

№1 (109) 2019

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X
Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ**

Видається за наукової підтримки Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України
Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory
Видання індексується в CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X
Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University

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

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 №5 від 28.03.2019р.)

Усі права стосовно опублікованих статей залишено за редакцією. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а 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.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця 2019
www.nmuofficial.com

Видавець

ТОВ «Август Трейд»
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007р.

Підписано до друку 14.09.2018р.

Формат 60*84/8
Друк офсетний
Папір офсетний
Тираж 60, Зам. № Ж-2019/04.01.

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 № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council of the Bogomolets National Medical University, Kyiv (protocol № 5 of 28.03.2019)

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.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net
© Bogomolets National Medical University, 2019
www.nmuofficial.com

Publisher

“LLC” August Trade”
Certificate ДК № 2888 from 03.07.2007
Signed in print on 14.09.2018
Format 60*84/8
Offset print.
Offset paper.
Circulation: 60 Order № J-2019/04.01.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії – професор Кучин Ю.Л.

Члени редакційної колегії: Гичка С.Г., Гололобова К.О., Гринзовський А.М., Гур'янов В.Г., Деева Ю.В., Захараш Ю.М., Кобиляк Н.М., Логвиненко І.П., Мельник В.С., Омельчук С.Т., Понятовський В.А., Сидорчук О.І., Сокурєнко Л.М., Хайтович М.В., Чернишов П.В., Яременко О.Б., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Головний редактор: професор Земсков С.В.

Заступники головного редактора: к.мед.н. Наумова Л.О., Ніколаєнко С.І.

Відповідальний секретар: Гринзовська А.А.

EDITORIAL BOARD

Chairman Of The Editorial Board: Professor Iurii Kuchyn, MD, DSc

Members of the Editorial Board: Gichka S.G., Hololobova K.O., Hrynzovskyi A.M., Gurianov V.G., Deyeva J.V., Zakharash Y.M., Kobyliak N.M., Logvynenko I.P., Melnyk V.S., Omelchuk S.T., Poniatowski V.A., Sidorchuk O.I., Sokurenko L.M., Khaitovych M.V., Chernyshov P.V., Yaremenko O.B., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Editor in Chief: Sergey Zemskov

Deputy Editor-in-Chief: Lyudmila Naumova, Sofiia Nikolaenko

Executive Secretary: Anastasiia Hrynzovska



Дорогі автори та читачі!

Радо вітаю вас на сторінках Українського науково-медичного молодіжного журналу! Цей випуск зібрав відмінний доробок досліджень із клінічної та фундаментальної медицини, котрий є результатом кропіткої роботи молодих вчених, аспірантів та студентів.

Наука є тим фактором, що єднає довкола різних актуальних проблем сучасності дослідників зі всього світу. Завдяки цьому утворюється унікальне середовище для професійного зростання та розвитку лікаря, науковця та особистості. Цінуйте можливості, які відкриває перед вами робота у науковій галузі та активно використовуйте їх для розбудови майбутньої медицини та власного розвитку.

Шановні автори, бажаю вам не зупинятися на досягнутому та завжди рухатися вперед! До наступних зустрічей на сторінках нашого видання!

З повагою,

**Головний редактор,
Проректор з наукової роботи та інновацій
НМУ імені О.О. Богомольця, професор**

С.В.Земсков

Dear authors and readers!

I welcome you on the pages of Ukrainian Scientific Medical Youth Journal! This issue has collected a great research data on clinical and fundamental medicine, which is represents the results of meticulous work of young scientists, postgraduates and students.

Science is a factor that unites thousands of researchers from all over the world around the cutting edge issues. This creates a unique environment for professional growth and development of physicians, scientists and personality. Value the opportunities that science offers to you and actively use them for self-development and development of future medicine.

Dear researches, do not stop achieving your goals and keep moving forward!

See you next time on the pages of our journal!

**Best regards,
Editor in chief of Ukrainian Scientific
Medical Youth Journal, the Head of department
for research and development, professor**

S.V. Zemskov

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

Белікова Ю. О.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СПІВВІДНОШЕННЯ
ТАУРИН/АЛАНІН СИРОВАТКИ КРОВІ
ТА ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З
ПОСТІНФАРКТНИМ
КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

6

Belikova J.O.

THE RELATIONSHIP OF THE RATIO
TAURINE/ALANINE IN SERUM AND
INDICATORS OF HEART RATE
VARIABILITY IN PATIENTS WITH
POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS
AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Карпенко О.О.

ВПЛИВ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО
ЛІКУВАННЯ НА АГРЕГАЦІЙНУ
ЗДАТНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА У
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
2-ГО ТИПУ

12

Karpenko O. O.

EFFECTS OF ANTIPLATELET
TREATMENT ON THROMBOCYTIC
AGGREGATING ABILITY IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND
IN COMBINATION WITH TYPE 2
DIABETES

Науменко О.М., Криничко Л.Р., Резмак М.
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КІСТОЮ
ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ
ОДОНТОГЕННОГО ГЕНЕЗУ

19

Naumenko A.M., Krynychko L.R., Rezmak M.
TREATMENT OF PATIENTS WITH THE
CYCLE OF THE SUPERMONTAL ARM OF
THE ONTOGENIC GENESIS

Венцківська І.Б., Падченко А.С.
РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ PLGF/SFLT-1
У ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

26

Venzkovskaya I.B. Padchenko A.S.
THE ROLE OF THE PIGF/SFLT-1
RELATIONSHIP IN PREDICTING
PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)

Тимошенко І.О.

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ
ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА
УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

37

Tymoshenko I.O.

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF
THE RAT DUODENAL MUCOSA DURING
BURN INJURY TO THE SKIN UNDER THE
CONDITIONS OF EXPERIMENTAL
STREPTOZOTOCININ-INDUCED
DIABETES MELLITUS

UDC 616.379-008.64:616.127-004: 616-08-035: 615.382
doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.6-10

Belikova Juliia

Assistant of the Department of Internal Medicine №4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

THE RELATIONSHIP OF THE RATIO TAURINE/ALANINE IN SERUM AND INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Abstract *The aim of the article : to determine the relationship of the ratio taurine/alanine (Tau/Ala) serum indicators of heart rate variability (HRV) in patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) and diabetes mellitus type 2 (DM 2). Materials and methods: we examined 87 patients with PICS and DM 2 – 50 women and 37 men, median age of the patients was 65.2 years (microtile interval 61-69 years). Amino acids were determined and the ratio between them. According to the results of Holter ECG monitoring (of HMCG) evaluated HRV. Results: in patients with PICS compared with healthy individuals observed a significant decrease in the blood levels of Tau/Ala (at 51.01%, $p < 0.001$). The presence of comorbid diabetes is accompanied by more significant decrease in Tau/Ala (for the accounting period 82.22%, $p < 0.001$) compared to healthy individuals. Between Tau/Ala and SDNN, LF, TP, VLF power of communication has been high, between Tau/Ala and RMSSD, HF, pNN 50.%, ULF, – moderate strength. Conclusions: the lower values of Tau/Ala in the blood of patients Pxs diabetes compared with patients without disorders of carbohydrate metabolism, accompanied by a decrease in spectral and temporal parameters of HRV, but that does not mean a causal relationship, may be associated with pathogenetic mechanisms of disorders of carbohydrate metabolism and requires further research.*

Keywords: myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, taurine, alanine

Introduction: Diabetic autonomic neuropathy is a specific factor of cardiovascular complications in DM. Changes in visceral afferent fibres running from the myocardium, lead to the emergence of less obvious forms of myocardial infarction (MI) in DM. According to statistics, in diabetic patients, every third of them is characterized by less obvious over (Sessa et al., 2018; Benjamin et al., 2017; Ramirez et al., 2017). Violations of HRV in DM patients develop regardless of the severity of coronary atherosclerosis that is a proven fact (Boos et al., 2017; Ma et al., 2017; Chen, Yang, Liu, & Tang, 2015). In the case of the PICS in DM2 changes of the national Assembly are particularly pronounced. Violation of the activity of afferent and efferent fibers contained NA lead sympatho-vagal imbalance, which is the basis for the emergence of life-threatening arrhythmias, as are accompanied by low HRV.

The aim of the article: To determine the relationship of the ratio Tau/Ala serum with indices of HRV in patients with PICS and DM 2.

Literature review: Ventricular arrhythmias high gradations are the cause of death in almost half of patients with type 2 diabetes. This figure is almost three times higher than that in the General population and tends to increase, despite the influence of certain traditional risk factors (Kuanf et al., 2017; Triggiani et al., 2017; Huang, Boyle, Vaseghi, 2017). It is therefore particularly important task of the impact on certain specific indicators that should be considered along with the recognized, in the treatment of patients with PICS and of type 2 diabetes (Walker, & Cubbon, 2015; Agarwal, & Singh, 2017; Krishna et al., 2015).

Cite as: Belikova J.O. The relationship of the ratio taurine/alanine in serum and indicators of heart rate variability in patients with postinfarction cardiosclerosis and diabetes mellitus type 2

Ukrainian scientific medical youth journal, issue, 1(109)- 2019 doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.6-10

To date accumulated a significant amount of data regarding the changes of the metabolic benefits of myocardial ischemia in the direction of amino acids and their cardoperating and ameritron properties (Sarapultsev, Yushkov, & Sarapultsev, 2017; Powers et al., 2015; Barman, 2015).

Taurine (Tau) inhibits the release of norepinephrine from the presynaptic endings of adrenergic fibers, reducing the activity of sympathetic nervous system (SNS). The correlation of the low content of Tau and increased SNS tone (Andrikopoulos, Pastromas, & Tzeis, 2015; Page et al., 2016).

The significant role of Tau and formation as ischemic changes of the myocardium, the mechanisms of its antiarrhythmic effect was proved. The increase content of alanine (Ala), which is a competitor of Tau for penetration through the membrane of CMC is associated with increased cardiovascular risk according to the results of previous studies (Page et al., 2016; Bi, & Henry, 2017; Stewart et al., 2018; Piccolo et al., 2015; Zheng et al., 2016).

However, understudied, but promising is the relationship between Tau and Ala, with separate indices of HRV were not developed objective criteria for the appointment of amino acids and diagnostic and therapeutic target post-myocardial infarction patients with diabetes, the above defined need, goals and objectives of the study.

Materials and method: There were analyzed the results of a survey of 122 patients with PICS, which, according to the presence of DM2, comprised two groups: a study with concomitant DM2 (n=87): 50 women and 37 men, median age of the patients was 65, 2 years (microtile interval 61-69 years) and a comparison group without disorders of carbohydrate metabolism (n=35): 17 women and 18 men, median age 64.7 years (microtile interval – 64-67 years). The study involved patients with PICS and concomitant type 2 diabetes who gave appropriate informed consent.

Exclusion criteria from the study : chronic heart failure IIB – III stage according to the classification of Strazhesko-Vasilenko, acute coronary syndrome within the last 12 months, congenital and acquired heart defects, the presence of complete blockade LNPG, implanted pacemaker, AV blockade II-III grade, atrial fibrillation, autoimmune diseases, malignant cancers, expressed in kidney, liver, respiratory failure, endocrine diseases (except type 2 diabetes).

Amino acid spectrum of the blood of patients is determined by the method of chromatography (analyzer MicrotechnaT339). The normative value of AMC obtained based on a survey of 22 practically healthy persons of the control group (CG) matched for age and gender of examined patients: 10 men and 12 women, median age – 65, 3 years (microtile interval – 58-65, 5 years). Daily Holter ECG monitoring (of HMCG) was performed on the "Cardiosense".

In the process of data analysis HMM ECG determined the temporal and spectral indices of heart rate variability (HRV). Determined by the following time parameters: SDNN (MS) – standard deviation intervals R-R, RMSSD (MS) – standard deviation of the difference of successive NN intervals, pNN 50,% – % adjacent NN intervals, the difference between them exceeds 50 msec. Spectral parameters included: VLF (MS2) – power waves of very low frequency; ULF (MS2) – power of the waves ultra-low frequency; HF (MS2) high frequency component of the spectrum in the frequency range of 0.15-0.5 Hz; LF (MS2) low – frequency part of the spectrum in the frequency range from 0.04 to 0.15 Hz; TP, MS2 – total frequency range. The statistical analysis was performed using the statistical packages SPSS, MedStat, EZR.

Results and discussion: In the study, we found that blood content of Tau in patients with FHD without DM was significantly ($p<0.001$) lower than in CG, and in patients with PICS and DM2 was lower ($p<0.05$) than in patients with FHD without diabetes. Blood levels of Ala in patients with PICS without DM2 was significantly ($p<0.001$) higher than in KG, and patients with FHD and SD higher ($p<0.001$) than in patients with PICS without diabetes. Determined that Tau/Ala in patients with PICS without diabetes is significantly ($p<0.001$) lower compared to the CG, and patients with PICS and DM2 lower ($p<0.05$), compared with patients with PICS without diabetes (Table 1).

Table 1.

Indicators Tau/Ala, Ala, Tau in patients with PIX and type 2 diabetes, with PEAKS without carbohydrate metabolism abnormalities and those of the control group

| Index | Patients with PICS and DM2 (n=87) | Patients with PICS (n=30) | Control group (n=22) |
|----------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------|
| Tau, mg/100 ml | 0.186 (0.145-0.290)* | 0.229 (0.212-0.262)# | 0,351(0.311-0.397) |
| Tau/Ala | 0.031 (0.021-0.040) *# | 0.412(0.23-0.046)# | 0,841(0.822-0.983) |

Notes: *- p<0.001 – in comparison with patients CG

– p<0.05 – in comparison with patients from the comparison group

So, we found a decrease in Tau and Tau ratio/Ala, in the blood of patients with PICS compared with persons KG. Moreover, a more significant decrease in Tau and Tau/Ala is observed in patients with PICS and type DM2. The decrease in the taurine content in the blood of patients with diabetes was determined. It can be explained by the accumulation of sorbitol in the tissues upon activation of the polyol channel of glucose oxidation under conditions of hyperglycemia. On the one hand, this leads to a decrease in Tau synthesis in cells, and on the other hand, to a decrease in the activity of glutathione reductase, and, consequently, to a decrease in the reduction of oxidized glutathione. As a result, oxidative stress occurs (Geidenstam, Danielsson, Spégel, & Ridderstråle, 2016; Boulet et al., 2015; Avetisyan et al., 2017; Hosford, Millar, & Ramage, 2015).

As a result of comparing the time parameters of HRV, we found that in the groups of patients with PICS, the indicators were significantly lower compared with the CG individuals (p<0.05). Moreover, the group of patients with concomitant diabetes was characterized by a more pronounced decrease in these indicators when compared with a group of patients without impaired carbohydrate metabolism (p<0.05) (Tables 2, 3).

Table 2.

HRV indices in patients with PICS and DM2, with PICS without impaired carbohydrate metabolism

| Index | Patients with PICS and DM2 (n=87) | Patients with PICS (n=30) | Control group (n=22) |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------|
| SDNN, mc | 88.7 (87.1-100.4)**# | 97.2 (87.8-119.3) | 125.6 (117.3-126.8) |
| RMSSD, mc | 20.1 (17.3-22.4)**# | 23.8 (21.6-24.8)# | 33.1 (27.8-35.4) |
| pNN 50.% | 2.74 (1.85-2.78)* | 3.29 (2.99-5.1)# | 9.22 (8.67-9.57) |

Notes: *- p<0.01, ** p<0.001 – in comparison with patients CG

– p<0.001 – in comparison with patients from the comparison group.

Table 3.

Spectral indicators of HRV in patients with PICS and DM 2, with PICS without impaired carbohydrate metabolism

Notes: *- p<0.001 – in comparison with patients CG

| Index | Patients with PICS and DM2 (n=87) | | Patients with PICS (n=30) | | Control group (n=22) | |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| | Day | Night | Day | Night | Day | Night |
| HF, mc ² | 110.12*# (98.61-115.63) | 201.43*## (178.6-215.65) | 173.54# (148.61-215.6) | 271.32# (208.61-315.3) | 365.43 (328-417,3) | 515.3 (428-517.3) |
| LF mc ² | 220.76 (198.61-235.6) | 421.49# (376.6-515.03) | 280.34# (248.6-315.53) | 465.11# (398.1-515.3) | 650.12 (608-715.3) | 702.13 (628-717.1) |
| LF/HF | 2.91* (1.61-10.68) | 2.46* (1.61-3.63) | 2.39## (1.71-3.23) | 1.9## (1.11-2.23) | 2.1 (1.61-2.53) | 1.72 (1.65-2.2) |
| TP, mc ² | 1522.54 (1487.6-1525) | 1870.81*# (1756.1-1223) | 1822.43 (1788-2015.3) | 2223.41 (1898.6-2235) | 3421.15 (3345-3571) | 3120.11 (3045-3341) |
| ULF, mc ² | 552.68# (478-565.6) | 407.31# (398.61-415.8) | 627.41# (607.5-715.63) | 446.42## (434.61-515.1) | 984.13 (981.1-997) | 557.12 (481.1-607) |
| VLF, mc ² | 43.76 (42.2-45.75) | 951.52 * # (881-1015.67) | 45.11 (38.41-55.62) | 992.47 (928.61-1021) | 48.14 (45.1-52.63) | 1345.14 (1281-1397) |

– p<0.05, # – p<0.001 – in comparison with patients from the comparison group

The data obtained indicate the rigidity of HRV, more pronounced in patients with PICS and DM 2, compared with patients with PICS without impaired carbohydrate metabolism. An analysis of the spectral parameters of HRV revealed a significant ($p < 0.05$) decrease in power in the low-frequency range (LF) in both groups of PICS patients compared with CG, and in the group of patients with diabetes this decrease was more significant in comparison with patients without impairment carbohydrate metabolism ($p < 0.05$). Changes in the spectrum power in the high frequency range (HF) turned out to be similar to changes in the spectrum power in the low frequency range.

The decrease in HF in the groups of patients with PICS without diabetes was less pronounced than in the group of patients with PICS and diabetes ($p < 0.05$). Moreover, the ratio of LF/HF in patients with concomitant diabetes was within normal limits (Tables 4, 5).

Table 4.

Correlation between Tau / Ala Indicators and HRV Timing in Patients with PICS and DM 2

| Index | SDNN, mc | RMSSD, mc | pNN 50.% |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Tau/Ala | $r=0.65$ $p < 0.05$ | $r=0.69$ $p < 0.05$ | $r=0.51$ $p < 0.05$ |

Table 5.

Correlation relationships between Tau / Ala and HRV spectral indices in patients with PICS and DM 2, $p < 0.05$

| Index | HF, mc^2 | LF, mc^2 | LF/HF | TP, mc^2 | ULF, mc^2 | VLF, mc^2 |
|---------|------------|------------|----------|------------|-------------|-------------|
| Tau/Ala | $r=0.62$ | $r=0.77$ | $r=0.52$ | $r=0.82$ | $r=0.55$ | $r=0.79$ |

Conclusion

1. In patients with PICS compared with healthy individuals observed a significant decrease in the blood levels of Tau (at 34.75%, $p < 0.001$) and Tau/Ala (at 51.01%, $p < 0.001$). The presence of comorbid diabetes is accompanied by more significant decrease in these parameters Tau (by 46.72%, $p < 0.001$) and Tau/Ala (for the accounting period 82.22%, $p < 0.001$) compared with healthy individuals, which may be associated with pathogenetic mechanisms of disorders of carbohydrate metabolism.

2. The decrease in the value of the content ratio Taurine/Alanine in the blood of patients PICS with concomitant diabetes compared with patients without disorders of carbohydrate metabolism, accompanied by a reduction of the spectral indices of heart rate variability. Between Tau/Ala and SDNN, LF, TP, VLF revealed strong positive between Tau/Ala and RMSSD, HF, pNN 50.%, ULF, – moderate strength positive correlation, which however does not mean causal relationship and further research.

REFERENCES

- Agarwal, G., & Singh, S. K. (2017). Arrhythmias in type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(5), 715.
- Andrikopoulos, G. K., Pastromas, S., & Tzeis, S. (2015). Flecainide: current status and perspectives in arrhythmia management. *World journal of cardiology*, 7(2), 76.
- Avetisyan, E. A., Petrosyan, A. A., Khachiyani, M. S., Saakyan, N. A., Simonyan, L. Y., & Shogheryan, S. A. (2017). The role of taurine in adaptation of visceral systems under psycho-emotional stress in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 53(1), 37-45.
- Barman, M. (2015). Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs: Case study of flecainide induced ventricular arrhythmias during treatment of atrial fibrillation. *Journal of atrial fibrillation*, 8(4).
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., ... & Jiménez, M. C. (2017). Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603.
- Bi, X., & Henry, C. J. (2017). Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. *Nutrition & diabetes*, 7(3), e249.
- Boos, C., Vincent, E., Mellor, A., O Hara, J., Newman, C., Cruttenden, R., ... & Woods, D. R. (2017). The effect of sex on heart rate variability at high altitude. *Medicine and science in sports and exercise*, 49(12), 2562-2569.

- Boulet, M. M., Chevrier, G., Grenier-Larouche, T., Pelletier, M., Nadeau, M., Scarpa, J., ... & Tcherno, A. (2015). Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 309(8), E736-E746.
- Chen, J., Yang, S. B., Liu, J., & Tang, Z. H. (2015). Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: preliminary analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7(1), 74.
- Geidenstam, N., Danielsson, A. P., Spégel, P., & Ridderstråle, M. (2016). Changes in glucose-elicited blood metabolite responses following weight loss and long term weight maintenance in obese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practice*, 113, 187-197.
- Hosford, P. S., Millar, J., & Ramage, A. G. (2015). Cardiovascular afferents cause the release of 5-HT in the nucleus tractus solitarius; this release is regulated by the low-(PMAT) not the high-affinity transporter (SERT). *The Journal of physiology*, 593(7), 1715-1729.
- Huang, W. A., Boyle, N. G., & Vaseghi, M. (2017). Cardiac innervation and the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Cardiac electrophysiology clinics*, 9(4), 665-679.
- Krishna, K., Jha, Y., Tuteja, A., Adukia, S., Dharamsi, S., & Chauhan, R. (2015). Probing into arrhythmias in type 2 diabetics. *Indian J Appl Res*, 5, 781-3.
- Kuang, D., Yang, R., Chen, X., Lao, G., Wu, F., Huang, X., ... & Ou, S. (2017). Depression recognition according to heart rate variability using Bayesian Networks. *Journal of psychiatric research*, 95, 282-287.
- Ma, Y., Tseng, P. H., Ahn, A., Wu, M. S., Ho, Y. L., Chen, M. F., & Peng, C. K. (2017). Cardiac autonomic alteration and metabolic syndrome: an ambulatory ECG-based study in a general population. *Scientific reports*, 7, 44363.
- Page, R. L., O'Bryant, C. L., Cheng, D., Dow, T. J., Ky, B., Stein, C. M., ... & Lindenfeld, J. (2016). Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134(6), e32-e69.
- Piccolo, B. D., Comerford, K. B., Karakas, S. E., Knotts, T. A., Fiehn, O., & Adams, S. H. (2015). Whey protein supplementation does not alter plasma branched-chained amino acid profiles but results in unique metabolomics patterns in obese women enrolled in an 8-week weight loss trial. *The Journal of nutrition*, 145(4), 691-700.
- Powers, A. C., Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2015). Diabetes mellitus: complications. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. Philadelphia: McGraw Hill, 2422-5.
- Ramírez, J., Orini, M., Mincholé, A., Monasterio, V., Cygankiewicz, I., de Luna, A. B., ... & Pueyo, E. (2017). Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model. *PloS one*, 12(10), e0186152.
- Sarapultsev, P., Yushkov, B., & Sarapultsev, A. (2017). Prevalence of arrhythmias in patients with type 2 diabetes and the role of structural changes in myocardium in their development. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S567-S576.
- Sessa, F., Anna, V., Messina, G., Cibelli, G., Monda, V., Marsala, G., ... & Pisanelli, D. (2018). Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*, 10(2), 166.
- Stewart, R. M., Hood, S. D., Rao, P., Moore, J. K., Runions, K. C., Murphy, S. E., ... & Zepf, F. D. (2018). Using acute tryptophan depletion to investigate predictors of treatment response in adolescents with major depressive disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 19(1), 434.
- Triggiani, A. I., Valenzano, A., Ciliberti, M. A. P., Moscatelli, F., Villani, S., Monda, M., ... & Cibelli, G. (2017). Heart rate variability is reduced in underweight and overweight healthy adult women. *Clinical physiology and functional imaging*, 37(2), 162-167.
- Walker, A. M., & Cubbon, R. M. (2015). Sudden cardiac death in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 12(4), 228-233.
- Zheng, Y., Ceglarek, U., Huang, T., Li, L., Rood, J., Ryan, D. H., ... & Shai, I. (2016). Weight-loss diets and 2-y changes in circulating amino acids in 2 randomized intervention trials-3. *The American journal of clinical nutrition*, 103(2), 505-511.

Manuscript is received 15.02.2019

Manuscript is accepted 18.03.2019

UDC 616.127-005.8:616.379-008.64:616.151
doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.11-17

Карпенко Олена

Аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Україна

ВПЛИВ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ НА АГРЕГАЦІЙНУ ЗДАТНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

***Анотація** Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) неухильно зростає і таке стрімке збільшення призводить до зростання кардіоваскулярних подій, здебільшого внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), при якій коронарний атеросклероз та його прогресування є однією із причин смертності. Перебіг атеросклерозу тісно пов'язаний із станом системи гемостазу. Основу розвитку атеросклерозу складає саме артеріальний тромбоз, при цьому активація тромбоцитів відіграє провідну роль у порушенні гемостазу при ІХС, підвищуючи ризик тромботичних ускладнень. На сьогодні дані про взаємозв'язок різних ланок гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД є неоднозначними, ускладнюючи прогнозування несприятливих наслідків з урахуванням стану тромбоцитарного гемостазу.*

Враховуючи актуальність теми метою даного дослідження було оцінити спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів з різними формами гострої ІХС (ГІХС) та виявити особливості агрегаційної активності тромбоцитів при поєднанні ГІХС та ЦД.

Адекватне зниження функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів із ІХС, які отримують антитромбоцитарне лікування, є основою ефективної профілактики тромбоутворення в коронарних судинах та розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Проте згідно отриманих даних, найбільша активація тромбоцитарного гемостазу спостерігалася у групі хворих із ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу, де відзначалося достовірне (відносно групи контролю) підвищення рівня спонтанної агрегації тромбоцитів у 4,6 разів. В той час, як відсоток хворих, у яких підвищувались вище зазначені показники був достовірно меншим у групі хворих на ГІХС без порушень вуглеводного обміну. У пацієнтів з ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу спостерігалась також активація швидкості спонтанної агрегації, що на 30 % прискорювало формування агрегатів у порівнянні з групою ізольованої ГІХС ($p < 0,05$). При вивченні індукованої агрегації тромбоцитів враховувалось, що пацієнти обох груп отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, що мало суттєво позначитись на їх активності. Проте, очікуване пригнічення агрегаційного потенціалу виявилось лише при дії арахідонової кислоти (АК). Так, ступінь агрегації тромбоцитів у відповідь на АК у групі I був у 1,9 рази достовірно нижчим за контрольні значення 18,8% [12,1; 26,4], у групі II – у 1,5 рази і становив 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0,001$ для обох випадків). За даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів вплив антиагрегантних препаратів виявився менш ефективним. Так, помірне зменшення ступеню АДФ-агрегації спостерігалось лише в групі ізольованої ГІХС, показники якої були в 1,42 рази нижчими, ніж в контролі ($p < 0,01$). Таким чином, проведення подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалось ефективним зниженням тромбоцитарних функцій лише у групі хворих з ізольованою ГІХС.

Ключові слова: агрегація тромбоцитів, резистентність, цукровий діабет.

Вступ. Вчення про гемостатичну функцію крові вже давно стало одним з найважливіших і найцікавіших розділів фізіології і медицини. Підтримка рідкого стану крові і цілісності стінок судин - одна з основних умов збереження гомеостазу, порушення якого може призвести до

важкої патології і загибелі організму, що знайшли відображення у ряді робіт, проведених ще у ХХ сторіччі (Кудряшов Б.А., 1975; Гаврилов О.К., 1981; Калішевський Т.М., 1982).

Реактивність тромбоцитарної складової розглядається останнім часом як провідна ланка розвитку, перебігу та формування ускладнень багатьох захворювань. І у цьому зв'язку найбільш часте на сьогоднішній день та загрозливе поєднання становить ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД). Саме судинні ускладнення ЦД вважаються найбільш частою причиною ранньої інвалідизації та смерті цієї когорти хворих (Балаболкін М.І., 2000; Балуда М.В., & Новікова І.В., 1995; Дедов І.І., 2003). У той же час, рання діагностика і ефективна терапія цих грізних захворювань можуть відстрочити або запобігти розвитку ускладнень. Разом з тим, до цих пір остаточно не вирішено питання про причини розвитку діабетичних ускладнень. Встановлено, що при діабеті спостерігаються гемокоагуляційні та реологічні порушення, які супроводжуються дисфункцією ендотелію (Боровіков І.Н., Амінів Н.В., & Сальцева М.Т., 2002; Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davì, G., 2004; Кузнік Б.І., Бишевський А.С., & Вітковський Ю.А., 2007; Северин А.С., & Шестакова М.В., 2004). Відомо, що ЦД 2 типу виникає в більш старшому віці, що неминуче повинно позначитися на стані системи гемостазу, особливо його початкової – тромбоцитарної – ланки, що обумовило включення антиагрегантів у схеми лікування таких пацієнтів.

Ефективність та безпечність проведеної антитромбоцитарної терапії в ранні і віддалені терміни після судинної події можуть оцінюватися як за допомогою клінічного аналізу, так і лабораторними методами, до яких належить вивчення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Особливої актуальності застосування лабораторних методів контролю набуло у зв'язку із виявленою останнім часом резистентністю до найбільш розповсюджених антитромбоцитарних препаратів – ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю, яка за даними різних авторів, сягає 50 % та 27 % відповідно. Найінформативнішим за цих умов є вивчення залежних від механізму дії препаратів різновидів агрегації тромбоцитів – АДФ-індукованої для оцінки дії клопідогрелю та індукованої арахідоновою кислотою (АК) для оцінки впливу АСК.

Огляд літератури. Істотну роль в механізмі гомеостатичного балансу системи гемостазу відіграє взаємодія між плазмовою та клітинною ланкою. Кожна клітина крові, як і будь-яка жива клітина, являє собою рухливу саморегулюючу систему, яка для здійснення гомеостатичної функції містить велику кількість згортуючих і протизгортуючих факторів. Це стосується перш за все еритроцитів і тромбоцитів.

Тромбоцити - невеликі (2-4 мкм діаметром) дисковидні без'ядерні клітини або навіть клітинні фрагменти, що утворюються при фрагментації своїх попередників - мегакаріоцитів у кістковому мозку. Вони циркулюють в кровотоці і реагують на пошкодження судини. Їх агрегація в місці пошкодження є основним етапом процесу формування згустку, що забезпечує як функціонування нормального гемостазу (зупинки кровотечі), так і розвиток патологічного тромбозу (перекривання просвіту судини), пов'язаного з порушеннями роботи серцево-судинної системи, який вважається провідною причиною смертності та інвалідності в розвинених країнах світу.

Активність тромбоцитів істотним чином варіює як у здорових осіб, так і хворих з різною серцево-судинною патологією (Freynhofer et al., 2015; De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C., 2012; Thompson, C. B., & Jakubowski, J. A., 1988; Yakushkin V.V., Zyuryaev I.T., & Khaspekova S.G., 2011). Більш того, підвищена агрегаційна активність тромбоцитів може бути фактором ризику тромботичних подій.

Подібні взаємозв'язки були продемонстровані в багатьох роботах при обстеженні хворих, які отримують антиагрегантну терапію (головним чином при застосуванні антагоністів P2Y12 рецепторів аденозиндифосфату (АДФ) - клопідогрелю та прасугрелу) (Aradi et al., 2015; Larsen et al., 2017; Reny et al., 2016). Було також доведено варіабельність низки фенотипових характеристик тромбоцитів, як їх розмір, наявність так званих ретикулярних тромбоцитів («молодих» форм з підвищеною кількістю РНК), рівень експресії молекул клітинної адгезії і

ряду інших. Багато з цих показників можуть, у свою чергу, впливати і на активність основного пулу зрілих тромбоцитів (De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C., 2012; Thompson, C. V., & Jakubowski, J. A., 1988).

Окрім цього, не втрачає значущості аналіз спонтанної агрегації тромбоцитів, що відображає нативну активність тромбоцитів у кров'яному руслі. Спонтанна агрегація представляє собою процес утворення мікроагрегатів, ініційований при перемішуванні суспензії тромбоцитів без додавання екзогенних індукторів. Відомо, що спонтанна агрегація іноді виявляється у здорових осіб, підвищена у хворих серцево-судинними захворюваннями і, за даними окремих досліджень, може бути чинником ризику розвитку тромботичних подій (Aleil et al., 2005).

Мета дослідження

Оцінити спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів з використанням арахідонової кислоти (АК) та АДФ у пацієнтів з різними формами гострої ІХС (ГІХС) та виявити особливості агрегаційної активності тромбоцитів при поєднанні ГІХС та ЦД.

Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. У процесі дослідження нами було обстежено 60 осіб, які знаходилися на лікуванні у відділенні невідкладної кардіології Київської міської клінічної лікарні №1: 30 хворих на ГІХС (І група), 30 хворих на ГІХС у поєднанні з ЦД (ІІ група) та 15 практично здорових (контрольна група). Серед обстежених хворих чоловіків було 30 (50%), жінок – 30 (50%). Середній вік хворих становив $64,2 \pm 10,01$ років (від 40 до 84 років). Первинне обстеження проводилось у першу добу після госпіталізації хворого.

Всі хворі отримували лікування згідно з протоколами ведення пацієнтів з ГІХС з елевацією та без елевації сегменту ST, нестабільною стенокардією. Пацієнти отримували антитромбоцитарне лікування ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем. При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення невідкладної кардіології. Забір крові здійснювався з ліктьової вени і відповідав усім умовам, що висувуються до коагулологічних досліджень, із застосуванням закритої 3-компонентної вакуумної системи та пробірки з 3,8% буферним розчином цитрату натрію у співвідношенні крові до антикоагулянту 9:1.

Дослідження проводили в збагаченій тромбоцитами плазмі та у бідній на тромбоцити плазмі.

Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Viola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію. В якості індукторів агрегації застосовувались АДФ ("Reanal") у кінцевій концентрації $1,5 \times 10^{-6}$ М та арахідонову кислоту ("Reanal") у кінцевій концентрації $1,2 \times 10^{-6}$ М. Всі індуктори використовувались у низьких концентраціях, що узгоджується із сучасними уявленнями та вимогами до досліджень агрегаційних властивостей тромбоцитів при тромбофілічних станах.

Результати дослідження оброблялися за допомогою статистичних методів. При оцінці кожної групи показників оцінювався тип розподілу показника – нормальний (гаусів) розподіл чи такий, що відрізняється від нормального. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлки та Колмогорова-Смірнова. Даніми тестами оцінювали нульову гіпотезу (відсутність різниці між досліджуваними ознаками).

Для центрування змінних використовували середні значення або медіани груп інтерквартильного розмаху (показники 25-го та 75-го перцентилля), у тому випадку, якщо дані не

задовольняли нормальному розподілу. Для попарного порівняння груп використовувався критерій U - Манна-Уїтні.

Результати дослідження

При аналізі агрегаційної здатності тромбоцитів, а саме – показника спонтанної агрегації, виявлено, що в обох досліджуваних групах її ступінь достовірно відрізнявся від групи контролю: у групі I був у 2,5 рази вищий, у групі II – у 4,6 разів відповідно перевищував значення здорових осіб ($p < 0,001$ для обох випадків). У пацієнтів з ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу спостерігалась також активація швидкості спонтанної агрегації, що на 30 % прискорювало формування агрегатів у порівнянні з групою ізольованої ГІХС ($p < 0,05$). Доречі, середній розмір агрегатів достовірно зростав у обох групах хворих порівняно із контролем (табл.1).

Таблиця 1

Показники функціональної активності тромбоцитів у обстежених різних груп

| Показник | Група | | | p I-II |
|---|---------------------|----------------------|-------------------|----------|
| | I | II | Контроль | |
| Ступінь спонтанної агрегації, % | 2,21 [1,5; 2,7]** | 4,04 [2,9; 5,6]** | 0,88 [0,5; 1,1] | 0,000053 |
| Швидкість спонтанної агрегації, % | 2,32 [1,4; 3,0] | 3,01 [2,1; 4,2]* | 1,64 [1,3; 2,8] | 0,023 |
| Середній розмір агрегатів | 1,39 [1,0; 2,5]* | 1,87 [1,26; 3,1]** | 1 [0,9; 1,1] | 0,057 |
| Ступінь АК індукованої агрегації, % | 18,8 [12,1; 26,4]** | 24,38 [21,5; 32,9]* | 36,4 [32,0; 42,6] | 0,018 |
| Швидкість АК індукованої агрегації, %/хв | 17,4 [10,0; 29,4]* | 16,75 [12,3; 26,0]** | 41,9 [24,1; 56,0] | 0,64 |
| Ступінь АДФ індукованої агрегації, % | 30,6 [12,8; 46,4]* | 44,35 [39,9; 60,2] | 43,5 [36,5; 52,6] | 0,0004 |
| Швидкість АДФ індукованої агрегації, %/хв | 30,43 [10,4; 81,1] | 58,5 [20,4; 88,1] | 48,9 [44,4; 73,5] | 0,14 |

Примітки:

1. p I-II - вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи,
2. * – вірогідність різниці відносно групи контролю $p < 0,01$,
3. ** - вірогідність різниці відносно групи контролю $p < 0,001$.

При вивченні індукованої агрегації тромбоцитів враховувалось, що пацієнти обох груп отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, що мало суттєво позначитись на їх активності. Проте, очікуване пригнічення агрегаційного потенціалу виявилось лише при дії АК. Так, ступінь агрегації тромбоцитів у відповідь на АК у групі I був у 1,9 рази достовірно нижчим за контрольні значення 18,8% [12,1; 26,4], у групі II – у 1,5 рази і становив 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0,001$ для обох випадків). Звертало на себе уваго, що у пацієнтів із ЦД ступінь АК-

індукованої агрегації тромбоцитів на 29,7 % перевищував значення групи ГІХС без ЦД ($p=0,018$). При цьому швидкість агрегаційного процесу між порівнюваними групами хворих не відрізнялась і була практично в 2,5 рази меншою за показники контрольної групи.

Отже, застосування АСК, основною точкою дії якої є вплив на метаболізм АК, більшою мірою саме уповільнювало агрегаційний процес, причому цей механізм не залежав від наявності ЦД у хворих на ІХС. У той час як виразність пригнічення ступеню АК-агрегації асоціювалось із супутнім ЦД (його поєднання із ГІХС супроводжувалось менш адекватною відповіддю на лікування).

Слід зазначити, що за даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів вплив антиагрегантних препаратів виявився менше ефективним. Так, помірне зменшення ступеню АДФ-агрегації спостерігалось лише в групі ізольованої ГІХС, показники якої були в 1,42 рази нижчими, ніж в контролі ($p<0,01$). У той же час, у пацієнтів з поєднанням ГІХС та ЦД не тільки не реєструвалось зниження функціональної активності тромбоцитів, а, навпаки, простежувалась чітка тенденція до пришвидшення утворення агрегатів (58,5 [20,4; 88,1] проти 48,9 [44,4; 73,5], $p>0,05$).

Таким чином, проведення подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалось ефективним зниженням тромбоцитарних функцій лише у групі хворих з ізольованою ГІХС, призводячи до гальмування швидкості та ступеня АК-індукованої агрегації та зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. У хворих із поєднанням ГІХС з ЦД 2 типу на фоні значно збільшеної спонтанної агрегації зберігались високі значення АДФ-агрегації тромбоцитів, отже пригнічення зазнавала лише стимульована АК-агрегація кров'яних пластинок, що свідчило про негативний вплив супутнього ЦД на досягнення оптимального ефекту антитромбоцитарного лікування.

Висновки. У пацієнтів з гострим порушенням коронарного кровообігу виявлені суттєві зміни агрегаційної функції тромбоцитів. Застосовані у роботі найменші ефективні концентрації індукторів агрегації дозволили виявити особливості змін тромбоцитарної активації за умови вживання пацієнтами подвійної антитромбоцитарної терапії.

Показано, що наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих із ГІХС зменшує ефективність антитромбоцитарного лікування, що проявляється у відсутності адекватного зниження АДФ-індукованої агрегації при збереженні на високому рівні спонтанної агрегації тромбоцитів, що дозволяє розглядати ЦД 2 типу як додатковий фактор ризику у формуванні агрегаційного потенціалу.

Фінансування: Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

Aleil, B., Ravanat, C., Cazenave, J. P., Rochoux, G., Heitz, A., & Gachet, C. (2005). Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(1), 85-92.

Aradi, D., Kirtane, A., Bonello, L., Gurbel, P. A., Tantry, U. S., Huber, K., ... & Siller-Matula, J. M. (2015). Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *European heart journal*, 36(27), 1762-1771.

Balabolkin M.I., (2000). *Diabetologia*, Moskva, 672 [in Russian].

Baluda M.V., & Novikova I.V. (1995). Sostoianie antitrombogennoi aktivnosti stenki sosudov u bolnykh sakharnym diabetom b sposoby ee korrektsii. *Patologiya gemokoaguliacii*, Moskva, (Vol.1), 18-20 [in Russian].

Borovikov I.N., Aminev N.V., & Salceva M.T. (2002). Funkcionalnaia aktivnost trombocitov I antitrombogenicnye svoystva sosudistoi stenki u bolnykh gipertoniei I sakharnym diabetom 2 tipa. *Trombozy, krovotocivost i bolezni sosudov*. 26-27 [in Russian].

Dedov I.I. (2003). *Osobennosti debiuta I prognoza sosudistykh oslozhenii u bolnykh medlenno progressiviuschim diabetom vzroslykh*. Moskva, 38 [in Russian].

Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davi, G. (2004). Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(8), 1282-1291.

Freyenhofer, M. K., Gruber, S. C., Grove, E. L., Weiss, T. W., Wojta, J., & Huber, K. (2015). Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thrombosis and haemostasis*, 114(09), 459-468.

De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C. (2012). Variability of platelet indices and function: acquired and genetic factors. In *Antiplatelet Agents* (pp. 395-434). Springer, Berlin, Heidelberg.

O.O. Karpenko. Effects of antiplatelet treatment on thrombocytic aggregating ability in patients with ischemic heart disease and in combination with type 2 diabetes

Kuznik B.I., Byshevskii A.S., & Vitkovskij Ju.A. (2007). Sostoianie sistemy gemostaza i perekisnogo okisleniia lipidov u dekompensovannykh bolnykh sakharnym diabetom. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 1 (29), 19 – 29 [in Russian].

Larsen, P. D., Holley, A. S., Sasse, A., Al-Sinan, A., Fairley, S., & Harding, S. A. (2017). Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis research*, 152, 14-19.

Reny, J. L., Fontana, P., Hochholzer, W., Neumann, F. J., Ten Berg, J., Janssen, P. W., ... & Cuisset, T. (2016). Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of MACE in patients on clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis*, 115(04), 823-825.

Severin A.S., & Shestakova M.V. (2004). Narushenie sistemy gemostaza u bolnykh sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. (1), 62 – 67 [in Russian].

Stabilna ishemichna khvoroba sercia. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. (2016). Derzhavnyi ekspertnyi centr MOZ Ukrainy [in Ukrainian].

Thompson, C. B., & Jakubowski, J. A. (1988). The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 72(1), 1-8.

Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi ta tretynnoi meduchnoi dopomogy ta medychnoi reabilitacii: gostryi koronarnyi syndrom. (2014). Nakaz MOZ Ukrainy [in Ukrainian].

Yakushkin V.V., Zyuryaev I.T., & Khaspekova S.G. (2011). Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. *Platelets*, 22: 243-251.

EFFECTS OF ANTIPLATELET TREATMENT ON THROMBOCYTIC AGGREGATING ABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES

Karpenko Olena Oleksandrivna

Postgraduate Student Department of propaedeutic of internal medicine #1 Bogomolets National Medical University

Abstract. The number of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing and such a rapid increase will lead to an increase in cardiovascular events, mainly due to coronary heart disease (CHD), in which coronary atherosclerosis and its progression is one of the causes of mortality. The course of atherosclerosis is closely related to the state of the hemostasis system. The basis for the development of atherosclerosis is arterial thrombosis, with the activation of platelets playing a leading role in the disruption of hemostasis in coronary heart disease, increasing the risk of thrombotic complications. At present, data on the relationship of different hemostasis units in coronary heart disease in combination with diabetes are mixed, complicating the prognosis of adverse effects taking into account the status of platelet hemostasis.

Given the relevance of the topic, the purpose of this study was to evaluate the spontaneous and induced platelet aggregation in patients with various forms of acute coronary heart disease (ACHD) and to identify features of platelet aggregation activity in the combination of ACHD and DM.

Adequate reduction of platelet functional activity in patients with coronary heart disease receiving antiplatelet treatment is the basis for effective prevention of thrombus formation in the coronary vessels and the development of adverse cardiovascular events. However, according to the data obtained, the highest activation of platelet hemostasis was observed in the group of patients with ACHD in combination with DM, which showed a significant (relative to the control group) increase in the level of spontaneous platelet aggregation by 4.6 times. At the same time, the percentage of patients who had increased the above indicators was significantly lower in the group of patients with ACHD without disorders of carbohydrate metabolism. In patients with ACHD in combination with DM, activation of the spontaneous aggregation rate was also observed, which accelerated the formation of aggregates by 30% compared with the isolated ACHD group ($p < 0.05$). In the study of induced platelet aggregation, it was taken into account that patients in both groups received dual antiplatelet therapy, which had a significant effect on their activity. However, the expected inhibition of aggregation potential was revealed only by the action of arachidonic acid (AA). Thus, the degree of platelet aggregation in response to AA in group I was 1.9 times significantly lower than the control values of 18.8% [12,1; 26,4], in group II - 1,5 times and made 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0.001$ for both cases). According to ADP-induced platelet aggregation, the effect of antiplatelet drugs was less effective. Thus, a moderate decrease in the degree of ADP-aggregation was observed only in the group of isolated ACHD, whose indicators were 1.42 times lower than in the control group ($p < 0.01$). Thus, dual antiplatelet therapy was accompanied by an effective reduction in platelet function only in the group of patients with isolated ACHD.

Keywords: platelet aggregation, resistance, diabetes mellitus.

Manuscript is received 18.02.2019

Manuscript is accepted 20.03.2019

UDC 616.211-089.168.1
doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.18-24

Резмак Мохаммед

Аспірант кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Криничко Лілія Романівна

Асистент кафедри, кандидат медичних наук кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Науменко Олександр Миколайович

Професор, доктор медичних наук, кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КІСТОЮ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ОДОНТОГЕННОГО ГЕНЕЗУ

***Анотація** Кісти верхньощелепної пазухи є достатньо поширеною патологією системи приносних пазух, яка має мультифакторну етіологію, що продовжує активно досліджуватися. Протягом останніх років особлива увага дослідників сконцентрована на ролі хронічного запалення коренів зубів, які безпосередньо прилягають до нижньої стінки максиллярного синусу, і відповідно втягують в патологічний процес навколишні структури. Одним із об'єктивних показників вираженості запалення є рівень матриксних металопротеїназ, зокрема матриксної металопротеїнази 9 (ММП9). Таким чином, метою роботи є вивчення ефективності лікування пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи одонтогенного генезу у віддаленому періоді. Матеріали і методи. У дослідження ввійшло 150 пацієнтів. Група 1 – 125 осіб (вік 20-69 років, чоловіки - 58, жінки – 67), група 2 - 25 пацієнтів (вік 21-59 років, 11 чоловіків і 14 жінок). Всім пацієнтам з обстежуваних груп було проведено хірургічне лікування - видалення кісти верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід, з подальшим консервативним лікуванням; пацієнтам першої групи в післяопераційному періоді було проведено ревізію каналів зубів верхньої щелепи з заміною пломбувального матеріалу, а пацієнтам другої групи дане втручання не проводилося. Критерій включення – підвищення рівня ММП9 у слині. Критеріями виключення стали наявність гострого захворювання за 3 місяці до операції, лікування у стоматолога за 3 місяці до хірургічного втручання, нормальний рівень ММП9 у слині. У процесі передопераційної підготовки, всім пацієнтам було проведено КТ навколоносових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа і носоглотки, ринопневмометрію, визначення показника мукоциліарного кліренсу, активності ММП-9 в слині. Дослідження активності ММП-9 в слині проводилося з використанням ELISA kit. Статистична обробка даних виконувалася з використанням ПЗ IBM SPSS Statistics 22. Результати. Рівень ММП9 у слині пацієнтів першої групи склав 1347 (± 328) нг / мл, другої - 1410 (± 220) нг / мл. Кількість рецидивів кісти в/щ пазухи у групі 1 була 8 випадків, що склало 6,4% від загальної кількості. Серед інших ускладнень: міцетома в/щ пазухи - 4 ороантральна норія - 1, хоанальний поліп - 2. Кількість рецидивів кісти в/щ пазухи у групі 2 була 9 випадків (36%), міцетома в/щ - 3 випадки, ороантральна норія - 1, хоанальний поліп - 1. Висновок. Отримані результати свідчать про вищу імовірність розвитку рецидиву кісти верхньощелепної пазухи за відсутності наступної ревізії коренів зубів і навколореневих ділянок, що безпосередньо межують із нижньої стінкою пазухи.*

Ключові слова: кіста верхньощелепної пазухи, ММП9, матриксна металопротеїназа 9, лікування кісти верхньощелепної пазухи.

Cite as: Naumenko A.M., Krynychko L.R., Rezmak M. Treatment of patients with the cycle of the supermontal arm of the ontogenic genesis

Ukrainian scientific medical youth journal, issue, 1(109)- 2019 doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.18-24

Актуальність проблеми

У сучасній літературі постійно зустрічаються повідомлення про роль патології зубощелепної системи в розвитку кісти верхньощелепної пазухи (Sharma S, Chauhan JS., 2019). Хронічне запалення кореня зуба на верхній щелепі, а також запальний процес кістки верхньої щелепи, яка безпосередньо прилягає до даного кореня є однією з провідних причин поширення запалення на слизову оболонку верхньощелепної пазухи, з подальшим розвитком кісти (Sheethal HS, Rao K, HSU, Chauhan K., 2019).

На сьогоднішній день найбільш ефективним і найменш травматичним доступом до верхньощелепної пазухи при видаленні сторонніх тіл, є доступ через нижній носовий хід (Suzuki M, Matsumoto T, Yokota M, Toyoda K, Nakamura Y., 2019).

Активно обговорюється роль архітекτονіки порожнини носа і навколоносових пазух (İker Burak Arslan, Sinan Uluyol, Erhan Demirhan et all 2017), а також роль матричних металопротеїназ в процесі хронічного запалення кістки верхньої щелепи (Loo WT, Wang M, Jin LJ, Cheung MN, Li GR, 2011).

Також, зараз активно проводиться кількісний вимір змісту матричних металопротеїназ, зокрема ММП-9, і кореляція їх активності з інтенсивністю запального процесу у верхній щелепі (LUMINIȚA LAZĂR, ANDRADA LOGHIN, EUGEN-SILVIU BUD et all, 2015).

Однією з причин підвищення рівня змісту ММП-9 у кісті верхньощелепної пазухи і слині є хронічне запалення в коренях верхніх зубів (Pereira Faustino IS, Azevedo RS, Takahama A Jr., 2016)

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність лікування пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи одонтогенного генезу у віддаленому періоді.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало 150 пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи, які увійшли в обстежувані групи. Пацієнти були розділені на дві групи. В першу досліджувану групу увійшли 125 пацієнтів, віком від 20 до 69 років, з яких 58 були чоловіки, а 67 жінки. До другої групи увійшли 25 пацієнтів, віком від 21 до 59 років (11 чоловіків і 14 жінок). У всіх пацієнтів був встановлений діагноз «кіста верхньощелепної пазухи», водночас, у всіх пацієнтів в анамнезі були проведені втручання на коренях верхніх 2-6 зубів з боку кісти.

Всім пацієнтам з обстежуваних груп було проведено хірургічне лікування - видалення кісти верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід, з подальшим консервативним лікуванням; пацієнтам першої групи в післяопераційному періоді було проведено ревізію каналів зубів верхньої щелепи з заміною пломбувального матеріалу, а пацієнтам другої групи дане втручання не проводилося. У процесі передопераційної підготовки пацієнти всіх груп пройшли загальноклінічне обстеження. Спочатку в досліджувану і контрольну групи не включалися пацієнти з підтвердженими загальними хронічними захворюваннями. Також в дослідженні не брали участь пацієнти, в анамнезі у яких було перенесене гостре захворювання протягом 3-х місяців перед дослідженням. Всі пацієнти не проходили лікування у стоматолога протягом 3-х місяців до оперативного втручання. Дослідження лабораторних показників включало в себе загальний аналіз крові з формулою, біохімічне дослідження крові (АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, альфа-амілаза), визначення групи крові і резус приналежності, загальний аналіз сечі. Також всім пацієнтам проводилося визначення рівня ММП-9 в сироватці крові. Перед лікуванням було проведено обстеження у стоматолога з метою виключення карієсу зубів, гострого пародонтиту, загострення хронічного пародонтиту.

У процесі передопераційної підготовки, всім пацієнтам було проведено КТ навколоносових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа і носоглотки, ринопневмометрію, визначення показника мукоциліарного кліренсу, активності ММП-9 в слині. У обстежувані групи були відібрані пацієнти з підвищеним рівнем ММП-9. Пацієнти з нормальним рівнем активності металопротеїназ в слині в дослідженні участі не брали.

Дослідження активності ММП-9 в слині проводилося з використанням ELISA kit, стандартними діагностикумами виробництва Німеччини.

Ендоскопічне дослідження порожнини носа і носоглотки проводилося з використанням ендоскопів OLYMPUS, виробництва Японії, з кутами обзору 0, 30, 70 градусів. При ендоскопії проводилася візуальна оцінка кольору, судинного малюнка, характеру виділень на слизовій оболонці остіомеатального комплексу, носових ходів, носоглотки, візуальна оцінка архітекτονіки порожнини носа і носоглотки.

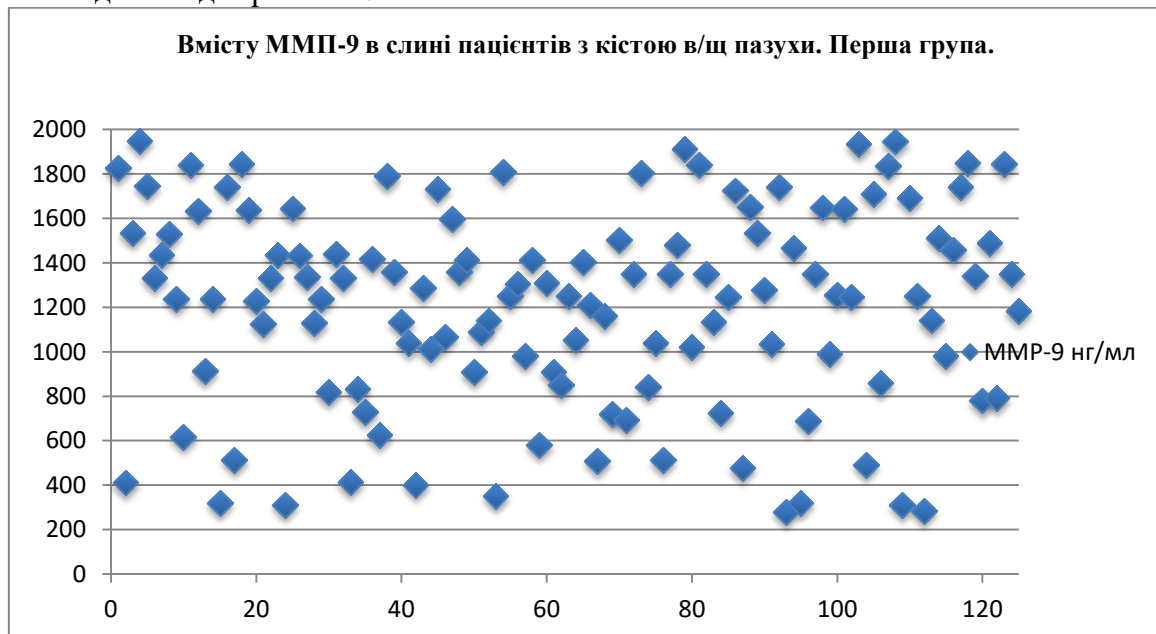
КТ навколоносових пазух проводилася на комп'ютерному томографі PLANMECA 3D, виробництва Фінляндії, з використанням ліцензійного програмного забезпечення Romexis Viewer. Висота рентгенологічної планки становила 20 см, що дало можливість включити в дослідження лобові, клиноподібні, верхньощелепні, решітчасті пазухи, а також верхню і нижню щелепи.

Видалений в процесі операції матеріал - оболонка кісти, був відправлений для проведення гістологічного дослідження. Гістологічне дослідження проводилося за загальноприйнятою методикою шляхом первинної фіксації матеріалу в розчині формальдегіду, з подальшим забарвленням і формуванням парафінових блоків, після чого були отримані зрізи для проведення світлової мікроскопії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася із застосуванням параметричних методів дослідження з використанням ліцензійного програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22, результат вважався достовірним при $p < 0,05$.

Результати

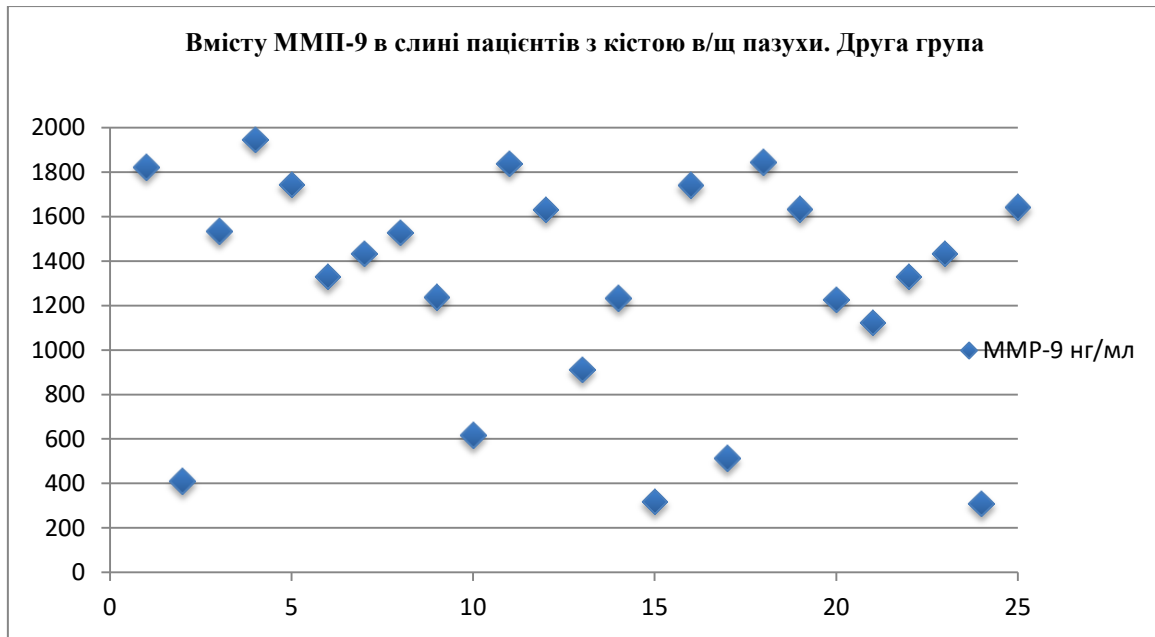
Результати дослідження вмісту ММП-9 в слині пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи наведені на діаграмі №1.



Діаграма №1 Вміст ММП-9 в слині при кісті верхньощелепної пазухи у пацієнтів першої групи.

Діаграма №1 демонструє, що у пацієнтів першої групи було виявлено підвищення вмісту ферменту в слині, причому дана величина склала в середньому $1347 (\pm 328)$ нг / мл.

Дані про вміст ферменту ММП-9 в слині у пацієнтів другої групи наведені на діаграмі №2.



Діаграма №2. Зміст ММП-9 в слині при кістці верхньощелепної пазухи у пацієнтів другої групи.

Діаграма №2 демонструє, що у пацієнтів другої групи було виявлено підвищення вмісту ферменту в слині, причому дана величина склала в середньому $1410 (\pm 220)$ нг / мл.

Аналіз даних наведених в таблиці 1 і таблиці 2 дозволяє стверджувати, що статистично достовірних відмінностей між середнім рівнем підвищення вмісту ММП-9 в слині у пацієнтів першої та другої груп виявлено не було, тому подальше порівняння за іншими параметрами є коректним.

Лікування пацієнтів обстежуваної групи.

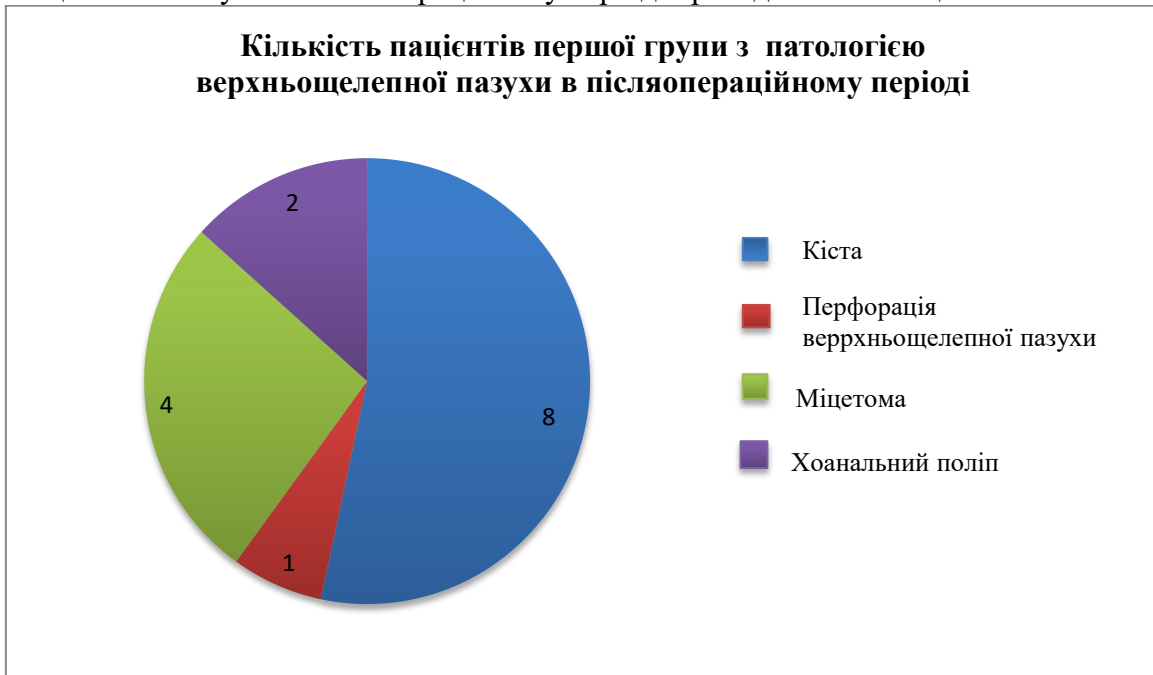
Всім пацієнтам обстежуваних груп була проведена ендоскопічна ендоназальна підслизова гайморотомія через нижній носовий хід. Під ендотрахеальним наркозом був зроблений розріз шкіри в проекції переднього краю чотирикутного хряща перегородки носа, на кілька міліметрів ближче від місця переходу слизової оболонки перегородки носа в шкіру колумелли.

Охрястя распатором відокремлювалося від чотирикутного хряща з подальшим відсепаруванням окістя з dna порожнини носа і піднебінного відростка верхньощелепної кістки. Мобілізований мукоперіост і мукоперихондрій піднімався для візуалізації майданчика під нижньою носовою раковиною, потім за допомогою карбідного свердла формувався отвір в кістці. Через отриманий отвір проводилася ревізія стінок верхньощелепної пазухи, ревізія природного співустя верхньощелепної пазухи, видалення оболонки кістки. Після ревізії пазухи, неушкоджені шматки вкладалися в своє природне анатомічне положення, на розріз накладалися шви. Тампонада носа проводилася з використанням губчастих тампонів з силіконовим покриттям, тривалість перебування яких в порожнині носа склала 2 доби. Всім пацієнтам під час оперативного втручання проводилося введення антибактеріального препарату з подальшим переведенням на пероральний прийом. В середньому курс антибіотикотерапії склав 5 днів.

Результати проведеного лікування

Метою даного дослідження було визначити кількість рецидивів кістки верхньощелепної пазухи в віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів яким проводилося ендодонтичне лікування в післяопераційному періоді і у пацієнтів, яким таке лікування не проводилося. Аналіз даних проводився в період через два роки після проведеного оперативного лікування. У віддаленому післяопераційному періоді також була виявлена наступна патологія - одонтогенний гайморит, перфорація верхньощелепної пазухи, міцетома верхньощелепної пазухи, хоанальний поліп.

Дані про кількість пацієнтів першої групи, у яких була виявлена патологія верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді приведена в таблиці 3.



Діаграма №3. Кількість пацієнтів з патологією верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді першої досліджуваної групи,

Діаграма 3 ілюструє, що кількість рецидивів кісти верхньощелепної пазухи в першій обстежуваній групі була у 8-ми чоловік, що склало 6,4% від загальної кількості обстежуваних пацієнтів. Також спостерігалися така патологія верхньощелепної пазухи, як міцетома верхньощелепної пазухи - 4 пацієнти, ороантральна нориця - 1 пацієнт, хоанальний поліп - 2 пацієнти.

Дані про кількість пацієнтів, у яких була виявлена патологія верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді у пацієнтів другої обстеженої групи, наведена на діаграмі №4.



Діаграма №4. Кількість пацієнтів з патологією верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді у пацієнтів другої обстеженої групи.

Діаграма 4 демонструє, що рецидивів кісти верхньощелепної пазухи в другій обстежуваній групі було у 9-ти осіб, що склало 36% від загальної кількості обстежуваних пацієнтів. Також спостерігалися така патологія верхньощелепної пазухи, як міцетома верхньощелепної пазухи - 3 пацієнта, ороантральна нориця - 1 пацієнт, хоанальний поліп - 1 пацієнт.

Обговорення отриманих результатів

При проведенні даного дослідження, основним завданням було проаналізувати ймовірність виникнення рецидиву кісти верхньощелепної пазухи у пацієнтів яким проводилося спільне ендодонтичне лікування і у пацієнтів, яким з тих чи інших причин, ревізія каналів і періапикальних ділянок не проводилося. У всіх пацієнтів з двох обстежуваних груп спостерігалось підвищення вмісту ферменту ММП-9 в слині, причому, статистично достовірних відмінностей в рівні підвищення між пацієнтами двох груп виявлено не було, що, в свою чергу, дозволило визнати вибірку статистично однорідною і проводити порівняння з іншими критеріями. Всім пацієнтам було проведено видалення кісти верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід однаковою запатентованою методикою, при цьому кількість рецидивів кісти у пацієнтів першої групи склало 6,4% від загальної кількості пацієнтів в групі, а у пацієнтів другої групи, кількість рецидивів склало 36%. Таким чином, дане дослідження показало, що паралельна ревізія зубощелепної системи дозволяє домогтися меншої кількості рецидивів кісти верхньощелепної пазухи в післяопераційному періоді.

Висновок

Отримані в нашому дослідженні дані вказують, що ймовірність розвитку рецидиву кісти верхньощелепної пазухи після її видалення при одномоментному або в ранньому післяопераційному періоді ревізії коренів зубів і навколокореневих ділянок кістки верхньої щелепи становить 6,4%, тоді як при видалення кісти, без ревізії зубощелепної системи, становить 36%.

ЛІТЕРАТУРА

- Sharma S, Chauhan JS. Bilateral ectopic third molars in maxillary sinus associated with dentigerous cyst-A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;61:298-301. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.07.072. Epub 2019 Aug 2.
- Sheethal HS, Rao K, H S U, Chauhan K. Odontogenic keratocyst arising in the maxillary sinus: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019 Feb;23(Suppl 1):74-77. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_319_18.
- Suzuki M, Matsumoto T, Yokota M, Toyoda K, Nakamura Y. Transnasal inferior meatal antrostomy with a mucosal flap for post-Caldwell-Luc mucoceles in the maxillary sinus. *J Laryngol Otol.* 2019 Aug;133(8):674-677. doi: 10.1017/S0022215119001233. Epub 2019 Aug 5.
- İlker Burak Arslan, Sinan Uluyol, Erhan Demirhan et al. Paranasal Sinus Anatomic Variations Accompanying Maxillary Sinus Retention Cysts: A Radiological Analysis. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Dec; 55(4): 162-165.
- Loo WT, Wang M, Jin LJ, Cheung MN, Li GR. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2011, 56(10):1081-1090.
- LUMINIȚA LAZĂR, ANDRADA LOGHIN, EUGEN-SILVIU BUD et al. Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with tissue inflammation degree in periodontal disease *Rom J Morphol Embryol* 2015, 56(4):1441-1446.
- Pereira Faustino IS, Azevedo RS, Takahama A Jr. Metalloproteinases 2 and 9 Immunoexpression in Periapical Lesions from Primary Endodontic Infection: Possible Relationship with the Histopathological Diagnosis and the Presence of Pain. *J Endod.* 2016 Apr;42(4):547-51

TREATMENT OF PATIENTS WITH THE CYCLE OF THE SUPERMONTAL ARM OF THE ONTOGENIC GENESIS

Naumenko Alexander

Professor, Doctor of Medical Sciences, Work in the Department of Otorhinolaryngology of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Krynychko Liliya Romanivna

Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences, Work in the Department of Otorhinolaryngology of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Rezmak Mohammed

Assistant Professor, Work in the Department of Otorhinolaryngology of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Abstract The maxillary sinus cysts are a fairly common pathology of the paranasal sinus system, which has a multifactorial etiology that continues to be actively investigated. In recent years, particular attention of researchers has focused on the role of chronic inflammation of the root of the teeth, which are directly adjacent to the lower wall of the maxillary sinus, and accordingly involve the surrounding structures in the pathological process. One of the objective indicators of the severity of inflammation is the level of matrix metalloproteinases, in particular matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). As follows, the purpose of the study is to study of efficiency of treatment of patients with cystic sinus cysts of odontogenic origin in the long term. Materials and methods. The study included 150 patients. Group 1 - 125 people (age 20-69 years, men - 58, women - 67), group 2 - 25 patients (age 21-59 years, 11 men and 14 women). All patients from the examined groups underwent surgical treatment - removal of the cyst of the maxillary sinus through the lower nasal passage, with subsequent conservative treatment; patients of the first group in the postoperative period were audited channels of the teeth of the upper jaw with replacement of the filling material, and patients of the second group this intervention was not carried out. The inclusion criterion is an increase in the level of MMP-9 in saliva. The exclusion criteria were the presence of acute disease 3 months before surgery, treatment with the dentist 3 months before surgery, normal level of MMP-9 in saliva. In the course of preoperative preparation, all patients underwent CT scan of the paranasal sinuses, endoscopic examination of the nasal cavity and nasopharynx, rhinopneumometry, determination of the index of mucociliary clearance, activity of MMP-9 in saliva. The study of MMP-9 activity in saliva was performed using ELISA kit. Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics 22.

Conclusion. The level of MMP-9 in the saliva of patients of the first group was 1347 (\pm 328) ng / ml, the second - 1410 (\pm 220) ng / ml. The number of recurrences of sinus cyst in group 1 was 8, accounting for 6.4% of the total. Other complications include sinus mycetoma - 4 oroantral fistula - 1, hoonal polyp - 2.. The number of relapses of the sinus cyst in group 2 was 9 cases (36%), mycetoma of the sinus cyst - 3 cases, oroantral fistula - 1, hoonal polyp - 1. **Conclusion.** The results obtained indicate a higher likelihood of recurrence of the maxillary sinus cyst in the absence of a subsequent revision of the root of the teeth and around the root areas immediately adjacent to the lower sinus wall.

Key words: treatment of cysts, cysta of the supermontal arm, ontogenic genesis, level of MMP-9 in serum, MMP-9 content in saliva.

Manuscript is received 14.02.2019

Manuscripted is accepted 17.03.2019

UDC 618.3-06

doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.25-34

Падченко Анастасія Сергіївна

Лікар акушер-гінеколог Перинатального центру м. Києва.

Венцківська Ірина Борисівна

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ PLGF/SFLT-1 У ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

***Анотація** Ендотеліальна судинна дисфункція є важливою ланкою патогенезу преєклампсії – патологічного стану, який займає провідне місце в структурі материнської захворюваності та смертності, перинатальної смертності та внутрішньоутробної затримки розвитку плода. В даний час оцінка стану судинного ендотелію під час вагітності – інформативний метод прогнозування розвитку даного захворювання. У статті підсумовані дані про значимість найбільш вивчених специфічних біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме: розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та плацентарного фактору росту (PlGF), у прогнозуванні та діагностиці преєклампсії. Оскільки етіопатогенез преєклампсії обумовлений розвитком ендотеліальної недостатності і порушенням формування судин в системі матір-плацента-плід, тому вибір в якості скринінгових тестів даних біомаркерів ангиогенезу виправданий з логічної точки зору. У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів спостерігається зниження концентрації PlGF та значне підвищення концентрації sFlt-1, що дає змогу визначити ризик гестозу задовго до появи його тяжких клінічних проявів та розробити оптимальну тактику ведення пацієнтів з даною патологією. В якості скринінгового показника ризику розвитку преєклампсії найбільш достовірно визначення співвідношення sFlt-1/PlGF, що відбиває зміну обох біомаркерів при преєклампсії більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів. Дана тема є актуальною, оскільки поширеність преєклампсії за даними різних авторів варіює від 3 до 8% серед вагітних в розвинених країнах. В цілому до 10-15% материнських смертей пов'язані з преєклампсією і еклампсією.*

Ключові слова: ангиогенез, ендотеліальна дисфункція, гіпертензія, плацентарний фактор росту (PlGF), преєклампсія, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1).

Вступ. Преєклампсія (ПЕ) – це мультисистемний патологічний стан, що виникає в другій половині вагітності (після 20-го тижня) та характеризується артеріальною гіпертензією в поєднанні з протеїнурією ($\geq 0,3$ г/л в сечі), нерідко набряками і проявами поліорганної дисфункції. Поширеність ПЕ варіює від 3 до 8% серед вагітних в розвинених країнах. ПЕ – одна з найбільш частих причин материнської захворюваності та смертності, передчасних пологів, перинатальної смертності та внутрішньоутробної затримки розвитку плода (Duley, 2009; Carty, Delles & Dominiczak, 2010). В цілому до 10-15% материнських смертей пов'язані з ПЕ і еклампсією (Duley, 2009).

Відомо, що остаточний діагноз "преєклампсія" не може бути встановлений тільки на підставі даних про артеріальний тиск та рівень білка в крові і сечі (Chandiramani, Waugh & Shennan, 2007; McElrath et al., 2012;). Підвищений артеріальний тиск може бути обумовлений гіпертензією вагітних, а підвищення концентрації білка – патологією нирок (Lyatoshinskaya et al, 2012). Оскільки етіопатогенез ПЕ обумовлений розвитком ендотеліальної недостатності і

порушенням формування судин в системі мати-плацента-плід, вибір в якості скринінгових тестів таких показників ангіогенезу, як sFlt-1 і PlGF, виправданий з логічної точки зору (Lam, Lim, & Karumanchi, 2005; Maynard, et al 2003; Shibata, 2005). Результати практичного застосування цього підходу у діагностиці загрози ПЕ свідчать про високу інформативність аналізу даних щодо вмісту цих маркерів та їх співвідношення в крові вагітних жінок (Shibata, 2005; Иванец та спів.авт.; Verlohren, 2010; Verlohren, 2012; Wang, Rana, & Karumanchi, 2009).

Етіопатогенез. ПЕ – мультифакторне захворювання, пусковим механізмом у розвитку якого є фактори порушення процесів плацентації, імплантації та ангіогенезу, а саме:

- порушення регуляції між гуморальним, трансплантаційним імунітетом та імунологічною толерантністю;
- ендотеліальна дисфункція, обумовлена дисбалансом між ангіогенними та антиангіогенними факторами, які виділяються плацентою;
- мутація генів, які відповідають за синтез сполук, що регулюють тонус судин і ангіогенез в I триместрі (факторів росту, інтегринів, ангіотензину II);
- порушення регуляції ангіогенезу (Сидорова та спів.авт., 2009; Meloni, 2009);
- недостатність інвазії цитотрофобласту (Радзинский, Оразмурадов, 2009).

Сучасні тенденції у вивченні ПЕ характеризуються вивченням численними дослідниками ранніх термінів вагітності. Виявлення доклінічних проявів захворювання сприяє розширенню уявлень про його патогенез та визначенню ролі ендотеліальної дисфункції як системного ураження судинної системи в розвитку клінічного симптомокомплексу преєклампсії. Системне порушення ендотелію пов'язане з дією біологічно активних речовин, що синтезуються в плаценті. Порушення синтезу цих речовин починається в I триместрі вагітності на етапі васкуло- та ангіогенезу.

Встановлено, що в основі розвитку ПЕ лежить порушення плацентації внаслідок дефекту ремоделювання судин міометрію, що на ранніх термінах вагітності призводить до неповноцінної інвазії трофобласта. При цьому спіральні артерії зберігають клітини власного ендотелію і м'язового шару, що перешкоджає їхній максимальній дилатації і робить їх сприйнятливими до вазоактивних стимулів (Uzan, et al 2011).

Недостатність інвазивних властивостей позаворсинчатого цитотрофобласту, відсутність ремоделювання матково-плацентарних артерій, збереження в них м'язових та еластичних компонентів призводять до дисфункції кровопостачання плаценти, істотного зниження матково-плацентарного кровотоку.

В подальшому пошкоджена ішемізована плацента починає в надмірній кількості секретувати потужний антиангіогенний фактор – розчинний рецептор до васкулоендотеліального фактору росту (VEGF – vascular endothelial growth factor), ідентифікований як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1). Циркуюючи в крові матері, sFlt-1 може вносити свій внесок у розвиток системної ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі всіх клінічних проявів ПЕ (Levine, et al 2004; Maynard, et al 2003).

Головний гемодинамічний механізм адаптації при нормальній вагітності – зменшення системного та ниркового судинного опору – при ПЕ різко порушується. Зниження судинної рефрактерності до вазоконстрикторів призводить до гіпоперфузії та гіпоксії плаценти, а також до генералізованого пошкодження клітин судинного ендотелію. Наслідком ендотеліальної дисфункції є синтез ішемізованою плацентою антиангіогенних факторів, що підсилюють вазоконстрикцію, таких як sFlt-1 і плацентарний ендоглін (placenta-derived endoglin - Eng). Крім того, погіршення ниркового кровотоку і зниження швидкості клубочкової фільтрації призводять до збільшення продукції альдостерону і підвищення чутливості клубочків до ангіотензину. Вказані процеси сприяють затримці рідини та натрію, а також збільшення проникності клубочків для макромолекул, внаслідок чого розвиваються клінічні симптоми захворювання: гіпертензія, набряки та протеїнурія (Tkachenko, Shchekochikhin, & Schrier, 2014).

Білок sFlt-1 має потужну антиангіогенну дію, зв'язуючи та пригнічуючи такі ангіогенні фактори, як плацентарний фактор росту (PlGF – placental growth factor) і фактор росту

ендотелію судин (VEGF) (Maynard, et al 2003). Кільком дослідницьким групам вдалося довести, що в крові вагітних пацієнок вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF (Levine, et al 2004; Verlohren, et al 2012).

PlGF відноситься до сімейства судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) і є одним із найважливіших регуляторів формування плаценти та васкуляризації її ворсин. При вагітності, що фізіологічно протікає, продукція PlGF починається з 8-10-го тижня гестації, характеризується різким його наростанням з досягненням максимальних значень на 28-30-му тижнях вагітності, а потім незначним зниженням даного показника (Palm, et al 2011). У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків має місце порушення продукції PlGF з початку вагітності, що характеризується достовірно більш низькими значеннями даного показника протягом всього періоду гестації, відсутністю крутого підйому кривої, що характеризує його наростання, протягом I-II триместру і вираженого піку максимальних значень на 28-му тижні. Порушення ангиогенезу супроводжується недостатністю першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта і призводить до формування плацентарної недостатності, передчасних пологів, розвитку преєклампсії.

Мета даного дослідження полягала в оцінці зв'язку між ураженням плаценти, рівнем цитокінів та ангиогенними факторами у вагітних жінок з ПЕ.

Методи дослідження аналізуючий, гіпотетико-дедуктивний та порівняльно пізнавальна операція з іншими дослідженнями в даній сфері.

Огляд літератури В огляді 12-ої Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), були узагальнені дані про поведінку ангиогенних факторів при ПЕ:

- на момент виникнення клінічних проявів ПЕ, рівні sFlt-1 підвищені, порівняно з вагітними, які мають нормальний артеріальний тиск;
- у жінок, схильних до ПЕ, рівні sFlt-1, ймовірно, підвищуються протягом всієї вагітності, але значна різниця вже визначається за 5-6 тижнів до виявлення гіпертензії та протеїнурії;
- на момент прояву ПЕ рівень сироваткового sFlt-1 підвищується в поєднанні зі зниженням в кровотоці PlGF;
- в якості показника антиангиогенної активності запропоновано використовувати співвідношення sFlt-1/PlGF, що відображає зміну обох біомаркерів при ПЕ більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів;
- відносний ризик (ВР) при послідовній зміні маркерів був вищим, ніж при кожному окремому вимірюванні. Примітно, що поєднання найменшого квартиля зміни PlGF і найбільшого квартиля зміни sFlt-1 було пов'язане з ВР 35.3 (95% ДІ 7.6-164.2) при ранній ПЕ, та ВР 3.2 (95% ДІ 1.4-7.0) при пізній ПЕ;
- рівні sFlt-1 прямо пропорційні тяжкості протеїнурії, але знаходяться в зворотній залежності від кількості тромбоцитів, терміну вагітності та ваги новонародженого з поправкою на термін вагітності. Серед жінок з ПЕ більш високі рівні sFlt-1 відзначаються при ранньому прояві хвороби (до 37 тижнів) з більш важкими клінічними проявами та гіпотрофією новонароджених;
- рівні sFlt-1 і PlGF також диференціюють жінок з супер-преєклампсією (тобто, хронічною гіпертензією в поєднанні з ПЕ) від жінок з хронічною гіпертензією без ПЕ (Cerdeira, & Karumanchi, 2010).

Обговорення Згідно із дослідженнями А. Kvehangen, et al (2011), збільшення концентрації маркерів системної ендотеліальної дисфункції в материнському кровотоці може спостерігатися від 6 тижнів до дебюту ПЕ і до 5-8 років після перенесеної ПЕ (рис. 1).

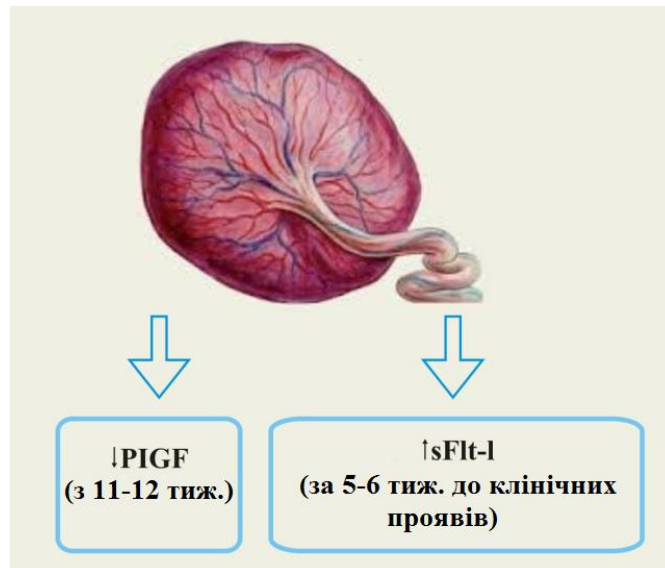


Рис. 1. sFlt-1 і PlGF при преєклампсії

Згідно результатів попередніх досліджень, вимірювання рівня sFlt-1 збільшує чутливість і специфічність доплерографічного дослідження маткових артерій з 64 до 79% і з 63 до 80%, відповідно, у визначенні ризику розвитку ПЕ. Спільне визначення sFlt-1 і PlGF дозволяє передбачити розвиток ПЕ з чутливістю 83% і специфічністю 95% (Stepan, et al 2007).

I. Brosens, et al (2011) повідомляють, що прогностична цінність визначення sEng в поєднанні з доплерометрією і PlGF в 11-13 тижнів гестації становить 77,8% по відношенню до діагностики ранньої ПЕ, хибнопозитивний результат – не більше 5%.

Дослідження, проведене в Литовському університеті м. Каунаса в 2014 році, серед 206 вагітних виявило, що на 22-му тижні вагітності кращим прогностичним маркером ПЕ є PlGF, середнє PI маткових артерій і RI. У той же час в 27 тижнів вагітності кращим прогностичним маркером було визначено співвідношення sFlt-1/PlGF.

Дослідження Preos, проведене E. Kleinc і співавторами в Німеччині, метою якого було визначення співвідношення sFlt-1/PlGF, стало першим дослідженням, яке продемонструвало вплив на прийняття клінічних рішень лікарів при веденні вагітних з підозрою на ПЕ в повсякденній клінічній практиці. В дослідження було включено 118 пацієнтів відповідно до протоколу. Для 16,9% пацієнтів співвідношення sFlt-1/PlGF вплинуло на рішення лікаря щодо їхньої госпіталізації. Для 11,0% пацієнтів результат sFlt-1/PlGF вплинув на рішення про недоцільність госпіталізації. Для 5,9% пацієнтів результат sFlt-1/PlGF вплинув на зміну тактики лікування: дослідники все таки госпіталізували пацієнтку після первинного прийняття рішення щодо недоцільності її госпіталізації. Всі зміни, що стосувалися госпіталізації, були оцінені незалежним Комітетом. Змінені рішення щодо госпіталізації і застосування інших клінічних процедур збіглися із позитивним результатом розродження для матері та новонародженого. Таким чином, автори показали, що тест може бути успішно використаний не тільки для прогнозування ПЕ, а й для прийняття рішення щодо необхідності госпіталізації вагітної в стаціонар.

У Медичному журналі (New England Journal of Medicine) в 2016 р. опубліковане дослідження (Zeisler, et al 2016), що включило 14 країн-учасників, про прогнозування ПЕ в короткостроковій перспективі у вагітних (дослідження PROGNOSIS), в якому визначали граничне значення співвідношення sFlt-1/PlGF, що виключає розвиток ПЕ протягом 1 тижня після першого відвідування і, крім того, ризик дебюту даної патології протягом 4 тижнів.

Робота (Serov, Kan, & Tyutyunik, 2016) ілюструє, що в когорті, яка включала 500 пацієток, була визначена гранична точка співвідношення sFlt-1/PlGF, що дорівнює 38, яка має важливе прогностичне значення. В подальшому валідованому дослідженні серед додатково обстежених 550 пацієток було підтверджено, що співвідношення sFlt-1/PlGF, рівне 38 або

нижче, мало негативне прогностичне значення (тобто відсутність ПЕ протягом наступного тижня) в 99,3% (95% довірчий інтервал [ДІ]: від 97,9 до 99,9) з чутливістю 80,0% (95% ДІ: від 51,9 до 95,7) і специфічністю 78,3% (95% ДІ: від 74,6 до 81, 7). Позитивне прогностичне значення співвідношення sFlt-1/PlGF вище 38 для діагнозу ПЕ протягом 4 тижнів склало 36,7% (95% ДІ: від 28,4 до 45,7) з чутливістю 66,2% (95% ДІ: від 54 , 0 до 77,0) і специфічністю 83,1% (95% ДІ: від 79,4 до 86,3), що підтвердило діагностичну цінність запропонованої порогової точки.

У табл. 1 наведені потенційні біохімічні маркери прогнозу або діагностики преєклампсії.

Таблиця 1. Потенційні біохімічні маркери прогнозу (у I і II триместрах вагітності) і виявлення преєклампсії, що визначаються в материнській периферичній крові [32].

| Маркер | Концентрація в плазмі | | | Додаткові фактори, що шувають прогностичну цінність біомаркерів | Стани, з якими корелюють зміни концентрації біомаркерів |
|-------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|---|---|
| | I триместр | II триместр | Маніфест преєклампсії | | |
| sFlt-1 | – | ↑ | ↑ | sEng, PlGF, VEGF, УЗД | – |
| sEng | – | ↑ | ↑ | sFlt-1, PlGF, УЗД | ВЗРП HELLP Малий розмір плода |
| PlGF | ↓ | ↓ | ↓ | sFlt-1, sEng | Малий розмір плода |
| PP-13 | ↓ | ↑ | ↑ | УЗД | ВЗРП |
| | | | | | Передчасні пологи |
| P-селектин | ↑ | ↑ | ↑ | Активін А, sFlt-1, Молекули адгезії | – |
| Вільні ДНК плода | ↑ | ↑ | ↑ | Інгібін-А | ВЗРП Полігідрамніон часні пологи Трисомія 21 |
| Вільні ДНК матери | – | – | ↑ | – | – |
| ADAM 12 | ↓ | – | – | – | Трисомія 21 ВЗРП Трисомія 18 |
| PTX 3 | ↑ | ↑ | ↑ | – | ВЗРП |
| PAPP-A | ↓ | ↓ | ↓ | – | Вага дитини при народженні |
| Вісфатин | – | ↑↓ | ↑↓ | – | Цукровий діабет ріння ВЗРП Гестаційний |
| Адренормедулін | ↑ | ↑ | ↑ | – | Судинні порушення |

Примітка. sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; sEng (soluble endoglin) – розчинний ендоглін; PlGF (placental growth factor) – плацентарний фактор росту; PP-13 (placental protein 13) – плацентарний протеїн-13; ADAM 12 (a disintegrin and metalloprotease 12) – а-дизінтегрин і металопротеаза-12; PTX 3 (petraxin) – петраксін-3; PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) – асоційований з вагітністю плазмовий протеїн А; УЗД – ультразвукове доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях; ВЗРП – внутрішньоутробна затримка розвитку плода; HELLP - HELLP-синдром (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, низький вміст тромбоцитів).

Дослідження J. Myers, et al (2013) показує, що за 4-5 тижнів до клінічних проявів в крові вагітних виявляється достовірне підвищення sFlt-1 і sEng (розчинної форми ендогліна), достовірне зниження PlGF (плацентарного фактору росту) і VEGF (судинного ендотеліального фактору росту). VEGF і PlGF стимулюють ріст судин, які беруть участь у формуванні плацентарного кровообігу (рис. 2).

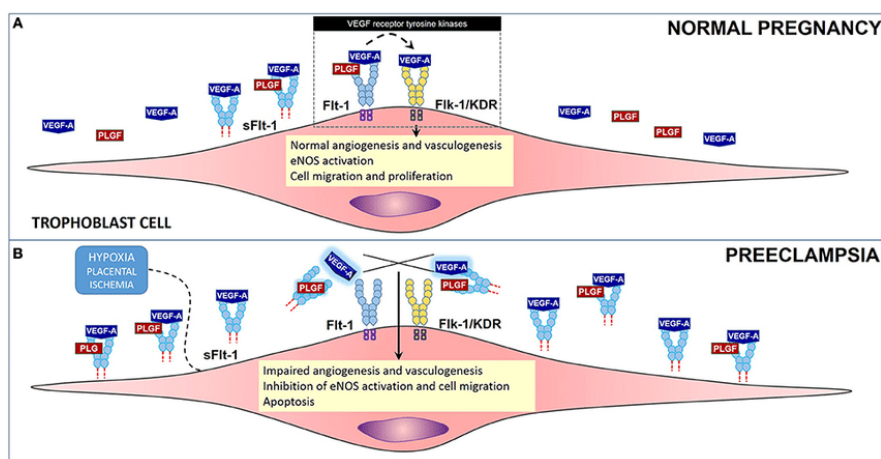


Рис. 2. Роль антиангіогенного фактору sFlt-1 в преєклампсії (Sánchez-Aranguren, et al 2014):

А – Flt-1 (світло-блакитний) і Flk-1 (жовтий) є VEGF-рецепторами тирозинкінази, які регулюють процес ангіогенезу і васкулогенезу, серед інших подій в клітинах при ПЕ. Розчинна форма рецептору VEGF-1, sFlt-1 в нормальних умовах регулює рівні VEGF, ангіогенез і васкулогенез;

В – в умовах гіпоксії Flt-1 розщеплюється до sFlt-1 у високих концентраціях. sFlt-1 потім конкурує з Flt-1 за зв'язування VEGF-A і PlGF, викликаючи порушення процесу ангіогенезу шляхом зниження біодоступності VEGF-A і PlGF до Flt-1 і Flk-1

Необхідно зазначити, що, як і при ранній, так і при пізній ПЕ змінюється рівень sFlt-1 в сироватці крові матері. Вчені в своєму дослідженні (Wikström, et al 2007) проілюстрували, що підвищення рівня sFlt-1 у II триместрі достовірно корелює із розвитком ПЕ, даний білок є маркером розвитку ранньої ПЕ. Згідно із результатами дослідників (Stepan, et al 2008), спільне визначення sFlt-1 і sEng в 13 тижнів та 20 тижнів гестації має високу чутливість і специфічність у діагностиці ранньої ПЕ. В останніх роботах S. Husse, et al (2014) показано, що абсолютне значення співвідношення sFlt-1 до PlGF ≥ 85 є достовірним діагностичним маркером ПЕ у вагітних високого ризику.

Stepan H., et al (2014) провели порівняння показників співвідношення sFlt-1/PlGF, отриманих в рамках імуноаналізу Elecsys®, і значень PlGF, отриманих в рамках аналізу Triage® (в проспективному, багатоцентровому дослідженні методом випадок-контроль), для діагностики ПЕ/HELLP-синдрому.

У дослідження були включені жінки з європейських центрів перинатальної допомоги з одноплідною вагітністю: в 178 випадках відзначалася підтверджена ПЕ, і в 391 контрольному випадку спостерігався нормальний результат. Пацієнтки в групі ПЕ/HELLP-синдрому були згруповані по парам зі здоровими жінками з контрольної групи (1: 2) відповідно за гестаційним тижнем. Зразки крові, отримані у матері, аналізували з використанням (а) повністю автоматизованого аналізу Elecsys для визначення PlGF і імуноаналізу Elecsys для визначення sFlt-1 з двома граничними значеннями (ранній початок [<34 тижні] ≤ 33 , ≥ 85 ; пізній початок [≥ 34 тижні] ≤ 33 , ≥ 110), а також (б) імуноаналізу Triage для визначення PlGF (з одним граничним значенням). Проводилась оцінка діагностичної ефективності та значущості.

Відповідно у 83 і 95 жінок були виявлені ПЕ/HELLP-синдром з раннім або пізнім початком. Загальна діагностична ефективність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках імуноаналізу Elecsys (площа під фармакокінетичною кривою [AUC]: 0,941) була вищою, ніж при визначенні PlGF в рамках аналізу Triage (AUC: 0,917). Чутливість і специфічність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках імуноаналізу Elecsys склали: 94,0% (95% довірчий інтервал [ДІ] 86,5-98,0) і 99,4% (95% ДІ: 96,8- 99,9) для ПЕ з раннім початком і 89,5% (95% ДІ: 81,5-94,8) і 95,4% (95% ДІ: 91,7-97,8) для ПЕ з пізнім початком. Чутливість і специфічність аналізу Triage склали: 96,4% (95% ДІ: 89,8-99,3) і 88,5% (95% ДІ: 82,8-92,8) (ранній початок) і 90,5 % (95% ДІ: 83-96) і 64,5% (95% ДІ: 57,8-70,9) (пізній початок). Таким

чином, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках повністю автоматизованого імуноаналізу Elecsys забезпечує більш високу діагностичну значимість, ніж визначення PlGF в рамках аналізу Triage, з більш оптимальною специфічністю для клінічного ведення вагітних жінок із підозрою на ПЕ/HELLP-синдром.

Weel I.C. описав зв'язок між ураженнями плаценти, рівнем цитокінів та ангіогенними факторами у вагітних жінок з ПЕ.

Була проведена оцінка даних, отриманих у 20 вагітних жінок з нормальним артеріальним тиском, 40 жінок з раннім початком ПЕ і 80 жінок з пізнім початком ПЕ. Були проведені наступні аналізи зразків плаценти: гістопатологія, імуногістохімія та визначення рівнів гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактору (ГМ-КСФ), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), трансформуючого фактору росту - бета 1 (ТФР-β1), фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП-α), плацентарного фактору росту (PlGF), фактору росту ендотелію судин (VEGF), fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та ендогліну (Eng). В плацентах жінок із раннім початком ПЕ було виявлено підвищений процентний вміст синцитіальних вузликів і підвищений вміст перивілезних відкладень фібрину, а також більш високий рівень ФНП-α, ТФР-β1 і Flt-1. В плацентах жінок з ПЕ рівень ІЛ-10, VEGF та PlGF був вище, ніж в плацентах жінок з нормальним тиском. Показники співвідношень ФНО-α/ІЛ-10 і sFlt-1/PlGF були вище в гомогенатах плацент жінок із раннім початком ПЕ, ніж у жінок із пізнім початком ПЕ і в контрольній групі. Ураження більш важкого ступеня та дисбаланс співвідношень ФНО-α/ІЛ-10 і PlGF/sFlt-1 в плацентах жінок із раннім початком ПЕ дозволяють диференціювати ПЕ з раннім і пізнім початком і припустити наявність більш значного ураження плаценти при ПЕ з раннім початком.

В роботі Leañes-Miranda, et al (2017) також показали зв'язок циркулюючих ангіогенних факторів зі ступенем тяжкості гіпертензії вагітних, ПЕ та їх несприятливими ускладненнями. Була проведена оцінка зв'язку цих біомаркерів зі ступенем тяжкості гіпертензивних порушень під час вагітності та несприятливими ускладненнями. За допомогою перехресного дизайну були визначені концентрації PlGF, sFlt-1 і розчинної форми ендогліну в сироватці крові у 764 вагітних жінок: 75 здорових вагітних жінок, 83 жінок з ГХ легкого ступеня, 105 жінок з ГХ важкого ступеня, 122 жінок з ПЕ легкого ступеня і 379 жінок з ПЕ важкого ступеня. Концентрація всіх ангіогенних факторів істотно відрізнялася ($P \leq 0,041$) у жінок із гіпертензивними порушеннями під час вагітності та у здорових вагітних жінок. Крім цього, ці чинники значно різнилися у жінок з ПЕ важкого ступеня і у жінок з ПЕ легкого ступеня, ГХ важкого ступеня або ГХ легкого ступеня ($P \leq 0,027$), а також у пацієток з ГХ важкого ступеня і у пацієток з ПЕ легкого ступеня або ГХ легкого ступеня ($P < 0,05$). У порівнянні із жінками з ГХ легкого ступеня і ПЕ легкого ступеня, у пацієток з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня спостерігалась вища частота передчасних пологів в терміні менше 34 тижнів та народження дітей з низькою масою для даного гестаційного віку. Крім цього, у випадках ПЕ важкого ступеня спостерігалась вища частота несприятливих ускладнень у матерів ($P < 0,001$) в порівнянні з пацієтками з ГХ легкого ступеня, ГХ важкого ступеня або ПЕ легкого ступеня. У всіх випадках показники співвідношення sFlt-1/PlGF були значно вищими у пацієток з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня з несприятливими перинатальними ускладненнями і ускладненнями для матерів, у порівнянні з пацієтками з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня, у яких такі ускладнення були відсутні ($P \leq 0,016$). Концентрація циркулюючих ангіогенних факторів є прийнятним та достовірним маркером для оцінки ступеня тяжкості ГХ та ПЕ, а також несприятливих ускладнень.

Зв'язок рівнів PAPP-A в першому триместрі вагітності з рівнями sFlt-1 з плином часу у вагітних жінок з наявністю преєклампсії і без неї. В даному дослідженні вивчалася гіпотеза про можливий зв'язок рівнів PAPP-A в першому триместрі вагітності з рівнями sFlt-1, ангіогенного маркера, пов'язаного з ПЕ, під час вагітності.

Рівні sFlt-1 вимірювали протягом тривалого часу у 427 жінок з одноплідною вагітністю у всіх трьох триместрах. Вимірювали рівень PAPP-A в першому триместрі і кратні медіани

(Multiples of Median, MOM) рівня PAPP-A. Проводилось порівняння t-критерію Стьюдента та критерію Уїлкоксона під час вагітності з ПЕ і нормальною вагітністю.

Рівні PAPP-A і кратні медіани рівня PAPP-A були значно нижчими при вагітності з преєклампсією ($n = 19$) в порівнянні з випадками нормальної вагітності ($p = 0,02$). Хоча середні рівні sFlt-1 під час третього триместру були значно вищими при преєклампсії ($p = 0,002$), рівні sFlt-1 під час першого триместру були нижчими серед жінок, у яких виникла преєклампсія, в порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності ($p = 0,03$). Відзначалася значна кореляція рівнів PAPP-A з послідовними показниками sFlt-1. Слід зазначити, що низькі значення кратних медіан PAPP-A в першому триместрі прогнозували зниження ймовірності нормального перебігу вагітності (відношення шансів: 0,2, $p = 0,002$).

Дослідження підтвердили, що низькі рівні PAPP-A в першому триместрі припускають підвищений ризик ПЕ в майбутньому і корелюють з послідовними рівнями sFlt-1 протягом вагітності. Крім цього, низький рівень PAPP-A в першому триместрі є значним прогностичним фактором зниження ймовірності нормального перебігу вагітності.

Висновки. Таким чином, змінені рівні ангіогенних білків не тільки цінний діагностичний тест для ПЕ, а й можливість оцінки ризику несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ. Крім ранньої доклінічної діагностики ПЕ, ангіогенні чинники можуть виявитися корисними в проведенні диференціальної діагностики преєклампсії та інших судинних розладів при вагітності, а саме: гестаційна та хронічна гіпертензія (Cerdeira, & Karumanchi, 2010; Giguère, et al 2012).

На сьогоднішній день, дослідження маркерів ангіогенезу – плацентарного фактору росту (PIGF) і розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1), які є показниками рецепторного фактору росту ендотелію судин, показало їх зв'язок із виникненням ПЕ (Иванец та спів.авт., 2012; Иванец та спів.авт., 2013; Макаров та спів.авт., 2014). Зменшення концентрації PIGF і збільшення концентрації sFlt-1 реєструються за кілька тижнів до появи клінічних симптомів ПЕ і можуть слугувати скринінговими тестами вже в кінці I триместру вагітності. У зв'язку з цим, виявлення змін в співвідношенні рівня PIGF і sFlt-1 протягом вагітності, може відіграти важливу додаткову роль у прогнозуванні ПЕ (чутливість тестів 89%, специфічність 97%). Це може бути гарним інструментом для визначення ризику розвитку гестозу задовго до його настання.

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

- Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruyse, L., & Romero, R. (2011). The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(3), 193-201.
- Carty, D. M., Delles, C., & Dominiczak, A. F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of hypertension*, 28(7), 1349-1355.
- Cerdeira, A. S., & Karumanchi, S. A. (2010). Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(sup242), 73-78.
- Chandiramani, M. A. N. J. U., Waugh, J. J. S., & Shennan, A. H. (2007). Management of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*, 12(3), 23-28.
- Duley, L. (2009, June). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. In *Seminars in perinatology* (Vol. 33, No. 3, pp. 130-137). WB Saunders.
- Giguère, Y., Charland, M., Thériault, S., Bujold, E., Laroche, M., Rousseau, F., ... & Forest, J. C. (2012). Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 50(6), 985-993.
- Grill, S., Rusterholz, C., Zanetti-Dällenbach, R., Tercanli, S., Holzgreve, W., Hahn, S., & Lapaire, O. (2009). Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 7(1), 70.
- Kvehaugen, A. S., Dechend, R., Ramstad, H. B., Troisi, R., Fugelseth, D., & Staff, A. C. (2011). Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*, 58(1), 63-69.
- Lam, C., Lim, K. H., & Karumanchi, S. A. (2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 46(5), 1077-1085.
- Leaños-Miranda, A., Méndez-Aguilar, F., Ramírez-Valenzuela, K. L., Serrano-Rodríguez, M., Berumen-Lechuga, G., Molina-Pérez, C. J., ... & Campos-Galicia, I. (2017). Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine*, 96(4).
- Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K. H., England, L. J., Yu, K. F., ... & Sibai, B. M. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New England journal of medicine*, 350(7), 672-683.

- Lyatoshinskaya, P., Faichtinger, W., Hafner, E., Zeisler, H., & Skodler, W. (2012). Риск и течение преэклампсии во время беременности после ЭКО или ИКСИ (перевод К. Муминовой). *Проблемы репродукции*, (5), 59-63.
- Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... & Epstein, F. H. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649-658.
- McElrath, T. F., Lim, K. H., Pare, E., Rich-Edwards, J., Pucci, D., Troisi, R., & Parry, S. (2012). Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(5), 407-e1.
- Meloni, P., D'Angeli, I., Piazzè, J., Cerekya, A., Simari, T., Pala, A., ... & Izzo, L. (2009). First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertension in pregnancy*, 28(4), 361-368.
- Myers, J. E., Kenny, L. C., McCowan, L. M. E., Chan, E. H. Y., Dekker, G. A., Poston, L., ... & North, R. A. (2013). Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(10), 1215-1223.
- Husse, S., Gottschlich, A., Schrey, S., Stepan, H., & Hoffmann, J. (2014). Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218(1), 34-41.
- Palm, M., Basu, S., Larsson, A., Wernroth, L., Åkerud, H., & Axelsson, O. (2011). A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 90(11), 1244-1251.
- Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5, 372.
- Serov, V. N., Kan, N. E., & Tyutyunik, V. L. (2016). Prognostic value of ratio of soluble fms like tyrosine kinase 1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 5-10.
- Shibata, E., Rajakumar, A., Powers, R. W., Larkin, R. W., Gilmour, C., Bodnar, L. M., ... & Hubel, C. A. (2005). Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4895-4903.
- Stepan, H., Geipel, A., Schwarz, F., Krämer, T., Wessel, N., & Faber, R. (2008). Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(2), 175-e1.
- Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., & Faber, R. (2007). Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*, 49(4), 818-824.
- Tkachenko, O., Shchekochikhin, D., & Schrier, R. W. (2014). Hormones and hemodynamics in pregnancy. *International journal of endocrinology and metabolism*, 12(2).
- Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, 7, 467.
- Verloren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M. G., ... & Stepan, H. (2010). An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(2), 161-e1.
- Verloren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., ... & Denk, B. (2012). The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(1), 58-e1.
- Wang, A., Rana, S., & Karumanchi, S. A. (2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 24(3), 147-158.
- Wikström, A. K., Larsson, A., Eriksson, U. J., Nash, P., Nordén-Lindeberg, S., & Olovsson, M. (2007). Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 109(6), 1368-1374.
- Zeisler, H., Lurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., ... & Dilba, P. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 13-22.
- Иванец, Т. Ю., Алексеева, М. Л., Логинова, Н. С., Колодько, В. Г., Насонова, Д. М., & Хасьянова, З. Ш. (2013). Плацентарный фактор роста и FMS-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*, (8).
- Иванец, Т. Ю., Алексеева, М. Л., Гончарова, Е. А., Ходжаева, З. С., & Вавина, О. В. (2012). Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. *Проблемы репродукции*, (3), 83-87.
- Макаров, О. В., Волкова, Е. В., Лысюк, Е. Ю., Копылова, Ю. В., & Джохадзе, Л. С. (2014). Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, (12), 64-70.
- Радзинский, В. Е., Оразмурадов, А. А. (2009). Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.)/Под ред. Радзинского В. Е., Оразмурадова АА-М.: *Status Praesens*.
- Сидорова, И. С., Макаров, И. О., Солоницын, А. Н., Боровкова, Е. И., & Билявская, О. С. (2009). Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе. *Акушерство и гинекология*, (3), 38-41.

THE ROLE OF THE PIGF/SFLT-1 RELATIONSHIP IN PREDICTING PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)

Venzkovskaya Irina Borisovna

MD, prof. of the Obstetrics and Gynecology Department No 1 of Bohomolets National Medical University.

Padchenko Anastasiia Serhiyvna

obstetrician-gynecologist of the Kyiv City Perinatal Center.

Abstract Endothelial vascular dysfunction is an important link in the pathogenesis of preeclampsia – a pathological condition that occupies a leading position in the structure of maternal morbidity and mortality, perinatal mortality and intrauterine growth retardation. Assessment of the state of vascular endothelium during pregnancy is currently an informative method for predicting the development of this disease. The article summarizes the significance of the most studied specific biochemical markers of endothelial dysfunction, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF), in relation to the prognosis and diagnosis of preeclampsia. Since the etiopathogenesis of preeclampsia is caused by the development of endothelial insufficiency and impaired vascular formation in the mother-placenta-fetus system, the choice of angiogenesis biomarkers as screening tests is justified from a logical point of view. As a screening indicator of the risk of preeclampsia, the most reliable determination of the ratio sFlt-1/PlGF, which reflects the change in both biomarkers during preeclampsia, is more pronounced than a separate definition of any of these factors. In women with the pathological course of the gestational process, in several weeks before the onset of the first clinical symptoms, a decrease in PlGF concentration and a significant increase in sFlt-1 concentration are observed in 92.5% of cases, which makes it possible to determine the risk of gestosis long before the onset of its severe clinical manifestations and to develop an optimal management for patients with this pathology. This topic is relevant, since the prevalence of preeclampsia according to different authors varies from 3 to 8% among pregnant women in developed countries. In general, up to 10-15% of maternal deaths are associated with preeclampsia and eclampsia.

Key words: angiogenesis, endothelial dysfunction, hypertension, placental growth factor (PlGF), preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1).

Manuscript is received 11.02.2019

Manuscripted is accepted 16.03.2019

UDC 616.342.018.25-091:616.5-001.17.:616.379-08.64:57.084.1
doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.35-47

Тимошенко Ірина Олексіївна

Старший викладач кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

***Анотація** Робота присвячена вивченню структурних особливостей слизової оболонки дванадцятипалої кишки при опіковій травмі шкіри за умов експериментального стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Дослідження здійснене на лабораторних білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-210 г. Групу контролю склали 21 інтактна тварина, I експериментальну групу склали 21 щур з експериментальною опіковою травмою шкіри, II експериментальну групу склали 21 щур без опіку шкіри з експериментальним стрептозотоциніндукованим діабетом, III експериментальну групу склали 21 щур з опіком шкіри та експериментальним стрептозотоциніндукованим діабетом. Модель експериментального цукрового діабету відтворювали шляхом введення щурам стрептозотину внутрішньоочередово одноразово в дозі 50 мг/кг. Термічне опікове пошкодження шкіри у щурів відповідало II – А-Б ступеню – дермального поверхневого опіку (за старою класифікацією III – А ступінь) загальною площею 21-23% поверхні тіла з розвитком опікового шоку. Для морфологічних досліджень було забрано відділ дванадцятипалої кишки, фрагменти якого обробляли загальноприйнятими методами світлової та електронної мікроскопії. Основними критеріями оцінки пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки стали результати дослідження щодо порівняння гістологічних та ультраструктурних даних в динаміці через 7, 14, та 21 добу після опіку шкіри. Результати проведених досліджень показали зменшення кількості щільних контактів в інтестинальному епітеліальному бар'єрі слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів першої та третьої експериментальних груп та втрату упорядкованості (набуття певної хаотичності) їхньої локалізації у міру збільшення часу після опікової травми. В інтестинальному епітеліальному бар'єрі з'являються дефекти, які є потенційними шляхами парацелюлярної транслокації патогенного вмісту дванадцятипалої кишки. Не виключно, що частина цього інтестинального патогенного вмісту може бути транслокована і через частково пошкоджені клітин. Свідченням останнього є виявлена наявність мікробних тіл в цитоплазмі клітин з частково зруйнованою плазмолемою (але збереженими органелами та ядром). Адаптивним механізмом щодо забезпечення репарації ушкоджених ентероцитів є селективна автофагія, яка виступає чинником рециклізації матеріалу зруйнованих органел і цитоплазматичного матриксу, спрямованого, в першу чергу, на підтримку життєздатності клітин. Ініціація автофагії асоційована з розвитком в ентероцитах стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER-стресу). В ентероцитах дванадцятипалої кишки щурів третьої експериментальної групи ER-стрес відбувається настільки стрімко і супроводжується неухильним поширенням процесів деструкції в клітині, що механізми автофагії не встигають спрацювати і більшість клітин гине. Таким чином, відсутність автофагійної реакції є маркером несприятливого спрямування перебігу післяопікових структурних змін в ентероцитах.*

Ключові слова: опікова травма, стрептозотоциніндукований цукровий діабет, слизова оболонка дванадцятипалої кишки.

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медицини є патогенез цукрового діабету та його ускладнень, до яких відноситься діабетична ентеропатія (Azpiroz, F., & Malagelada, C., 2016; Gotfried, J., et al., 2017; Ihana-Sugiyama, N., et al., 2016; Khoshbaten, M., et al., 2011; Rodrigues, M. L. C., & Motta, M. E. F. A., 2012; Vaarala, O., et al., 2008). За оцінками Міжнародної федерації діабету у теперішній час у світі хворіє 425 мільйонів людей (IDF Diabetes Atlas). У той же час, у структурі загального травматизму в усьому світі (Smolle, C., et al., 2017) домінують опікові ураження. Важкі опіки викликають опікову хворобу, складовою якої є кишкова дисфункція (Galunko, G. M., 2017; Gotfried, J., et al., 2017; Netyukhailo, L. G., et al., 2011). Однак до цього часу вивчення структурних особливостей слизової оболонки дванадцятипалої кишки при опіковій травмі шкіри за умов її асоціації з цукровим діабетом не було предметом спеціальних досліджень.

Метою роботи було вивчення структурних особливостей слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при опіковій травмі шкіри за умов експериментального стрептозототиніндукованого цукрового діабету.

Матеріали і методи.

Дане дослідження проводилось на лабораторних білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-210 г. Групу контролю склали 21 інтактна тварина, I експериментальну групу склали 21 щур з експериментальною опіковою травмою шкіри, II експериментальну групу склали – 21 щур без опіку шкіри з експериментальним стрептозототиніндукованим діабетом, III експериментальну групу склали – 21 щур з опіком шкіри та експериментальним стрептозототиніндукованим діабетом. Усі процедури з лабораторними тваринами були проведені у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986); Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986 р.); Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»; Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Перишим національним конгресом України з біоетики (2001 р.). Модель експериментального цукрового діабету (Natus, L. V., et al., 2017) відтворювали шляхом введення щурам стрептозототину внутрішньоочередово одноразово в дозі 50 мг/кг, попередньо розчинивши його в 0,1М цитратному буферному розчині (рН-4,5). Контролем розвитку гіперглікемії в другій та третій експериментальних групах був рівень глюкози в крові – $24,24 \pm 0,79$ ммоль/л. В групі контролю $8,03 \pm 0,4$ ммоль/л. У проведеному нами дослідженню опікову травму шкіри викликали у відповідності до поширеної серед дослідників базової моделі F. C. Regas, H.P. Ehrlich (Regas, F. C., & Ehrlich, H. P., 1992), яка була дещо змінена і оптимізована I. Gunas et al (Gunas, I., Dovgan, I., & Masur, O., 1997). При експериментальному моделюванні опіку шкіри, дві мідні пластинки у вигляді еліпсу витримували в воді при 100С 10 хвилин і, за умов ефірного наркозу, накладали одночасно симетрично на обидві поголені тильні частини тіла щурів з експозицією 10 секунд. Опікове пошкодження шкіри у щурів складало II –А-Б ступеня – дермального поверхневого опіку (за старою класифікацією III – А ступінь) загальною площею 21–23% поверхні тіла з розвитком опікового шоку. Багатьма дослідниками (Cherkasov, E. V., 2012; Cherkasov, V. G., et al., 2015; Cherkasov, V. G., et al., 2015; Dzevulska, I. V., et al., 2018; Gunas, I. V., et al., 2018; Gunas, I. V., et al., 2014) доведено, що за умов застосування даної моделі експериментального опіку ініціюється розвиток опікової хвороби з такими її характерними ознаками як ендогенна інтоксикація, генералізована катаболічна реакція, системна запальна і апоптозна відповідь, поліорганна дисфункція. Для морфологічних досліджень було забрано відділ дванадцятипалої кишки, фрагменти якого обробляли загальноприйнятими методами світлової та електронної мікроскопії. Напівтонкі та ультратонкі зрізи з епоксидних блоків отримували на ультратомі LKB (Швеція). Ультратонкі зрізи після відповідного контрастування досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім та толудіновим синім. Зрізи з парафінових блоків забарвлювали гематоксиліном-еозином. Основними критеріями оцінки пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки стали результати дослідження

гістологічних та ультраструктурних даних в динаміці через 7, 14, та 21 добу після опіку шкіри. У вказані терміни щурам вводили однократно внутрішньоочередово велику дозу тіопенталу натрію і виводили із експерименту шляхом декапітації.

Результати

За даними електронної мікроскопії в ентероцитах слизової оболонки дванадцятипалої кишки тварин першої експериментальної групи через сім діб після опіку найбільш характерною ознакою структурних змін є руйнація мікрворсинок щіткової облямівки ентероцитів, а також зміни щільних контактів (tight junctions). Ці контакти чітко візуалізуються на електронних мікрофотографіях в локусах між апіколатеральними поверхнями сусідніх ентероцитів з щітковою облямівкою тому, що зовнішні гідрофільні шари і глікокалікс суміжних плазмолем ніби зливаються в одній точці у суцільний електроннощільний шар, а скупчення тонофіламентів у прилеглій ділянці цитоплазми додає “точці” ще більшу електронну щільність. Звертає, на себе, увага деяка хаотичність розташування щільних контактів в епітеліальному моношарі (інтестинальному епітеліальному бар’єрі) дванадцятипалої кишки у щурів I експериментальної групи, яка поглиблюється надалі із збільшенням часу після опіку. До складу інтестинального бар’єру дванадцятипалої кишки входять також келихоподібні клітини, які за умов норми мають цілісну плазмолему (яка, однак, не утворює щільних контактів з суміжними ентероцитами з щітковою облямівкою) та численні пухирці, які містять секреторний матеріал середньої електронної щільності.

Поширеним явищем у цей часовий проміжок є різноманітні ультраструктурні зміни ентероцитів на тлі набряку їхньої цитоплазми; від часткової втрати прикріплення рибосом до мембран каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, до фрагментації цих каналців на окремі вакуолі; від реактивних змін мітохондрій (їхнього інтенсивного набухання, ділянкової фрагментації внутрішньої мембрани і крист), до повної руйнації органел, появи дефектів плазмолем і каріолем. В ділянках цитоплазми ентероцитів з частково втраченою щітковою облямівкою розташовані округлі автофагосоми та автофаголізосоми різного розміру з гетероморфними електроннощільним вмістом.

Ультраструктурним свідченням початкового етапу автофагії є групування ушкоджених клітинних органел в певних локусах цитоплазматичного матрикса та їхня секвестрація за допомогою концентричного охоплення характерною для автофагосом структурою – фагофором (подвійною ізольовуючою мембраною). Надалі відбувається злиття автофагосом з лізосомами і утворення автофаголізосом з вмістом різного ступеня електронної щільності та різноманітної структурованості (що є показником етапності та ефективності перетравлення секвестрованого матеріалу). Перетравлення вмісту автофаголізосом супроводжується руйнацією внутрішньої мембрани фагофора (за цих умов продукти перетравлення, ймовірно, поглинаються і засвоюються цитоплазмою ентероцита). Якщо частина матеріалу залишається неперетравленою, то відбувається трансформація автофаголізосом у автофагійну вакуоль, яка спрямовується до плазмолемі апікальної ділянки ентероцита і вивільняє свій вміст назовні.

Через чотирнадцять діб після опіку в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки у цитоплазмі багатьох ентероцитів з наявністю структурної ділянкової дефектності плазмолемі і каріолемі у сукупності з локальним пошкодженням цитоплазматичного матрикса (які, з огляду на їхню мінливість, ймовірно, можуть бути репаровані) виявлені ознаки підвищення функціональної активності органел (свідченням чого є помірне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшення кількості рибосом, наявність полісом, агрегація неушкоджених мітохондрій, цілісність ядра). Рибосоми прикріплюються до мембран каналців гранулярної ендоплазматичної сітки нерівномірно (Рис. 1); залишаються різного розміру «оголені» ділянки та локуси їхнього наскрізного дефекту. У інших ентероцитах у цей час відбувається вакуолізація цитоплазми у вигляді різного ступеня розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки з просвітленням їхнього вмісту, вакуольна трансформація

мітохондрій, які завершуються повною некротичною руйнацією і фрагментацією клітин з утворенням клітинного детриту.

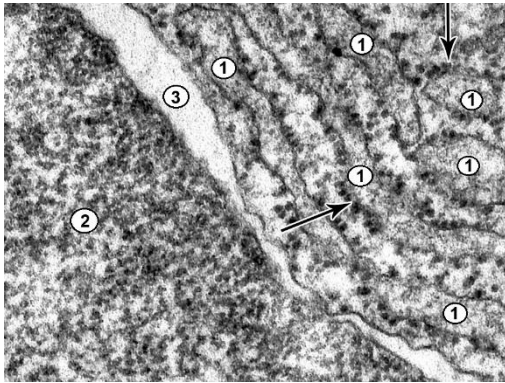


Рис.1 Нерівномірне розширення просвіту розгалужених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки ентероцитів з щітковою облямівкою в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура першої експериментальної групи через 14 днів після опіку. Стрілочками відмічені прикріплені рибосоми. 1 – просвіт каналця гранулярної ендоплазматичної сітки; 2 – ядро ентероцита; 3 – перинуклеарний простір. Електронна мікрофотографія. 36. 52 000.

Ділянки епітеліального моношару ентероцитів зі збереженою щітковою облямівкою чергуються з ділянками вільними від щіткової облямівки. До ентероцитів епітеліального моношару прилягають десквамовані клітини різного ступеня збереженості. В апікальній частині більшості ентероцитів з частково втраченою щітковою облямівкою розміщувалися групи округлих автофагосом і автофаголізосом різного розміру і вмісту (Рис. 2).



Рис. 2. Автофагосоми та автофаголізосоми (1) різного розміру в цитоплазмі ентероцита із втраченою щітковою облямівкою в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура першої експериментальної групи через 14 днів після опіку. 2 – залишки щіткової облямівки. Електронна мікрофотографія 36. 20 000

У тварин першої експериментальної групи через двадцять одну добу після опіку морфологічно вогнищева атрофія слизової оболонки дванадцятипалої кишки проявлялась потовщенням і вкороченням ворсинок; місцями вони повністю були відсутні. Досить часто виявляли ерозії, які були результатом некрозу ентероцитів з щітковою облямівкою та деструкцією келихоподібних клітин. На багатьох ділянках інтестинального епітеліального бар'єра (за рахунок втрати щільних контактів) суміжні ентероцити з щітковою облямівкою відокремлювались один від одного, утворюючи розширені міжепітеліальні простори. В цитоплазмі деяких з означених ентероцитів були виявлені типові автофаголізосом.

У щурів другої експериментальної групи через сім днів від початку експерименту при дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки в ентероцитах з щітковою облямівкою був виявлений: набряк цитоплазми; частковий лізис мембран та вакуолізація каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; різного ступеня набряк мітохондрій (проявом якого є просвітлення міжмембранного просвіту і мітохондріального матриксу); часткова руйнація внутрішньої мітохондріальної мембрани, яка асоційована з фрагментацією мітохондріальних крист на окремі овальні пухирці. У випадках повної руйнації набряклих мітохондрій, зовнішня мітохондріальна мембрана розривається і залишки крист виходять з цитоплазми у вигляді пухирців. Частина ентероцитів з щітковою облямівкою і келихоподібних клітин була у стані функціональної напруги, що проявлялось гіперплазією каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, гіпертрофією мітохондрій, збільшення кількості полісом та рибосом. Пухка сполучна тканина строми ворсинок з ознаками набряку, містить численні фібробласти, колагенові волокна та лімфоцити. В деяких фібробластах цитоплазма є вакуолізованою; в інших фібробластах відмічена маргинальна фестончаста конденсація хроматину в ядрах. Розміщені в цитоплазмі фібробластів мітохондрії мають просвітлений матрикс та редуковані кристи, а цистерин комплексу Гольджі та каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені.

У щурів другої експериментальної групи через чотирнадцять діб спостереження відмічена (Рис. 3) лейкоцитарна та лімфоцитарна інфільтрація набряклих ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

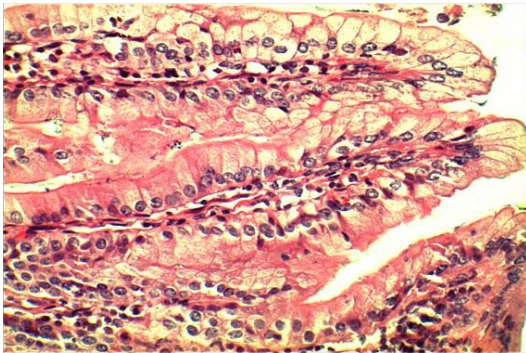


Рис. 3. Лейкоцитарна та лімфоцитарна інфільтрація набряклих ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура другої експериментальної групи через 14 діб після початку експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. 200

За даними електронної мікроскопії цитоплазма частини ентероцитів з щітковою облямівкою була вакуолізована, мітохондрії набряклі, більшість мітохондріальних крист зруйнована; в інших ентероцитах з щітковою облямівкою цитоплазма виглядала гіперхромною, а їхні ядра містили конденсований гіперхромний хроматин. Відмічені появи гетероморфності мітохондрій; серед великих та середніх за розміром мітохондрій типової будови локалізовані менші за розміром гіперхромні мітохондрії, які іноді щільно контактують з великими мітохондріями, що мають характерні пальцеподібні вип'ячувань («бруньки росту?»). Прилегла до ентероцитів базальна мембрана має мінливу структурну організацію, проявом якої є чергування різних за протяжністю зон її розпушення і просвітлення із зонами її потовщення та ущільнення. В багатьох ентероцитах мікрроворсинки щіткової облямівки були коротшими, втрачали упорядковану орієнтацію, а деякі з них руйнувалися і накопичувалися у складі клітинного детриту у інтестинальному просвіті. В цих ентероцитах цистерни комплексу Гольджі та каналці гранулярної ендоплазматичної сітки були частково фрагментованими, втрачали прикріпленні до їхньої мембрани рибосоми та формували різні за розміром вакуолі.

У щурів другої експериментальної групи через двадцять одну добу спостереження при електронномікроскопічному дослідженні відмічене продовження експансії лейкоцитарної інфільтрації (Рис. 4) в набряклих ворсинках слизової оболонки дванадцятипалої кишки. В деяких ентероцитах з щітковою облямівкою відмічене переважання деструктивних процесів в усіх мембранних органелах над поновлювальними процесами.

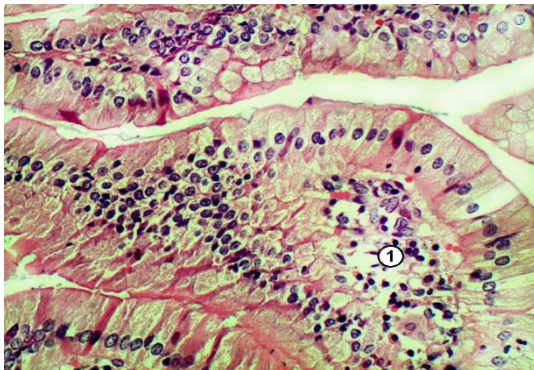


Рис. 4. Лейкоцитарна та лімфоцитарна інфільтрація набряклих ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура другої експериментальної групи через 21 добу після початку експерименту. 1 – осередок некрозу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. 200

Кількість щільних контактів між епітеліоцитами зменшуються, а міжклітинні простори розширюються. Частина ентероцитів повністю втрачає міжклітинні контакти та клітинно-матриксні зв'язки і відшаровується від базальної мембрани. Ентероцити відрізняються один від одного різною електронною щільністю цитоплазми та кількісним представництвом органел.

Поруч з ентероцитами, в яких численні, заповненні електроннощільним вмістом, розгалужені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки асоційовані з автофагосомами та автофаголізосомами різних розмірів і форми (Рис. 5), розташовані ентероцити з невиразною гранулярною ендоплазматичною сіткою, без автофігосом і без автофаголізосом.

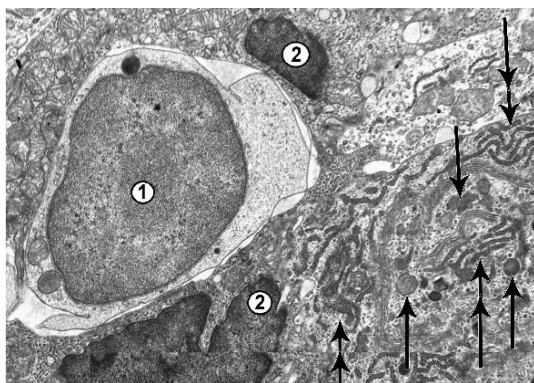


Рис. 5. Лімфоцит мігрує через розширений міжепітеліальний простір в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура другої експериментальної групи через 14 діб після

початку експерименту. Одиначними стрілочками відмічені автофагосоми і автофаголізосоми різних розмірів і форми; Подвійними стрілочками відмічені наповнені електроннощільним вмістом каналці розгалуженої гранулярної ендоплазматичної сітки. 1 – ядро лімфоцита; 2 – ядро епітеліоцита. Електронна мікрофотографія Зб. 20 000

Типовим атрибутом такої ультраструктурної композиції є наявність міжепітеліальних лімфоцитів. У переважній частині келихоподібних клітин засвідчений лізис мембран секреторних гранул, вміст яких вивільнюється через дефекти плазмолемі клітини назовні. Ці зміни поєднуються з деструкцією мембран каналців гранулярної ендоплазматичної сітки і мітохондрій. Прилегла до епітеліоцитів базальна мембрана візуально є потовщеною і зберігає свою цілісність, архітектонічно необхідну для подільшого відновлення епітеліального моношару як компоненту інтестинального епітеліального бар'єру.

При гістологічному дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів третьої експериментальної групи через сім діб від початку експерименту виявили ознаки деформації та дисконкомплексції ворсинок, що призводило до їхнього загального поліморфізму. Ці процеси перебудови кишкових ворсинок відбувалися на тлі набряку пухкої сполучної тканини власної пластинки та їхньої лейкоцитарної інфільтрації. На верхівках ворсинок розповсюдженим явищем є десквамація ентероцитів з щіточковою облямівкою. Відмічається збільшення (у порівнянні з нормою) кількості келихоподібних клітин. Просвіти кишкових крипт розширені. В клітинах Панета цитоплазма набрякла, кількість типових ацидофільних гранул зменшена у порівнянні з нормою. Кровоносні судини слизової оболонки мають розширений просвіт, для венозних кровоносних судин характерним є повнокрів'я та набряк паравазального інтерстицію. У багатьох локусах значного паравазального набряку виявлені вогнища діapedезних крововилівів та лейкоцитарних інфільтратів. Центральні лімфатичні судини ворсинок перепоповнені лімфою, що сприяє значному розширенню судинного просвіту.

Результати електронномікроскопічного дослідження підтверджують дані світлової мікроскопії і свідчать, що у тварин третьої експериментальної групи через сім діб після опіку розповсюдженим є субтотальний некроз ентероцитів з щіточковою облямівкою, коли при збереженні частини цитоплазми з неушкодженою облямівкою, окрема ділянка клітини підлягає некротичній дегенерації, а утворений клітинний детрит з мікроворсинками облямівки потрапляє у інтестинальний простір. Деструкції підлягає більшість келихоподібних клітин, які після накопичення секрету повністю руйнуються. Якщо це відбувається в криптах, то залишки келихоподібних клітин включаються до вмісту крипт і (разом з рештками ентероцитів) деформують їхній просвіт.

За даними світлової мікроскопії через чотирнадцять діб від початку експерименту у тварин третьої експериментальної групи типовими є прояви дисконкомплексції, деформації та поліморфізму кишкових ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Доволі чисельними є ділянки десквамації ентероцитів з щіточковою облямівкою (за рахунок чого моношар епітеліоцитів на ворсинках втрачав необхідну суцільність). Особливо типовим це явище було характерним для розгалужених кишкових ворсинок і втрачало свою типовість для вкорочених кишкових ворсинок. Епітеліальний моношар покриття ворсинок виглядає сплосченим, ядра епітеліоцитів зміщені від базального полюса до центру клітини. Між епітеліоцитами розміщуються поодинокі лімфоцити. Чисельність келихоподібних клітин на кишкових ворсинках є більшою, ніж у інтактних щурів. Глибина кишкових крипт зменшена у порівнянні з нормою, їхні просвіти розширені та заповнені еозинофільним вмістом. Чисельні келихоподібні клітини наповнені слизовим секретом. Ближче до дна крипт у епітеліальному моношарі виявлені малодиференційовані клітини на різних стадіях мітозу. Цитоплазма ентероцитів з щіточковою облямівкою виглядає набряклою, базальна орієнтація ядер є порушеною. Сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки набрякла із зонами вогнещевих діapedезних крововилівів, що локалізовані біля кровоносних капілярів і венул з явищами стазу еритроцитів в розширених судинних просвітах. В

сполучнотканинній стромі кишкових ворсинок серед фіброblastів розміщувалися нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, а також поодинокі тканинні базофіли і еозинофільні лейкоцити.

Детальне електронномікроскопічне дослідження дозволило уточнити, що через чотирнадцять днів після опіку в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки тварин третьої експериментальної групи ентероцити на певних ділянках епітеліального моношару підлягають повному некротичному розпаду. В цих ділянках базальна мембрана стає “оголеною”. Вона є доволі гарно збереженою і, навіть, на окремих ділянках є дещо потовщеною у порівнянні з такою за умов норми (у контрольної групи щурів), але й в ній є наскрізні дефекти (Рис. 6).

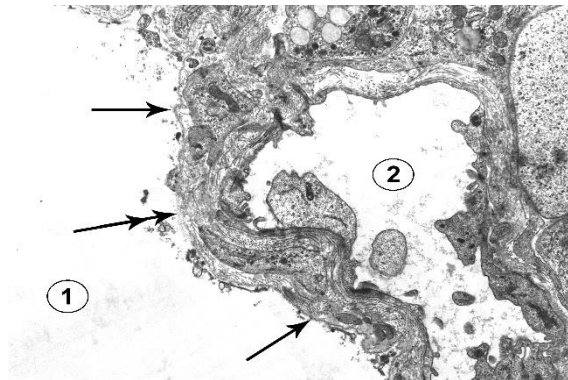


Рис. 6. Некроз ентероцитів слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура третьої експериментальної групи через 14 днів після опіку. Одинарними стрілочками відмічена “оголена” базальна мембрана епітеліального моношару; Подвійної стрілочкою відмічений наскрізний дефект (відсутність) базальної мембрани. 1 – інтестинальний просвіт; 2 – просвіт кровоносного капіляра. Електронна мікрофотографія зб. 15 000

Описані вище структурні зміни супроводжуються деформацією і руйнацією ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Ворсинки втрачають типову листоподібну форму, часто набувають “покрученого” вигляду, з’являються ниткоподібні ворсинки, що оточені групами десквамованих ентероцитів і клітинним детритом.

При гістологічному дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів третьої експериментальної групи через двадцять одну добу від початку експерименту зберігалися явища деформації кишкових ворсинок, які є проявом їхньої дисконфлексії (у сенсі порушення правильного співвідношення клітинних елементів), що взагалі призводить до виразного поліморфізму кишкових ворсинок (крайнім проявом якого є поява кишкових ворсинок з різко відмінними ознаками). Останнє може бути свідченням (відміченої і у попередні терміни перебігу ентеропатії) різноманітності структурних проявів патологічного процесу, обумовленою асоційованою дією чинників опікової хвороби та цукрового діабету (ця асоційована дія виглядає не як проста сумація структурних ефектів, а як більш складний процес їхньої трансформації).

Епітеліальний покрив кишкових ворсинок має чисельні ділянки десквамації епітеліоцитів не тільки на верхівках ворсинок, але й поза ними. Ентероцити із збереженою щіточковою облямівкою сплюснені з порушеною упорядкованістю базальної орієнтації ядер. В інтестинальному просвіті розташовані частково збережені злуцені ентероцити та клітинний детрит. У ворсинках і криптах слизової оболонки достатньо великою є чисельність келихоподібних клітин із зруйнованою апікальною цитоплазмою. Строма власної пластинки кишкових ворсинок інфільтрована нейтрофільними лейкоцитами і виглядає набряклою. Відмічене застійне повнокрів’я в судинах гемомікроциркуляторного русла та значне розширення просвітів центральних лімфатичних судин в кишкових ворсинках.

Кишкові ворсинки втрачають свою типову цитоархітектоніку і мають вигляд гроноподібних (а іноді грибоподібних) конгломератів ентероцитів різного ступеня структурної збереженості. На більшій своїй протяжності інтестинальний епітеліальний бар’єр втрачає цілісність клітинної складової при частковій збереженості базальної мембрани (перше відбувається як за рахунок некрозу ентероцитів з щіточковою облямівкою, так і за рахунок повної деструкції келихоподібних клітин). У всіх випадках в інтестинальному епітеліальному бар’єрі з’являються дефекти, які є потенційними шляхами парацелюлярної транслокації патогенного вмісту дванадцятипалої кишки. Не виключно, що частина цього інтестинального патогенного вмісту може бути транслокована і через частково пошкоджені клітин. Свідченням

останнього є виявлена наявність мікробних тіл в цитоплазмі клітин з частково зруйнованою плазмолемою (але збереженими органелами та ядром).

Обговорення.

Цукровий діабет і пов'язані з ним ускладнення (зокрема діабетична ентеропатія) стають усе більше розповсюдженими. Автори останньої (за часом публікації) наукової оглядової статті "Diabetes and the small intestine" (Gotfried, J., et al., 2017) засвідчують, що новітні наукові результати є перспективними, але усе ще існує велика потреба у подальших дослідженнях патогенезу діабетичної ентеропатії.

Багато невирішених проблем залишається щодо ролі структурних і функціональних змін інтестинального епітеліального бар'єра тонкої кишки у патогенезі опікової хвороби. А також, зокрема, щодо дисфункції за умов опіку інтестинального епітеліального бар'єра (Costantini, T. W., et al., 2009; Huang, Y., et al., 2018). Одержані нами дані свідчать про структурні прояви порушення бар'єра (руйнація щільних міжепітеліальних контактів, зникнення інтердигітацій цитоплазматичних відростків сусідніх ентероцитів) при опіковій травмі шкіри за умов експериментального стрептозототиніндукованого діабету. Крім того, нами підтверджені дані (Huang Ya. et al., 2018) щодо участі автофагійних процесів у розвитку постопікової структурної дезорганізації інтестинального епітеліального бар'єра, але на відміну від зазначених авторів, ми розглядаємо їх як прояв адаптивної реакції.

Отримані нами дані щодо структурних перетворень каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та автофагії в ентероцитах слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів з опіком шкіри найбільше відповідають концепції (Schröder, M., 2008) стресу ендоплазматичного ретикулуму (endoplasmic reticulum stress або ER- стресу), який, зазвичай, асоційований з автофагією (Huang, Y., et al., 2018). Гранулярна ендоплазматична сітка, за сучасними уявленнями, є надзвичайно динамічною органелою, яка забезпечує високу точність контролю якості синтезу, дозрівання та транспорту білків (Schwarz, D. S., & Blower, M. D., 2016). В клітині білки синтезуються у вільних рибосомах, які можуть приєднуватися (у відповідь на розпізнавання мембранного сигналу у належності до N-сигнальної послідовності) до поверхні мембран каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, де синтезується багато білків, що мають пройти сортування і переміщення до певних ділянок клітини (інтегральні мембранні білки; білки органел; білки, що призначені для секреції). Лінійні ланцюги амінокислот розміщуються в порожнині каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, де згодом піддаються пострасляційній модифікації і згортаються (folding of proteins) до нативної конфігурації, набуваючи необхідну тривимірну структуру. Ендоплазматична сітка має забезпечити дуже точний і високоякісний контроль за дозріванням і згортанням мембранних і секреторних білків для того, щоб лише правильно згорнуті білки мали змогу потрапити за межі каналців ендоплазматичної сітки, а незгорнуті чи неправильно згорнуті залишалися в каналцях ендоплазматичної сітки і були знищені.

За умов дії різноманітних чинників (а також при зміні внутрішньоклітинного та позаклітинного гомеостазу), які призводять до порушень згортання і дозрівання білків в каналцях ендоплазматичної сітки, клітина реагує (Schröder, M., 2008) на незгорнуті чи неправильно згорнуті білки стресом ендоплазматичного ретикулуму (ER- стресом). Індукція ER- стресу не лише призводить до посиленої деградації незгорнутих чи неправильно згорнутих білків, але й сприяє реорганізації метаболічних процесів у клітині для забезпечення її виживання або смерті у разі прогресії незворотних змін (Sano, R., & Reed, J. C., 2013). Для відновлення внутрішньоклітинної гомеостатичної функції за умов ER- стресу спрацьовує розгалужений сигнальний каскад або гарно оркестрований («orchestrating») сигнальний шлях, який (Schröder, M., & Kaufman, R. J., 2005). дістав назву «відповідь на незгорнуті білки» (англ. unfolded protein response, UPR). У ссавців складовими відповіді на незгорнуті білки є три основні спеціалізовані сенсорно-сигнальні системи, ланцюгова дія яких починається з просвіту каналців ендоплазматичної сітки (де розміщена їхня сенсорна частина) і досягає цитоплазми і ядра. Внаслідок відповіді на незгорнуті білки трансляції більшості білків пригнічуються (для

зменшення навантаження на ендоплазматичну сітку); винятком є тільки ті білки, що сприяють подоланню ER- стресу: шаперони; трансмітери амінокислот; білки ERAD (ER-associated degradation), що необхідні для деградації незгорнутих білків. Таким чином, сценарій розвитку відповіді на незгорнуті білки передбачає досягнення послідовного вирішення конкретних завдань щодо відновлення нормального функціонування клітини шляхом: 1) зупинки або обмеження трансляції білків; 2) деградації неправильно складених білків; 3) активації сигнальних шляхів, що призводять до збільшення виробництва шаперонів, які приймають участь у складанні білків. При найгіршому розвитку сценарія (якщо зазначені завдання не будуть вирішені і не вдасться своєчасно відновити гомеостаз) відповідь на незгорнуті білки може завершитися смертю клітини (Sano, R., & Reed, J. C., 2013; Schröder, M., & Kaufman, R. J., 2005).

Що стосується автофагії, то визначено (Cherkasov, E. V., 2012), що процес автофагії є типовою післяопіковою реакцією епітеліоретикулоцитів тимуся. Автофагія може бути джерелом додаткового (аварійного) живлення клітин в умовах характерного для опікової хвороби гіперметаболізму і його складової – гіперкатаболізму. При локальному характері розвитку, автофагія забезпечує ізоляцію і видалення з клітин ушкоджених органел і цитоплазматичного матриксу, а також сприяє адаптивній перебудові клітини (вилучення елементів дефектних структур та застосування переробленого у автофаголізосомах матеріалу для відновлення структурної спроможності наявної частини неушкоджених органел). Адаптивність автофагії полягає в тому, що репарована частина клітини може бути не тільки ідентичною (за структурним забезпеченням) до вилученої, але й більш придатною (у кількісному і якісному виразі) для функціонування за умов негативних впливів чинників опікової хвороби.

Приймаючи до уваги наведені вище дані наукової літератури слід зауважити, що виконані нами ультраструктурні дослідження дають підстави вважати, що розвиток ER- стресу та асоційованої з ним автофагії в епітелії слизової оболонки дванадцятипалої кишки при опіковій травмі шкіри (тварини першої експериментальної групи) можуть відбуватися у наступній послідовності: 1) розширення і розгалуження каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, переповнених електроннощільним вмістом (що свідчить про адаптивне напруження функціонування гранулярної ендоплазматичної сітки, яке спрямоване на продукцію білків); 2) втрата частиною рибосом прикріплення до мембран каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (що може свідчити про зниження рівня продукції білків, у тому числі структуроутворюючих білків щільних контактів); 3) сегментація каналців гранулярної ендоплазматичної сітки на вакуолі (що свідчить про дизадаптацію та про можливу продукцію спотвореною органелою невірно зібраних та модифікованих білків); 4) поява автофагосом і автофаголізосом (що може свідчити про суттєві зміни внутрішньоклітинного білкового гомеостазу і спробу їх зневілювати шляхом знищення спотвореного матеріалу в автофаголізосомах).

Визначені нами, як складові структурного виразу ER- стресу, розширення просвіту і розгалуження каналців гранулярної ендоплазматичної сітки можуть вірогідно свідчити про функціональну напруженість щодо продукції білків, які сприяють подоланню стресу (Schröder, M., 2008; Schröder, M., & Kaufman, R. J., 2005). Проте, можлива і інша трактовка подібних трансформацій каналців гранулярної ендоплазматичної сітки при ER- стресі. Зокрема, (Bernales, S., McDonald, K. L., & Walter, P. 2006) у дріжджів засвідчили асоціацію автофагії з ER- стресом і показали, що клітини за умов індукції відповіді на незгорнуті білки розширюють як набір молекулярних механізмів, так і простір, призначений для згортання білків, щоб задовольнити потреби нового фізіологічного стану, в якому білки залишаються у просвіті каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (поки вони не будуть належним чином складені або не піддадуться деградації). Розгалуження і розширення просвіту каналців гранулярної ендоплазматичної сітки дозволяють знизити концентрацію незгорнутих білків, а з іншого боку – створюють умови (часові і просторові) для більш чіткої дії механізмів розпізнавання невірно

складених білків і подальшого звільнення клітини від них шляхом залучення системи ERAD (ER-associated degradation).

Ще раз підкреслюємо, що нами засвідчена суттєва різниця у перебігу ER- стресу в ентероцитах щурів різних експериментальних груп. В слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів третьої експериментальної групи (за умов поєднання експериментальної опікової травми шкіри з експериментальним цукровим діабетом) ER- стрес відбувається настільки стрімко і супроводжується неухильним поширенням (від локального до осередкового і надалі – до субтотального і до тотального) деструкції плазмолем, каріолем і критичної кількості мембранних органел, що механізми автофагії не встигають спрацювати, епітеліоцити накопичують неутілізований спотворений матеріал і гинуть шляхом некрозу. Найбільш чутливими до ER- стресу є, як нами виявлено, келихоподібні клітини, які серед решти ентероцитів гинуть шляхом некрозу першочергово. Логічним буде висновок, що відсутність асоціації ER- стресу з автофагією є негативним маркером втрати гальмівного за сутністю механізму, який за цих умов не перериває каскадний характер молекулярних процесів за участю неутілізованого спотвореного матеріалу, що призводить до незворотних структурних змін в клітинах. Описані нами морфологічні події є в край несприятливими щодо забезпечення захисної функції інтестинального епітеліального бар'єру, наслідком втрати якої може бути складна відповідь усього організму у вигляді погіршення загального стану опеченого і ускладнення перебігу супутнього захворювання.

За наведених вище міркувань, люди хворі на цукровий діабет мають увійти до групи ризику і повинні бути убезпечені від можливості отримати опікову травму на роботі чи у побуті. При опіковому травмуванні хворих на цукровий діабет слід зважати не тільки на розвиток ентеропатії, а й на такі наслідки порушення інтестинального епітеліального бар'єру як транслокація мікробіоти та іншого внутрішньопросвітлого інтестинального вмісту токсичної та імуногенної дії (що погіршує перебіг цукрового діабету і додає до розвитку його ускладнень багато негативних чинників).

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку пов'язанні з вивченням впливу на дванадцятипалу кишку опечених з цукровим діабетом препаратів, що зменшують інтоксикацію організму і рівень цукру в крові.

Висновки

Результати проведених досліджень показали, зменшення кількості щільних контактів в інтестинальному епітеліальному бар'єрі слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів першої та третьої експериментальних груп та втрату упорядкованості (набуття певної хаотичності) їхньої локалізації у міру збільшення часу після опікової травми. В інтестинальному епітеліальному бар'єрі з'являються дефекти, які є потенційними шляхами парацелюлярної транслокації патогенного вмісту дванадцятипалої кишки. Не виключно, що частина цього інтестинального патогенного вмісту може бути транслокована і через частково пошкоджені клітин. Свідченням останнього є виявлена наявність мікробних тіл в цитоплазмі клітин з частково зруйнованою плазмолемою (але збереженими органелами та ядром). Адаптивним механізмом щодо забезпечення репарації ушкоджених ентероцитів є селективна автофагія, яка виступає чинником рециклізації матеріалу зруйнованих органел і цитоплазматичного матриксу, спрямованого, в першу чергу, на підтримку життєздатності клітин. Ініціація автофагії асоційована з розвитком в ентероцитах стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER-стрес). В ентероцитах дванадцятипалої кишки щурів третьої експериментальної групи ER-стрес відбувається настільки стрімко і супроводжується неухильним поширенням процесів деструкції в клітині, що механізми автофагії не встигають спрацювати і більшість клітин гине. Таким чином, відсутність автофагійної реакції є маркером несприятливого спрямування перебігу післяопікових структурних змін в ентероцитах.

ЛІТЕРАТУРА

Anding, A. L., & Baehrecke, E. H. (2015). Autophagy in cell life and cell death. In Current topics in developmental biology (Vol. 114, pp. 67-91). Academic Press.

- Azpiroz, F., & Malagelada, C. (2016). Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia*, 59(3), 404-408.
- Blandino, G., Inturri, R., Lazzara, F., Di Rosa, M., & Malaguarnera, L. (2016). Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*, 42(5), 303-315.
- Cherkasov, V. G., Kovalchuk, A. I., Dzevulska, I. V., Malikov, A.V., Lakhtadyr, T.V., & Matkivskaya, R. M. (2015). Structural transformations in the internal organs with infusion therapy for burn disease. *Medical Science of Ukraine*, (11, № 3-4), 4-11.
- Cherkasov, V. G., Kovalchuk, A. I., Dzevulska, I. V., & Cherkasov, E. V. (2015). Evaluation of the effect of infusion of composite hyperosmolar solutions on the structure of neuroimmunoendocrine system organs in burn diseases. *European International Journal of Science and Technology*, 4(9), 51-61.
- Costantini, T. W., Loomis, W. H., Putnam, J. G., Drusinsky, D., Deree, J., Choi, S., ... & Coimbra, R. (2009). Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock* (Augusta, Ga.), 31(4), 416.
- Dzevulska, I. V., Kovalchuk, O. I., Cherkasov, E. V., Majewskiy, O. Y., Shevchuk, Y. G., Pastukhova, V. A., & Kyselova, T. M. (2018). Influence of lactoprotein solution with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of medicine and biology*, 14(64), 033-039.
- Elshaer, D., & Begun, J. (2017, January). The role of barrier function, autophagy, and cytokines in maintaining intestinal homeostasis. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 61, pp. 51-59). Academic Press.
- Evers, L. H., Bhavsar, D., & Mailänder, P. (2010). The biology of burn injury. *Experimental dermatology*, 19(9), 777-783.
- Galunko, G. M. (2017). Histological changes in the small intestine in the advanced stages of burn disease. *World of Medicine and Biology*, (3), 90-96.
- Gotfried, J., Priest, S., & Schey, R. (2017). Diabetes and the small intestine. *Current treatment options in gastroenterology*, 15(4), 490-507.
- Gunas, I., Dovgan, I., & Masur, O. (1997). Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*, 92, 105.
- Gunas, I. V., Guminskiy, Y. I., Ocheretn, N. P., Lysenko, D. A., Kovalchuk, O. I., Dzevulska, I. V., & Cherkasov, E. V. (2018). Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 14(63), 116-120.
- Gunas, I. V., Kovalchuk, O. I., Cherkasov, V. G., & Dzevulska, I. V. (2014). Structural aspects of the organs adaptive changes of the neuroimmunoendocrine system in the treatment of burn disease with combined hyperosmolar solutions. *Galician Medical Herald*, 21(2), 21-26.
- Huang, Y., Feng, Y., Wang, Y., Wang, P., Wang, F., & Ren, H. (2018). Severe burn-induced intestinal epithelial barrier dysfunction is associated with endoplasmic reticulum stress and autophagy in mice. *Frontiers in physiology*, 9, 441.
- Ihana-Sugiyama, N., Nagata, N., Yamamoto-Honda, R., Izawa, E., Kajio, H., Shimbo, T., ... & Noda, M. (2016). Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. *World journal of gastroenterology*, 22(11), 3252.
- Khoshbaten, M., Madad, L., Baladast, M., Mohammadi, M., & Aliasgarzadeh, A. (2011). Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 4(4), 219.
- Knip, M., & Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 154.
- Natrus, L. V., Ryzhko, I. N., Kozak, A. I., Kryvosheieva, O. I., & Stechenko, L. A. (2017). Ultrastructural base of the connective tissue skin cells interactions at burn injury in the hyperglycemic white rats. *World of Medicine and Biology*, 13(62), 157-162.
- Netyukhailo, L. G., Kharchenko, S. V., & Kostenko, A. G. (2011). Pathogenesis of burn disease (in 2 parts). *Svit Med. Biol*, (1), 127-135.
- Nighot, P. K., Hu, C. A. A., & Ma, T. Y. (2015). Autophagy enhances intestinal epithelial tight junction barrier function by targeting claudin-2 protein degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 290(11), 7234-7246.
- Pasternak, A., Szura, M., Gil, K., & Matyja, A. (2016). Interstitial cells of Cajal—systematic review. *Folia morphologica*, 75(3), 281-286.
- Regas, F. C., & Ehrlich, H. P. (1992). Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *The Journal of trauma*, 32(5), 557-563.
- Rodrigues, M. L. C., & Motta, M. E. F. A. (2012). Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Jornal de pediatria*, 88(1), 17-24.
- Smolle, C., Cambiaso-Daniel, J., Forbes, A. A., Wurzer, P., Hundeshagen, G., Branski, L. K., ... & Kamolz, L. P. (2017). Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*, 43(2), 249-257.
- Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(11), 799.

Vaarala, O., Atkinson, M. A., & Neu, J. (2008). The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*, 57(10), 2555-2562.

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF THE RAT DUODENAL MUCOSA DURING BURN INJURY TO THE SKIN UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

Tymoshenko Irina Alekseevna

Assistant at Department of Human Anatomy Bogomolets National Medical University.

AbstractThe work is devoted to the study of structural features of the mucous membrane of the duodenum in case of burn injury to the skin under experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus. The study was carried out on laboratory adult white and male rats weighing 180-210 g. The control group consisted of 21 intact animals, and the I experimental group consisted of 21 rats with experimental skin burn injury, experimental II the group consisted of 21 rats without skin burns with experimental streptozotocin-induced diabetes, the III experimental group consisted of 21 rats with skin burn and experimental streptozotocin induced diabetes. The experimental diabetes mellitus model was reproduced by administering rats streptozotocin intradermally once in a dose of 50 mg / kg. Thermal burn skin damage in rats corresponded to II - AB degree - dermal superficial burn (according to the old classification III - A degree) with a total area of 21-23% of the body surface with the development of burn shock. For morphological studies, a section of the duodenum was taken, fragments of which were processed by conventional methods of light and electron microscopy. The main criteria for assessing damage of the duodenal mucosa were the results of a study comparing histological and ultrastructural data in dynamics after 7, 14 and 21 days after a skin burn. The results of the studies showed a decrease in the number of tight contacts in the intestinal epithelial barrier of the mucous membrane of the duodenum of rats of the first and third experimental groups and the loss of order (the acquisition of a certain randomness) of their localization with increasing time after a burn injury. Defects appear in the intestinal epithelial barrier, which are potential pathways of paracellular translocation of the pathogenic contents of the duodenum. It is possible that part of this intestinal pathogenic content can be translocated and through partially damaged cells. Evidence of the latter is the presence of microbial bodies in the cytoplasm of cells with partially destroyed plasmolemma (but preserved organelles and nucleus). The adaptive mechanism for ensuring the repair of damaged enterocytes is selective autophagy, which acts as a factor in the recycling of the destroyed organelles and cytoplasmic matrix material, primarily aimed at maintaining cell viability. The initiation of autophagy associated with the development of enterocytes stress endoplasmic reticulum (ER-stress). In the enterocytes of the duodenum of rats of the third experimental group, ER-stress occurs so quickly and is accompanied by a steady spread of destruction processes in the cell, autophagy mechanisms do not have time to work, and most cells die. Thus, the absence of an autophagous reaction is a marker of the unfavorable direction of the course of post-burn structural changes in enterocytes.

Key words: burn injury, streptozotocin-induced diabetes mellitus, the mucous membrane of the duodenum.

Manuscript is received 12.02.2019

Manuscript is accepted 19.03.2019