., Evtushenko, O. S. (2009). Displazija soedinitel'noj tkani v nevrologii i pediatrii. *Donetsk: ID Zaslavskij*.
24. Feletou, M., Kohler, R., Vanhoutte, P.M. (2012) Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann. Med.*, Vol. 44, 694-716.
25. George, F. L., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F. (2008). Funkcional'nye rasstrojstva kischechnika. *Klinicheskaja gastroenterologija i gepatologija*. Russkoe izdanie, Vol. 1, 4, 224-235.
26. Gromov, L.A. (1992). *Nejropeptidy*. Kyiv: Zdorov'e [in Russian].
27. Guzzetti, S., Piccaluga E., Casati, R., Pagani, M. (2008). Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J. Hypertens*, 6, 711-717.
28. Hamet, P., Pauzova, Z., Adarichev, V., Adaricheva, K., Tremblay, J. (1998). Hipertension: gens and environment. *J. Hypertens*, 16, 397-418.
29. Jakovlev, A.A. (2002). Sostojanie sistemy: oksid azota – jendotelinovyje peptidy – jendotelial'nyj faktor rosta u bol'nyh s raznymi formami sindroma razdrachennogo kischechnika. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii*, 5, 66 [in Russian].
30. Kano, M., Fukudo, S., Kanazawa, M., Endo, Y., Narita, H., Tamura, et al. (2006). Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Hepatol.*, 21, 1078-1079.
31. Kazulin, A.N. (1999). Osobennosti pojavlenij abdominal'no-kardial'nogo sindroma u bol'nyh s razlichnymi zabolevanijami organov pishhevarjenja. *Candidate's thesis*. Moscow [in Russian].
32. Klejmenov, A.V. (2003). Vnekardial'nye pojavlenija nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani. *Klinicheskaja medicina*, 10, 4-7.
33. Konradi, A.O., Zaharov, D.V., Rudomatov, O.G., Shljahto, E.V., Jakovleva, O.I. (2010). Spektral'nyj analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri razlichnyh variantah remodelirovanija levogo zheludochka u bol'nyh gipertoničeskogo bolez'nju. *Arterial'naja gipertenzija*, Vol. 6, 2, 33-38.
34. Kostenko, M. B., Livzan, M. A. (2000) *Mehanizmy razvitija sindroma razdrachennogo kischechnika*. *Sibirskij zhurnal gastroenterologii i gepatologii*, 10, 32-35. [in Russian].
35. Kot, Ju.G. (2005). Vklad kompleksa Ka2+/kal'modulin vperedachu signala o mehanicheskom naprjazhenii v soedinitel'noj tkani. *Visnik harkivs'kogo Nacional'nogo universitetu im. V.N. Karazina*, Vol. 1-2, 709, 44-47 [in Russian].
36. Kovalenko, V.M. (2007). Sercevo-sudynni hvoroby: vplyv na demografichnu situaciju v Ukraïni. *Zhurnal akademii' medychnykh nauk Ukraïny*, Vol.13, 3, 516-525 [in Ukrainian].
37. Krylov, A.A. (2000). K probleme sochetaemosti zabolevanij. *Klinicheskaja medicina*, 1, 56-58 [in Russian].
38. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, Peto, R, Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360, 1903-1913.
39. Ljutov, V. V., Efreмова, E. D. (2004). Nasledstvennaja priroda gipertoničeskogo bolezni. *Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoj terapii*, Vol. 3, 1, 24-23 [in Russian].
40. Lundberg, J.M., Rudehill, A., Sollevi, A. (1986). Frequency- and reserpine-dependent chemical coding of sympathetic transmission: differential release of noradrenaline and neuropeptide Y from pig spleen. *Neuroscience Letters*, 63, 96-100.
41. Makolkin, V. I., Podzolkov, V. I., Bol'shakova, T. A. (1997). Osobennosti obmena kateholaminov u bol'nyh gipertoničeskogo bolez'nju v nachal'noj stadii. *Terapevтиcheskij arhiv*, Vol. 69, 9, 23-27 [in Russian].
42. Marshall, V.Dzh. (2002). *Klinicheskaja biohimija*. Moscow; SPb: Binom: Nevskij dialect [in Russian].
43. Martynov, A. I. (2002). Mnogofaktornost' arterial'noj gipertenzii. *Klinicheskaja gerontologija*, Vol. 8, 2, 3-6 [in Russian].
44. Mayer, E. A., Nalifoff, B. D., Chang, L. (2001). Basic pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Dij. Dis. Sci*, Vol. 19, 3, 212-218.
45. Misra, A, Vikram, N. K. (2003). Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*, Vol.19, 5, 457-466.
46. Nakaz MOZ Ukraïni vid 24.05.2012№ 384 "Pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizacii medicjnoho dopomogi pri arterial'noj gipertenzii". (2012, May 24). (n.d.) *moz.gov.ua* Retrived from <http://moz.gov.ua/docfiles/N24052012n384dodatok.rar>.
47. Namakakov, B. A., Rasulov, M. M. (2005). Jendotelial'naja disfunkcija pri arterial'noj gipertenzii – faktor riska serdečno-sosudistyh oslozhnenij. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, Vol. 4, 6, 98-101.
48. Nechaeva, T. I., Viktorova, I. A., Demina, G. I., Glotova, A. V. (2008). Displastikoza visimajaja i asociirovannaja patologija poček – odin iz mehanizmov formirovanija arterial'noj gipertenzii pri displazii soedinitel'noj tkani. *Sibirskij russium*, 1, 15-18 [in Russian].
49. Novikov, T. G., Jal'cev, A. S. (2002). Reguljatornye struktury arterij golovnogogo mozga i poček pri jeksperimental'noj gipertenzii i gipotenzii. *Bjulet' jeksperimental'naja biologija*, Vol. 133, 2, 219-221 [in Russian].
50. Oganov, R. G., Deev, A. D. (2001). Arterial'naja gipertenzija i ee vlijanie na smertnost' ot serdečno-sosudistyh zabolevanij. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*, Vol. 4, 4, 11-15 [in Russian].
51. Ol'binskaja, L., Bochenkov, Ju. (2004). Simpaticheskaja gipereaktivnost' v razvitii arterial'noj gipertenzii s metabolicheskimi narushenijami: podhody k farmakoterapii. *Vrach*, 7, 4-8 [in Russian].
52. Ong, D.K., Mitchell S.B., Barrett, J.S. (2010) Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Hepatol*, 25, 1366-1373.
53. Osadchuk, A.M., Osadchuk, M.A., Balashov, A.V., Kvetnoj, I.M. (2008). Patogeneticheskie aspekty klinicheskikh variantov sindroma razdrachennogo kischechnika s pozicij narushenija diffuznoj jendokrinnoj sistemy i kletochnoho obnovlenija kolonocitov. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, Vol.18, 1, 38-44 [in Russian].
54. Osipenko, M.F., Makarova, T.A., Prokof'ev, S.V. (1997). Kliniko-statisticheskij analiz displazij zheludochno-kischechnogo trakta. *Proceedings from Rossijskij Zhurnal Ggastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii*, 5, Appendix 4: III Rossijskaja gastronedelja. (pp. 290-296) [in Russian].
55. Osterberg, E., Blomquist, L., Krakau, I., Weimryb, R.M., Asberg, M., Hultcrantz, R. et al. (2000). A population study on irritable bowel syndrome and mental health. *Scand. J. Gastroenterol*, Vol.35, 3, 264-268.
56. Ostroumova, O. D., Sharikova, N. E. (2003). Dijelektricheskie rasstrojstva i serdečno-sosudistye zabolevanija. Deficit magnija v patogeneze arterial'noj gipertenzii – novaja mishen' dlja terapii. *Rossijskij medicinskij zhurnal*, Vol.10, 6, 342-347 [in Russian].
57. Pashtiani, R.V. (2003). Nejropeptid Y i pokazateli sutočnogo arterial'nogo davlenija u bol'nyh gipertoničeskogo bolez'nju. *Ukrains'kij medicnij*, 3, 119-121 [in Russian].
58. Polak, Dzh. M., Blum, S.R., Rajt, N.A., Butler, A.G. (1989). *Fiziologija i patofiziologija zheludochno-kischechnogo trakta*. Moscow: Medicina [in Russian].
59. Polivoda, S.M., Cherepos, O.O. (2004). Disfunkcija spoluchnoj tkani patofiziologichnij mehanizm remodelirovanija arterij elastichnogo tipu u pacientiv z gipertoničnuju hvorobuju. *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal*, 4, 64-71 [in Ukrainian].
60. Polivoda, S. N., Cherepos, A. A. (2005). Narushenija metabolizma oksida azota i izmenenie aktivnosti faktorov transkripcii kak patofiziologicheskie mehanizmy formirovanija jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh gipertoničeskogo bolez'nju. *Zaporozhskij medic. zhurnal*, 3, 66-67.
61. Rahn, K. N., Barenbrock, M., Hausborg, M. (1997). The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J. Hypertens*, 17 (suppl. 3), 11-14.
62. Rapoport, S.I., Golichenkov, V.A. (Eds.) (2009). *Melatonin: Teorija i praktika*. Moscow: ID "Medpraktika M" [in Russian].
63. Resnick, L. M. (1972). Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *American J. Med*, Vol.93, 2, 11-20.

64. Robin, S.; Campbell, E. (2006). Post-infectious irritable bowel syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, Vol. 22, 1, 13-7.
65. Ruchkina, I. N., Osipov, G. A., Parafenov, A. I. (2003). Rol' disbioticheskikh narushenij v jetiologii i patogeneze sindroma razdrachennogo kishchecnika. *Gastrojenterologija*, 1, 57-59 [in Russian].
66. Rumjanceva, O.I., Pogozheva, A.V., Pokrovskaja, G.R., Aleshko-Ozhevskij, Ju.P., Shevjakova, L.V., Akol'zina, S.E. et al. (2001). Korrekcija narushenij mineral'nogo obmena s uchetom ego sezonnykh kolebanij u bol'nyh ishemičeskoj bolezni serdca i gipertonicheskoj bolezni s izbytočnoj massoj tela. *Voprosy pitaniya*, Vol. 70, 2, 25-28 [in Russian].
67. Saito, Y.A., Locke, G.R. III, Weaver, A.L., Weinryb, R.M., Asberg, M., Hultrantz, R. et al. (2005). Diet and functional gastrointestinal disorders: population based case control study. *Am. J. Gastroenterol.*, 100, 2743-2748.
68. Schemann, M., Mazzuoli, G. (2010). Multifunctional mechanosensitive neurons in the enteric nervous system. *Auton. Neurosci.*, 153, 21-25.
69. Sharma, A.M. (2002). Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 (Suppl 4), S5-S7.
70. Shilov, A. M., Rabinovich, Zh. G. (2001). Jepidemiologičeskie, patofiziologičeskie i kliničeskie aspekty deficita magnija pri arterial'noj gipertenzii. *Top-medicina*, 3, 31-33 [in Russian].
71. Shul'govskij, V. V. (2000). Osnovy nefrofiziolozii: Učebnoe posobie dlja studentov vuzov. Moscow: Aspekt Press [in Russian].
72. Shvalev, V. N. (1999). Polimorfizm izmenenij simpaticeskogo otdela vegetativnoj nervnoj sistemy i serdečno-sosudistaja patologija: lekcija 1-3. *Arhiv patologij*, 3, 54-72 [in Russian].
73. Simanenkov, V.I. (2008). Interes k probleme postinfekcionnogo sindroma razdrachennogo kishchecnika rastet. *Kliničeskaja gastrojenterologija i gepatologija. Russkoe izdanie*, Vol. 1, 4, 266-268 [in Russian].
74. Simonenko, V. S. (2007). Kliničeskoe znachenie funkcii jendotelija, pressornyh i sutočnyh profil'ej AD pri različnyh kategorijah riska u bol'nyh gipertenzij. *Voenno-medicinskij zhurnal*, Vol. 324, 1, 72-73 [in Russian].
75. Simren, M., Stotzer, P.O., Sj?vall, H., Abrahamsson, H., Bj?rnsson, E.S. (2003, Jan 15). Abnormal levels of neuropeptide Y and YY in the colon in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1, 55-62.
76. Sokolova, M. M., Kruchina, N. A., Popov, A. A. (1993). Izmenenie osnovnyh gomeostaticeskikh pokazatelej plazmy krovi pri arterial'noj gipertenzii. *Fiziologičeskij zhurnal im. I.M. Sečenova*, 2, 52-58 [in Russian].
77. Stasi, C., Bellini, M. (2013, Sep.28). Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis.*, 9. ncbi.nlm.nih.gov. Retrived from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377858>.
78. Su Xuehui, Wang, P., Ibitayo, A., Khalil, N. B. (1998) Differential activation of phosphoinositide 3 kinase (pi3k) by endothelin and ceramide in colonic smooth muscle cells. *APStracts*, 5, 0349G.
79. Surawicz, C.M. (2010). Mechanisms of diarrhea. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 12, 236-241.
80. Thompson, W.G., Heaton, K.W. (2003). *Irritable bowel syndrome*. 2nd ed. Abbingdon, Oxford: Health Press.
81. Touyz, R. M., Schitrin, E. R. (1993). The effect of angiotensin II on platelet intracellular free magnesium and calcium ionic concentration in essential hypertension. *J. Hypertension*, Vol.11, 5, 551-558.
82. Vandresen, A, Keller, J., Pehl, C. (2011). Irritable Bowel Syndrome – The Main Recommendations. *Z. Gastroenterol*, Vol. 49, 2, 237-93.
83. Val'cova, E.D. (1998). Osobennosti tečenija patologii organov pishhevarenija u bol'nyh s sindromom prolapsa mitral'nogo klapana. Candidate's thesis. Moscow [in Russian].
84. Vejn, A. M., Solov'eva, A. D., Nedostup, A. V., Fedorova, V. I., Morozova, N. S. (1995). Vegetativnye narushenija pri prolapse mitral'nogo klapana. *Kardiologija*, 2, 55-58 [in Russian].
85. Vriens, J., Nilius, B., Vennekens, R.(2008). Herbal compounds and tox ins modulating TRP channels. *Curr. Neuropharmacol*, 6, 79-96.
86. Wang, SH, Dong, L, Luo, JY, Gong, J, Li, L, Lu, XL, Han, SP (2007, Dec 7) Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.*, Vol. 13, 45, 6041-7. ncbi.nlm.nih.gov. Retrived from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023097>.
87. Weishaar, E., Duncer, N., Rohl, F.W., Gollnick, H. (2004). Antipruritic effect of two different 5HT3 receptor antagonist and an antihistamine in haemodialysis patients. *Exp. Dermatol.*, 13, 298-304.
88. Wester, P. O. (1995). Magnesium and blood pressure. *J. Mang. Res.*, 8 (suppl. 1), 77.
89. Whitehead, W. E., Crowell, M. D., Robinson, J. C. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfunction. *Gut*, 33, 825-830.
90. Whitehead, W.E., Levy, R.L., Von, Korff, M., Stang, P., Saunders, K., Jhingran, P. et al. (2004). The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 20, 1305-1315.
91. Wilson, A, Longstreth, G, Knight, K, Wong, J, Wade, S, Chiou, C.F. (2004). Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. *Manage Care Interface*, 17, 24-28.
92. Young, S.J., Alpers, D.H., Norland, C.C. Woodruff, R.A. (1998). Psychiatric illness and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 115, 1263-1271.
93. Zhang, H, Yan, Y, Shi, R, Lin, Z, Wang, M, Lin, L. (2008). Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome. *Digestion*, Vol. 78, 2-3, 72-76.
94. Zhukov, N. A, Sorokina, E. A., Ahmetov, V. A., Bereznjakov, T. N. (2004). Disfunkcija vegetativnoj nervnoj sistemy v formirovanii sindroma razdrachennogo kishchecnika i principy ee korrekcii. *Ros. zhurnal gastrojenterologii, gepatologii*, Vol. 14, 5, 35-41 [in Russian].
95. Zvjaginceva, T. D., Gridneva, S. V. (2014). Sindrom razdrachennogo kishchecnika: akcent na vospalitel'nuju prirodu zabolevanija i principy sovremennoj terapii. *Suchasna gastrojenterologija*, Vol. 5, 79, 89-92 [in Russian].

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

Тарасова В. І.

Донецький національний медичний університет імені Горького, м. Красний Лиман, Україна

Резюме. У статті наведено огляд літератури з питань коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби і становить певний інтерес з практичної точки зору. ГХ і СПК мають багато спільних факторів ризику, ланок етіопатогенезу і можуть чинити взаємний вплив на виникнення і перебіг один одного. Висока частота коморбідності ГХ з СПК у пацієнтів робить актуальним пошук ефективних та економічно доступних препаратів для лікування такого коморбідного стану, а також розробки індивідуалізованих схем терапії таких пацієнтів.

Ключові слова: коморбідність, патогенез, дисплазія сполучної тканини, вегетативний дисбаланс, нейропептиди, метаболічні порушення.

MODERN CONCEPTS OF CLINICAL AND PATHOGENIC MECHANISMS OF COMORBIDITY OF HYPERTENSION AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

V. Tarasova

Gorkiy Donetsk National Medical University, Krasnyj Liman, Ukraine

Summary. The paper deals with a bibliographical review connected with comorbid course of essential hypertension and irritable bowel syndrome (IBS). GB and IBS have many common risk factors, pathogenesis, and can have a reciprocal influence on the occurrence and for course each other. The high frequency of comorbidity of GB and IBS makes it relevant to search for effective and affordable drugs for the treatment of the comorbid conditions, and the development of individualized treatment regimens in cohort of patients.

Key words: pathogenesis, connective tissue dysplasia, autonomic nervous system disbalance, neuropeptides, calcium, magnesium.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК [616.34-007.43-031..611.955]-089.12

**ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИКИ
ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПЛАСТИКИ ПУПКОВИХ ГРИЖ
ТА ДІАСТАЗУ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА I-II СТУПЕНЮ**

Тарасюк Т.В., Швець І.М., Іоффе О.Ю.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Резюме: метою роботи було покращення результатів лікування хворих з пупковими грижами в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота I-II ступеню шляхом застосування лапароскопічної пластики по методиці IPOM. В роботі проаналізовано результати лікування 60 пацієнтів з пупковими грижами в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота 1 – 2 ступеня. Пацієнти були розподілені на 2 групи: основна група – 21(35%) хворих, які були прооперовані по методиці лапароскопічної інтраабдомінальної герніопластики (IPOM), контрольна група – 39(65%) хворих, які були прооперовані по методиці sublay. Даною роботою визначено, що при виконанні герніопластики за методикою IPOM спостерігається достовірно зменшення рівня показників медіаторів болю в периферичній крові на другу добу після виконання оперативного втручання, в порівнянні з герніопластиком за методикою sublay, що корелює з суб'єктивною оцінкою визначення інтенсивності больового синдрому за допомогою ВАШ в ранньому післяопераційному періоді. Середня тривалість оперативного втручання та період реабілітації менший у групі хворих, оперованих по методиці IPOM в порівнянні з контрольною групою, оперованою за методикою sublay.

Ключові слова: лапароскопічна пластика, пупкові грижі, методика IPOM, методика sublay, діастаз прямих м'язів живота, герніопластика.

Актуальність: В структурі зовнішніх гриж живота за частотою виникнення пупкові грижі складають 8-19% та займають друге місце після пахових, при цьому в 60% випадків спостерігається їх поєднання з діастазом прямих м'язів живота [2,4]. При операціях з приводу пупкових гриж малих розмірів рецидиви спостерігаються в 15-20% випадків, а при великих – в 30-40% [5]. На сьогоднішній день провідну позицію в хірургічному лікуванні пупкових гриж зайняла відкрита ненапруга пластика за допомогою сітчастих ендопротезів по методиці sublay. При застосуванні даної методики спостерігається від 2% до 16,9% рецидивів [3,6].

Однак, необхідність обширної мобілізації м'язових тканин при пупкових грижах навіть невеликих розмірів, поєднаних з діастазом прямих м'язів живота, зумовлює значну травматизацію тканин передньої черевної стінки. Це збільшує тривалість загоєння операційної рани, період реабілітації хворих, а також призводить до розвитку ускладнень в ранньому післяопераційному періоді в 20% – 45,8% випадків [1].

Пошук нових методик пластики пупкових гриж, з метою зменшення ризику післяопераційних ускладнень та покращення якості життя хворих, призводить до впровадження ендоскопічних технологій в герніології. В 1993 році була вперше виконана лапароскопічна пластика пупкової грижі за так званою IPOM (intraperitoneal onlay mesh) методикою, що передбачала закриття дефекту передньої черевної стінки шляхом фіксації синтетичного сітчастого імпланту безпосередньо в черевній порожнині (LeBlanc K. A., 1993).

На сьогоднішній день питання про критерії вибору оптимального методу оперативного втручання при пупкових грижах в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота залишається невирішеним.

Мета роботи: покращити результати лікування хворих з пупковими грижами в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота I-II ступеню шляхом застосування лапароскопічної пластики по методиці IPOM.

Матеріали та методи: В роботі проаналізовано результати лікування 60 пацієнтів з пупковими грижами в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота 1 – 2 ступеня. Пацієнти були розподілені на 2 групи: основна група – 21(35%) хворих, які були прооперовані по методиці лапароскопічної інтраабдомінальної герніопластики (IPOM), контрольна група – 39(65%) хворих, які були прооперовані по методиці sublay. З загальної кількості хворих чоловіків було 18 (30%), жінок – 42(70%). Середній вік пацієнтів склав 54,3±6,0 роки.

Для оцінки розмірів дефекту, ступеня діастазу прямих м'язів живота, а також виявлення післяопераційних ускладнень пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження на апараті ALOKA SSD 1700 (Нідерланди, 2001р.).

З метою оцінки ступеня вираженості больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді використовувалася загальноприйнята 10-бальна візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), для об'єктивізації результатів проводилось визначення медіаторів болю в сироватці периферичної крові та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). При лапарос-

копічній герніопластиці за методикою IPOM після оцінки розмірів дефекту вибирали імплант потрібного розміру з розрахунку, що імплант повинен перекривати края дефекту не менше ніж на 5 см з кожної сторони. При герніопластиці по методиці sublay проводилося розкриття піхв прямих м'язів живота, фіксація сітки позаду прямих м'язів вузловими поліпропіленовими швами до заднього листка піхв прямих м'язів живота, а потім – поширене ушивання прямих м'язів живота та переднього листка піхв прямих м'язів.

Результати дослідження:

Середня тривалість оперативного втручання по методиці IPOM становила – 106 ± 23 хв, по методиці sublay – 131 ± 15 хв. Завдяки прошиванню апоневротичної частини пупкового кільця ниткою V-Loc (Covidien, США), при герніопластиці за методикою IPOM, досягалась інверсія розтягнутої шкіри пупка в черевну порожнину. Дана маніпуляція дозволяла створити пупкове кільце косметично правильної форми. Під час герніопластики по методиці sublay, розріз шкіри проводився в навколупупкової ділянці, середньою довжиною $19 \pm 3,12$ см та супроводжувався вакуумним дренажуванням сітчастого імпланту по Редону.

Пацієнти основної групи, оперовані по методиці IPOM, отримували знеболюючі препарати впродовж 1-2 діб. Лише 7 (14%) пацієнтів основної групи, оперовані по методиці IPOM. Більшості пацієнтам, оперованим по методиці sublay (90,6%), введення знеболюючих препаратів проводилось протягом 6 діб після оперативного втручання. Це було зумовлено більшою травматизацією оперативного втручання та інтенсивністю больового синдрому, що вимагало більш тривалого введення знеболюючих засобів.

Показник ВАШ у пацієнтів основної групи становив $3,34 \pm 0,17$, в групі порівняння – $6,12 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). В пер-

шу післяопераційну добу показник ВАШ у пацієнтів, оперованих по методиці sublay, був в 1,32 ($p = 0,001$) рази, на другу – в 1,32 ($p = 0,004$) рази та на третю – в 1,5 ($p = 0,001$) рази вищим ніж у осіб основної групи, оперованих по методиці IPOM.

При порівнянні післяопераційних показників у пацієнтів обох груп концентрація TNF- α у осіб групи порівняння, оперованих за методикою sublay, в 1,75 ($p = 0,0001$) рази була вищою, ніж у осіб основної групи, оперованих по методиці IPOM, а концентрація IL-1 – в 1,5 рази ($p < 0,05$). При визначенні концентрації IL-1 та IL-6 в ранньому післяопераційному періоді, було встановлено достовірно значуще ($p = 0,001$ та $p = 0,008$ відповідно) підвищення вмісту IL-1 та IL-6 в групі пацієнтів, оперованих за методикою sublay, в яких пупкова грижа поєднувалась з діастазом прямих м'язів живота.

Концентрація С-реактивного білка (СРБ) в ранньому післяопераційному періоді чітко корелює зі ступенем травматизації тканин. Вміст СРБ у оперованих за методикою sublay в 2,4 ($p < 0,05$) рази був вищим, ніж у осіб основної групи, оперованих по методиці IPOM. Це свідчить про більш високу травматичність операцій по методиці sublay у пацієнтів з пупковими грижами в поєднанні з діастазом прямих м'язів живота.

Хворі основної групи не потребували призначення наркотичних анальгетиків з метою знеболення в ранньому післяопераційному періоді. Чотири пацієнти контрольної групи (8%) у зв'язку з вираженим больовим синдромом отримували наркотичні анальгетики. У 6 (12%) пацієнтів контрольної групи, оперованих за методикою sublay, післяопераційний період ускладнився появою сером, що потребували пункції та аспірації. Середній післяопераційний

Таблиця 1.

Показники больового синдрому по даних шкали ВАШ

Термін дослідження	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=39)	Оцінка значущості відмінностей p
1 доба	$5,6 \pm 1,3$	$7,4 \pm 1,5$	0,001*
2 доба	$4,9 \pm 1,7$	$6,5 \pm 1,8$	0,004*
3 доба	$3,8 \pm 1,5$	$5,7 \pm 1,2$	0,001*

Таблиця 2.

Значення медіаторів болю у пацієнтів після виконання герніопластики за методикою IPOM та sublay

Показник вимірювання	Одиниці вимірювання	Основна група (n=32)	Контрольна група (n=50)	Оцінка значущості відмінностей p
IL-1	Пг/мл	$31,94 \pm 0,45$	$35,80 \pm 0,4$	0,0001
IL-6	Пг/мл	$45,87 \pm 0,55$	$48,92 \pm 0,65$	0,0008
ФНП	Пг/мл	$43,13 \pm 0,62$	$75,88 \pm 0,71$	0,0001

Таблиця 3.

Значення медіаторів болю у пацієнтів після виконання герніопластики за методикою IPOM та sublay

Показник	Одиниці вимірювання	Групи	
		Sublay	IPOM
СР-протеїн	Мг/л	$9,23 \pm 0,57^*$	$3,77 \pm 0,5$
Церулоплазмін	Од.оптич. щільності	$542,9 \pm 12,1^*$	$378,4 \pm 15,0$
ГАГ	г/л	$0,08 \pm 0,05^*$	$0,04 \pm 0,01$
ЦК	Од.оптич. щільності	$42,63 \pm 0,48^*$	$21,43 \pm 0,98$

Примітки: * – статистично значима різниця порівняно з показниками у групі IPOM; ($p < 0,05$).

ліжко-день у пацієнтів основної групи, яким була проведена герніопластика по методиці ІРОМ становив $2,13 \pm 1,2$ ліжко-дня, тоді як для пацієнтів контрольної групи, оперованих по методиці sublay – $7,2 \pm 2,15$ ліжко-дня.

Висновки:

Інтраабдомінальне встановлення сітчастих імплантів у хворих з пупковою грижею та діастазом прямих м'язів живота достовірно зменшує інтраопераційну травму, в порівнянні з преперитонеальним розміщенням імпланту у пацієнтів даної категорії.

При виконанні герніопластики за методикою ІРОМ у групі хворих з пупковою грижею та діастазом прямих м'язів живота спостерігається достовірне зменшення рівня показників медіаторів болю в периферичній крові на другу добу після виконання оперативного втручання, в порівнянні з герніопластикою за методикою sublay, що корелює з суб'єктивною оцінкою визначення інтенсивності больового синдрому за допомогою ВАШ в ранньому післяопераційному періоді.

Застосування лапароскопічної інтраабдомінальної герніопластики при лікуванні пупкових гриж у поєднанні з діастазом прямих м'язів живота дозволяє прискорити та покращити реабілітацію та їх соціальну адаптацію в ран-

ньому післяопераційному періоді, у порівнянні із використанням традиційної методики sublay.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Алишев О. Т. Современное состояние и проблемы лечения больших послеоперационных вентральных грыж [Электронный ресурс] / О. Т. Алишев, Р. Ш. Шаймарданов // Практическая медицина. – 2013. – Режим доступа до ресурсу: <http://pmarchive.ru/sovremennoe-sostoyanie-i-problemy-lecheniya-bolshix-posleoperacionnyx-ventralnyx-gryzh/>.
2. Винник Ю. С. Лапароскопическая герниопластика в лечении больных с послеоперационными вентральными грыжами. / Ю. С. Винник, С. И. Петрушко. // Мат. 10-й конф. "Актуальные вопросы герниологии". – 2013. – С. 36–37.
3. Гхазуани А. Внутривисцеральное протезирование с умбиликопластикой в лечении больных с пупочными грыжами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.17 "хирургия" / Гхазуани А. – Рязань, 2014. – 27 с.
4. Лечиев И. У. Пути улучшения результатов хирургического лечения пупочных грыж в сочетании с диастазом прямых мышц живота: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.27 "хирургия" / Лечиев И. У. – Астрахань, 2013. – 23 с.
5. Фелештинський Я. П. Післяопераційні грижі живота / Я. П. Фелештинський. – Київ: ТОВ "Бізнес-Логіка", 2012. – 200 с.
6. Open retromuscular mesh repair of complex incisional hernia: predictors of wound events and recurrence. / [W. S. Cobb, J. A. Warren, J. A. Ewing et al.]. // J AmCollSurg. – 2015. – № 220. – С. 606–13.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКИ ПУПОЧНЫХ ГРЫЖ И ДИАСТАЗА ПРЯМОЙ МЫШЦЫ ЖИВОТА I-II СТЕПЕНИ

Тарасюк Т.В., Швець І.Н., Іоффе А.Ю.

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

Резюме: целью работы было улучшение результатов лечения больных с пупочными грыжами в сочетании с диастазом прямых мышц живота I-II степени путем применения лапароскопической пластики по методике ІРОМ. В работе проанализированы результаты лечения 60 пациентов с пупочной грыжей в сочетании с диастазом прямых мышц живота 1 – 2 степени. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 21 (35%) больных, которые были прооперированы по методике лапароскопической интраабдомінальної герніопластики (ІРОМ), контрольная группа – 39 (65%) больных, которые были прооперированы по методике sublay. Данной работой определено, что при выполнении герніопластики по методике ІРОМ наблюдается достоверное снижение уровня показателей медиаторов боли в периферической крови на вторые сутки после выполнения оперативного вмешательства, по сравнению с герніопластикой по методике sublay, что коррелирует с субъективной оценкой определения интенсивности болевого синдрома с помощью ВАШ в раннем послеоперационном периоде. Средняя продолжительность оперативного вмешательства и период реабилитации меньше в группе больных, оперированных по методике ІРОМ по сравнению с контрольной группой, оперированной по методике sublay.

Ключевые слова: лапароскопическая пластика, пупочные грыжи, методика ІРОМ, методика sublay, диастаз прямых мышц живота, герніопластика.

RATIONALE APPLICATION THE METHOD OF LAPAROSCOPIC PLASTIC OF UMBILICAL HERNIA AND RECTI MUSCLES DIASTASIS DIRECT I-II DEGREE

Tarasjuk T.V., Shvets I.N., Ioffe O.Yu.

National medical Bogomolec University, Kyiv, Ukraine

Summary: The aim of the work was to improve treatment outcomes in patients with umbilical hernia combined with diastase recti I and II degree by the use of plastic by laparoscopic IPOM method. We analyzes the results of treating 60 patients with umbilical hernia combined with diastase recti 1 – 2 degrees. Patients were divided into 2 groups: main group – 21 (35%) patients who were operated on intra-abdominal laparoscopic technique hernioplasty (IPOM) control group – 39 (65%) patients who were operated on the sublay method.

This operation is determined that there is a significant decrease in the level of mediators of pain indicators in peripheral blood when the hernioplasty by IPOM procedure on the second day after surgery, compared to hernioplasty for sublay manner that correlates with subjective evaluation of determining the intensity of pain using a VAS the early postoperative period. The average duration of surgery and rehabilitation period is less than in the group of patients operated by the method il compared with the control group, operated by sublay procedure.

Keywords: laparoscopic plastic umbilical hernia, IPOM technique, method sublay, diastasis recti, hernioplasty.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.831-005-06:616.12.12-008.331-07

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ОСІБ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Трещинська М. А., Бельська І. В., Цимбалюк І. Л.

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

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із основних факторів ризику церебро-васкулярних захворювань. Ураження церебральних судин відбувається протягом деякого часу, який залежить від ряду характеристик артеріального тиску (АТ), які не можливо виявити при звичайному вимірюванні АТ.

Метою нашого дослідження було вивчення характеристик АТ протягом доби та їх прогностичне значення у осіб з різними стадіями хронічної ішемії мозку.

Матеріал і методи. Нами було обстежено 117 осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку (ХІМ). Всім пацієнтам було проведено загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-лабораторне нейровізуалізаційне обстеження та добове моніторування АТ.

Результати та їх обговорення. Статистичне значення мав кореляційний зв'язок між товщиною комплексу інтима-медіа у лівій загальній сонній артерії та варіабельністю (SD) сист. АТ ($r=0,394$, $p=0,006$) та середнім пульсовим АТ ($r=0,398$, $p=0,001$) протягом доби. У більшості пацієнтів (58,9% (53/90)) швидкість наростання сист. АТ у ранкові години була підвищена, а величина ранкового підйому сист. АТ перевищувала 55 мм рт. ст. у 18,1% (19/105) осіб. Була виявлена тенденція до відмінності між пацієнтами з ППНМК та ДЕП I ст. за показником навантаження сист. АТ вдень (ІЧ сист. АТ у осіб з ППНМК (50,0 (46,3-56,0)) був менше ніж у хворих з ДЕП I ст. (56,5 (49,3-65,0))) та хворими з ППНМК (11,0 (8,0-15,4)) і ДЕП II ст. (9,5 (7,5-11,0)) за показником варіабельності.

Висновки. Слід активно моніторувати середній пульсовий тиск (ПАТ) у осіб з факторами ризику церебро-васкулярної патології, оскільки саме за цим показником відрізнялися особи з різними стадіями ЦВЗ. Було виявлено, що важливим показником для формування клінічно значимих стадій ХІМ є показник навантаження систолічним АТ у пасивний період доби, показник, який доступний лише під час ДМАТ. Надмірне зниження АТ вночі може мати прогностичне значення для формування клінічно значимої стадії ЦВЗ. У пацієнтів з початковими стадіями церебро-васкулярної патології слід активно звертати увагу на швидкість наростання сист. АТ у ранкові години.

Ключові слова: добовий моніторинг артеріального тиску, хронічні церебро-васкулярні захворювання, початкові прояви.

Вступ. Серцево-судинна патологія, як відомо, є основною причиною смертності населення у всьому світі. Окремим актуальним питанням є церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ), які мають ряд особливостей як за складом факторів ризику, так і відповіддю на превентивну терапію на етапі первинної і вторинної профілактики. Хоча у світовій літературі ігнорується існування хронічної форми церебро-васкулярної патології, клінічні прояви захворювань церебральних судин за межами гострого порушення мозкового кровообігу існують, і вони не обмежуються когнітивними порушеннями [2]. У міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКБ-10) існує більш широке поняття – хронічна ішемія мозку (ХІМ), яке передбачає не лише судинне ураження головного мозку. Саме вивчення особливостей перебігу хронічних церебро-васкулярних захворювань на ранніх стадіях розвитку процесу ураження церебральних судин може надати інформацію про нові можливості впливу на захворюваність і тим паче смертність від цереброваскулярної патології.

Відомо, що одним із найбільш значимих і, до речі модифікуємих, факторів ризику інсульту є артеріальна гіпертензія (АГ), яка може мати тривалий час безсимптомний перебіг і “дебютувати” для пацієнта гострим порушенням мозкового кровообігу. Одним із основних підходів первинної профілактики церебрального інсульту є немедикаментозна та медикаментозна корекція артеріального тиску (АТ), але суттєвим моментом у цьому є своєчасне виявлення захворювання, поки ураження судин головного мозку можуть бути попереджені або компенсовані, та безпосередньо контроль артеріального [2, 3].

На сьогодні, основним методом діагностики підвищеного АТ і оцінки лікування, яке проводиться залишається дворазове вимірювання АТ протягом доби. Такі виміри мають орієнтовний характер і не відображають повну картину поведінки АТ протягом доби, особливо у нічний час. Саме з метою отримання більш цілісної інформації про характеристики АТ протягом доби, використовують добовий моніторинг АТ (ДМАТ), який застосовується для діагностики АГ або артеріальної гіпотензії, для оцінки ефектив-

ності антигіпертензивного лікування. Крім того, ДМАТ надає важливу інформацію про стан механізмів серцево-судинної регуляції, дозволяє визначити добовий ритм АТ, нічну гіпотензію або гіпертензію, динаміку АТ у часі та її рівномірність (тобто варіабельність АТ) [5, 8, 10, 12].

Таким чином, метод ДМАТ дозволяє розрахувати середньодобові показники АТ і ЧСС, середні значення АТ у денний та нічний періоди, визначити ступінь нічного зниження та ранкового підвищення АТ, реакцію АТ на психоемоційні стреси та фізичні навантаження, ступінь та тривалість гіпертонічного навантаження на органи мішені, варіабельність АТ і ЧСС протягом доби, виявляти епізоди гіпертонії [1, 4, 13].

Крім того, ДМАТ має велике прогностичне значення. Відомо, що ризик розвитку серцево-судинних ускладнень АГ, таких як інсульт та інфаркт міокарду, підвищується у наступних випадках: різкий ранковий підйом АТ; зниження добового індексу при відсутності зниження АТ у нічні години; підвищення добового індексу у випадку надмірного зниження АТ вночі у хворих з вираженим атеросклерозом; високі цифри середнього АТ; високий індекс варіабельності АТ [4, 10]. Відомо, що показник варіабельності АТ залежить від ступеня зниження АТ у нічні години та величини і швидкості ранкового підйому АТ, які у свою чергу асоціюються з ушкодженням органів мішеней та серцево-судинними захворюваннями [10, 11, 14]. Вважається, що найбільше значення у прогнозі ураження органів-мішеней є не тільки показник варіабельності АТ, але і ступінь нічного зниження АТ, навантаження тиском, які суттєво різняться у осіб з нормальним АТ і хворих з АГ [9, 11, 14].

Є думка, що середні значення сист. АТ та діаст. АТ у більшому ступені корелюють із ступенем ураження органів-мішеней при АГ у порівнянні із звичайним вимірюванням АТ [6, 8]. У хворих похилого віку важливим ФР є пульсовий АТ (різниця між систолічним та діастолічним АТ) більше 55 мм рт. ст. [1, 7].

Зазвичай ДМАТ проводять особам з стійкими клінічними проявами, в тому числі зі сторони центральної нервової системи (ЦНС), тому характер змін АТ у такої категорії пацієнтів є достатньо вивченим. З іншого боку, маловідомим є характер змін АТ у осіб молодого або середнього віку з першими симптомами (в тому числі з боку ЦНС), у яких тривалість АГ незначна і стійкі зміни у судинах головного мозку не встигли розвинути.

Метою нашого дослідження було вивчення характеристик АТ протягом доби (за даними ДМАТ) та їх прогностичне значення у хворих з ранніми проявами хронічної церебро-васкулярної патології (хронічної ішемії мозку – ХІМ).

Матеріал і методи. Нами було обстежено 117 осіб з початковими проявами хронічних церебро-васкулярних захворювань, а саме з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу (ППНМК), дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) I та з ДЕП II стадії. Всім пацієнтам було проведено загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-лабораторне та нейровізуалізаційне обстеження – магнітно-резонансно-томографічне з метою верифікації діагнозу. Клінічна форма хронічного ішемічного цереброваскулярного захворювання діагностувалася на основі критеріїв МКБ-10 та класифікації Інституту неврології АМН СССР (Е.В. Шмидт, 1985р.). У

дослідження не включалися пацієнти, які перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, з важкою соматичною патологією, психічними захворюваннями, некомпенсованим цукровим діабетом, онкологічною патологією. Крім того, критерієм виключення була АГ III ступеня і/або III стадії та стенозуючий атеросклероз. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми SPSS. Використовувалися переважно непараметричні методи статистики, оскільки розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального. Значення рівня істотності різниці становив $p < 0,05$ або $p < 0,017$ при порівнянні трьох груп.

ДМАТ проводилося за допомогою пристрою АВРМ-04 (фірми “Meditech Ltd.”, Угорщина), в якому використовується осцилометричний метод вимірювання АТ. Апарат відповідає вимогам Британського гіпертонічного товариства (BHS) і Американської асоціації просування медичних інструментів (AAMI) та може використовуватися у наукових дослідженнях. Тривалість ДМАТ становила 24-27 години, усім обстеженим пацієнтам рекомендувалося вести звичайний за фізичною активністю режим дня та фіксувати зміни свого самопочуття, психоемоційні навантаження, час нічного сну і ранкового підйому у щоденнику самоконтролю. Інтервали вимірювання склали 15 хв. вдень і 30 хв. вночі. Первинна обробка даних проводилася за допомогою MediBase 1.42R (фірми “Meditech Ltd.”). Данні отримані в ході ДМАТ оцінювалися відповідно до нормативних показників наведених у міжнародних рекомендаціях [12].

При оцінці даних, отриманих в ході ДМАТ, виділяли чотири основні групи показників: (1) середні величини (середній систолічний АТ (сист. АТ), середній діастолічний АТ (діаст. АТ), середній гемодинамічний АТ (САД), середнє ЧСС (ЧСС)) за весь період вимірювання, протягом активного (день) та пасивного періодів (ніч); (2) індекси навантаження тиском – індекс часу (ІЧ, % – “pressure load”) та індекс площі (ІП, мм рт. ст.*г/24г – “area under curve”). Показник ІЧ визначав відсоток часу, протягом котрого величина АТ перевищувала критичний (“безпечний”) рівень, тобто вказувала в якому відсотку часу (в нормі не більше 25%) від загальної тривалості моніторингування (або кількості вимірювань) АТ був вищий нормального, при цьому умовною межею норми для денного часу вважалася 135/85 мм рт. ст., а для нічного – 120/70 мм рт. ст. [5]; (3) показники добового ритму – ранковий підйом (Критичною є швидкість 15 мм рт. ст. у годину для сист. АТ). Максимальна величина різниці АТ у ранкові години, тобто приріст АТ у порівнянні з нічними годинами, не повинен становити більше 55 мм рт. ст.) та добовий індекс (ДІ), за яким визначали належність пацієнтів до категорії “діпперів” (dippers), “знижених діпперів” (reduced dippers), “овердіпперів діпперів” (over-dipper) та “нон-діпперів” (non-dippers) [12]; (4) варіабельність АТ оцінювали за стандартним відхиленням (SD) у активний та пасивний періоди. Варіабельність розглядалася як підвищена, якщо стандартне відхилення перевищувало нормативне значення хоча б одного із перерахованих параметрів: було більше 15 мм рт.ст. для сист. АТ і діаст. АТ у денний час або більше 14 мм рт. ст. у нічний час для сист. АТ і більше 12 мм рт.ст. – для нічного діаст. АТ

Серед обстежених хворих було 53/117 (45,3%) чоловіки та 67/117 (54,7%) жінок. Вік хворих знаходився в межах від 31 до 65 років, в середньому $51,3 \pm 8,1$ років ($Me = 53,0$, $Q_1 = 45$; $Q_3 = 58$).

За сукупністю скарг, даних анамнезу і результатами клінічного огляду у 56/117 (47,9%) хворих був виявлений симптомокомплекс, який відповідав критеріям діагнозу ППНМК, у 40/117 (34,2%) пацієнтів було діагностовано ДЕП I стадії та у 21/117 (17,9%) хворих – ДЕП II стадії.

Результати та їх обговорення. Всі обстежені пацієнти були поділені на вікові категорії відповідно до класифікації ВООЗ. В ході статистичного аналізу був виявлений статистично значимий зв'язок між відношенням пацієнтів до відповідної вікової категорії та навантаженням діаст. АТ вдень ($\chi^2_{(2)} = 9,7$; V Крамера = 0,304, $p = 0,008$).

Аналіз зв'язків між кількісними показниками отриманими в ході дослідження та даними ДМАТ виявив кореляцію за Спірменом між віком пацієнтів та показником навантаження ІІ сист. АТ вночі ($r = 0,303$, $p = 0,002$). Також була виявлена кореляція між варіабельністю АТ (SD) сист. АТ протягом доби та товщиною КІМ у правій загальній сонній артерії (ЗагСА) ($r = 0,342$, $p = 0,006$) і лівій ЗагСА ($r = 0,394$, $p = 0,006$). Товщина КІМ у лівій ЗагСА корелювала також з варіабельністю (SD) САТ ($r = 0,314$, $p = 0,011$), ПАТ ($r = 0,326$, $p = 0,009$) та середнім ПАТ ($r = 0,398$, $p = 0,001$), максимальним ПАТ ($r = 0,330$, $p = 0,008$) протягом доби.

Після корекції АТ пацієнти з різними стадіями ХІМ не відрізнялися за середніми показниками ДМАТ, зареєстрованими протягом доби, за виключенням середнього пульсового АТ (Таб. 1). У осіб з ППНМК у порівнянні з пацієнтами з ДЕП I був статистично значимо нижчий середній пульсовий АТ протягом доби, іншими словами хворі з ДЕП I і II ст. мали додатковий СФР – підвищений пульсовий АТ, незважаючи на адекватну антигіпертензивну терапію. Пацієнти з ППНМК і хворі з ДЕП I мали тенден-

цію до відмінності за показниками добового індексу (ДІ) систолічного і діаст. АТ протягом доби, іншими словами прослідковувалася тенденція до меншого зниження АТ вночі у осіб з клінічно вираженими стадіями ХІМ.

При порівнянні пацієнтів з різними стадіями хронічних ЦВЗ не було виявлено різниці за показниками ДМАТ у активний період доби. Була виявлена тенденція до відмінності між пацієнтами з ППНМК та ДЕП I ст. за показником навантаження сист. АТ вдень (ІЧ сист. АТ у осіб з ППНМК (50,0 (46,3-56,0)) був менше ніж у хворих з ДЕП I ст. (56,5 (49,3-65,0))) та між хворими з ППНМК (11,0 (8,0-15,4)) і ДЕП II ст. (9,5 (7,5-11,0)) за показником варіабельності ЧСС (SD ЧСС у пацієнтів з ППНМК був більше ніж у хворих з ДЕП II ст.).

При порівнянні пацієнтів з різними стадіями ЦВЗ за показниками ДМАТ у пасивний період часу було виявлено відмінності, які досягли статистичної значимості ($p < 0,017$) лише між хворими з ППНМК (23,0 (11,0-41,0)) та пацієнтами з ДЕП I ст. (50,0 (16,0-87,0)) і ДЕП II ст. (47,4 (31,3-85,0)) за показником навантаження сист. АТ вночі (у пацієнтів з ППНМК були більш низький показник ІЧ сист. АТ ніж у хворих з ДЕП). Також була виявлена тенденція ($p < 0,05$) до відмінності між особами з ППНМК та пацієнтами з ДЕП I ст. за середнім сист. АТ (118,0 (107,0-125,0) проти 125,0 (111,0-130,5) відповідно), середнім ПАТ (48,0 (44,0-54,0) проти 54,0 (47,0-61,5) відповідно) і варіабельністю ЧСС (6,0 (4,0-8,0) проти 4,0 (3,0-7,0) відповідно) вночі. Також пацієнти з ППНМК та хворі з ДЕП II ст. мали тенденцію ($p < 0,05$) до відмінності за такими показниками ДМАТ вночі як середній ПАТ (48,0 (44,0-54,0) проти 55,5 (46,8-59,0) відповідно) та індекс площі сист. АТ (35,0 (8,0-165,0) проти 103,0 (48,8-272,5) відповідно).

Слід зазначити, що у більшості пацієнтів, які були обстежені швидкість наростання сист. АТ була підвищена (58,9% (53/90)), а величина ранкового підйому сист. АТ перевищувала 55 мм рт. ст. у 18,1% (19/105) осіб.

Таблиця 1.

Показники ДМАТ відповідно до стадії ЦВЗ

Показник	ППНМК (n=56) Me (Q ₁ -Q ₃)	ДЕП I (n=40) Me (Q ₁ -Q ₃)	ДЕП II (n=21) Me (Q ₁ -Q ₃)
Ср. сист. АТ, мм рт. ст	127,0 (117,3-134,0)	131,5 (125,0-137,5)	132,0 (120,0-138,0)
Ср. діаст. АТ, мм рт. ст	75,0 (69,0-82,8)	74,5 (70,0-79,5)	75,0 (68,8-81,0)
Ср. САТ, мм рт.ст.	91,0 (87,0-98,8)	94,0 (87,3-97,7)	95,0 (87,0-100,0)
Ср. ПАТ, мм рт. ст	49,0 * (45,0-53,0)	55,0 (46,0-61,0)	55,5 #* (48,3-60,3)
ДІ сист. АТ, %	10,0 (8,0-15,0)*	8,0 (4,5-14,0)	8,0 (5,0-11,5) #
ДІ діаст. АТ, %	15,1 (11,0-21,3)*	12,5 (6,0-19,0)	11,0 (9,5-15,0) #
ДІ САТ, %	13,0 (9,8-18,1)	11,0 (5,0-18,0)	11,0 (7,0-13,5) #
ІЧ сист. АТ, %	27,0 (16,8-54,3)*	57,0 (33,0-70,0)	65,5 (18,3-78,3)
ІЧ діаст. АТ, %	22,0 (11,3-40,8)	32,0 (11,0-47,0)	21,0 (5,0-59,0)
ІЧ САТ, %	25,0 (15,3-45,5)*	42,0 (22,5-57,0)	42,0 (8,7-67,5)
ІІ сист. АТ	41,0 (12,0-172,3)**	158,0 (43,0-301,0)	204,0 (37,0-296,3)
ІІ діаст. АТ	26,0 (10,8-78,8)	56,0 (12,0-107,0)	385,0 (1,0-109,3)
ІІ САТ	33,5 (9,3-107,0)	75,0 (21,0-165,0)	78,5 (7,5-159,5)

Значення рівня істотності різниці $p < 0,05$ ($p < 0,017$) за вказаним показником для критерію U Манна-Уїтні у наступних групах: * – при порівнянні пацієнтів з ППНМК та з ДЕП I ст. за відповідним показником; # – при порівнянні пацієнтів з пацієнтів з ППНМК та хворих з ДЕП II ст.; ^ – при порівнянні пацієнтів з ДЕП I ст. та ДЕП II ст.

Аналіз даних, в ході дослідження показав, що пацієнти з різними стадіями не відрізнялися за добовим ритмом АТ. Була виявлена лише різниця між пацієнтами з ППНМК та ДЕП I ст. за розповсюдженістю осіб, які відносилися за добовим ритмом до нондіперів, а саме серед пацієнтів з ДЕП I ст. було більше нондіперів (17,5% (7/40)) ніж серед пацієнтів з ППНМК (3,6% (3/56)).

Статистична обробка даних що до розподілу відхилення за допустимі межі показників навантаження тиском та ранкового підйому серед пацієнтів з різними стадіями хронічних ЦВЗ вказують на наявність статистично значимої різниці між пацієнтами з ППНМК (47,1% (24/51)) та особами з ДЕП, а саме ДЕП I ст. (70,3% (26/37)) та ДЕП II ст. (87,5% (14/16)), за відхиленням індексу часу сист. АТ у пасивний період доби.

Аналіз зв'язків між номінальними показниками виявив наявність статистично значимої асоціації між стадією ЦВЗ та навантаженням сист. АТ ($\chi^2_{(2)} = 10,3$; V Крамера = 0,314, $p=0,006$) вночі.

Висновки. Було встановлено, що у осіб з хронічною церебро-васкулярною патологією збільшення віку асоціюється із підвищеним навантаженням діаст. АТ у активний період часу.

Товщина КІМ у лівій ЗагСА, як маркер ураження судинної системи під впливом судинних факторів ризику, в тому числі і АГ, статистично значимо асоціювалося із варіабельністю сист. АТ та середнім пульсовим АТ, величинами, які монітуються лише за допомогою ДМАТ. Більше того, пацієнти з різними стадіями ХІМ відрізнялися за показником середнього пульсового АТ, що свідчить про значимість цього показника для формування церебро-васкулярної патології.

Було виявлено, що важливим показником для формування клінічно значимих стадій ХІМ є показник навантаження систолічним АТ у пасивний період доби, знову ж показник, який доступний лише під час ДМАТ.

У більше ніж 50% пацієнтів з початковими стадіями церебро-васкулярної патології було виявлено підвищення швидкості наростання сист. АТ більше 55 мм.рт.ст. у ранкові години, що свідчить про необхідність контролю цього показника з метою раннього виявлення ХІМ.

Було встановлено, що серед пацієнтів з ДЕП I ст. було статистично значимо більше нондіперів у порівнянні з особами з ППНМК. Таким чином, доцільно проводити моніторинг АТ у пасивний період доби у пацієнтів з судинними факторами ризику з метою ранньої діагностики АГ і ураження органів-мішеней, а саме головного мозку. Особливу увагу слід приділяти сист. АТ вночі та діаст. АТ вдень, варіабельності сист. АТ, ПАТ та середньому ПАТ.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахунова, С.Ю. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления [Текст] / С.Ю. Ахунова, И.П. Кирилук, С.Н. Прокопьева // Практическая медицина. Кардиология. Ревматология.-2011.- № 04 (11).-С.5-17.

2. Маколкин, В.И. Возможности суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни [Текст] / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, М.Ю. Гиларов // Кардиология. - 1997. - № 6. - С. 96-104.

3. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии [Текст]: методические вопросы / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова, О.Н. Епифанова, Н.К. Рунихина, В.В. Дмитриев // М., 1999. - 45 с.

4. Head, GA. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings [Text] / GA Head, K Chatzivilastou, EV Lukoshkova, GL Jennings, CM Reid // Am J Hypertens.-2010.- № 23.-P.1074-1081.

5. Hermida, RC. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals [Text] /RC. Hermida, MH. Smolensky, DE. Ayala et al. // Chronobiol Int. - 2013.-№30.-P.355-410.

6. Kario, K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study [Text] / K. Kario, TG. Pickering, Y. Umeda, et al. // Circulation.- 2003.-№107.-P. 1401-1406.

7. Li, Y. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring [Text] / Y. Li, JG. Wang, E. Dolan, et al. //Hypertension.- 2006.-№ 47.- P. 359-364.

8. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // J Hypertens.-2013.-№ 31.-P. 1281- 1357.

9. Mancia, G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future [Text] / G. Mancia // Hypertension.- 2012.- № 60.-P.512-517.

10. O'Brien, E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring [Text] / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou, et al. // J Hypertens.- 2013.-Vol.31.-№9.-P.1731- 1767.

11. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement: what is the International Consensus? [Text] / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou //Hypertension.- 2013.- №62.- P.988- 994.

12. Parati, G. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring [Text] / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. //J Hypertens.- 2014.-№32.-P.1359-1366.

13. Turner, J. R. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice [Text]: A Review / J. R. Turner, A. J. Viera, D. Shimbo // The American Journal of Medicine.-2015.- №128.-P. 14-20.

14. White, WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension [Text] / WB. White //J Hypertens.- 1991.-№ 9 (Suppl 8).-P.39-S41.

REFERENCES

1. Ahunova S.Yu., Kirilyuk I.P., Prokopyeva S.N. (2011) *Prakticheskie aspekty metoda sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya. Prakticheskaya meditsina. Kardiologiya. Revmatologiya*, 04 (11), S.5-17.

2. Makolkin V.I., Podzolkov V.I., Gilyarov M.Yu. (1997) *Vozmozhnosti sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya v differentsialnoy diagnostike neyrotsirkulyatornoy distonii i gipertonicheskoy bolezni. Kardiologiya*, 6, S. 96-104.

3. Rogozha A.N., Nikolskiy V.P., Oshepkova E.V., Epifanova O.N., Runihina N.K., Dmitriev V.V. (1999) *Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya pri gipertonii. Metodicheskie voprosy. M.*, 45 с.

4. Head GA, Chatzivilastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM (2010) A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens*, 23,1074-1081.

5. Hermida RC., Smolensky MH., Ayala DE. et al. (2013) 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.*, 30, 355-410.

6. Kario K., Pickering TG., Umeda Y., et al. (2003) Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, 107, P. 1401-1406.

7. Li Y., Wang J.G., Dolan E., et al. (2006) Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 47, 359–364.
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 31, 1281–1357.
9. G. Mancia (2012) Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*, 60, 512–517.
10. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al. (2013) European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 9 (31), 1731–1767.

11. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. (2013) Ambulatory blood pressure measurement: what is the International Consensus? *Hypertension*, 62, 988–994.
12. Parati G., Stergiou G., O'Brien E. et al. (2014) European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 32, 1359–1366.
13. Turner J. R., Viera A. J., Shimbo D. (2015) Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice. *The American Journal of Medicine*, 128, 14–20.
14. WB. White (1991) Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 9 (8), 39–S41.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Трещинская М.А., Бельская И.В., Цимбалюк И.П.
НМАПО имени П.Л.Шупика, г. Киев, Украина

Вступление. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска церебро-васкулярной патологии. Поражение церебральных сосудов происходит в течение определенного времени. Длительность этого процесса зависит от ряда характеристик артериального давления (АД), которые невозможно определить при обычном измерении АД. Например, для прогнозирования поражения органов-мишеней важным является показатель variability АД, степень ночного снижения АД, нагрузка АД. Эти показатели доступны только в результате суточного мониторинга АД (СМАД).

Целью нашего исследования было изучение характеристик АД в течение суток и их прогностическое значение у лиц с различными стадиями цереброваскулярной патологии.

Материал и методы. Нами было обследовано 117 человек с начальными проявлениями хронической ишемии мозга. Всем пациентам проводилось обще-клиническое, клинико-неврологическое, клинико-лабораторное, нейровизуализационное обследования и СМАД.

Результаты и их обсуждение. Статистическое значение имела корреляционная связь согласно критерию Спирмена между толщиной комплекса интима-медиа в левой общей сонной артерии и variability систолического АД ($r=0,394$, $p=0,006$), а так же с средним пульсовым АД ($r=0,398$, $p=0,001$) в течение суток.

Больше чем у половины пациентов (58,9% (53/90)) скорость нарастания систолического АД в утренние часы была повышена, а величина утреннего подъема систолического АД превышала 55 мм.рт.ст. у 18,1% (19/105) пациентов.

Была выявлена тенденция по отличию между пациентами с НПНМК и ДЕП I ст. по показателям нагрузки систолическим АД днем (ИВ сист. АД у пациентов с НПНМК (50,0 (46,3–56,0)) был меньше, чем у больных с ДЕП I ст. (56,5 (49,3–65,0))), а так же между пациентами с НПНМК (11,0 (8,0–15,4)) и ДЕП II ст. (9,5 (7,5–11,0)) по показателю variability ЧСС.

Выводы. Следует активно мониторировать среднее пульсовое АД у лиц с сосудистыми факторами риска, поскольку именно по этому показателю отличались пациенты с разными стадиями ХИМ.

Было выявлено, что важным показателем СМАД для формирования клинически значимой стадии ХИМ является показатель нагрузки систолическим АД в пассивный период суток, показатель, доступный во время СМАД. Чрезмерное снижение АД ночью имеет прогностическое значение для формирования клинически значимой стадии ЦВЗ.

У пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии следует активно обращать внимание на скорость нарастания систолического АД в утренние часы.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, церебро-васкулярная патология, начальная стадия заболевания.

PROGNOSTIC VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE CEREBROVASCULAR DISEASE

M. Treschinskaya, I. Bel'skaya, I. Cimbalyuk
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Introduction. Hypertension is one of the major risk factors for cerebrovascular disease (CVD). The defeat of the cerebral vessels occurs within a certain time. The duration of this process depends on a number of blood pressure (BP) characteristics, which can't be determined by conventional measurement of BP. For example, the important predictor of organ damage are blood pressure variability, the degree of night BP reduction, the blood pressure load. These rates are only available as a result of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

The aim of our study was to investigate the characteristics of BP during 24-h and their prognostic value in patients with different stages of cerebrovascular disease in young and middle-aged.

Material and methods. We examined 117 people with the initial manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency, dyscirculatory encephalopathy stage I and II. All patients underwent general-clinical, clinical neurology, clinical laboratory, neuroimaging examinations and ABPM.

Results and discussion. Statistical significance was the correlation (Spearman) between the thickness of intima-media in the left common carotid artery and variability (SD) systolic blood pressure ($r = 0,394$, $p = 0,006$) and the average pulse blood pressure ($r = 0,398$, $p = 0,001$) during the day.

Most patients (58.9% (53/90)) had the increased rate of systolic blood pressure in the morning was increased, and the value of a morning rise in systolic blood pressure greater than 55 mmHg. in 18.1% (19/105) patients.

Was showed a trend to differences between patients with initial manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency and dyscirculatory encephalopathy stage I by systolic blood pressure during the day (IT systolic blood pressure in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (50,0 (46,3–56,0)) was lower than in patients with dyscirculatory encephalopathy stage I (56,5 (49,3–65,0))) and patients with initial manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency (11,0 (8,0–15,4)) and dyscirculatory encephalopathy stage II (9,5 (7,5–11,0)) by heart rate variability.

Conclusions. It should actively monitoring the average pulse pressure in patients with risk factors of cerebrovascular pathology because this indicator was different in persons with different stages of cerebrovascular disease.

It was found that an important indicator for the formation of clinically significant stages of chronic cerebral ischemia is an indicator of systolic blood pressure load during the night, index, available only during the daily monitoring of blood pressure. Excessive reduction of blood pressure at night may have prognostic significance for formation of clinically significant stage of cerebrovascular diseases.

In patients with early signs of cerebrovascular disease should actively pay attention to the rate of increase in systolic blood pressure in the morning.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, cerebrovascular pathology, the initial stages of the disease.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.28-008.14:616.831-006.001.9

**ЦЕРЕБРАЛЬНІ ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ
ПРИ ПОЧАТКОВІЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНІЙ
ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ГЕНЕЗУ**

Шидловський А. Ю.

*ДУ "Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України", м. Київ, Україна
Національний медичний університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Резюме. У роботі дана характеристика слуху у 127 хворих з починається сенсоневральної приглухуватістю судинного генезу у яких при нормальному сприйнятті слуху на тони в конвенціональному (0,125–8) кГц діапазоні частот мало місце порушення в розширеному (9–16) кГц. Контролем були 20 здорових нормальночуючих осіб. **Мета роботи** – дослідити стан слухової функції не тільки в конвенціональному (0,125–8) кГц, але і в розширеному (9–16) кГц діапазонах частот і мозкового кровообігу за даними реоенцефалографія у хворих з початковою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу, а також у здорових нормальночуючих осіб і провести їх порівняльний аналіз. **Методи дослідження:** аудіометрія як в конвенціональному (0,125–8) кГц, так і в розширеному (9–16) кГц діапазоні частот; тимпанометрія; реоенцефалографія. **Результати.** Проведені дослідження показали, що слід звертати увагу вже на початкову СНП судинного генезу, коли у хворих ще нема скарг на порушення слуху, проте їх турбує вушний суб'єктивний шум, головні болі, запаморочення, тяжкість в області потилиці, тощо. За даними високочастотної аудіометрії у таких хворих спостерігається порушення слуху на тони в розширеному (9–16) кГц діапазоні частот при нормальному їх сприйнятті в конвенціональному (0,125–8) кГц. При цьому лише третина таких хворих (34,5%) висували скарги на порушення слуху, але 62,2% – мали суб'єктивний вушний шум. Вже на початковій стадії розвитку СНП судинного генезу спостерігається взаємозв'язок між даними аудіометрії та реоенцефалографії, які відповідно характеризують стан слухової функції та церебральної гемодинаміки, що доцільно враховувати при діагностиці та проведенню лікувально-профілактичних заходів таким хворим.

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість, рання діагностика, церебральна гемодинаміка, аудіометрія, реоенцефалографія.

Вступ. За даними багатьох авторів відомо, що в розвитку сенсоневральної приглухуватості (СНП) велике значення відіграє судинна патологія. Відома і велика поширеність серцево-судинних захворювань. Так, А.В. Куренков (2013) проаналізувавши 5732 історій хворих з СНП виявив, що в 67,3% випадків гіпертонічна хвороба 2 і 3 ступенів є супутнім соматичним захворюванням у хворих з СНП. Ю.В. Левина (2013) також відмічає, що людина за повсякденними турботами часто зневажливо ставиться до появи вушного суб'єктивного шуму, як одного з передвісників СНП і не звертається до оториноларинголога. В той же час, навіть на сучасному етапі розвитку медицини, лікування хронічної СНП часто не завершується повним відновленням слуху [2, 9, 13].

Відомо також [2, 8, 9, 12] і те, що одним з найбільш ефективних факторів успішного лікування СНП є її рання діагностика. В цьому плані великі можливості розкривають дослідження слуху на тони в розширеному (9–16) кГц діапазоні частот [3, 8, 9, 10].

При цьому А.Н.Храбриков [7] зазначає, що єдиним ефективним методом профілактики СНП є зменшення впливу етіологічних факторів на слуховий аналізатор. Проте це можливо досить рідко, тому перше місце в плані профілактики СНП займає рання її діагностика.

Мета роботи. Дослідити стан слухової функції не тільки в конвенціональному (0,125–8) кГц, але і розширеному (8–16) кГц діапазонах частот та мозкового кровообігу за даними реоенцефалографії (РЕГ) у хворих з початковою СНП судинного генезу, а також у здорових нормальночуючих осіб та провести їх порівняльний аналіз.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 127 хворих у віці від 18 до 50 років з початковою СНП судинного генезу.

Контролем слугували 20 молодих нормальночуючих здорових осіб у віці від 18 до 30 років, які не мали контакту з шумом чи радіацією, не приймали ототоксичні препарати, не хворіли інфекційними захворюваннями. Всього обстежено 147 осіб.

Аудіометрію виконували за допомогою клінічного аудіометра АС-40 ("Interacoustics", Данія) в звукоізольованій камері, де рівень фонового шуму не перевищував 30 дБ, а також магнітофону Technics ("Siemens", Німеччина) із записами мовних тестів. Зазначений аудіометр дозволяє досліджувати слух на тони не лише в конвенціональному (0,125–8) кГц, але і в розширеному (9–16) кГц діапазонах частот. Для виключення патології середнього

вуха у досліджуваних хворих проводили тимпанометрію за допомогою імпедансометра SD-30 ("Siemens", Німеччина).

Оцінку функціонального стану мозкового кровообігу в каротидній та вертебрально-базиллярній системах виконували із застосуванням комп'ютерного реографа ("ДХ-системи", Україна). Для дослідження гемодинаміки в каротидній системі використовували фронто-мастоїдальне (FM) відведення, а в вертебрально-базиллярній – окципіто-мастоїдальне (OM). Достовірність отриманих даних оцінювали по таблиці критеріїв Ст'юдента.

Результати та їх обговорення.

Аналізуючи дані аудіометричного обстеження виявлено наступне. У досліджуваних хворих (1 група) показники порогової тональної аудіометрії в конвенціональному (0,125-8) кГц діапазоні частот знаходилися в межах норми і достовірно не відрізнялися від показників контрольної (К) групи (таб. 1). Однак в розширеному (9–16) кГц діапазоні частот слух на тони був порушеним в області (9; 10; 11,2; 12,5; 14 та 16) кГц і відповідно становив: (18,1±0,7; 17,2±0,8; 23,9±2,6; 28,8±3,6; 33,2±5,4 та 29,8±3,3) дБ та достовірно відрізнявся від аналогічних показників контрольної групи.

При цьому, найбільш виражене порушення слуху на тони в зазначеному діапазоні стосувалося (12,5; 14 та 16) кГц, яке відповідно становило: (28,8±3,6) дБ; (33,2±5,4) дБ та (29,8±3,3) дБ, а межі їх коливань – (18,0–38,8) дБ; (33,2–49,4) дБ та (19,9±39,7) дБ. В усіх досліджуваних хворих були позитивними досліди Бінга, Федерічі та мовного Рінне, а також відсутність кістково-повітряного інтервалу, що свідчить про наявність у них порушення функції звукосприйняття. Це підтверджено також і тимпанограмою типу "А", що свідчить про відсутність у них порушень в звукопровідній системі. Отже, у досліджуваних хворих ми маємо справу з сенсоневральною приглухуватістю.

Різниця в показаннях мовної аудіометрії та надпорогової у досліджуваних хворих порівняно з контрольною групою здорових осіб нами не виявлено. Характерні аудіограми контрольної (К) групи та досліджуваних хворих (1 група, мал. 1) з початковою СНП представлені на мал. 1 та 2 відповідно. Однак такі хворі з початковою СНП судинного генезу на порушення слуху скаржилися лише в 34,6% випадків, а суб'єктивний вушний шум їх турбував у 62,2%. Хворий М. (мал. 2) мав суб'єктивний вушний шум

частотою 9 кГц, інтенсивністю 5 дБ над порогом. Зазвичай, на стороні вушного суб'єктивного шуму порушення шуму в розширеному діапазоні частот був більш вираженим. Також хворих часто хвилював і нестійкий артеріальний тиск (АТ), який у переважній більшості був нестійким із схильністю до його підвищення (82,2%), а у 11,2% – зниження.

Аналізуючи дані реоенцефалографії виявлено наступне. Нормальної РЕГ-кривої не було у жодного хворого. Зазначимо, що ряд авторів [1, 9, 11 та ін.] надають особливе значення об'єктивізації змін при церебральних судинних катастрофах. Вони вважають, що в цьому плані РЕГ є перспективним методом дослідження мозкового кровообігу в каротидній та вертебрально-базиллярній системах.

Вже якісно оцінюючи РЕГ виявлено, що в усіх досліджуваних хворих з початковою СНП судинного генезу спостерігається підвищення тону мозкових судин та утруднення венозного відтоку, як в каротидній, так і в вертебрально-базиллярній системах. Це проявлялося подовженням анакротичної та катакротичної фаз у різному ступені вираженості з заокругленням верхівки РЕГ-кривої, яка часто приймала горбовидну або аркоподібну форму. У досліджуваних хворих спостерігалось також зменшення крутості та видовження катакротичної фази і зміщення дикротичного зубця до верхівки РЕГ-хвилі, більш виражене в вертебрально-базиллярній системі, що характеризує у них утруднення венозного відтоку.

Крім того, у досліджуваних хворих були виражені ознаки ангіоспазму, які проявлялися наявністю "плато" на верхівці РЕГ, а дикротична хвиля при цьому була або відсутня, або слабо виражена і зміщена до верхівки.

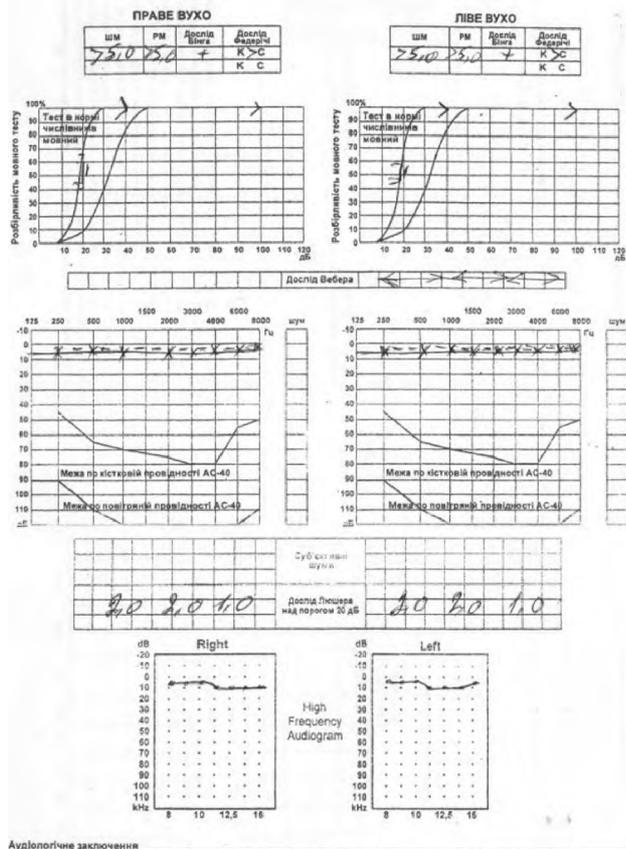
При цьому, в каротидній системі явища ангіоспазму спостерігалися у 78,2% випадків, а в вертебрально-базиллярній – 69,1%. Цим очевидно пояснюється і наявність скарг хворих з СНП судинного генезу на головні болі ще при початковій СНП.

У досліджуваних контрольної групи верхівка мала гостру вершину, анакротична фаза була більш крутішою, а катакрота – пологою. На низхідній катакротичній частині РЕГ-кривої спостерігалась переважно одна, а іноді дві додаткові хвилі і, відповідно, інцизури, які розміщувалися на межі верхньої і середньої третини катакротичної частини РЕГ-кривої.

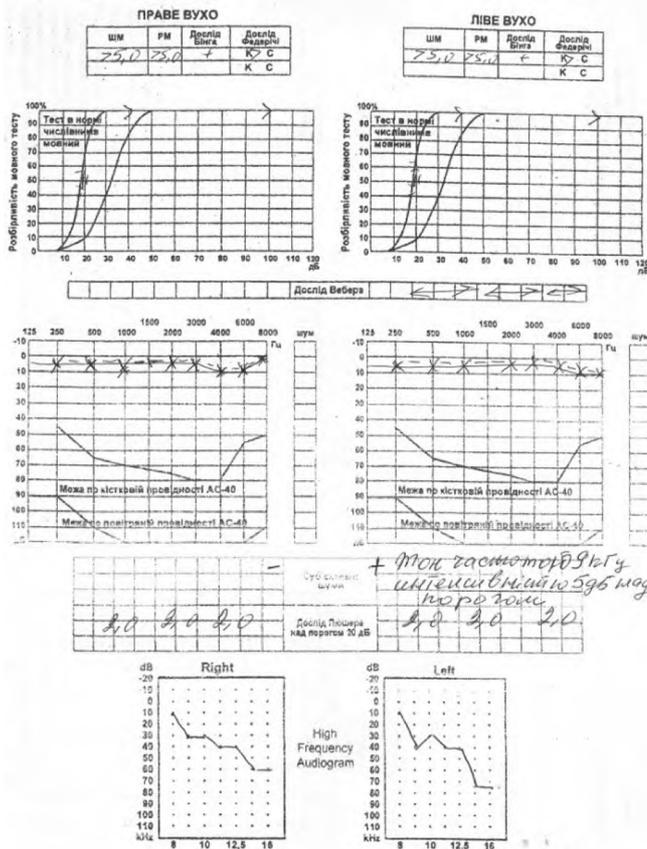
Таблиця 1.

Пороги слуху на тони в конвенціональному (0,125–8) кГц та розширеному (9–16) кГц діапазонах частот (M±m)

Групи обстежуваних	Частота, кГц						
	0,125	0,25	0,5	1	2	3	4
1 група	5,3±0,8	5,9±0,5	6,1±0,8	6,4±0,7	7,2±0,7	7,3±0,5	7,8±0,6
Контрольна група (К)	5,2±0,5	6,7±0,4	6,2±0,5	7,1±0,3	6,8±0,5	6,9±0,7	7,1±0,4
t/p (K-1)	0,11 p>0,05	1,25 p>0,05	0,11 p>0,05	0,92 p>0,05	0,46 p>0,05	0,46 p>0,05	0,97 p>0,05
Частота, кГц							
6	8	9	10	11,2	12,5	14	16
6,7±0,5	7,6±0,7	18,1±0,7	17,2±0,8	23,9±2,6	28,8±3,6	33,2±5,4	29,8±3,3
6,0±0,5	5,8±0,9	6,3±0,8	6,8±0,7	7,0±0,7	6,9±0,6	7,1±0,7	7,6±0,6
0,99 p>0,01	1,58 p>0,05	11,1 p<0,01	9,78 p<0,01	6,28 p<0,01	6,0 p<0,01	4,79 p<0,01	6,62 p<0,01



Мал. 1. Особа В., 18 р. (Контрольна група), слух на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц та розширеному (9-16) кГц діапазонах (0,125-8) кГц частот збережений.



Мал. 2. Хворий М., 25 р. (1 група), слух на тони в конвенціональному (9-16) кГц діапазоні частот збережений, а в розширеному (0,125-8) кГц – знижений.

Аналізуючи кількісні показники РЕГ виявлено наступне. У досліджуваних хворих I групи в каротидній системі був достовірно збільшений дикротичний індекс (ДКІ) до $(57,8 \pm 1,4\%)$ при нормі – $(50,6 \pm 1,7\%, t=3,27; p<0,01)$, який свідчив про підвищення тону мозкових судин. Порівняно з нормою у них був достовірно збільшений і діастолічний індекс (ДСІ), який свідчить про утруднення венозного відтоку і становив $(65,7 \pm 1,2\%)$, при нормі – $(59,3 \pm 1,5\%, t=3,3; p<0,01)$.

Реографічний індекс (Рі), який характеризує пульсове кровонаповнення в каротидній системі у хворих з СНП знаходився в межах норми, а у вертебрально-базиллярній був дещо знижений, що свідчить про зниження пульсового кровонаповнення у таких хворих. Зазвичай такі хворі скаржилися на тяжкість в області потилиці (41,7%) та запаморочення (31,1%). За даними УЗДГ судин голови та шиї у таких хворих часто виявлялася початкова вертебрально-базиллярна судинна недостатність (ВБСН).

У 25,2% досліджуваних хворих мало місце зниження тону мозкових судин на РЕГ. При цьому спостерігалася зростання крутизни РЕГ-кривої, скорочувалася тривалість її анакротичної фази та загострювалася вершина; зростає дикротичний зубець і зменшувався донизу, ближче до основи РЕГ-кривої.

У 22,8% мав місце нестійкий тонус церебральних судин, що проявлялося появою кількох дикротичних зубців

замість одного та періодична РЕГ-хвиля у вигляді послідовного чергування через неоднакові проміжки часу ділянок РЕГ-кривої різної форми, з переважанням нормального, підвищеного або зниженого тону. У досліджуваних хворих переважали ті чи інші тонічні зміни, але частіше спостерігається нестійкий судинний тонус із схильністю до його підвищення, ніж зниження.

За даними ЕЕГ у таких хворих мали місце явища подраження коркових структур головного мозку, що доцільно враховувати при лікуванні таких хворих.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про доцільність дослідження слуху на тони в розширеному (9-16) кГц діапазоні частот у хворих, які ще не мають скарг на порушення слуху, але їх турбує суб'єктивний вушний шум, нестійкий АТ із схильністю до його як підвищення, так і зниження, а також головні болі, запаморочення, тяжкість в області потилиці, тощо. Це дозволить в більш ранні терміни виявити слухові порушення, своєчасно провести лікувально-профілактичні заходи таким хворим з урахуванням виявлених змін та мати надію на більш ефективний результат у відновленні слухової функції.

Висновки.

1. Проведені дослідження показали, що слід звертати увагу вже на початкову СНП судинного генезу, коли у хворих ще нема скарг на порушення слуху, проте їх тур-

бує вушний суб'єктивний шум, головні болі, запаморочення, тяжкість в області потилиці, тощо. За даними високочастотної аудіометрії у таких хворих спостерігається порушення слуху на тони в розширеному (9-16) кГц діапазоні частот при нормальному їх сприйнятті в конвенціональному (0,125-8) кГц. При цьому лише третина таких хворих (34,5%) висували скарги на порушення слуху, але 62,2% – мали суб'єктивний вушний шум.

2. Вже на початковій стадії розвитку СНП судинного генезу спостерігається взаємозв'язок між даними аудіометрії та реоенцефалографії, які відповідно характеризують стан слухової функції та церебральної гемодинаміки, що доцільно враховувати при діагностиці та проведенню лікувально-профілактичних заходів таким хворим.

Редакційна етика. Дослідження отримало схвалення комітету з етики та інформовану згоду від учасників.

Комітет з питань етики при Державній установі "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка-НАМН України" на засіданні від 04 червня 2015 року (протокол №9/15) розглянула матеріали, подані заявником Шидловським Анатолієм Юрійовичем щодо клінічного дослідження "Клініко-аудіологічна характеристика та лікування хворих з початковою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу з наявністю вушного шуму та без нього"

Конфлікт інтересів. Відсутній.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Ветрилэ С.Т. Краниовертебральная патология / С.Т. Ветрилэ, С. В. Колесов // М.: Медицина, 2007. – 317 с.
2. Золотова Т.В. Обоснование основных лечебно-диагностических алгоритмов при сенсоневральной тугоухости / Т.В. Золотова // Российская оториноларингология. Приложение. – 2007. – С. 631-636.
3. Изотов В.В. Особенности тональной аудиометрии у лиц, подвергающихся воздействию низкочастотных акустических колебаний / В. В. Изотов, А. Б. Селезнев, В. В. Дворянчиков // Рос. оториноларингология. Приложение №4 (41). – 2009. – С. 64-68.
4. Куренков А.В. Ранняя диагностика сенсоневральных нарушений слуха у больных с артериальной гипертензией / А.В. Куренков // Российская оториноларингология. – 2013. – №1. – С. 126-128.
5. Левина Ю.В. Влияние внешних факторов на состояние слуховой функции студентов, живущих в мегаполисе / Ю.В. Левина // Вестник оториноларингологии. – 2013. – №5. – С. 40-43.
6. Тавартикладзе Г.А. Клиническая аудиология / Г.А. Тавартикладзе, Т.Г. Гвелесиани. – М.: Святогор пресс, 2003. – с. 74 с.
7. Храбриков А.Н. Дифференциальная диагностика кохлеарной и ретрокохлеарной форм тугоухости / А.Н. Храбриков // Рос. оториноларингология. Приложение №2. – 2009. – С. 78-80.
8. Храбриков А.Н. Дифференциальная диагностика этиопатогенетических форм сенсоневральной тугоухости / А.Н. Храбриков // Рос. оториноларингология. Приложение №2. – 2010. – С. 91-96.

9. Шидловська Т.А. Медіобіологічні аспекти впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС / Т.А. Шидловська // Чернобыль, 2011. – 215 с.

10. Яворовський О.П. Метод ранньої діагностики порушень слуху, що виникли під впливом виробничого шуму / О. П. Яворовський, Т. В. Шидловська, М. В. Вертеленко // Інформаційний лист МОЗ України. – 2009. – №17. – 4 с.

11. Ходякова Е.В. Характеристика качественных показателей реоэнцефалографии у женщин с идиопатическим нарушением носового дыхания / Е. В. Ходякова, Н. А. Шульга // Рос. оториноларингология. – 2010. – №3 (46). – С. 155-159.

12. Westerlaken Boris O., MD The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial / Boris O. Westerlaken, MD; Emile de Kleine, PhD; Bernard van der Laan, MD, PhD; Frans Albers, MD, PhD // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117, April. – P. 684-690.

13. Parving A. Clinical trial of a low-cost, solar-powered hearing aid / A. Parving, B. Christensen // Acta otolaryngologica. – 2004. – Vol. 124(4). – P. 416-420.

REFERENCES

1. Vetrile S.T. Craniovertebral pathology / S.T. Vetrile, S.V. Kolesov // M.: Medicine, 2007. – 317 p.
2. Zolotova T.V. Substantiation of key diagnostic and treatment algorithms for sensorineural hearing loss / T.V. Zolotova // Russian otorhinolaryngology. Application. – 2007. – S. 631-636.
3. Izotov V. V. Features tone audiometry in individuals exposed to low-frequency acoustic vibrations / V. V. Izotov, A.B. Seleznev, V.V. Dvoryanchikov // Ros. otolaryngology. Appendix №4 (41). – 2009. – P. 64-68.
4. Kurenkov A.V. Early diagnosis of sensorineural hearing impairment in patients with hypertension / A.V. Kurenkov // Russian otorhinolaryngology. – 2013. – №1. – S. 126-128.
5. Levina Y.V. The influence of external factors on the auditory function of students living in the city / Y.V. Levina // Journal of Otolaryngology. – 2013. – №5. – S. 40-43.
6. Tavartkiladze G.A. Clinical audiology / G.A. Tavartkiladze, T.G. Gvellesiiani. – M.: Svjatogor Press, 2003. – P. 74.
7. Hrabrikov A.N. Differential diagnosis of cochlear hearing loss and retrocochlear forms / A.N. Hrabrikov // Ros. otolaryngology. Appendix №2. – 2009. – P. 78-80.
8. Hrabrikov A.N. Differential diagnosis etiopathogenic forms of sensorineural hearing loss / A.N. Hrabrikov // Ros. otolaryngology. Appendix №2. – 2010. – S. 91-96.
9. Shydlovska T.A. Medical and biological aspects of ionizing radiation by the Chernobyl accident / T.A. Shydlovska // Chernobyl, 2011. – 215 p.
10. Yavorovsky A.P. The method of early diagnosis of hearing impairment which arose under the influence of industrial noise / A.P. Yavorovsky, T.V. Shydlovska, M.V. Vertelenko // Newsletter Health of Ukraine. – 2009. – №17. – 4 p.
11. Khudyakov E.V. Characteristics of quality indicators rheoencephalography women with idiopathic violation of nasal breathing / E.V. Hodyakova, N. A. Shulga // Ros. otorhinolaryngology. – 2010. – №3 (46). – S. 155-159.
12. Westerlaken Boris O., MD The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial / Boris O. Westerlaken, MD; Emile de Kleine, PhD; Bernard van der Laan, MD, PhD; Frans Albers, MD, PhD // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117, April. – P. 684-690.
13. Parving A. Clinical trial of a low-cost, solar-powered hearing aid / A. Parving, B. Christensen // Acta otolaryngologica. – 2004. – V. 124(4). – P. 416-420.

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ ПРИ НАЧАЛЬНОЙ
СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ
СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА**

Шидловський А.Ю.

ГУ "Институт отоларингологии
имени проф. А.С.Коломийченко НАМН Украины",
г. Киев, Украина
Національний медичинський університет
имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В работе дана характеристика слуха у 127 больных с начинающейся сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза у которых при нормальном восприятии слуха на тоны в конвенциональном (0,125–8) кГц диапазоне частот имело место нарушение в расширенном (9–16) кГц. Контролем были 20 здоровых нормальнослышающих лица.

Цель работы – исследовать состояние слуховой функции не только в конвенциональном (0,125–8) кГц, но и в расширенном (9–16) кГц диапазонах частот и мозгового кровообращения по данным реоэнцефалографии у больных с начальной сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза, а также у здоровых нормальнослышающих лиц и провести их сравнительный анализ.

Методы исследования: аудиометрия как в конвенциональном (0,125–8) кГц, так и в расширенном (9–16) кГц диапазоне частот; тимпанометрия; реоэнцефалография.

Результаты. Проведенные исследования показали, что следует обращать внимание уже на начальную сенсоневральную тугоухость сосудистого генеза, когда у больных еще нет жалоб на нарушение слуха, однако их беспокоит ушной субъективный шум, головные боли, головокружение, тяжесть в области затылка, и тому подобное. По данным высокочастотной аудиометрии у таких больных наблюдается нарушение слуха на тона в расширенном (9–16) кГц диапазоне частот при нормальном их восприятии в конвенциональному (0,125–8) кГц. При этом только треть таких больных (34,5%) выдвигали жалобы на нарушение слуха, но 62,2% – имели субъективный ушной шум. Уже на начальной стадии развития сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза наблюдается взаимосвязь между данными аудиометрии и реоэнцефалографии, которые в соответствии характеризует состояние слуховой функции и церебральной гемодинамики, целесообразно учитывать при диагностике и проведению лечебно-профилактических мероприятий таким больным.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, ранняя диагностика, церебральная гемодинамика, аудиометрия, реоэнцефалография.

**CEREBRAL HEMODYNAMIC DISTURBANCES
DURING THE INITIAL SENSORINEURAL
HEARING LOSS OF VASCULAR ORIGIN**

A.Yu. Shidlovsky

Institute of Otolaryngology named
Prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In this paper the characteristic of hearing loss in 127 patients with sensorineural hearing loss starting of vascular origin which in the normal perception of hearing to the tones in the conventional (0,125–8) kHz frequency range has been a violation in the extended (9–16) kHz. 20 healthy controls were normal hearing people. **The purpose of the work** is to investigate the state of auditory function not only in the conventional (0,125–8) kHz, but in the extended (9–16) kHz frequency bands and cerebral circulation according rheoencephalography in patients with initial sensorineural hearing loss vascular origin, as well as in healthy normal hearing individuals and carry out comparative analysis.

Methods: in the conventional audiometry (0,125–8) kHz, and Advanced (9–16) kHz frequency range; tympanometry; rheoencephalography.

Results. Studies have shown that it is necessary to pay attention at an early sensorineural hearing loss vascular genesis, when patients are no complaints of hearing loss, but they are concerned about the subjective ear noise, headaches, dizziness, heaviness in the neck, and the like. According to the high-frequency audiometry in these patients have hearing loss on the tone in the expanded (9–16) kHz frequency range when in normal perception in the conventional (0,125–8) kHz. However, only one third of these patients (34.5%) came out with complaints of hearing loss, but 62.2% – had a subjective tinnitus. Already at the initial stage of development of vascular origin sensorineural hearing loss observed relationship between audiometric data and rheoencephalography that according characterizes the state of auditory function and cerebral hemodynamics, it is advisable to consider the diagnosis and the therapeutic and preventive measures such patients.

Key words: sensorineural hearing loss, early diagnosis, cerebral hemodynamics, audiometry, rheoencephalography.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.314-002-056.7-085.849.19

МІСЦЕ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ КАРІЄСУ В ОСІБ ІЗ ГЕНЕТИЧНОЮ ДЕТЕРМІНАЦІЄЮ ДО КАРІОЗНОЇ ХВОРОБИ

Парій А.М., Зелінська НА., Значкова О.А., Антоненко М.Ю.

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

Резюме. Профілактика каріозної хвороби та її ускладнень продовжує посідати провідне місце серед проблем стоматологічного здоров'я населення країн Східної Європи. Дискутабельною є доцільність антисептичної обробки каріозних порожнин залежності від характеру перебігу каріозного процесу, зокрема, у людей з різним ступенем генетичної детермінації до каріозної хвороби.

Проведено дослідження щодо необхідності введення фотодинамічної терапії в схему лікування гострого глибокого та хронічного глибокого карієсу в карієс-детермінованих осіб. Дослідження базується на спостереженні за 162 пацієнтами у віці 18-25 років із карієсом, з високим ступенем генетичної детермінації до каріозної хвороби за A(II), B(III), Rh⁺, розподілених по клінічних групах залежно від перебігу глибокого карієсу та використання для антисептичної обробки фотодинамічної терапії. У якості фотосенсицізатора було використано 0,1% водний розчин толуїдинового синього, який опромінювався низькоенергетичним лазерним випромінюванням стоматологічним діодним лазером Elexion Claros Pico (Німеччина) із довжиною хвилі 635 нм, вихідною потужністю 100 мВ, дозою енергії 1,8 Дж.

Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування довів, що використання фото динамічної терапії сприяє підвищенню ефективності лікування та покращенню прогнозу лікування гострого глибокого карієсу в осіб із його генетичною детермінацією. Водночас не встановлена доцільність включення цього методу в алгоритм лікування глибокого карієсу хронічного перебігу.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсицізатор, гострий глибокий карієс, хронічний глибокий карієс, генетична детермінація до каріозної хвороби

Актуальність поширеності, ефективності профілактики каріозної хвороби та її ускладнень продовжують посідати провідне місце серед проблем стоматологічного здоров'я населення країн Східної Європи, у тому числі, України. За даними ВОЗ, ураженість карієсом зубів населення більшості країн світу коливається в межах від 80% до 98% і прогресує до 100% в країнах із низьким рівнем життя [1]. На первинну профілактику та лікування каріозної хвороби на індивідуальному та комунальному рівнях витрачаються значні матеріальні ресурси систем охорони здоров'я більшості європейських країн. У цьому зв'язку в таких країнах боротьба з каріозною хворобою здійснюється, переважно, шляхом вторинної профілактики. Іншими словами, основна тактика лікарів-стоматологів включає застосування нових інноваційних технологій для препарування каріозних порожнин (Batecave, Slot, лазерний метод, вектор-система і повітряно-абразивна обробка, використання системи ICON, Heal-ozone та ін.) та впровадження в практику пломбувальних матеріалів різних рівнів технологічності [2, 3].

Серед чинників високої поширеності та стійкості до заходів із вторинної профілактики каріозної хвороби мікробна агресія дентальних вогнищ посідає значуще місце. Вона є основним чинником розвитку гіперчутли-

вості у повільного типу до мікробних антигенів, що напевне потенціюють аутоімунний механізм багатьох тяжких як стоматологічних, так і загальносоматичних захворювань, серед яких, насамперед, ревматоїдний артрит (M05.9, МКХ-10), ревматизм (M79.0, МКХ-10), гломерулонефрит, червоний плеский лишай (L43.9, МКХ-10), багатформна ексудативна еритема (K12.0, МКХ-10) тощо [1].

З іншого боку, розробка і впровадження сучасних високотехнологічних пломбувальних матеріалів, що використовуються при лікуванні карієсу, викликають низку дискутабельних і суперечливих питань щодо необхідності й доцільності медикаментозної обробки каріозних порожнин. Ряд дослідників не бачать сенсу в антисептичній обробці каріозних порожнин при глибині ураження в межах емалево-дентинної границі та плащового дентину [5]. Інші ж категорично говорять про облігатність застосування медикаментозної обробки незалежно від глибини каріозної порожнини [6]. Немає однозначної відповіді про доцільність антисептичної обробки в залежності від характеру перебігу каріозного процесу, водночас, не досліджено цей аспект у людей з різним ступенем генетичної детермінації до каріозної хвороби.

Антисептичні речовини, які досі традиційно використовуються для обробки відпрепарованої каріозної по-

рожнини перед пломбуванням, нерідко є небезпечними для пульпи зуба, часто порушують процес полімеризації прокладочних та відновлювальних матеріалів, надають лише бактеріостатичну дію і не створюють стерильності каріозної порожнини, несумісні з лікувальними прокладками [7]. Вагомі протиріччя виникали у разі використання антисептичних речовин в каріозних порожнинах, розташованих в межах навколпульпарного дентину при гострому перебігу патологічного процесу, а також саме в групах осіб, детермінованих до карієсу – А(II), В(III), Rh [5].

Останнім часом з'явилися роботи про доцільність включення фотодинамічної терапії (ФДТ) як нового стратегічного напрямку етапу вторинної профілактики каріозної хвороби. Застосування ФДТ може бути обумовлене не тільки її впливом на переважну більшість патогенних бактерій мікробного пейзажу каріозних порожнин, а й активізацією мікроциркуляції в пульпі в результаті регуляторного впливу на мікросудини лазерним випромінюванням [7].

Суть фотодинамічної реакції полягає в утворенні вільних радикалів або короткоживучих форм синглетного (активного) кисню. Утворення в клітині, в якій присутній фотосенсибілізатор, вільних радикалів і (або) синглетного кисню веде до пошкодження клітини з її подальшою загибеллю. У плані реалізації фотодинамічних реакцій зауважимо, що синглетний кисень і вільні радикали є короткоживучими формами та інактивуються протягом мільйонних часток секунди, розпадаючись на вихідні компоненти і не являють, таким чином, небезпеки для інших клітин [7]. Найважливіша особливість взаємодії біологічних тканин з молекулами фотосенсибілізуючої речовини полягає у виборчому її споживанні тільки “шкідливими” для організму клітинами, що дає можливість зберегти нормально функціонуючі та знищити атипові, які є перешкодою для діяльності всього організму. Тип таких “шкідливих” клітин визначається гіперактивністю їх метаболічної діяльності, що перевищує нормативний рівень клітинного функціонування [6, 7].

У літературі ми не зустріли чіткої, обґрунтованої стратегії застосування ФДТ у разі лікування глибокого карієсу гострого перебігу. Вважаємо, що це вкрай важливе питання, оскільки реактивне запалення в пульпі при глибокому карієсі може бути суттєвим фактором, що визначає подальший результат каріозної хвороби.

У зв'язку з цим метою даного етапу дослідження було обґрунтовано застосування ФДТ при лікуванні глибокого карієсу гострого та хронічного перебігу в осіб із високим ступенем його генетичної детермінованості.

Нами були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити найближчі та віддалені результати застосування ФДТ для антисептичної обробки каріозної порожнини у пацієнтів із глибоким карієсом гострого перебігу, що мають високий ризик детермінованості.

2. Оцінити найближчі й віддалені результати включення ФДТ для антисептичної обробки каріозної порожнини в лікуванні глибокого карієсу хронічного перебігу у пацієнтів, що мають високий ступінь його генетичної детермінованості.

Матеріали та методи. Нами були використані клінічні, рентгенологічні, одонтометричні, імуногенетичні (для

визначення групи системи АВО(Н) Rh) методи, які використовували для відбору пацієнтів до участі в дослідженні та оцінки якості лікування.

Під нашим спостереженням знаходилися 162 пацієнти у віці 18-25 років, які звернулись до Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця з приводу карієсу. До I-ї клінічної групи увійшли 82 (50,62%) пацієнти з діагнозом гострий глибокий карієс (K02.1, МКХ-10), II-у клінічну групу склали 42 (25,93%) пацієнти із хронічним перебігом захворювання. Пацієнтам I та II клінічних груп у якості антисептичної обробки каріозної порожнини використовували ФДТ.

Контролем слугували дві групи пацієнтів, по 20 осіб кожна, з карієсом гострого та хронічного перебігу, де ФДТ не проводили (III та IV групи відповідно).

Для участі у дослідженні були відібрані, за інформованою згодою, пацієнти з каріозними порожнинами в 16, 17, 25, 27, 36, 37, 46 зубах I класу за Блеком та відносилися до групи осіб з високим ступенем генетичної детермінованості (А(II), В(III), Rh). Усі пацієнти мали задовільний гігієнічний стан порожнини рота (ОHI-S<0,5).

Для уніфікації лікування у всіх групах було застосовано ідентичні лікувальні, прокладочні та відновлювальні матеріали. Гострий глибокий карієс лікували в 2 відвідування, хронічний – в одне. У всіх групах застосовували прокладочну техніку.

У якості постійного пломбувального матеріалу використовували наногібридний композитний матеріал світлового затвердіння, лікувальна прокладка була представлена кальційвмісним матеріалом на казеїновій основі, прокладочна техніка включала традиційну ізолюючу прокладку.

У всіх групах було використано традиційний шлях препарування каріозної порожнини, без застосування альтернативних технологій.

У якості фотосенсицізатора при фотодинамічній терапії було застосовано 0,1% водний розчин толуїдинового синього, який вносився у відпрепаровану каріозну порожнину та опромінювався низькоенергетичним лазерним випромінюванням сучасним стоматологічним діодним лазером Elexxion Claros Pico (Німеччина) із довжиною хвилі 635 нм, вихідною потужністю 100мВ, дозою енергії 1,8Дж.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження в I групі (гострий глибокий карієс із застосуванням ФДТ) у 70 пацієнтів (85,4 %) відзначені задовільні результати лікування у найближчі та віддалені терміни (збереження пломби, відсутність ускладнень з боку пульпи, збережена повна функціональна здатність зуба). У той час, як в III групі (контрольна – гострий глибокий карієс, без застосування ФДТ) кількість задовільних результатів була достовірно нижче у віддалені терміни і становила 70,0%. Негативний результат лікування проявився випадінням пломби (20,0%) та розвитком хронічного фіброзного пульпіту (10,0%).

Нами встановлено, що у II групі (хронічний глибокий карієс з включенням ФДТ) і IV групі (хронічний глибокий карієс без включення ФДТ) найближчі та віддалені результати лікування були задовільними у досить великій

кількості пацієнтів – 85,7% та 85,4% відповідно та не залежали від включення ФДТ в схему лікування. Отже, застосування ФДТ не змінювало кількість позитивних результатів. Зауважимо, що у 1 пацієнта II-ї групи виникло ускладнення у вигляді розвитку вторинного карієсу, у 2-х відзначено розвиток хронічного фіброзного пульпіту. У IV групі у 3-х пацієнтів спостерігалось випадіння пломби з подальшим розвитком хронічного фіброзного пульпіту. Припускаємо, що виникнення невеликого числа випадків із несприятливим результатом могло бути обумовлено, з одного боку, карієс-детермінованістю, з іншого – можливою зміною загального стану здоров'я, і, як наслідок, негативного результату лікування.

Таким чином, нами встановлено, що включення ФДТ або відмова від нього в алгоритмі лікування хронічного глибокого карієсу не впливало на найближчі або віддалені результати лікування.

Висновки.

Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування каріозної хвороби в осіб із її генетичною детермінацією за А(II), В(III), Rh засвідчив необхідність та доцільність введення ФДТ в схему лікування патологічного процесу за умов гострого перебігу. Ефективність комбінованої терапії з ФДТ підтверджена у 85,4% випадків, що дає підстави для ствердження про можливість прогнозу лікування.

Доведено, що у хворих із хронічним перебігом карієсу з ураженням навколпульпарного дентину немає доцільності використовувати ФДТ з метою антисептичної обробки каріозної порожнини.

Вважаємо, що доза лазерного випромінювання в 1,8 Дж, що обґрунтована даними попередніх дослідників [7], дає можливість отримати задовільні результати та прогнозувати віддалений результат каріозної хвороби, є адекватним стратегічним і тактичним підходом у осіб, що відносяться до карієс-детермінованих груп (А(II), В(III), Rh).

Отримані дані дозволяють визначити роль і місце ФДТ в якості антисептичної обробки твердих тканин зуба в процесі оперативного-відновного лікування карієсу та сприятимуть підвищенню ефективності вторинної профілактики каріозної хвороби.

Перспективи дослідження полягають у розробці диференційованого підходу до вибору оптимальних параметрів ФДТ в лікуванні та профілактиці карієсу, зокрема, в осіб з його генетичною детермінацією.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Грузева Т.С. Громадське здоров'я та урбанізація / Т.С. Грузева // *Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О.Богомольця*. – 2010. – № 1. – С. 13–23.
2. World Health Organization. *Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases*. Geneva: WHO Technical Report Series, – 2010.-No.621.
3. Antonenko M.Yu. *The dental enamel as an object for realizing the effects a genetics program on carious diseases* / M.Yu. Antonenko, N.A. Zelinska, T.A. Melnichuk // *International Scientific-Practical Congress of pedagogues, physiologists and medics [Text]: materials of proceedings of the International Scientific and Practical Congress "Drivento Discover!", the 5th of June, 2015, Geneva, Switzerland, P.264-271.*
4. Hamblin M.R. *Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infection diseases ?* / M.R. Hamblin T. Hasan // *Photochem. Photobiol. Sei.* – 2004. – Vol. 3. – P. 436-450.
5. Konopka K. *Photodynamic therapy in dentistry* / K. Konopka, T. Goslinski // *J Dent Res.* 2007 Nov; 86 (11):1126.
6. Williams J. A. *Effect of the radiation power of modern light sources on the bactericidal properties of toluidine blue O photosensitizer against Streptococcus mutans* / J.A. Williams, G.J. Pearson, M.J. Colles, M.Wilson // *Caries Res* 2003; 37: 190-193.

REFERENCES

1. Gruzeva T.S. *Gromads'ke zdorov'ya v umovah urbanizacii [Public health in conditions of urbanization]* Naukovyi. visnik Natsionalnogo meditsynogo universitetu im. O.O. Bogomol'cya [Science Bulletin of Bogomolets National Medical University]. 2010, № 1, pp. 13 -23 [in Ukrainian].
2. World Health Organization. *Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases*. Geneva: WHO Technical Report Series. 2010. No.621.
3. Antonenko M.Yu. *The dental enamel as an object for realizing the effects a genetics program on carious diseases*. International Scientific-Practical Congress of pedagogues, physiologists and medics [Text]: materials of proceedings of the International Scientific and Practical Congress "Drivento Discover!", the 5th of June, 2015, Geneva, Switzerland, pp. 264-271.
4. Hamblin M.R., Hasan T. *Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infection diseases?* *Photochem. Photobiol. Sei.* 2004, vol. 3, pp. 436-450.
5. Konopka K., Goslinski T. *Photodynamic therapy in dentistry* *J. Dent Res.* 2007, No. 86 (11):1126.
6. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. *Effect of the radiation power of modern light sources on the bactericidal properties of toluidine blue O photosensitizer against Streptococcus mutans*. *Caries Res.* 2003; 37: 190-193.

**МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ КАРИЕСА У ЛИЦ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДЕТЕРМИНАЦИЕЙ К КАРИОЗНОЙ БОЛЕЗНИ**

Парий А.М., Зелинская Н.А.,
Значкова Е.А., Антоненко М.Ю.

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

Резюме. Профилактика кариозной болезни и ее осложнений продолжает занимать ведущее место среди проблем стоматологического здоровья населения стран Восточной Европы. Вызывает дискуссии целесообразность антисептической обработки кариозных полостей в зависимости от характера течения кариозного процесса, в частности, у людей с разной степенью их генетической детерминации к кариозной болезни.

Проведено исследование о необходимости введения фотодинамической терапии в схему лечения острого глубокого и хронического глубокого кариеса у пациентов с иммуногенетической детерминацией к кариозной болезни. Исследование базируется на наблюдении за 162 пациентами в возрасте 18-25 лет с кариесом, с высокой степенью генетической детерминированности к кариозной болезни с А (II), В (III), Rh⁺, распределенных по клиническим группам в зависимости от течения глубокого кариеса и использования для антисептической обработки фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизатора был использован 0,1% водный раствор толуидинового синего, который облучался низкоэнергетическим лазерным излучением стоматологического диодного лазера Elexxion Claros Pico (Германия) с длиной волны 635 нм, выходной мощностью 100 мВ, дозой энергии 1,8 Дж.

Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения показал, что использование фотодинамической терапии способствует повышению эффективности лечения и улучшению прогноза исхода острого глубокого кариеса у лиц с его генетической детерминацией. В то же время не установлена целесообразность включения этого метода в алгоритм лечения глубокого кариеса при хроническом течении процесса.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, острый глубокий кариес, хронический глубокий кариес, генетическая детерминация к кариозной болезни.

**PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY
IN THE TREATMENT OF CARIES IN INDIVIDUALS
WITH GENETIC DETERMINATION
TO CARIOUS DISEASE**

A.M. Pariy, N.A. Zelinskaya,
O.A. Znachkova, M.Yu. Antonenko

Department of Dentistry
Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. Prevention of carious disease and its complications continue to take a leading position among dental health problems in Eastern Europe. The feasibility of antiseptic treatment of carious cavities is controversial depending on the nature of the caries process flow, in people with different levels of genetic determination to carious disease in particular.

Research was done on the necessity of the introduction of photodynamic therapy in the treatment regimen of acute and chronic deep caries in caries-determined people. The research is based on the observation of 162 patients aged 18-25 years with caries, with a high level of genetic determinism to carious disease at A (II) B (III) Rh⁺, divided in to clinical groups depending on the course of deep caries and the use of photodynamic therapy for antiseptic treatment. 0.1% aqueous solution of toluidine blue was used as a photo sensitizer which was irradiated low-energy laser radiation of dental diode laser Elexxion Claros Pico (Germany) with a wavelength of 635 nm, power output of 100 mV, and 1.8 J of energy dose.

The analysis of the immediate and long-term results of treatment proved that the use of photodynamic therapy facilitates the effectiveness of treatment and improves the treatment prognosis of acute deep caries in people with their genetic determination. However, the feasibility of including this method in the treatment algorithm for chronic deep caries course wasn't proven.

Key words: photodynamic therapy, photo sensitizer, acute deep caries, chronic deep caries, genetic determination to carious disease.

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.314.13-053.2

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЇ ПОВЕРХНЕВОГО ШАРУ ЕМАЛІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ

Сороченко Г.В.

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

За допомогою скануючої електронної мікроскопії вивчені *in vitro* зміни морфологічної структури поверхневого шару 30 зразків емалі постійних зубів (премоляри 11-18-річних дітей). На поверхні емалі відразу після прорізування чітко простежуються численні тріщини розміром більше 100 мкм, перікімати, на межі яких відзначається вихід емалевих призм аркадоподібної форми. Поверхня тьмяна, шорстка за рахунок значної кількості кратерів виходу емалевих призм малу глибину діаметром 2-5 мкм. В період інтенсивної вторинної мінералізації, перікімати згладжуються, ступінь матовості і шорсткості візуально зменшується, чітко спостерігаються тріщини розміром більше 100 мкм, значна кількість подряпин і кратерів емалевих призм. Після закінчення вторинної мінералізації поверхню емалі виглядає найбільш однорідною, рівномірно блискучою, спостерігаються поодинокі тріщини розміром менше 100 мкм. Контури перікіматов чітко візуалізуються лише при збільшенні в 1000 разів. Спостерігаються поодинокі кратери з ознаками часткового або повного згладжування з рівнем поверхні. Встановлено, що рівень мінералізації поверхні емалі постійних зубів поступово зростає після прорізування. Емаль зубів, які щойно прорізулися, і в період інтенсивної вторинної мінералізації, за візуальними ознаками є недостатньо мінералізованою і, відповідно, має недостатній рівень карієсрезистентності.

Ключові слова. Емаль, постійні зуби, мінералізація, карієсрезистентність.

Вступ. Емаль зубів людини є унікальною високомінералізованою біологічною тканиною, яка не здатна до відновлення. Однак в ній постійно відбуваються процеси обміну речовин (переважно іонів). Ця тканина виконує ряд функцій, основною серед яких є захист підлеглих тканин – дентину та пульпи – від пошкоджуючих зовнішніх факторів [1-6].

Захворювання твердих тканин зуба різного генезу, зокрема карієс, на сьогодні вважається проблемою не лише медичною, але й соціальною через високі розповсюдженість та інтенсивність цього захворювання вже в дитячому віці [1,3,7,8].

Високий ризик ураження карієсом твердих тканин зубів у дітей одразу після прорізування зумовлено рядом особливостей будови та хімічного складу емалі (низький ступінь мінералізації, збільшений вміст води та органічної складової, висока проникність, виражений мікрорельєф поверхні тощо) та впливом ряду зовнішніх та внутрішніх карієсогенних факторів [1-3,9]. Тому стан поверхневого шару емалі постійних зубів є однією з провідних ознак структурно-функціональної карієсрезистентності [2-4,6,8].

Вивчення основних властивостей поверхневого шару інтактної емалі постійних зубів (морфології, хімічного складу, міцності тощо) в різні періоди мінералізації за допомогою сучасних методів дослідження (вторинна іонна маспектрометрія, растрова електронна мікроскопія,

Оже-спектроскопія, наноіндентування та ін.) дозволить вдосконалити існуючі схеми первинної профілактики карієсу [10,11].

Мета дослідження - вивчення *in vitro* особливостей морфологічної структури поверхневого шару інтактної емалі постійних зубів на різних етапах вторинної мінералізації.

Матеріали і методи дослідження.

Для проведення дослідження було використано 30 зразків інтактної емалі постійних зубів: 10 зразків (група 1, емаль після прорізування) було отримано з постійними зубів, які були видалені за ортодонтичними показаннями (премоляри 11-13-річних дітей, не пізніше 6 місяців після прорізування); 10 зразків (група 2, емаль в період інтенсивної мінералізації) було отримано з постійних зубів, які були видалені за ортодонтичними показаннями (премоляри 13-14-річних дітей, але не раніше 12 місяців після прорізування); 10 зразків (група 3, емаль після закінчення етапу вторинної мінералізації) було отримано з постійних зубів, які були видалені за ортодонтичними показаннями (премоляри 15-18-річних дітей). Одразу після видалення корені зубів відрізали на рівні емалево-цементного з'єднання та видаляли залишки м'яких тканин. Коронарні сегменти очищували за допомогою ультразвуку та полірувальної пасти і щітки.

Кожна група з 10 зразків була розміщена в окремому герметичному боксі, які були заповнені "штучною сли-

ною” (Т. Fusayama, 1975). Усі зразки під час дослідження не оброблялися ніякими лікувально-профілактичними засобами.

Зразки емалі для досліджень зрізали з вестибулярної та оральної поверхонь коронкової частини зубів за допомогою алмазного диску товщиною 0,2 мм під струменем води, очищували за допомогою ультразвуку, знежирювали та вакуумували. Поверхні зразків не напилювали для максимальної достовірності результату.

Структуру поверхні зразків вивчали на рівні екватора в скануючому електронному мікроскопі (SEM, INCA PENTA FET43, Oxford Instruments, Co., UK) із збільшенням від 200 до 5000. При проведенні дослідження поверхні зразків не напилювали для максимальної достовірності результату.

Дослідження виконані у відділі фізико-хімічних досліджень матеріалів (завідувач відділу – академік НАН України Г. М. Григоренко) Інституту електрозварювання імені Є. О. Пагона НАН України. Особлива подяка висловлюється відповідальному науковому співробітнику відділу Л. М. Капітанчуку.

Результати дослідження та їх обговорення.

Впродовж дослідження за даними скануючої електронної мікроскопії було встановлено зміни, які відбуваються на поверхні інтактної незрілої емалі постійних зубів в період вторинної мінералізації. (рис. 1-3)

На поверхні емалі зразків одразу після прорізування (група 1) чітко простежуються чисельні тріщини розміром більше 100 мкм, перикимати (лінії Ретціуса), на кордоні яких відмічається вихід емалевих призм аркадоподібної форми, поверхня емалі тьмяна, шерехата. (рис. 1а, 2а) Це може свідчити про низький рівень мінералізації поверхневого шару емалі, відсутність захисного шару на поверхні, високу проникність незрілої емалі, наявність умов для додаткової ретенції мікроорганізмів. Наведені фактори зумовлюють низьку карієсрезистентність незрілої емалі та високий ризик вразливості емалі одразу після прорізування.

В період інтенсивної вторинної мінералізації (група 2) перикимати згладжуються, ступінь матовості та шерехатості візуально зменшується, чітко спостерігаються тріщини розміром більше 100 мкм та значна кількість заглибин, які вказують на місце виходу емалевих призм. (рис. 1в, 2в) При збільшенні в 1000 разів (рис. 2в) візуалізуються чисельні подряпини. Зазначені зміни можуть вказувати на те, що на поверхні незрілої емалі відбувається відкладення шару мінеральних речовин, однак він тонкий та слабкомінералізований.

Поверхня емалі постійних зубів після закінчення етапу вторинної мінералізації (група 3) виглядає найбільш однорідною, рівномірно блискучою, спостерігаються поодинокі тріщини, розміри яких менше 100 мкм, та значна кількість кратерів. (рис. 1с) Контури перикиматів чітко візуалізуються лише при збільшенні в 1000 разів. (рис. 2с) Такі зміни поверхні емалі можуть бути зумовлені поступовим відкладанням на поверхні емалі захисного шару мінеральних речовин, що свідчить про зростання ступеня мінералізації, та веде до зменшення кількості ретенційних пунктів і зниження проникності емалі.

При збільшенні у 5000 разів встановлено більш детальну різницю в місці виходу на поверхню емалевих призм. (рис. 3) На поверхні незрілої емалі одразу після прорізування (група 1) відмічається значна кількість кратерів малої глибини діаметром 2-5 мкм. Дно кратерів шерехате. (рис. 3а)

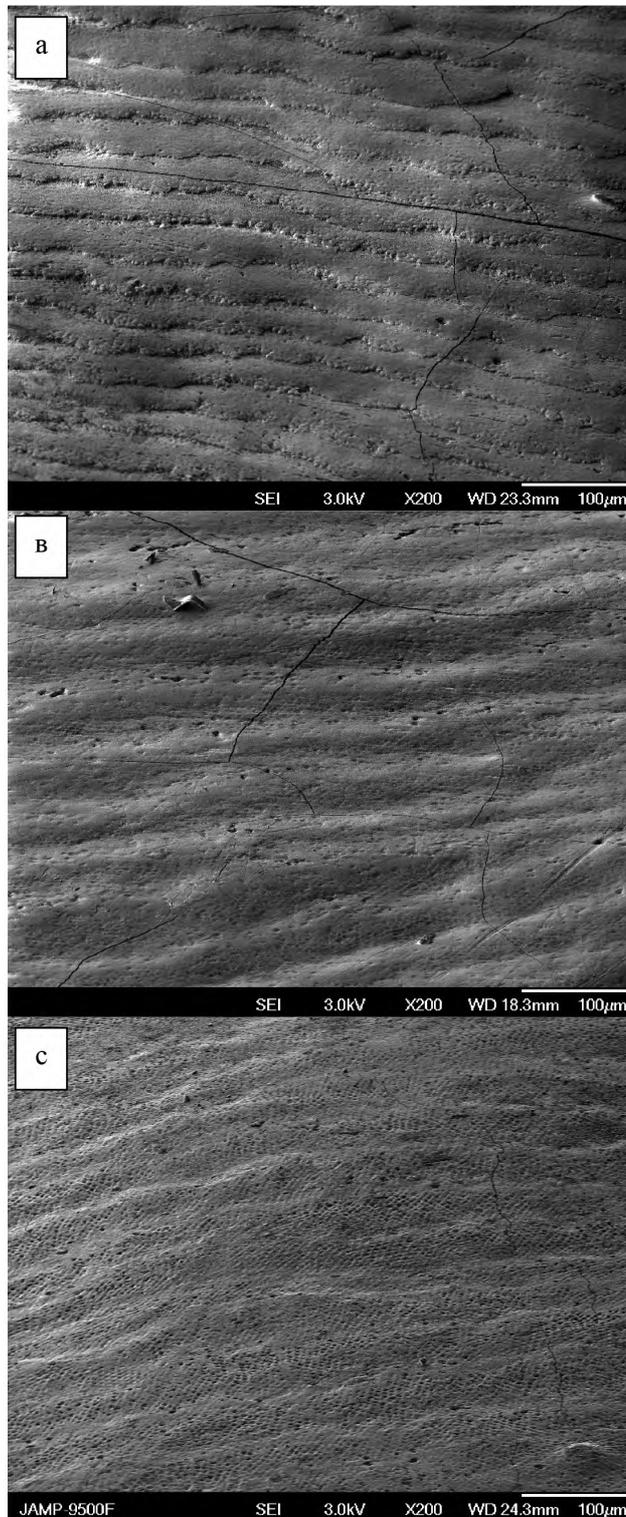


Рис. 1. Поверхня емалі постійних зубів: а – після прорізування (група 1), б – в період мінералізації (група 2), с – після закінчення етапу вторинної мінералізації (група 3) (SEM, $\times 200$).

В період інтенсивної вторинної мінералізації (група 2) кількість незакритих кратерів значно зменшується, кратери стають візуально глибшими, однак їх дно залишається шерехатим. (рис. 3в)

В період після закінчення етапу мінералізації (група 3) поверхня емалі виглядає більш однорідною. Спостеріга-

ються подиникі ознаки кратерів з ознаками часткового чи повного згладжування із рівнем поверхні. (рис. 3с) Це ймовірно свідчить про найвищий серед досліджуваних груп зразків рівень мінералізації поверхні емалі постійних зубів, що може бути зумовлено тривалим відкладанням та збереженням на поверхні емалі шару мінеральних спо-

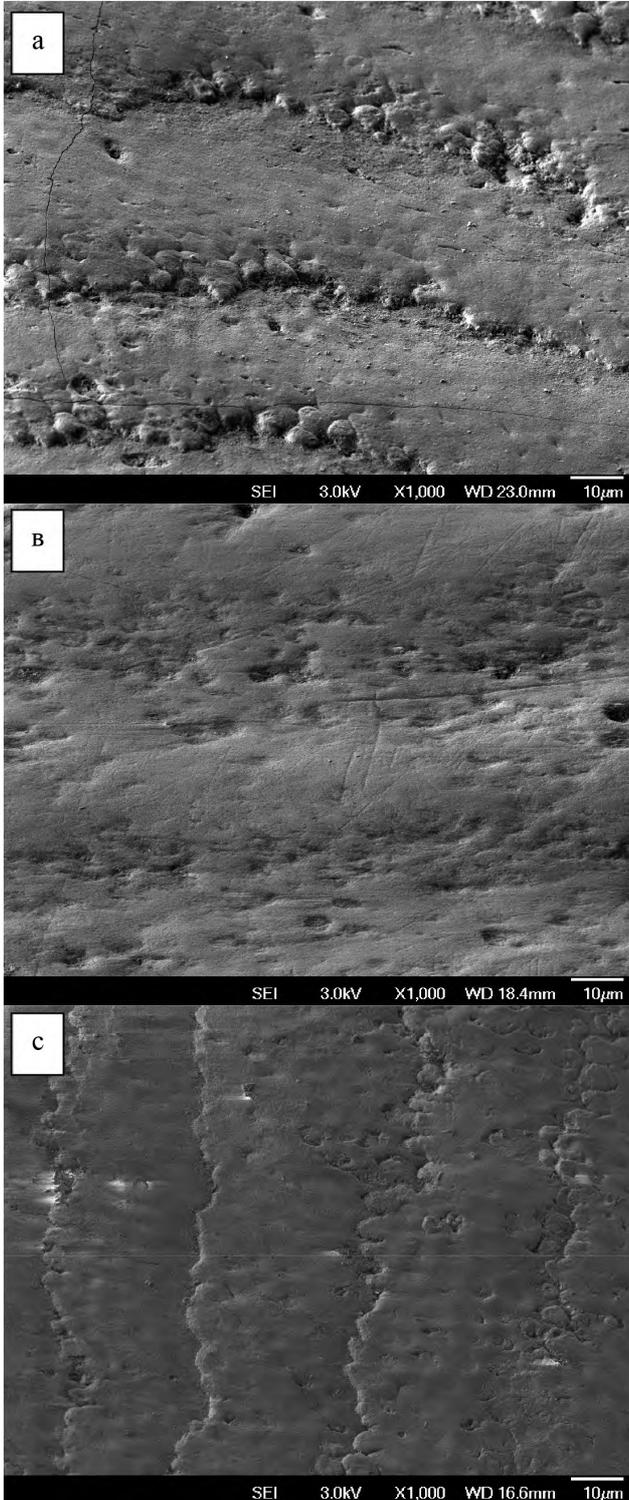


Рис. 2. Поверхня емалі постійних зубів: а – після прорізування (група 1), б – в період мінералізації (група 2), с – після закінчення етапу вторинної мінералізації (група 3) (SEM, $\times 1000$).

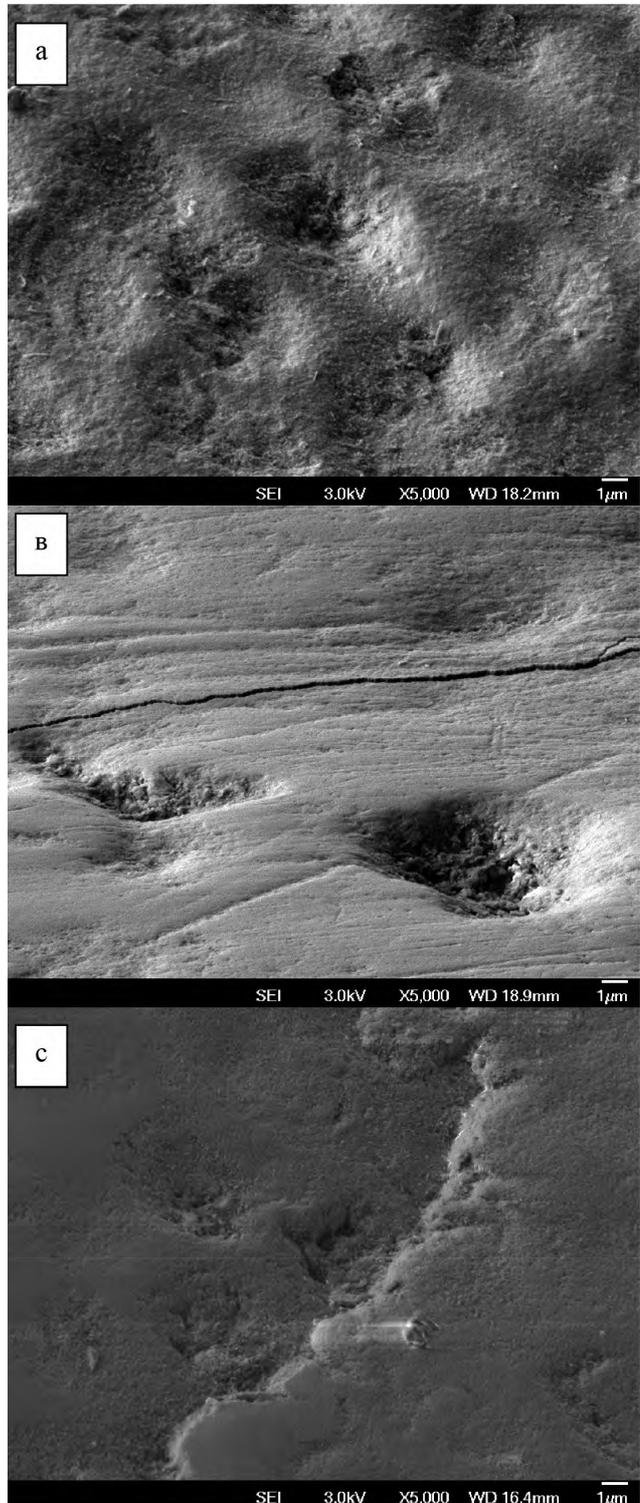


Рис. 3. Поверхня емалі постійних зубів: а – після прорізування (група 1), б – в період мінералізації (група 2), с – після закінчення етапу вторинної мінералізації (група 3) (SEM, $\times 5000$).

лук, стійкого до дії механічних чинників при підготовці зразків.

ВИСНОВКИ. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що рівень мінералізації поверхні емалі постійних зубів поступово зростає після прорізування. Емаль зубів, які щойно прорізувалися та в період інтенсивної вторинної мінералізації, за візуальними ознаками є недостатньо мінералізованою та, відповідно, має недостатній рівень карієсрезистентності. В цей період емаль постійних зубів особливо вразлива до дії карієсогенних чинників порожнини рота. Тому, з метою запобігання ураження твердих тканин зуба, після прорізування постійних зубів та в період інтенсивної вторинної мінералізації доцільним є призначення мінералізуючих засобів, які підвищуватимуть карієсрезистентність емалі зуба.

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. *Терапевтична стоматологія дитячого віку.* Т.І. Карієс зубів та його ускладнення. Л.О. Хоменко, Ю.Б. Чайковський, Н.І. Смоляр [та ін.]; за ред. Л.О. Хоменко – Книга-плюс, 2014. – 432с.
2. Боровський Е.В. *Биология полости рта* / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицина, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
3. Леонтьев В. К. *Профилактика стоматологических заболеваний* / В.К.Леонтьев, Г.Н.Пахомов - М., 2007. – 430 с.
4. Булкина Н.В. *Ультрамикроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов* / Н.В. Булкина, Е.А.Пудовкина, А.М.Захоревич, [и др.] // *Стоматология.* - №3. - 2012. – С. 11 – 14.
5. Костиленко Ю.П. *Структура эмали и её конфигурационные отношения с дентином жевательных зубов человека* / Ю.П. Костиленко, Е.Г.Саркисян, Д.С.Аветиков, [и др.] // *Вісник проблем біології та медицини.* – Вип.2., Том 1(107). - 2014. – С. 193 – 197.
6. Ипполитов Ю.А. *Функциональная морфология эмали человеческого зуба* / Ю.А.Ипполитов // *Вестник новых медицинских технологий.* - №2. – Т. XVII. - 2010. – С. 56 – 58.
7. Хоменко Л. О. *Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива* / Л.О.Хоменко // *Науковий вісник Національного медичного Університету імені О.О.Богомольця.* – 2007. - №4. – С. 11–14.
8. Павлова Т.В. *Сравнительная оценка минерального состава и ультрамикроструктуры тканей зуба в норме и при*

кариесе / Павлова Т.В., Бавыкина Т.Ю. // *Современные наукоёмкие технологии.* – 2009. - №12. – С. 15–18.

9. Хоменко Л. О. *Контроль над кариесом зуба: эволюция концепций* / Л.О.Хоменко, Н.В.Біденко, О.І. Остапко, [та ін.] // *Стоматология: от науки к практике.* – 2013. - №1. - С. 53-65.

10. И.Н. Антонова. *Опыт исследования твердых тканей зуба с помощью атомно-силовой микроскопии* / Антонова И.Н., Гончаров В.Д., Купчук А.В., [и др.] // *Стоматология.* - №4. - 2014. – С. 11 – 14.

11. Якубова И.И. *Рентгеноспектральный анализ в изучении структуры эмали на этапах ее формирования и вторичной минерализации* / Якубова И.И., Острианко В.И., Тиньков В.А. // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* – 2015. - Том.5, № 11. – С.1404 – 1407.

REFERENCES

1. Khomenko, L., Chaikovskiy, Yu., Smoliar, N. (2014). *Terapevtychna stomatolohiia dytiachoho viku.* Kryha-plius, 432. [in Ukrainian].
2. Borovskiy, E., Leontev, V. (2001). *Byolohiya polosty rta.* M.: Medytsyna, N. Novhorod: Yzd-vo NHMA, 304. [in Russian].
3. Leontev, V., Pakhomov, H. (2007). *Profylaktyka stomatolohycheskykh zabolovaniy.* M., 430. [in Russian].
4. Bulkina, N., Pudovkina, E., Zakhorevych, A. (2012). *Ultramykroskopycheskoye yssledovanye protsessov demyneralizatsyy y remyneralizatsyy emaly zubov.* Stomatolohiya. №3. 11 – 14. [in Russian].
5. Kostylenko, Yu., Sarkysian, E., Avetykov, D. (2014) *Struktura emaly y eё konfyhuratsonnyye otnosheniya s dentyom zhevatelnykh zubov cheloveka.* Visnyk problem biolohii ta medytsyny. Vyp.2., Tom 1(107). 193 – 197. [in Russian].
6. Yppolytov, Yu. (2010). *Funktsyonalnaia morfolohiya emaly chelovecheskoho zuba* / Yu.A.Yppolytov // *Vesnyk novykh medytsynskyykh tekhnolohiy.* - №2. – Т. XVII. - 2010. – S. 56 – 58. [in Russian].
7. Khomenko, L. (2007). *Stomatolohichne zdorovgia ditei Ukrainy, realnist, perspektyva/ Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho Universytetu imeni O.O.Bohomoltsia.* №4.11–14. [in Ukrainian].
8. Pavlova, T., Bavukyna, T. (2009). *Sravnitelnaia otsenka myneralnoho sostava y ultramykrostruktury tkanei zuba v norme y pry karyese.* Sovremennye naukoemkye tekhnolohyy. №12. 15–18. [in Russian].
9. Khomenko, L., Bidenko, N., Ostapko, O. (2013). *Kontrol nad kariiesom zuba: evoliutsiia kontseptsii/ Stomatolohiya: ot nauky k praktyke.* №1. 53-65. [in Russian].
10. Antonova, Y., Honcharov, V., Kypchuk, A. (2014) *Opyt yssledovaniya tverdyykh tkanei zuba s pomoshchiu atomno-sylovyi mykroskopyy.* Stomatolohiya. №4. 11 – 14. [in Russian].
11. Yakubova, Y., Ostrianko, V., Tynkov, V. (2015) *Renthenospektralniy analiz v yzuchenyy strukturu emaly na etapakh formyrovaniya y vtorychnoi myneralizatsyy.* Biulleten medytsynskyykh Ynternet-konferentsiy. Tom.5, № 11. 1404 – 1407. [in Russian].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТНОГО СЛОЯ ЭМАЛИ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ МИНЕРАЛИЗАЦИИ

Сороченко Г.В.

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

Резюме.

Цель – изучение *in vitro* особенностей морфологической структуры поверхностного слоя интактной эмали постоянных зубов на разных этапах вторичной минерализации.

Материалы и методы. С помощью сканирующей электронной микроскопии изучены *in vitro* изменения морфологической структуры поверхностного слоя 30 образцов эмали постоянных зубов (премоляры 11-18-летних детей).

Результаты. На поверхности эмали сразу после прорезывания четко прослеживаются многочисленные трещины размером больше 100 мкм, перикиматы, на границе которых отмечается выход эмалевых призм аркадоподобной формы. Поверхность тусклая, шершавая за счет значительного количества кратеров выхода эмалевых призм малой глубины диаметром 2-5 мкм. В период интенсивной вторичной минерализации перикиматы сглаживаются, степень матовости и шероховатости визуально уменьшается, четко наблюдаются трещины размером больше 100 мкм, значительное количество царапин и кратеров эмалевых призм. После окончания вторичной минерализации поверхность эмали выглядит наиболее однородной, равномерно блестящей, наблюдаются одиночные трещины размером менее 100 мкм. Контуры перикиматов четко визуализируются лишь при увеличении в 1000 раз. Наблюдаются одиночные кратеры с признаками частичного или полного сглаживания с уровнем поверхности.

Выводы. Установлено, что уровень минерализации поверхности эмали постоянных зубов постепенно возрастает после прорезывания. Эмаль зубов, которые только что прорезались, и в период интенсивной вторичной минерализации, по визуальным признакам является недостаточно минерализованной и, соответственно, имеет недостаточный уровень кариесрезистентности. В этот период эмаль постоянных зубов особенно уязвима к действию кариесогенных факторов полости рта. По-этому, с целью предотвращения поражения твердых тканей зуба, после прорезывания постоянных зубов и в период интенсивной вторичной минерализации целесообразно назначать минерализующие средства, которые будут повышать кариесрезистентность эмали.

Ключевые слова. Эмаль, постоянные зубы, минерализация, кариесрезистентность.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SUPERFICIAL LAYER MORPHOLOGY OF PERMANENT TEETH ENAMEL AT DIFFERENT STAGES OF MINERALIZATION

G. Sorochenko

Bogomolets national medical university, Kyiv, Ukraine

Summary.

Aim – to study *in vitro* characteristics of morphological structure of the superficial layer of permanent teeth intact enamel at various stages of secondary mineralization.

Materials and methods. Using scanning electron microscopy *in vitro* changes in the morphological structure of the superficial layer of 30 samples of permanent teeth enamel (premolars in 11-18 years old children) were studied.

Results. On the surface of enamel immediately after the eruption numerous cracks larger than 100 microns, perikymata, which mark the border of arcade-like enamel prisms outlet can be seen. Surface is matte, rough due to a large number of shallow craters of enamel prisms outlets 2-5 mm in diameter. During intensive secondary mineralization perikymata become smoothed, the degree of haze and visual roughness decreases, cracks larger than 100 microns, a significant number of craters and scratches of enamel prisms are clearly observed. After finishing of secondary mineralization the enamel surface is the most homogeneous, uniformly shining, there are isolated cracks smaller than 100 microns. Paths of perikymata are clearly seen only an magnification in 1000 times. There are single craters with signs of partial or complete smoothing of surface.

Conclusions. It was established that the level of mineralization of enamel surface of permanent teeth gradually increases after the eruption. Enamel of teeth that had just erupted and during intensive secondary mineralization according visually is not mineralized and therefore has insufficient caries-resistance. During this period the enamel of permanent teeth is particularly vulnerable to the action of cariogenic factors of mouth. Therefore, to prevent the destruction of dental hard tissues after the eruption of permanent teeth and during intensive secondary mineralization it is appropriate to use mineralizing medications that would increase caries-resistance of tooth enamel.

Keywords. Enamel, permanent teeth, mineralization, resistance to caries.

UDC 616.311.2

DESCRIPTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR NF- κ B1 AS PREDICTORS OF GENERALISED PERIODONTITIS DEVELOPMENT

N. V. Gasyuk

"Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine

Summary. In the article results of molecular genetic studies of pathogenetic mechanisms of inflammatory diseases periodontal tissues through polymorphism nuclear transcription factor NF- κ B1, which controls the expression of immune response genes, apoptosis and cell cycle. The data make it possible to state that certain polymorphic variants of the gene NF- κ B1 enable the formation of groups at risk of morbidity of generalized parodontitis.

The contingent of people with genotype (Del/Del) to recommend under medical observation. Persons with polymorphic variant of NF- κ B1 (Del/Ins) constitute risk in the event of bad habits and concomitant somatic pathology that are predictors for the development of general parodontitis induced vascular disorders against the background of lamina propria gums. Persons with polymorphic variant of NF- κ B1 (Ins/Ins), constitute a risk group in case of adverse impact of local factors and existing teeth-jaw abnormalities and deformities.

Adjusted distribution of polymorphic variants enables timely prediction and prevention of generalized periodontitis

Key words: genotype, periodontitis, polymorphism, nuclear faktor transcription.

Introduction. The problem of prognostic criteria emergence and early diagnosis of inflammatory diseases of periodontal tissues is extremely important, as determined by the clinical course of pathological process, data of laboratory diagnostics, accompanied by severe and destructive changes in periodontal tissues and early tooth loss [2].

The etiology of various forms of generalized periodontitis is associated with aggressive gram-negative and anaerobic microorganisms on the background of lowering defense of organism, including the leading role played by the functional status of neutrophils and nonspecific protection factors [6, 8, 9].

For today it is established that the destruction of the periodontal tissues in the course of generalized periodontitis occur as the result of destruction of tissue elements by proteases, free radicals and by inhibiting reparative processes by cytokines that produce polymorphonuclear leukocytes due to violation of their functional activity caused by either genetic or acquired secondary factors [1, 3].

Tactics of complex early diagnosis of generalized periodontitis is questionable issue among experts and have a number of features in the selection of diagnostic measures.

In recent time, in the literature data an attention is focused on necessity of development of a special set of diagnostic and treatment periodontal interventions [2, 6], which includes professional oral hygiene with grinding and polishing of necks and roots of teeth, surgical interventions in periodontal tissues using tissue-compatible osteoplastic

preparations for restoration of the structure of alveolar bone, orthodontic and orthopedic treatment following certain indications [5, 7].

However, traditional methods of diagnosis and prognosis of various forms of generalized periodontitis is not always effective and timely, don't allow to solve the problem by clinicians due to cyclical and unpredictable pathological process, highly progressed periodontal destruction, toxic and allergic reactions.

The aim of this study was to determine predictors of development of generalized periodontitis based on the present characteristics of polymorphic variants of nuclear transcription factor NF- κ B1.

Objects and methods. Dental examination of 45 people with intact periodontium was conducted in accordance with the standards of diagnosis and treatment of dental patients (MOH Ukraine "On approving of the protocols of medical care in specialties "orthopedic dentistry", "therapeutic dentistry", "surgical dentistry", "orthodontics", "pediatric dentistry", "pediatric surgical dentistry" from 28.12.2002 №507 and MOH Ukraine "On approval of standards of medical care and quality of medical care" from 28.12.2002 №507).

Determination of polymorphic gene section NF- κ B1 was performed from cells of buccal epithelium of examined people by means of polymerase chain reaction. Collection of material was performed with sterile disposable dental brush, followed by the introduction of a reagent in ependorph with reagent "DNA Express" (NPF "LyTeh", Russia). Genome deoxyribonucleic acid was isolated by a set of "DNA Express" ("LyTeh", Moscow).

Polymorphic gene area NF- κ B1 (rs28362491) was amplified by polymerase chain reaction. The final volume of the reaction mixture was 25 μ l and contained:

- specific oligonucleotide primers – by 66 ng each, direct – 5'-TGGGCACAAGTCGTTTATGA-3'; reverse – 5'-CTCGAGCCGGTAGGGAAG-3';
- 2,5 μ l 10 times buffer for amplification;
- 2 mM magnesium chloride;
- 0,2 mM deoxy nucleotide triphosphate (dNTP);
- 2,5 units. Taq DNA polymerase;
- 20-50 ng of genomic DNA.

In the tube from above was placed 25 mg mineral oil.

Amplification was performed on thermocyclers "Tertsyk" (OOO "DNA Technology", Russia).

To identify alleles was performed restriction analysis of amplicons using restriction enzyme PflMI ("SybEnzym", Russia) at 37 °C.

Products cleavage of polymorphic gene section NF- κ B1 was detected by horizontal electrophoresis in 2% agarose gel in single TBE (50 mM Tris-H₃BO₃ and 2 mM EDTA, pH 8,0), for 2 hours at a voltage of 2 V per 1 cm gel. As a molecular weight marker of DNA was used pBR322/Alu I. Gels were stained by ethidium bromide, followed by visualization of the results in the UV light.

The results of clinical and complex morphological studies were analyzed using a number of methods of biostatistics. Statistical research was performed at the Department of Statistical Research of SHEI "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University". Processing data was carried out using the license program "Statistica" of "StatSoft".

In the statistical processing of results, molecular genetic studies, in accordance with certain genotype (Del/Del), (Del/Ins), (Ins/Ins), as a basis for understanding of the genetic structure of the population took the law of genetic equilibrium by Hardy-Weinberg. On the basis of this law, according to data on the frequency of recessive phenotype in a population that have homozygous genotype was calculated prevalence of polymorphic variants of NF- κ B1 in the surveyed groups. Statistical justification of probability differences distribution of genotypes was performed using χ^2 test adjusted for continuity by Yates [4].

Results and its discussion. In the examined group that is consisted of patients with intact periodontium genotype (Del/Del) – homozygotes had 5 people (11%), which allows the formation of risk group for morbidity of generalised periodontitis, and recommend to take the present contingent of individuals under medical supervision.

Since the most pronounced clinical manifestations of inflammatory and degenerative changes in periodontal

tissues, the characteristics of which corresponds to the clinical picture of rapidly progressive periodontitis was observed in patients with this genotype.

The results of correlation analysis, definition of Spearman correlation coefficient ($p < 0,05$), the data about the lack of correlation between certain parameters in patients with polymorphic variant (Del/Del). The lack of correlation in this case shows that no matter how changing parameters (PMA, present or absent concomitant somatic pathology, etc.), relatively major, in this case genotype (Del / Del) is unchanged and the determining factor that causes the development of generalized periodontitis, clinical picture of which corresponds to quickly progressing.

In people with genotype (Del/Ins) was identified the presence of a direct correlation of Spearman ($p < 0,05$) between the immunohistochemical profile of individual and present concomitant somatic pathology of the correlation coefficient ($r = +0,60$), between harmful habit (smoking) and PMA index ($r = +0,17$), which indicates a direct role of these parameters in the emergence and development of generalized periodontitis. 23 (51%) individuals in the control group of polymorphic variant NF- κ B1 (Del/Ins) form risk group in the case of bad habits of concomitant somatic pathology, that in the future cause development of induced generalized periodontitis on the background of vascular disorders of the lamina propria of gums (Table 1).

There is no reliable as direct or reverse correlation by Spearman ($p < 0,05$) in genotype between the parameters (Ins/Ins), which also allows the assumption that the pathogenic mechanisms of generalized periodontitis in patients with this variant have a polymorphic genetic component, but the features of clinical manifestations are more benign and are characterized by chronic long course compared to the polymorphic variant (Del/Del).

17 people (33%) of control group with polymorphic variant of NF- κ B1 (Ins/Ins), constitute a risk group in the case of influence both local adverse factors and local teeth-jaw abnormalities and deformities

Conclusion. Thus, defined polymorphic variants of genes NF- κ B1 enable the formation of risk groups in the incidence of generalized periodontitis. The contingent of people with genotype (Del/Del) is recommended to take under medical supervision. Persons with polymorphic variant NF- κ B1 (Del/Ins) constitute a risk group in case of bad habits and concomitant somatic diseases, which are predictors for the development of induced generalized periodontitis on the background of vascular disorders of the lamina propria of gums. Persons with polymorphic variant of NF- κ B1 (Ins/Ins), constitute a risk group in the case of

Table 1.

Distribution of polymorphic variants of genes and- κ B1y patients with intact periodontium

Characteristics of examined person	Homozygotes (D/D)	Heterozygotes (D/I)	Homozygotes (I/I)
Patients with intact periodontium (45 people)	5 (11%)	23 (51%)	17 (38%)
Probability of development of generalized periodontitis	High	Moderate	Low

Note: – the distribution of genotypes polymorphisms (Ins/Ins, Ins/Del, Del/Del) determined in accordance with the law of genetic equilibrium Hardy-Weinberg;

– The likelihood of differences defined by criterion χ^2 adjusted for continuity Yates.

impact of unfavorable local factors and presence of tooth-jaw abnormalities and deformities.

Declaration of interest. The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of this article.

Funding. This article did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Айала Ф. Современная генетика / Ф. Айала, Дж. Кайгер. – М.: Книга по требованию, 2012. – 294 с.
2. Григорян А. С. Болезни пародонта / Григорян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А. – М.: “Медицинское информационное агентство”. – 2004. – 320 с.
3. Григорян А. С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования / А. С. Григорян, А. И. Грудянов // *Стоматология*. – 2001. – № 1. – С. 5–8.

4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / Реброва О. Ю. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

5. Kinane D. F. Periodontal manifestations of systemic disease / D.F. Kinane, G. J. Marshall // *Aust. Dent. J.* – 2001. – № 46 (1). – P. 2–12.

6. The interleukin-1 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis / S. Reichert, H. K. Machulla, J. Klapproth, U. Zimmermann // *J. Periodontol Res.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 40–47.

7. Schulz S. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-1 gene cluster and subgingival colonization with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with aggressive periodontitis // S. Schulz, J.M. Stein, U. Zimmermann // *Hum. Immunol.* – 2011. – № 72 (10). – P. 940–946.

8. The del/del genotype of the nuclear factor-kappaB -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis / S. Schulz, L. Hierse, W. Altermann [et al.] // *J. Periodontol Res.* – 2010. – № 45 (3). – P. 396–403.

9. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics // J. Talbert, J. Elter, H.L. Jared [et al.] // *J. Dent. Hyg. Spring.* – 2006. – P. 802 – 807.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦІЇ NF-κB1 ЯК ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Гасюк Н.В.

Державний вищий навчальний заклад
“Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України”, м. Тернопіль, Україна

Резюме. В статті приведені результати молекулярно-генетичного дослідження патогенетичних механізмів виникнення запальних захворювань тканин пародонта через поліморфізм ядерного фактора транскрипції NF-κB, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу і клітинного циклу. Отримані дані дають можливість стверджувати, що визначені поліморфні варіанти гену NF-κB1 дають можливість формування груп ризику на захворюваність генералізованим пародонтитом. Контингент осіб з генотипом (Del/Del) рекомендуємо взяти під диспансерний нагляд. Особи з поліморфним варіантом NF-κB1 (Del/Ins) складають групу ризику у випадку наявності шкідливих звичок та супутньої соматичної патології, що є предикторами для розвитку індукованого генералізованого пародонтиту на тлі судинних розладів власної пластинки ясен. Особи із поліморфним варіантом NF-κB1 (Ins/Ins), складають групу ризику у випадку впливу місцевих несприятливих факторів та наявних зубо-щелепних аномалій і деформацій. Приведений розподіл поліморфних варіантів дає можливість прогнозування та своєчасного попередження виникнення генералізованого пародонтиту

Ключові слова: генотип, пародонтит, поліморфізм, ядерний фактор транскрипції.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB1 КАК ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТА

Гасюк Н.В.

Государственное высшее учебное заведение
“Тернопольский государственный медицинский
университет имени И.Я. Горбачевского МЗ
Украины”, г. Тернополь, Украина

Резюме. В статье приведены результаты молекулярно-генетического исследования патогенетических механизмов возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта через полиморфизм ядерного фактора транскрипции NF-κB1, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Полученные данные дают возможность утверждать, что определенные полиморфные варианты гена NF-κB1 дают возможность формирования групп риска на заболеваемость генерализованным пародонтитом.

Контингент лиц с генотипом (Del/Del) рекомендуем взять под диспансерное наблюдение. Лица с полиморфным вариантом NF-κB1 (Del/Ins) составляют группу риска в случае наличия вредных привычек и сопутствующей соматической патологии, являются предикторами для развития индуцированного пародонтита на фоне сосудистых расстройств собственной пластинки десен. Лица с полиморфным вариантом NF-κB1 (Ins/Ins), составляют группу риска в случае влияния местных неблагоприятных факторов и имеющихся зубо-челюстных аномалий и деформаций. Приведенное распределение полиморфных вариантов дает возможность прогнозирования и своевременного предупреждения возникновения генерализованного пародонтита

Ключевые слова: генотип, пародонтит, полиморфизм, ядерный фактор транскрипции.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.032.38.065

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ОКСАЗОЛВМІСНОГО ПЕПТИДОМІМЕТИКА ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ

Седько К.В.¹, Ніженковська І.В.¹, Броварець В.С.², Головченко О.В.²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ, Україна

Резюме. Пошук нових ефективних та малотоксичних фармакологічно активних речовин, здатних проявляти вазотропну дію, залишається актуальним науковим напрямком. Однією з таких сполук, що, за результатами попередніх досліджень, проявляє судинорозширюючу дію, є новосинтезований ОВП-1 (оксазолемісний пептидоміметик), проте даних щодо його токсичності немає.

Мета роботи – визначення гострої токсичності ОВП-1.

Експеримент проводили із використанням експрес-методу “limit test”. Для визначення гострої токсичності взято 11 самок та 11 самців білих нелінійних мишей. Оксазолемісний пептидоміметик вводили в дозі 5000 мг/кг внутрішньошлунково. Зважаючи на те, що досліджувана фізіологічно активна сполука була нерозчинною у рекомендованих розчинниках, був використаний альтернативний органічний розчинник – диметилсульфоксид.

За результатами проведених досліджень LD₅₀ ОВП-1 для самців та самок становить понад 5000 мг/кг за внутрішньошлункового введення, що дозволяє віднести дану сполуку до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки”.

Ключові слова: оксазолемісний пептидоміметик, гостра токсичність, внутрішньошлункове введення, миші, limit test.

Вступ. Поширеність патологій серцево-судинної системи, серед яких істотну частку складає артеріальна гіпертензія, визначає наявність проблеми фармакологічної корекції хронічно підвищеного артеріального тиску, що є одним з найважливіших питань сучасної медицини [6]. Незважаючи на існування значної кількості лікарських засобів, дія яких спрямована на усунення дисфункцій судинної стінки, пошук нових ефективних та малотоксичних фармакологічно активних речовин, здатних проявляти вазотропну дію, залишається актуальним науковим напрямком [4, 8].

За даними попередніх досліджень в експериментах на ізольованих сегментах низхідної частини грудної аорти шурів була встановлена судинорозширююча активність нової оригінальної сполуки ОВП-1 – оксазолемісного пептидоміметика (діетилового естеру 5-алкіламіно-2{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти), що вказує на перспективність означеної речовини для подальшого доклінічного дослідження [3]. Тому враховуючи вищенаведене, логічним продовженням було подальше вивчення гострої токсичності даної фізіологічно активної сполуки.

Мета роботи – визначення гострої токсичності оксазолемісного пептидоміметика.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був ОВП-1, синтезований в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України [5]. Експеримент проводили із вико-

ристанням експрес-методу “limit test”, що дозволяє швидко оцінити клас токсичності нової сполуки, для якої передбачають низьку токсичність без залучення значного числа тварин [9].

Для дослідження було обрано внутрішньошлунковий шлях введення, як той, що забезпечує системний вплив, і є ймовірним для клінічного використання [1]. Для визначення гострої токсичності взято 11 самок та 11 самців білих нелінійних мишей вагою 20±2 г. Згідно із протоколом дослідження за методом “limit test”, субстанцію ОВП-1 вводили у дозі 5000 мг/кг внутрішньошлунково спочатку одній особині за допомогою зонду (шприц 1 мл, градуйований із ціною поділки 10 мкл, виробник Vogmark, Польща). Якщо перша особина виживала, субстанцію дозою 5000 мг/кг додатково вводили ще двом особинам. У разі загибелі однієї із цих двох особин, в експеримент додатково вводили ще дві особини. Таким чином, загальна кількість тварин у дослідній групі становила 5. За смертністю тварин робили висновок щодо того, чи перевищує LD₅₀ 5000 мг/кг. За подібною схемою контрольній групі вводився розчинник – диметилсульфоксид (виробник “Arterium/Галичфарм”) в об'ємі, еквівалентному до того, який використали для тварин дослідної групи. Група інтактних тварин складалася з 3 особин кожної статі.

Обґрунтування вибору розчинника. Зважаючи на те, що досліджувана фізіологічно активна сполука була не-

розчинною у рекомендованих розчинниках [1], був використаний альтернативний органічний розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), що характеризується низькою токсичністю та використовується у якості розчинника в біомедичних дослідженнях [7, 10]. У попередніх дослідженнях встановлено, що оксазолвісний пептидоміметик є доброзрозчинним у ДМСО [3, 5]. Для токсикологічних досліджень сполуку розчинили в ДМСО у співвідношенні 1:2.

Догляд за тваринами та їх евтаназію здійснювали відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, і Закону України №3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварин утримували на звичайному збалансованому харчовому раціоні і вільному доступі до води [2] в умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. За 3 години до початку експерименту миші були позбавлені корму. Під час голодування вода забезпечувалась *ad libitum*. Протягом перших 48 годин після введення досліджуваної сполуки спостерігали за смертністю, поведінкою мишей. Тварин досліджували протягом наступних 14 днів після введення. Особини, що вижили, були виведені з експерименту шляхом декапітації із застосуванням інгаляційного наркозу (хлороформного) [1, 2]. Всі тварини підлягали розтину, у них були вилучені внутрішні органи для подальших досліджень (печінка, нирки, селезінка, серце, легені, головний мозок).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми Biostat 2009 v 5.8.4. (виробник – AnalystSoft).

Залежно від нормальності розподілу порівнюваних рядів дослідні групи порівнювалися з контрольною або із використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок і з вихідним значенням за допомогою парного критерію Стьюдента, або за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для груп із малою вибіркою. Рівень значущості для всіх критеріїв становив 0,05.

Результати та їх обговорення. *Клінічні спостереження.* В перші хвилини після введення субстанції ОВП-1 відмічали такі ознаки інтоксикації, як значне пригнічення рухової активності (самці №1, №2; самки №1, №2), часте дихання (самець №2, самка №2). Одна із досліджуваних тварин (самка №1) зайняла вертикальне положення в

клітці, опираючись на її стінку, що може бути проявом подразнення кишкового.

Через 3,5 год у однієї особини (самець №2) спостерігали періодичний тремор, пілоерекцію. При спробі пересуватися тварина втрачала рівновагу, завалюючись на бік. Загибель цієї особини відбулася через 5 год після введення досліджуваної субстанції.

Через 24 год більшість досліджуваних тварин відновили нормальні функції (апетит, активність) та в цілому не відрізнялись від інтактних за поведінкою та станом покривів. Однак, в групі самок у миші № 1 відмічали підвищену збудливість у відповідь на дотик. Загибель особини №2 з групи самок, яким вводили ОВП-1, відбулася через 28 год після введення сполуки.

Таким чином, у групах самців та самок загинуло по одній особині із трьох, внаслідок чого субстанцію ввели двом додатковим мишам (№4 та №5). В перші години після введення ці особини виявляли подібні симптоми інтоксикації, однак відновлювали нормальну життєдіяльність вже протягом 24 годин.

Паралельно провели введення ДМСО у групі контролю розчинника. Зважаючи на те, що смертності в цій групі не спостерігали, загальна кількість тварин становила три. Загалом особливих клінічних ознак у тварин з цієї групи не спостерігали, поведінка та покриви тварин не відрізнялись від таких у інтактних тварин.

Маса тіла тварин. Дані щодо динаміки маси тіла тварин впродовж експерименту підсумовані у табл. 1.

Загалом спостерігали позитивну динаміку набору маси у всіх групах експериментальних тварин. В групі ОВП-1 – самці статистично значущий приріст маси становив 13,44% на 14-й день відповідно. В групі ОВП-1 – самки статистично значуще збільшення маси тіла, яке становило 9,69%, відмітили тільки на 14-у добу.

В контрольних групах тварин (інтакт і контроль розчинника) статистично значуще збільшення маси тіла фіксували, починаючи із 7-го дня експерименту.

Дані щодо масових коефіцієнтів внутрішніх органів наведені у табл. 2. Виявили наступне: масовий коефіцієнт печінки в групі ДМСО-самки був статистично значущо меншим на 21,93% в порівнянні з інтактними тваринами, а в групі ОВП-1 – самці масовий коефіцієнт серця був на 15,49% меншим в порівнянні з інтактними тваринами.

Таблиця 1.

Динаміка маси тіла експериментальних тварин при дослідженні гострої токсичності ОВП-1

Групи тварин	Маса тварин, г			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
самці				
Інтактні	19,57±0,67	20,60±1,31	22,80±1,23*	25,97±1,53*
Контроль розчинника (ДМСО)	21,17±1,04	22,75±0,98	24,40±1,15*	26,83±1,26*
ОВП-1 (5000 мг/кг)	19,68±0,46	19,90±1,04	20,70±0,43*	22,33±1,26*
самки				
Інтактні	19,57±0,78	20,60±0,82	22,80±1,11*	25,97±1,07*
Контроль розчинника (ДМСО)	21,17±0,17	22,75±0,21*	24,40±0,95*	26,83±2,03*
ОВП-1 (5000 мг/кг)	21,06±0,78	21,75±0,82	22,33±1,1	23,10±1,07*

Примітка: * – значення статистично значущо відрізняється від вихідного ($p < 0,05$)

Розтин тварин. При розтині мишей, які загинули протягом перших 24 год після введення оксазолмісного пептидоміметика (самець №2 та самка №2) відмічали наступні особливості: ознаки подразнення кишківника (виражена гіперемія судин), зміна кольору печінки, виражене збільшення жовчного міхура, зменшення розмірів селезінки, здуття шлунку, наповненого сумішшю субстанції з великою кількістю шлункового соку, виражена гіперемія судин головного мозку. Результати щодо розтину тварин наведені табл. 3.

Смертність тварин та висновок щодо LD₅₀ субстанції. Зіставивши отримані дані із послідовностями смертності мишей, які графічно підсумовані у табл. 4, ми дійшли до висновку, що ОВП-1 має LD₅₀ вищу за 5000 мг/кг та може бути віднесений до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки” [1]. У групах із введенням розчинника ДМСО не зафіксовано смертей тварин, що є додатковим свідченням його низької токсичності при виборі як розчинника для досліджуваної субстанції.

Таблиця 2.

Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей за внутрішньошлункового введення ОВП-1

Групи тварин	Масовий коефіцієнт (M±m)						
	печінка	права нирка	ліва нирка	селезінка	серце	легені	головний мозок
самці							
Інтактні	7,21± 0,84	0,90± 0,12	0,85± 0,14	1,08± 0,06	0,82± 0,05	1,21± 0,09	2,19± 0,11
Контроль розчинника (ДМСО)	6,60± 0,52	1,08± 0,05	1,02± 0,03	1,12± 0,35	0,82± 0,10	1,17± 0,11	2,21± 0,06
ОВП-1 (5000 мг/кг)	6,99± 0,56	1,01± 0,07	0,84± 0,03	0,90± 0,28	0,70*± 0,04	1,24± 0,19	2,30± 0,09
самки							
Інтактні	7,93± 0,43	0,84± 0,10	0,81± 0,08	0,86± 0,11	0,87± 0,04	1,28± 0,12	2,48± 0,36
Контроль розчинника (ДМСО)	6,19± 0,57*	0,93± 0,07	0,88± 0,08	0,80± 0,19	0,80± 0,04	1,06± 0,07	2,34± 0,09
ОВП-1 (5000 мг/кг)	6,85± 1,06	0,88± 0,12	0,85± 0,16	0,79± 0,09	0,81± 0,15	1,51± 0,46	2,56± 0,09

Примітка: * – значення статистично значущо відрізняється від вихідного (p<0,05).

Таблиця 3.

Результати розтину тварин в експерименті із внутрішньошлунковим введенням ОВП-1

Групи тварин	Виявлені макроскопічні особливості при розтині	
	самці	
Інтактні	№1–3 – без особливостей.	
Контроль розчинника (ДМСО)	№1–3 – без особливостей.	
ОВП-1 (5000 мг/кг)	№2 – шлунок заповнений субстанцією та шлунковим соком. Гіперемія судин головного мозку. №3 – ознаки закрепи (накопичення калових мас) в товстому кишечнику.	
самки		
Інтактні	№1–3 – без особливостей.	
Контроль розчинника (ДМСО)	№1–2 – без особливостей. №3 – гіперемія судин кишківника.	
ОВП-1 (5000 мг/кг)	№1 – здуття кишківника, гіперемія судин арахноїдальної оболонки головного мозку. №2 – ознаки подразнення кишківника (виражена гіперемія судин). Зміна кольору печінки. Виражене збільшення жовчного міхура. Зменшення розмірів селезінки, здуття шлунку, наповненого сумішшю субстанції з великою кількістю шлункового соку. Виражена гіперемія судин головного мозку. №4 – гіперемія судин очеревини та кишківника. Зміна кольору нирок, розширення коронарних артерій серця. Візуальне збільшення надпирників. №3, №5 – без особливостей.	

Таблиця 4.

Графічне відображення смертності тварин у експерименті із внутрішньошлункового введення ОВП-1 за методом “limit test”

Група	Послідовність	Вижило тварин/всього тварин
ОВП-1-самці	○x○○*	4/5
ОВП-1-самки	○x○○○	4/5
ДМСО-самки	○○○	3/3
ДМСО-самці	○○○	3/3

Примітка: * – графічне зображення послідовності тварин, яким вводили субстанцію, “%” - тварина вижила, “x” - тварина загинула.

Отже, проведеними дослідженнями встановлені певні особливості токсичної дії оксазолмісного пептидоміметика на організм експериментальних тварин. Грунтуючись на даних клінічних спостережень (пригнічення рухової активності, тремор, втрата рівноваги при пересуванні), а також на результатах розтину окремих особин (гіперемія судин головного мозку), можна зробити припущення, що субстанція має центральний ефект. Ознаки гіперемії судин тонкої та товстої кишок і очеревини, наявність великої кількості шлункового соку в особин, що гинули в перші 24 год після введення свідчать про можливу подразнюючу дію досліджуваної сполуки на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. Отримані дані із зниження масових коефіцієнтів окремих внутрішніх органів тварин потребують подальшого більш ґрунтовного вивчення.

Варто також відмітити хорошу переносимість експериментальними тваринами речовини-розчинника – диметилсульфоксиду, який не є стандартним розчинником для досліджень з гострої токсичності. Оскільки у тварин, яким вводили ДМСО, не спостерігали вищезгаданих клінічних ознак та не відмічали макроскопічних особливостей при розтині, їх поява у дослідних групах пов'язана саме із введенням ОВП-1.

Висновки.

1. LD₅₀ досліджуваного ОВП-1 (оксазолмісного пептидоміметика) для самців та самок становить понад 5000 мг/кг за внутрішньошлункового введення, що дозволяє віднести дану субстанцію до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки”.

2. Введення диметилсульфоксиду контрольній групі мишей не призвело до їх смертності, а також появи симптомів, що спостерігались при введенні ОВП-1. Це свідчить про низьку токсичність обраного розчинника.

Конфлікт інтересів: дане дослідження конфлікту інтересів немає.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / гол.ред. Стефанов О. В. – К.: Авіценна, 2001. – С. 59–90.
2. Кожемякін, Ю.М. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
3. Ніженковська, І.В. Вивчення вазоактивних властивостей діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-[N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил]-1,3-оксазол-4-іл фосфонові кислоти на ізольованій аорті щурів / І.В. Ніженковська, О.В. Романенко, К.В. Седько, М.М. Груша, В.С. Броварець, О.В. Головченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6 (46). – С. 76-83.
4. Стрільць, О.П. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигіпертензивних лікарських препаратів / О.П. Стрільць, Ю.Л. Стрельникова, Л.С. Стрельников // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Том 13, №4. – С. 54-55.

5. Яковенко, І.Н. Синтез і дослідження вазоактивних властивостей нових фосфорильованих пептидоміметиків / І.Н. Яковенко, О.І. Лукашук, К.М. Кондратюк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Том 11, №3. – С. 44 – 50.

6. Domenighetti, G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial hypertension / G. Domenighetti // Swiss Med Wkly. – 2007. – №137. – P. 331-336.

7. Material Safety Data Sheet Dimethylsulfoxide [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.sciencelab.com/>.

8. Nizhenkovska, I.V. The influence of a new uracil derivative Carbicyl on myocardium bioenergetics processes / I.V. Nizhenkovska // American Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 162-166.

9. OECD Test Guideline 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure [Adopted 2008-10-03] [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oced/ocedtg425.pdf>.

10. Rosen, H. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in acute toxicity determinations / H. Rosen, A. Blumenthal, R. Panasevich, J. McCallum // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1965. – Vol. 120, №2. – P. 511 – 514.

REFERENCES

1. Stefanov, O. V. ed. (2001). Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv, Ukraine: Avitsenna, P. 59–90.

2. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., Sajfetdinova, H.A. (2002). Naukovo-metodychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nimi [Scientific guidelines for keeping laboratory animals and work with them]. Kyiv, Ukraine: Avitsena, 156.

3. Nizhenkovska, I.V., Romanenko, O.V., Sed'ko, K.V., Grusha, M.M., Brovarets', V.S., Golovchenko, O.V. (2015). Vyvchennia vazoaktyvnykh vlastyvostry dietilovoho efiru 5-alkilamino-2-[N-[N-benzoyl-(4-methylbenzyliden) glycidyl] aminomethyl]-1,3-oxazol-4-yl fosfonovoi kysloty na izol'ovaniy aorty schuriv [Study of vasoactive properties of diethyl ester 5-alkylamino-2-[N-[N-benzoyl-(4-methylbenzyliden) glycidyl] aminomethyl]-1,3-oxazole-4-yl phosphonic acid on isolated rat aorta]. Pharmacology and medical toxicology, 6 (46), 76-83.

4. Strilets', O.P., Strel'nykova, Yu.L., Strel'nykov, L.S. (2011). Analiz vitchyznianoho farmatsevtichnogo rynku antyhipertenzyvykh likars'kykh preparativ [Analysis of the domestic pharmaceutical market of antihypertensive drugs]. Zaporozhye Medical Journal, 13, (4), 54-55.

5. Yakovenko, I.N., Lukashuk, O.I., Kondratiuk, K.M. (2013). Syntez i doslidzhennia vazoaktyvnykh vlastyvostry novykh fosforyl'ovanykh peptydomimetyktiv [Synthesis and research of vasoactive properties of new phosphorylated peptidomimetics]. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 11 (3), 44 – 50.

6. Domenighetti, G. (2007). Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial hypertension. Swiss Med Wkly, 137, 331-336.

7. Material Safety Data Sheet Dimethylsulfoxide. Available at : <http://www.sciencelab.com/>.

8. Nizhenkovska, I.V. (2015). The influence of a new uracil derivative Carbicyl on myocardium bioenergetics processes. American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 3 (4), P. 162-166.

9. OECD Test Guideline 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure [Adopted 2008-10-03]. Available at : <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oced/ocedtg425.pdf>.

10. Rosen, H., Blumenthal, A., Panasevich, R., McCallum, J. (1965). Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in acute toxicity determinations. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120 (2), 511 – 514.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОКСАЗОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПЕПТИДОМИМЕТИКА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

Седько Е.В.¹, Ниженковская И.В.¹,
Броварец В.С.², Головченко А.В.²

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

²Институт биоорганической химии
и нефтохимии НАН Украины, г. Киев, Украина

Резюме. Поиск новых эффективных и малотоксичных фармакологически активных веществ, имеющих вазотропное действие, остается актуальным научным направлением. Одним из таких соединений, которое, согласно результатам предыдущих исследований, проявляет сосудорасширяющее действие, является ново-синтезированный ОСП-1 (оксазолсодержащий пептидомиметик), при этом данных, касающихся его токсичности, нет.

Цель работы – определение острой токсичности ОСП-1.

Эксперимент проводили с использованием экспресс-метода "limit test". Для определения острой токсичности взяли 11 самок и 11 самцов белых нелинейных мышей. Оксазолсодержащий пептидомиметик вводили в дозе 5000 мг/кг внутривентриально. Ввиду того, что исследуемое физиологически активное соединение было нерастворимым в рекомендуемых растворителях, был использован альтернативный органический растворитель – диметилсульфоксид.

Согласно результатам проведенных исследований LD₅₀ ОСП-1 для самцов и самок составляет более 5000 мг/кг при внутривентриальном введении, что позволяет отнести данное соединение к V классу токсичности "практически нетоксичные соединения".

Ключевые слова: оксазолсодержащий пептидомиметик, острая токсичность, внутривентриальное введение, мыши, limit test.

STUDIES OF ACUTE TOXICITY OF OXAZOLE CONTAINING PEPTIDOMIMETICS AT INTRAGASTRIC ADMINISTRATION

K.V. Sedko¹, I.V. Nizhenkovska¹,
V.S. Brovarets², A.V. Golovchenko²

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

²Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine

Summary. The search for new effective and low-toxic pharmacologically active substances which develop the vasotropic action, is an actual scientific direction. One of these compounds, which has the vasodilator effect by the results of previous studies, is a new synthesized OCP-1 (oxazole containing peptidomimetics), but data regarding its toxicity none.

Purpose – to determine the acute toxicity of OCP-1.

The experiment was performed using an express method "limit test". To determine the acute toxicity it was taken 11 females and 11 males nonlinear white mice. Oxazole containing peptidomimetics administered at a dose of 5000 mg/kg intragastric. Given the fact that studied physiologically active compound is insoluble in the recommended solvents it was used alternative organic solvent – dimethyl sulfoxide.

By the results of research LD₅₀ of OCP-1 for males and females is more than 5000 mg/kg by intragastric administration, this compound can be attributed to the V class of toxicity "practically non-toxic compounds."

Key words: oxazole containing peptidomimetics, acute toxicity, intragastric administration, mice, limit test.