



№ 2 (101)  
2017

ISSN 1996-353X

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Засновник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Періодичність виходу  
4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.  
(наказ МОН України 09.03.2016 № 241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано  
Вченою Радою

НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 11 від 30 березня 2017 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці. Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації в даному виданні.

Адреса для кореспонденції:  
Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу, науковий відділ НМУ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmj@nmu.ua](mailto:usmj@nmu.ua)

© Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2017  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

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

Підписано до друку  
14.09.2017 р.  
Формат 60x84/8  
Друк офсетний.  
Папір офсетний  
Тираж 500. Зам. № 024-17.

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

**Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory**

**Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

**Номер перевірено StrikePlagiarism**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Голова редакційної колегії: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Амосова К.М.**

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

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

**В.о. головний редактор: Дінець А.В.**

**Заступники гол. редактора: Мороз В.В., Приступюк Л.О.**

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

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine  
Bogomolets National Medical University



1841



# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

№ 2 (101)  
2017

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

**Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory**

**Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,  
Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals  
Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

**Acting Chief Editor: *A.V. Dinets***

**Deputy Editor: *V.V. Moroz, LO. Prystupiiuk***

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

**Founder – Bogomolets  
National Medical University  
Ministry of Health  
of Ukraine**

**Publication frequency –  
4 times a year.**

**The Journal is included in  
the list of professional  
publications in Medical and  
pharmaceutical Sciences  
(order MES Ukraine  
09.03.2016 № 241)  
Registration Certificate  
KB № 17028-5798ПП.**

**Recommended by the  
Academic Council of the  
Bogomolets National Medical  
University, Kyiv  
(protocol № 11  
of Mart 30, 2017)**

**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.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmyj@nmu.ua](mailto:usmyj@nmu.ua)**

**© Bogomolets National  
Medical University, 2017  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)**

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

**Signed in print on 14.09.2017  
Format 60x84/8 Offset print.  
Offset paper.  
Circulation: 500.  
Order № 024-17.**

## CONTENTS / ЗМІСТ

Сторінки / Pages

- В.О. Бедлінський*  
ЗВ'ЯЗОК АФЕКТИВНИХ ТА ІНШИХ  
ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ ІЗ ТВОРЧОЮ  
ДІЯЛЬНІСТЮ, ЇХ ДЕЯКІ НЕЙРОХІМІЧНІ  
МЕХАНІЗМИ 5
- Водяник А.А., Гречуха Є.О., Гнилоскуренко Г.В.,  
Мітюряєва-Корнійко І.О.*  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ФОРМ  
ИНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ  
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ 10
- Лабунько О.В., Мітюряєва І.О., Гнилоскуренко Г.В.,  
Гавриленко Ю.В., Матусова М.О.*  
КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ ПРИ НАЯВНОСТІ  
ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЛОР-ОРГАНІВ 14
- Новохацька О.О.*  
ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ  
ОТРУСЬ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ  
ПРАЦІВНИКІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ  
ПЕСТИЦИДІВ В СИСТЕМІ ХІМІЧНОГО  
ЗАХИСТУ КАРТОПЛІ 20
- Ситник І.М., Стеченко Л.О., Кривошеєва О.І.,  
Натрус Л.В., Хайтович М.В.*  
ВПЛИВ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ЛОЗАРТАНУ  
НА МОДУЛЮВАННЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ  
АУТОФАГІЇ В МІОКАРДІ ЩУРІВ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ  
(ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ) 25
- Шиян Д.Н., Авілова О.В.*  
МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ  
ТИМУСА ЗА УМОВ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ 33
- Шевченко Т.А., Корнійко Л.Ю.*  
КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ  
МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ 37
- ТЕЗИ ІХ МІЖНАРОДНОГО СЕМІНАРУ  
СТУДЕНТІВ ТА МОЛОДИХ ВЧЕНИХ  
ПРИСВЯЧЕНОГО ВСЕСВІТНЬОМУ  
ДНЮ БОРОТЬБИ З РАКОМ 41
- V.O. Bedlinskyi*  
THE RELATIONSHIP BETWEEN AFFECTIVE  
AND OTHER PSYCHIATRIC DISORDER  
WITH CREATIVE ACTIVITY AND SOME  
OF THEIR NEUROCHEMICAL MECHANISMS 5
- Vodianyuk A.A., Grechukha Y.O., Gniloskurenko A.V.,  
Mitiuriaeva-Kornijko I.O.*  
PECULIARITIES OF THE COURSE OF VARIOUS  
FORMS OF URINARY TRACT INFECTIONS  
IN CHILDREN AT THE PRESENT STAGE 10
- O.O. Novohatska*  
CLINICAL AND INSTRUMENTAL  
FEATURES OF PAROXYSMAL AUTONOMIC  
INSUFFICIENCY IN CHILDREN IN THE  
PRESENCE OF CHRONIC ENT PATHOLOGY 14
- I.M. Sytnyk, L.O. Stechenko, O.I. Krivosheeva  
L.V. Natrus, M.V. Khaitovych*  
FORECASTING THE DEVELOPMENT  
OF ACUTE POISONING IN AGRICULTURAL  
WORKERS USING PESTICIDES IN THE  
SYSTEM OF CHEMICAL PROTECTION  
OF POTATOES 20
- Denis Shyian, Olga Avilova*  
INFLUENCE OF N-ACETYLCYSTEINE  
AND LOSARTAN ON MODULATION  
OF CYTOPROTECTIVE AUTOPHAGY IN  
MYOCARDIUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL  
TYPE 1 DIABETES MELLITUS (FOR ELECTRONIC  
MICROSCOPY EXPLANATION) 25
- Shevchenko T., Kornijko L.*  
MORPHOMETRIC FEATURES OF THE THYMUS  
STRUCTURE DUE TO THE INFLUENCE  
OF XENOBIOTICS 33
- Shevchenko T., Kornijko L.*  
CORRELATION BETWEEN INDICATORS  
OF MICROCIRCULATION IN CHILDREN  
WITH TYPE 1 DIABETES 37
- IX INTERNATIONAL STUDENTS'  
AND YOUNG SCIENTISTS' SEMINAR  
DEDICATED TO THE WORLD CANCER DAY 41



## ЗВ'ЯЗОК АФЕКТИВНИХ ТА ІНШИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ ІЗ ТВОРЧОЮ ДІЯЛЬНІСТЮ, ЇХ ДЕЯКІ НЕЙРОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ

В.О. Бедлінський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Публікація присвячена пошуку взаємозв'язку афективних та інших психічних розладів із творчістю індивіда. Проаналізовано історичні та сучасні погляди на цю проблему, розглянуті сучасні дані про нейрохімічні механізми, котрі відіграють ключову роль, як у процесі творчості, так і у розвитку психічних захворювань. Висвітлена роль допамінергічної нейротрансмісії як одного з основних біохімічних механізмів забезпечення творчої діяльності. Зроблено висновок про те, що вивчення та врахування зв'язку психічних розладів і творчої діяльності, в тому числі ролі та особливостей функціонування нейротрансмітерних систем може слугувати засобом удосконалення лікувально-діагностичної, профілактичної та реабілітаційної допомоги даній категорії душевнохворих.*

**Ключові слова:** афективні розлади, творча діяльність, допамінергічна система, нейротрансмісія.

**Вступ.** З давніх часів помічено, що в осіб із душевним недугом нерідко виявляються особливі уміння, таланти, світогляд, які є нетиповими для решти популяції. Шопенгауер, Ломброзо, Грузенберг та інші науковці вбачали існування зв'язку між обдарованістю та «безумством». Аристотель відмічав, що поети, художники, філософи та державні діячі більш схильні до меланхолії ніж інше населення [8]. Платон вважав, що: «маячення зовсім не хвороба, а навпаки, найвеличніше із благ, дарованих нам богами...»[2]. Але і до сьогодні питання особливостей творчої діяльності в осіб із психічними захворюваннями є недостатньо вивченим.

**Процес творчої діяльності.** Так творчий процес С.О. Грузенберг трактує наступним чином: перевтілюючись у «внутрішній світ» читача, слухача чи глядача митець ставить себе подумки на їх місце, розглядаючи своє творіння їх очима, нерідко реагуючи на продукти своєї творчості так як на чужі творіння [3].

Саме Грузенберг першим вводить поняття – «психічний автоматизм творчості», як процес «роздвоєння особистості» художника. Дане явище має наступні характеристики: 1) роздвоєння свідомості художника, межуючої зі станом сомнамбулізму; 2) тенденції художника до зречення від власного авторства; 3) тенденції художника розглядати своє творіння, як продукт «чиєсь чужої» творчості й приписувати їй власне життя, не залежне від волі автора. Подібними власними самоспостереженнями ділився Гельмгольц: «...часто я знаходився під таким враженням, начебто я переписую не свою власну, а чужу роботу» [3]. Інший приклад, видатний французький фізик Андре-Марі Ампера спалив свій трактат про «Майбутнє хімії» на тому підґрунті, що той «написаний за навіюванням Сатани» [2].

Явища «психічного автоматизму творчості» спостерігав також у своїх дослідженнях П.І. Карпов: «Творчий процес нерідко авторами сприймається за сторонню роботу, оскільки вони говорять, що творчість, в яку вони періодично впадають, є настільки високою, що вона не характерна для них самих, коли вони знаходяться в стані звичайного мислення» [4].

Відомо, що психічні автоматизми є одним із провідних діагностичних критеріїв під час виявлення тяжких ендогенних процесуальних психічних захворювань, приміром – шизофренії. Як відомо, психічний автоматизм – це стан за якого думки пацієнта виникають начебто без його волі, здаються йому чужими, з'являються явища «насильного» мислення, немов вони кимось «вкладаються», чи навпаки, «забираються». При цьому періодично виникають насильницькі напливи думок, які мають назву – «ментизм» [1]. Психічний автоматизм входить до структури синдрому Кандинського-Клерамбо.

Звісно, що поняття «творчого психічного автоматизму» є достатньо відносним, епізодичним та є характерним далеко не для всіх митців. Адже існує безліч прикладів, коли для художника не потрібне натхнення, муза, вони щодня працюють над своїми творами, можуть займатись тією тематикою, яка їм потрібна, роблять мистецтво «на замовлення».

Ч. Ломброзо виявляв у своїх дослідженнях схильність деяких митців до того способу вираження думок, котрим користувалися наші пращури, придумуючи нові слова, а за відсутності таких, застосовуючи малюнки [2].

Створення нових слів, знаків чи символів часто зустрічається й у психіатричній практиці. Приміром, термін



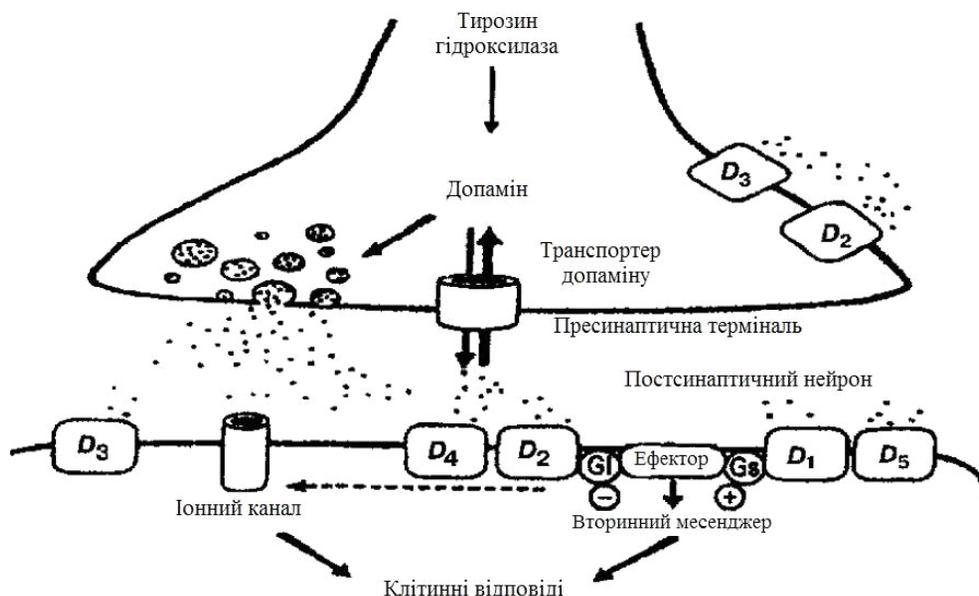


Рис. 1. Структура допамінергічного синапсу [7].

ряду нейромодуляторів (нейрогормонам) спеціалісти на сьогодні приділяють менше уваги.

Проведено низку досліджень, зосереджених саме на важливості допамінергічної системи у творчій діяльності людини. Так виявлено зв'язок креативності з даною системою та її стимуляцію шляхом поведінкового та когнітивного розгальмування, створення стану індукованого допамінергічними агоністами. При цьому доведено, що застосування селективних допамінергічних лікарських засобів може підвищувати творчі здібності та корелює з активністю деяких функціональних та структурних одиниць ГМ, таких, як прилегле ядро, дорзальний стріатум та інші [10].

На нашу думку, в контексті теми, що розглядається, слід детальніше розглянути функціональні одиниці допамінергічної нейротрансмісії, серед яких провідну роль відіграє допамін. Він синтезується у внутрішньонейрональному просторі із амінокислоти тирозину шляхом утворення L-3,4-дигідроксифеніланіну (L-ДОФА). На сьогодні загальноприйнятою класифікацією рецепторів допаміну є їх розподіл на два сімейства –  $D_1$ , що об'єднує  $D_1$  та  $D_{5(5/1b)}$  підтипи рецепторів, та  $D_2$  сімейство до якого входять  $D_2$ ,  $D_3$  та  $D_4$  підтипи. Сімейство  $D_1$  об'єднується за рахунок високої гомологічності трансмембранних рецепторних доменів, тотожністю ліганд-рецепторних характеристик та стимуляцією аденілатциклазної системи клітини. Тоді, як для сімейства  $D_2$  є характерним високий рівень подібності трансмембранної послідовності  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ , за їх активації відмічається пригнічення утворення цАМФ [7] (рис. 1).

Доцільно зазначити, що зміну в нейротрансмісії в певних ділянках ГМ пов'язують із творчим процесом та навчанням музиці. Зокрема, виявлено зв'язок між про-

цесом навчання музиці та модуляцією нейропластичності за рахунок системи «винагороди». Щодо музики – внутрішня чи зовнішня нагорода за досягнення певного цільового звуку, приміром конкретного тембру, може формувати нейронну мережу для покращення обробки даного тону в майбутньому [11].

Відомо, що дивергентне мислення (від лат. *divergere* – розходитись; тобто спосіб мислення з множинними варіантами розв'язання певного завдання) залежить від особливостей допамінергічного функціонування. Науковцями виявлено кореляційний зв'язок між розбіжним (дивергентним) мисленням та поліморфізмом гена рецептора допаміну ( $D_2$ -DRD2 TAQ IA). Більш високі оцінки творчості спостерігались у носіїв A1-алелі. Ймовірно, що дивергентне мислення пов'язане з регіональними відмінностями в щільності  $D_2$ , оскільки показано, що поліморфізм ( $DRD2$  TAQ IA) модулює потенціал зв'язування  $D_2$  ( $D_2BP$ ), як в смугастій так і в екстрастріатальних ділянках. Проте існує гіпотеза, що допамінергічна модуляція нейротрансмісії опосередкована через допамінові  $D_2$ -рецептори, що може бути одним із механізмів, котрі асоціюють творчість із позитивними психотичними симптомами [9].

Виявлено також зв'язок між геном  $D_2$ -рецептора ( $DRD2$ ) та вербальною творчістю. Ген  $D_4$  ( $DRD4$ ) рецептора допаміну асоціюють із такою особистісною якістю, як пошук новизни, що може бути пов'язано з підвищеним творчим потенціалом. Проте деякими дослідженнями доведено й зв'язок між поліморфізмом гену  $DRD4$  та схильністю до біполярного афективного розладу [13].

Отже, одним із основних генів-претендентів для творчості є генний рецептор допаміну  $D_4$  ( $DRD4$ ). Він характеризується 48-им парним змінним числом тан-

демних обертів (48-bp VNTR), який локалізований в кодуєчій ділянці третього екзона. Найбільший інтерес викликає 7-й поворот (7R), котрий є другим варіантом за розповсюдженістю. Проте саме з комбінацією 7R пов'язують реалістичність творчої поведінки, а також індивідуальність особистості, що шукає новизну [12]. Це може бути рушійним фактором у процесі творчої діяльності людини.

Однак існують й твердження про те, що індивіди з DRD4 7R проявляють більш високу дисфункціональну імпульсивність (тенденція діяти мимо волі у випадках коли дія є недоречною). Деякі метааналітичні дослідження вказують на зв'язок алелі 7R DRD4 з ризиком виникнення синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). При цьому сам СДУГ, його симптоматика позитивно корелюють із творчістю [12].

Не менш важливою у творчій діяльності є роль серотонінергічної системи, що доводиться у експериментах з триптофановою дієтою (триптофан є попередником серотоніну). В здорових респондентів у даному дослідженні спостерігалось зниження когнітивних функцій на тлі застосування триптофанової дієти [13].

**Висновки.** Спираючись на наведені результати досліджень, можна припустити, що до основних оперативних біохімічних ланок у процесі творчої діяльності відноситься допамінергічна система, з порушенням функціонування якої пов'язують патогенез депресії та інших психічних розладів. Існують фрагментарні дані щодо певної ролі серотонінергічної системи. Проте на сьогодні не накопичено достатньої наукової інформації стосовно впливу на творчий процес інших подібних систем. Вивчення участі особливостей функціонування нейротрансмітерних систем ГМ у формуванні зв'язку афективних та інших психічних розладів із особливостями процесу творчої діяльності може слугувати підґрунтям для вдосконалення системи лікувально-діагностичної, профілактичної та реабілітаційної допомоги даній категорії душевнохворих.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В. М. Толковый словарь психиатрических терминов: 2 т. / В. М. Блейхер, И. В. Крук; под ред. С. Н. Бокова. Т. 2. Р н/Д: Феникс. 1996. - 448 с.
2. Гениальность и помешательство / Чезаре Ломброзо; [пер. с итал. К. Тетюшиновой]. – М.: РИПОЛ классик, 2009. – 400 с.
3. Грузенберг С. О. Гений и творчество: Основы теории и психологии творчества. Изд. 3-е. – М.: Ленанд, 2016. – 262 с.
4. Карпов П. И. Творчество душевнобольных и его влияние на развитие науки, искусства и техники // М.: ГИЗ. – 1926. – 199 с.
5. Напрєєнко О.К., Хайтович М.В. Клінічна психофармакологія: навчальний посібник. – Вінниця, ТОВ «Нілан – ЛТД», 2016. – 174 с.
6. Нециркулярні депресії: монографія / О.К. Напрєєнко, К.М. Логановський, О.Г. Сироп'ятюв; За ред. проф. О.К. Напрєєнка. - К.: Софія-А, 2013. - 624 с.
7. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга // СПб.: Лань. – 2002. – 208 с.

8. Bergdolt K. Der psychisch kranke Künstler – ein historischer Rückblick // Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. – 1995. – Т. 63. – №. 07. – С. 255-263.

9. De Manzano. Thinking Outside a Less Intact Box: Thalamic Dopamine D2 Receptor Densities Are Negatively Related to Psychometric Creativity in Healthy Individuals [Електронний ресурс] / [De Manzano, S. Cervenka, A. Karabanov et al.] // PLoS One. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0010670> & type=printable

10. Dimkov P. Dopaminergic Neurotransmission and Creativity [Електронний ресурс] / Petar Dimkov. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: [https://www.researchgate.net/publication/309414317\\_Dopaminergic\\_Neurotransmission\\_and\\_Creativity](https://www.researchgate.net/publication/309414317_Dopaminergic_Neurotransmission_and_Creativity)

11. Herholz S.C., Zatorre R.J. Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure // Neuron. – 2012. – Т. 76. – №. 3. – С. 486-502.

12. Maysless N. et al. The association between creativity and 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) [Електронний ресурс] / [N. Maysless, F. Uzefovsky, I. Shalev et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752433/>

13. Rybakowski J., Klonowska P., Patrzai A. Psychopathology and creativity // Archives of Psychiatry & Psychotherapy.

## REFERENCES

1. Bleyher V.M. (1996). *Tolkoviy slovar psichiatricheskikh terminov [The explanatory dictionary of psychological terms]*. Rostov-on-Don: Fenix, 448 p. (In Russian).
2. Lombroso Ch. (2009). *Genialnost i pomeshatelstvo [Genius and Insanity]*. K. Tetyushinova (Ed.). Moscow: RIPOL klassik, 400 p. (In Russian).
3. Gruzenberg S.O. (2016) *Geniy i tvorchestvo: Osnovy teorii i psihologii tvorchestva [Genius and creativity: the foundations of theory and psychology of creation]*. Moscow: Lenand, 262 p. (In Russian).
4. Karpov P. I. (1926) *Tvorchestvo dushvebolnykh i ego vliyaniye na razvitiye nauki, iskusstva i tekhniki [Creativity of the psychiatric patients and its influence on the development of science, art and technology]*. Moscow: GIZ 199 p. (In Russian).
5. Napryeyenko O.K., Haytovich M.V. (2016) *Klinichna psihofarmakologiya: navchalnyi posibnik [Clinical psychopharmacology: a manual]*. Vinnitsya, TOV «Nilan – LTD» 174 p. (In Ukrainian).
6. Napryeyenko, O.K., Lohanovskiy, K.M., & Syrop'iatov, O.G. (2013). *Netsyrkuliarni depresii [Non-circular depression]*. O.K. Napryeyenko (Ed.). Kyiv: Sofija-A, 624 p. (In Ukrainian).
7. Shabanov P.D., Lebedev A.A., & Mещеров Sh.K. (2002) *Doфамин и подкрепляющие системы мозга [Dopamine and reinforcing the system of the brain]*. St. Petersburg: Lan, 208 p. (In Russian).
8. Bergdolt, K. (1995). *Der psychisch kranke Künstler-ein historischer Rückblick. Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie*, vol. 63 (07), pp. 255-263.
9. De Manzano, I., Cervenka, S., Karabanov, A., Farde, L., & Ullen, F. (2010). *Thinking outside a less intact box: thalamic dopamine D2 receptor densities are negatively related to psychometric creativity in healthy individuals*. PLoS One, no. 5 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0010670
10. Dimkov P. (2016) *Dopaminergic Neurotransmission and Creativity*. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/309414317\\_Dopaminergic\\_Neurotransmission\\_and\\_Creativity](https://www.researchgate.net/publication/309414317_Dopaminergic_Neurotransmission_and_Creativity)
11. Herholz, S.C., & Zatorre, R.J. (2012). *Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure*. Neuron, vol. 76 (3), pp. 486-502.
12. Maysless, N., Uzefovsky, F., Shalev, I., Ebstein, R. P., & Shamay-Tsoory, S. G. (2013). *The association between creativity and 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4)*. Frontiers in human neuroscience, 7. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00502
13. Rybakowski, J., Klonowska, P., Patrzai, A., & Jaracz, J. (2005). *Psychopathology and creativity*. Psychiatria polska, vol. 40 (6), pp. 37-47.

## СВЯЗЬ АФФЕКТИВНЫХ И ДРУГИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ТВОРЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ, ИХ НЕКОТОРЫЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

*В.А. Бедлинский*

Публикация посвящена поиску взаимосвязи аффективных и других психических расстройств с творчеством индивида. Проанализированы исторические и современные взгляды на эту проблему, рассмотрены современные данные о нейрохимических механизмах, которые играют ключевую роль, как в процессе творчества, так и в развитии психических заболеваний. Освещена роль допаминэргической нейротрансмиссии как одного из основных биохимических механизмов обеспечения творческой деятельности. Сделано вывод о том, что изучение и учет связи психических расстройств и творческой деятельности, в том числе роли и особенностей функционирования нейротрансмиттерных систем может служить средством усовершенствования лечебно-диагностической, профилактической и реабилитационной помощи данной категории душевнобольных.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства, творческая деятельность, допаминэргическая система, нейротрансмиссия.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN AFFECTIVE AND OTHER PSYCHIATRIC DISORDER WITH CREATIVE ACTIVITY AND SOME OF THEIR NEUROCHEMICAL MECHANISMS

*V.O. Bedlinskyi*

The article is based on the study for the relationship between affective and other psychiatric disorders with the creative activity of an individual. The historical and contemporary views on this problem were analyzed, considering modern data on neurochemical mechanisms, which play a big role in the process of creativity, and in the development of mental illness. The role of dopaminergic neurotransmission as one of the main biochemical mechanisms of providing creative ability was highlighted. It was concluded that studying and taking into account the relationship between psychiatric disorders and creative activity, including the role and features of the functioning of neurotransmitter systems, can serve as a means of improving the treatment-diagnostic, preventive and rehabilitation care of this category of mentally ill.

**Key words:** affective disorders, creative activity, dopaminergic system, neurotransmission.

# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ФОРМ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Водяник А.А., Гречуха Є.О., Гнилокурченко Г.В., Мітюрєва-Корнійко І.О.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,

бул.Т.Шевченка 17, Київ 01601, Україна.

E-mail: arkadiythe1@gmail.com

*Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є однією з найрозповсюдженіших бактеріальних інфекцій та причин госпіталізації у дітей. Вірно встановлений діагноз та належне лікування здійснюється лікарями первинної ланки медичної допомоги, і, доволі часто, це є складним завданням, оскільки симптоми є неспецифічними.*

*Метою даної роботи було обрано визначення особливостей перебігу інфекцій сечових у дітей на сучасному етапі.*

*У дослідженні взяли участь 86 пацієнтів, що проходили лікування у дитячих клінічних лікарнях № 6 та № 7 міста Києва з приводу різних форм інфекцій сечових шляхів. У дослідженні аналізувалися дані отримані з анамнезу, об'єктивного обстеження та результатів проведених лабораторних та інструментальних досліджень.*

*Провідним синдромом у хворих з ІСШ був інтоксикаційний (27% - інфекції нижніх сечових шляхів, 44% - гострий пієлонефрит, 52% - рецидив хронічного пієлонефриту). При більшості випадків ГП та ХП спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво у 93% та 94% випадків відповідно. Найчастішими ультразвуковими показниками пієлонефриту були розширення ниркових мисок: 36% у пацієнтів з ГП, та 63% у пацієнтів з ХП, ущільнення середнього ехо-комплексу: 81% - ГП, 85% - ХП.*

*Серед захворювань, що супроводжували інфекцію сечових найпоширенішою у групі ІНСШ було неутримання сечі (15%), анатомічні аномалії були виявлені у 8% хворих на хронічний пієлонефрит.*

*На сучасному етапі часто виявляють випадки гострого пієлонефриту та рецидивів хронічного пієлонефриту з відсутністю специфічних скарг у пацієнтів, а також невираженими запальними змінами у загальному аналізі крові та загальному аналізі сечі.*

**Ключові слова:** Інфекція сечових шляхів, гострий пієлонефрит, рецидив інфекції

## Вступ

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є однією з найрозповсюдженіших бактеріальних інфекцій [1] та причин госпіталізації у дітей [2]. Вірно встановлений діагноз та належне лікування здійснюється лікарями первинної ланки медичної допомоги, і, доволі часто, це є складним завданням, оскільки симптоми є неспецифічними.

Основні синдроми захворювання даної групи (інтоксикаційний, диспептичний, больовий, сечовий та дизуричний) приймають за інші патології. Частота призначення та збір аналізу сечі часто не відповідають рекомендаціям (за деякими даними, у половини дітей з ІСШ діагноз встановлюється не одразу [3]). Дані європейських досліджень (зокрема Великої Британії) також повідомляють, про високий відсоток пропущених випадків захворювання у дітей [4].

Останні дослідження також свідчать про те, що немає достовірної різниці у змінах лабораторних даних – зокрема аналізу крові (показники кількості клітин лейкоцитарного ряду та швидкості зсідання еритроцитів) у пацієнтів з встановленим діагнозом ІСШ та без нього [5]. Варто пам'ятати, що у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом у 12-30% випадків в перші 6-12 місяців можливі рецидиви [6,7]. Не своєчасно встановлений

діагноз та призначене лікування асоціюються з незворотними змінами в організмі (у вигляді ниркових рубців, вторинної артеріальної гіпертензії, преклампсії та еклампсії у жінок, ниркової недостатності [8-10]), а також призводять до значних економічних втрат [11].

Метою даної роботи було обрано визначення особливостей перебігу інфекцій сечових у дітей на сучасному етапі.

## Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 86 пацієнтів, що проходили лікування у дитячих клінічних лікарнях № 6 та № 7 міста Києва у період з приводу різних форм інфекцій сечових шляхів.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження був вік хворих від 1 року до 18 років; клінічно, лабораторно та інструментально підтверджені діагнози: “інфекція нижніх сечових шляхів” (ІНСШ), “гострий пієлонефрит” (ГП), “рецидив хронічного пієлонефриту” (ХП).

Кожному пацієнту, що був включений до дослідження проводився ретельний збір анамнезу захворювання, аналіз історії хвороби, перегляд поліклінічних карток.

При опитуванні та огляді хворих основний акцент приділявся наявності епізодів інфекції сечових шляхів

або пієлонефриту в минулому, скаргам з боку сечостатевої системи (біль в області нирок, набряковий, інтоксикаційний синдром, блідість шкірних покривів, слизових оболонок), субфебрилітет невідомого походження, слабкість, зниження працездатності, наявність епізодів лейкоцитурії, бактерійурії, протеїнурії під час лабораторного дослідження сечі, розширення мисок та чашечок або інші симптоми при ультразвуковому дослідженні.

Пацієнти були включені до групи “інфекція нижніх сечових шляхів” у разі наявності скарг на болючі сечовипускання, дизурії, імперативних покликів на сечовипускання, болю внизу живота та наявністю бактерійурії більше  $10^3$ , лейкоцитурії при відносно малопорушеному загальному стані хворого.

До групи “гострий пієлонефрит” включали пацієнтів, що мали скарги на біль в проекції нирок, підвищення температури тіла до субфебрильних показників і вище, біль в животі, головний біль, запаморочення, нудоту та блювання, втрату апетиту, порушення частоти або кількості сечовипускання, слабкість, втрату працездатності.

При об’єктивному огляді критеріями діагностики були: блідий колір шкірних покривів, пітливість, симптомами інтоксикації (слабкість, головний біль, запаморочення, синюшність під очима тощо), збільшення нирок під час пальпації, болючість під час пальпації у косто-вертебральному куті, болючість по ходу сечоводів, позитивний симптомом Пастернацького, набряки в ділянці обличчя, нижніх кінцівок, зміни кількості та частоти сечовипускання, наявність дизуричних проявів.

Характерними змінами в лабораторних та інструментальних дослідженнях вважали: зміни показників сечі (запах, колір, каламутність, лейкоцитурія, бактерійурія, протеїнурія, епітелію, циліндрів, слизу, солей), порушення функціонального стану нирок (зміни концентраційної та екскреторної функції нирок за Зимницьким, та під час екскреторної урографії), лейкоцитурія при аналізі за Нечипоренко; показники загального аналізу крові (анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ), зміни біохімічного дослідження крові (підвищення рівня сечовини, креатиніну, азоту сечовини, сілових кислоти, С-реактивного білку), враховували результати мікробіологічного дослідження сечі, зміни на УЗД нирок (розширення мисок та чашечок, зміни розмірів/контуру нирок, розширення або подвоєння середнього ехокоплексу).

До групи “рецидив хронічного пієлонефриту” відносили пацієнтів, які мали клініку гострого пієлонефриту та у яких в анамнезі вже були епізоди гострого пієлонефриту, особливу увагу приділяли наявності вроджених вад розвитку сечовидільної системи та рефлюксу сечового міхура.

Статистична обробка даних проводилася з використанням 12 версії програми SPSS.

### Результати та обговорення

У структурі розподілу хворих з інфекцією сечових шляхів переважали випадки інфекції нижніх сечових шляхів (див. рис. №1).



Рис. №1. Розподіл хворих включених у дане дослідження з інфекцією сечових шляхів

Захворюваність на інфекцію нижніх сечових шляхів спостерігалась у всіх вікових групах, з вираженим переважанням інфекції нижніх сечових у дітей віком до 6 років, та більш рівним розподілом у старших вікових групах (див. табл. №1).

У всіх групах, прогнозовано, кількість дівчаток переважала над хлопчиками, так у групі ІНСШ кількість дівчаток складала 29 (62%), хлопців - 18 (38%). У групі ГП, групи співвідносилися 14 (78%) дівчат, 4 (22%) хлопців, та у ХП - 17 (81%) дівчат та 4 (19%) хлопців.

При всіх формах інфекції сечових шляхів спостерігалось переважання інтоксикаційного синдрому серед скарг хворих. Звертає увагу поширеність диспептичного синдрому при гострому та рецидивуючому пієлонефриті. (див. рис. №2).

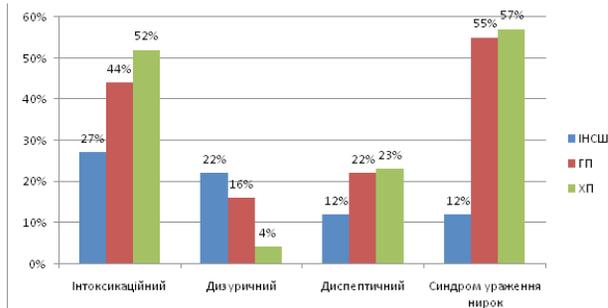


Рис. №2 Частота виявлення основних синдромів при інфекції сечових шляхів.

Таблиця 1.

### Вікова структура хворих на ІНСШ.

Вік	Кількість хворих		
	ІНСШ	ГП	ХП
1 - 6 роки	27	5	9
7 - 12 років	15	5	5
13-18 років	5	8	7

Таблиця 2.

### Наявність підвищення температури у дітей з ІНСШ

Температура у підпаховій ділянці °C	Відсоток хворих		
	ІНСШ	ГП	ХП
Нормальна (до 37 °C)	72	56	48
Субфебрильна (до 38 °C)	23	22	33
Фебрильна (до 39 °C)	4	19	19

Було виявлено, що температура при гострому та хронічному пієлонефриті на момент огляду, що зазвичай здійснювався на 2-3 день хвороби, не підвищувалась вище 37 °C у 35% та 28% пацієнтів відповідно, що затруднює діагностику та може призвести до недооцінки ступеню важкості інфекційного процесу та залучення нирок у запалення (див. табл. №2).

При бактеріологічному дослідженні зразків сечі позитивний бактеріальний посів з виділенням збудників спостерігався у 23 (49%) при інфекції нижніх сечових шляхів, при запаленні паренхіми нирок бакпосів у позитивним у 94% при ГП а 85% при ХП.

Виражені збільшення ШОЕ (ШОЕ > 20 мм/год), визначені при загальному аналізі крові, спостерігалися у 12% пацієнти з ІНСШ, при ГП, 28% мали збільшене ШОЕ та 38% пацієнтів, мали підвищене ШОЕ при рецидиві ХП. Щодо лейкоцитарної формули, то збільшення лейкоцитів більше  $12 \cdot 10^9$  спостерігалося у 9% хворих на ІНСШ, у 67% пацієнтів з ГП та 78% пацієнтів з заостренням ХП.

При більшості випадків ГП та ХП спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво у 93% та 94% випадків відповідно, даний лабораторний показник спостерігався у 9% при ІНСШ. Попри більш помітні запальні зміни при загальному аналізі крові (ЗАК) у хворих на ГП та ХП, в порівнянні з хворими на ІНСШ, все одно, ряд випадків запалення паренхіми нирок не супроводжуються вираженими змінами у ЗАК, що спонукає використовувати розширену панель лабораторних та інструментальних досліджень для постановки точного діагнозу. Зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався при переважній більшості випадків пієлонефритів, вважаємо, що зсув формули вліво може слугувати ознакою збільшення пильності лікаря під час подальшої діагностики.

Серед лабораторних змін при загальному аналізі сечі потрібно відзначити, що 55% хворих з ГП та 57% з рецидивом ХП мали лейкоцитурію на рівні 8-10 лейкоцитів у полі зору. Великий відсоток випадків з незначною лейкоцитурією при ГП та ХП, який часто спостерігався у даному дослідженні також фактор несвоєчасності поставлення вірного діагнозу у щоденній практиці.

Незначна протеїнурія спостерігалася найчастіше у групі ГП (у 40% випадків), що пояснюється наявністю великої кількості лейкоцитів та бактерій у сечі даної групи хворих, було виявлено, що циліндрурія майже не спостерігалася у всіх досліджуваних групах.

Найчастішими ультразвуковими показниками пієлонефриту були розширення ниркових мисок: 36% у пацієнтів з ГП, та 63% у пацієнтів з ХП, ущільнення сединного ехо-комплексу : 81% - ГП, 85% - ХП.

Серед захворювань, що супроводжували інфекцію сечових найпоширенішою у групі ІНСШ було неутримання сечі (15%), анатомічні аномалії були виявлені у 8% хворих на хронічний пієлонефрит.

## Висновки

Діагностика інфекцій сечових шляхів - складний та багатоетапний процес, який вимагає використання широкого спектру лабораторних та інструментальних методів дослідження.

На сучасному етапі часто виявляють випадки гострого пієлонефриту та рецидивів хронічного пієлонефриту з відсутність специфічних скарг у пацієнтів, а також невираженими запальними змінами у загальному аналізі крові та загальному аналізі сечі.

Використання ультразвукових методів дослідження, а також бактеріологічного дослідження сечі у дітей з підозрою на інфекцію сечових шляхів може покращити діагностику та забезпечити своєчасне лікування дітей з інфекцією сечових шляхів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. O'Brien K, Stanton N, Edwards A, Hood K and Butler C. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care*. 2011; 29: 19–22.
2. Kocak M, Buyukkaragoz B, Celebi Tayfur A et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2016; 58: 467–471.
3. Coulthard MG, Vernon SJ, Lambert HJ, Matthews JN. A nurse led education and direct access service for the management of urinary tract infections in children: prospective controlled trial. *BMJ*. 2003;327(7416):656.
4. O'Brien K, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract*. 2013 Feb; 63(607): e156–e164.
5. Foglia EE, Lorch SA. Clinical predictors of urinary tract infection in the neonatal intensive care unit. *J Neonatal Perinatal Med*. 2012; 5:327–33.
6. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298:179–186.
7. Dai B, Liu Y, Jia J, Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010;95:499–508. doi: 10.1136/adc.2009.173112.
8. Coulthard MG, Verber I, Jani JC, Lawson GR, Stuart CA, Sharma V, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Paediatric Nephrology*. 2009;24:2059–63.
9. Herz D, Merguerian P, McQuiston L, Danielson C, Gheen M, Brenfleck L. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol*. 2010;184:1703–09.
10. Round J, Fitzgerald AC, Hulme C, Lakhanpaul M, Tullus K. Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Paediatr*. 2012;101:278–82.
11. Li X, Chen Y, Gao W, Ye H, Shen Z, Wen Z and Wei J. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 1479–1487.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Водяник А.А., Гречуха Е.А., Гнилокурченко А.В.,  
Митюреева-Корнийко И.А.

Национальный медицинский университет  
им. А.А.Богomoльца,  
бул.Т.Шевченка 17, Киев 01601, Украина.  
E-mail: arkadiythe1@gmail.com

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одной из самых распространенных бактериальных инфекций и причин госпитализации у детей. Установление верного диагноза и надлежащее лечение, довольно часто, является сложной задачей, поскольку симптомы являются неспецифическими.

Целью данной работы было выбрано определение особенностей течения инфекций мочевых путей у детей на современном этапе.

В исследовании приняли участие 86 пациентов, прошедших лечение в детских клинических больницах № 6 и № 7 города Киева по поводу различных форм инфекций мочевых путей. В исследовании анализировались данные получены из анамнеза, объективного обследования и результатов проведенных лабораторных и инструментальных исследований.

Ведущим синдромом у больных с ИМП был интоксикационный (27% – инфекции нижних мочевых путей, 44% – острый пиелонефрит, 52% - рецидив хронического пиелонефрита). При большинстве случаев острого пиелонефрита (ОП) и рецидива хронического пиелонефрита (ХП) наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево у 93% и 94% случаев соответственно. Частыми ультразвуковыми показателями пиелонефрита были расширение почечных мисок: 36% у пациентов с ОП, и 63% у пациентов с ХП, уплотнения срединного эхо-комплекса: 81% - ОП, 85% - ХП.

Среди заболеваний, которые сопровождали инфекцию мочевых путей распространенной в группе ИНСШ было недержание мочи (15%), анатомические аномалии были обнаружены у 8% больных хроническим пиелонефритом.

На современном этапе часто выявляют случаи острого пиелонефрита и рецидивов хронического пиелонефрита с отсутствием специфических жалоб у пациентов, а также невыраженными воспалительными изменениями в общем анализе крови и общем анализе мочи.

**Ключевые слова:** Инфекция мочевых путей, острый пиелонефрит, рецидив инфекции

## PECULIARITIES OF THE COURSE OF VARIOUS FORMS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AT THE PRESENT STAGE

Vodianyuk A.A., Grechukha Y.O., Gnioskurenko A.V.,  
Mitiuriaeva-Kornijko I.O.

Bogomolets National Medical University, T.Shevchenko  
Boulevard13, Kyiv 01601, Ukraine.  
E-mail: arkadiythe1@gmail.com

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common bacterial infections and causes of hospitalization in children. A well-established diagnosis and proper treatment are provided by primary care physicians and, quite often, it is a difficult task because the symptoms are nonspecific.

The purpose of this work was to determine the characteristics of the flow of urinary infections in children at the present stage.

The study was attended by 86 patients undergoing treatment at children's clinics № 6 and №7 in Kyiv during the course of various forms of urinary tract infections. The study analyzed the data obtained from anamnesis, objective examination and the results of laboratory and instrumental studies.

The leading syndrome in patients with UTI was intoxication (27% - infections of the lower urinary tract, 44% - acute pyelonephritis (AP), 52% - recurrence of chronic pyelonephritis (CP)). In most cases, AP and CP showed shift of leukocyte formula to the left in 93% and 94% of cases respectively. The most frequent ultrasound indicators of pyelonephritis were renal pelvic dilatation: 36% in patients with AP, and 63% in patients with CP, consolidation of median complex: 81% - AP, 85% - CP.

Among the diseases that accompanied urinary tract infections, the most common in the INSS group was urinary incontinence (15%), anatomical anomalies were detected in 8% of patients with chronic pyelonephritis.

At the present stage, cases of acute pyelonephritis and relapses of chronic pyelonephritis are often revealed in the absence of specific complaints in patients, as well as unexpressed inflammatory changes in the overall blood test and general urinalysis.

**Key words:** Urinary tract infection, acute pyelonephritis, recurrence of infection

# КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ ПРИ НАЯВНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЛОП-ОРГАНІВ

Лабуцько О.В.<sup>1</sup>, Мітюряєва І.О.<sup>1</sup>, Гнилоскурєнко Г.В.<sup>1</sup>, Гавриленко Ю.В.<sup>2</sup>, Матусова М.О.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Кафедра педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Кафедра дитячої оториноларингології, аудіології і фоніатрії Національна медична академія післядипломної освіти лікарів імені П. Л. Шупика

*Визначено клініко-інструментальні особливості ПВН у хворих при наявності хронічної патології ЛОР-органів. Доказано, що наявність вогнищ хронічної інфекції ЛОР-органів з відповідним бактеріологічним навантаженням посилює зміни мікроциркуляторного русла, вегетативного гомеостазу та функціонального стану центральної нервової системи у хворих з пароксизмальною вегетативною недостатністю, що потребує введення до комплексу терапії ПВН дихальної гімнастики, яка сприятиме поліпшенню та тренуванню резервних можливостей адаптації, та своєчасне лікування вогнищ хронічної інфекції.*

**Ключові слова.** Діти, пароксизмальна вегетативна недостатність, хронічна патологія ЛОР-органів, мікроциркуляція, варіабельність ритму серця

Вегетативні дисфункції та хронічні вогнища інфекції відносяться до найбільш поширених захворювань дитячого віку. За даними численних епідеміологічних досліджень в популяції, вегетативні порушення, починаючи з пубертатного періоду, зустрічаються в 25-80% спостережень[3], а хронічна патологія ЛОР-органів у 23-81% [7].

На даний час встановлено, що в первинних і вторинних лімфоїдних органах, а також у слизових оболонках, асоційованих з лімфоїдною тканиною – mucosal associated lymphoid tissue (MALT) знаходиться велика кількість вегетативних нервових структур, головним чином, норадренергічних. Постгангліонарний (симпатичний) нейромедіатор - норадреналін, що виділяється з варикозних розширень вегетативних нервових волокон, впливає на структурні елементи лімфоїдної тканини через періартеріолярнолімфатичний простір [7]. Наявність адренорецепторів на мембранах лімфоцитів та інших лімфоїдних клітин вказує на істотне значення нейромедіаторів вегетативної нервової системи (ВНС) у регуляції місцевого та системного імунітету. Медіатори в нервових волокнах і імунокомпетентні клітини представляють єдину систему, за допомогою якої імунні відповіді можуть бути стимульовані або пригнічені [9]. В експериментальних дослідженнях показана тривала імуносупресія у адреналектомованих тварин, при цьому гістохімічні дані свідчать про тісний анатомічний зв'язок між лімфоїдними органами і адренергічними нервовими волокнами, які проникають до лімфоїдної тканини разом з кровоносними судинами, розгалужуються в паренхімі і вступають в контакт з лімфоцитами і макрофагами [7].

Постійно діючий стресовий фактор, як наприклад, хронічне вогнище інфекції, викликає неадекватну вегетативну реактивність. В наслідок чого може формуватись синдром патологічної адаптації. Патологічна адаптація при запальних захворюваннях глотки клінічно проявиться гіперплазією лімфоаденоїдної тканини, навіть сприятиме переходу гострого запального процесу в хронічний [7,11].

Отже, запалення в порожнині глотки може перешкоджати нормальному функціонуванню не тільки сегментарної вегетативної системи, а й надсегментарних вегетативних утворень, приводячи до вегетативної дисфункції.

На теперішній час системи симпатичного і блукаючого нервів не розглядаються як повністю антагоністичні. При нормальному перебігу фізіологічних процесів є повна узгодженість в їх роботі, оскільки управління по нервовому каналу еволюційно розвивалося пізніше, ніж по гуморальному, зумовлені ним реакції носять більш загальний характер, забезпечуючи лише підготовку серця до сприйняття більш точних гуморальних команд [7]. Авторами досліджено, що гуморальний канал, який реалізує свій вплив через судинну систему безпосередньо на серце, кору головного мозку і підкіркові ядра, є більш інертним. Його вплив носить переважно стабілізуючий характер і забезпечує стратегічну адаптацію [9]. Необхідно зазначити, що нормальний режим роботи синусового серцевого вузла досягається функціональною динамічною взаємодією симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, регульованої гуморальним каналом. Вищезазначене свідчить про те, що на підставі аналізу

структури синусового серцевого ритму представляється можливим отримати інформацію про поточну взаємодію ланок управління діяльністю серця, судити про характер захисно-приспосувальних реакцій організму [1,2]. Іншими словами, показники, що відображають характер синусового серцевого ритму, можуть розглядатися, як інтегральні параметри реактивності, в першу чергу, вегетативного гомеостазу, як одного з найважливіших її ланок.

Важливо відзначити, що при хронічних неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей значення показників кардіоінтервалограм носять динамічний характер [1,7]. З поліпшенням стану хворої дитини зменшується ступінь напруги компенсаторних механізмів організму, знижується рівень функціонування центрального контуру регуляції ритму серця, і відповідно зменшуються значення індексу напруги. В автономному контурі відбувається перебудова взаємозв'язків симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи шляхом посилення впливів останнього [1].

Відомо, що капіляри – є найменшими судинами в організмі, які першими реагують на патологічний процес шляхом зміни функціонального стану та морфологічної перебудови, що веде до порушень метаболізму відповідних органів і тканин. Тому, вивчення мікроциркуляції за допомогою капіляроскопії дозволяє виявити початкові функціональні та морфологічні зміни при ряді захворювань і проконтролювати ефективність лікування. [5,8]. Інтерес до вивчення морфофункціонального стану судин мікроциркуляції пояснюється ще тим, що судинне русло разом із сполучною тканиною є ключовими ланками адаптаційного механізму організму [2,10]. В системі мікроциркуляції реалізується транспортна функція серцево-судинної системи і забезпечується транскapілярний обмін, який створює необхідний для життя тканинний гомеостаз. На теперішній час є недостатньо вивченим питання порушень мікроциркуляції та вегетативного гомеостазу у дітей та підлітків з вегетативними дисфункціями при наявності хронічної патології ЛОР-органів.

**Метою дослідження** було встановлення особливостей перебігу пароксизмальної вегетативної недостатності (ПВН) у дітей на фоні хронічної патології ЛОР-органів, шляхом визначення бактеріального навантаження слизових оболонок носоглотки та стану мікроциркуляторного русла.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 55 дітей з ПВН, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні ДКЛ №6 м. Києва.

Всі пацієнти проходили загальноклінічне та отоларингологічне обстеження, на підставі яких були поділені на дві групи. Основну групу склали 25 пацієнтів з ПВН, у яких виявлено хронічна патологія ЛОР-органів, в контрольну групу увійшли 20 пацієнтів з ПВН без ЛОР-патології.

При отоларингологічному обстеженні оцінювали анамнестичні дані (частота випадків ГРВІ на рік, візити до ЛОР-лікаря з приводу загострення хронічного тонзиліту, ангіни). При огляді проводили риноскопію (з оцін-

кою слизової оболонки порожнини носа, визначали наявність ексудату, вираженість капілярів в зоні Кіссельбаха), фарингоскопію (з оцінкою слизової оболонки задньої стінки глотки, структури і розмірів мигдалин, визначали симптомів Гізе, Зака, Преображенського) і мікроскопію з визначенням стану барабанної перетинки.

Всім пацієнтам з хронічною патологією проводили бактеріологічний посів з порожнини носа та мигдаликів.

Оцінку стану мікроциркуляторного русла проводили за допомогою капіляроскопії нігтьового ложа за стандартною методикою. Визначали забарвлення основного фону, стан сосочкового прошарку, структуру і розташування капілярних петель і ступінь їх порушення. Стан мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви оцінювали за допомогою щілинної лампи з подальшою фотореєстрацією. Визначали судинні (зміна артеріоло-венулярного коефіцієнта, нерівномірність калібру, наявність судинних клубочків і сітчаста структура капілярів), внутрішньосудинні (наявність складки і уповільнення кровотоку) і позасудинні порушення (мікрогеморагії периваскулярний набряк). Мікроскопію слизової оболонки порожнини носа проводили за методикою Молдавської та співавт. 8] у нашій модифікації. Оцінювали характер судин, локалізацію та асиметрію їх розташування.

Аналіз добової ВРС здійснювали в автоматичному режимі під час проведення холтеровського моніторингу ЕКГ за допомогою програми «Кардіо-БиоРитм» (АОЗТ «Сольвейг», Київ) за 24-годинним записом кардіоритмограми (КРГ).

Статистичну обробку проводили за допомогою математичного пакету програми SPSS 22.0.

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

В основній групі дітей у 28% дітей визначався довготривалий перебіг хронічного тонзиліту, який був виставлений 3 роки тому, і тільки з цих пацієнтів перебували на диспансерному обліку 1-2 роки. У 4 хворих (16%) в анамнезі – хронічний рецидивуючий аденоїдит, а у 2 пацієнтів (8%) - хронічний рецидивуючий гайморит. При цьому 36% пацієнтів мали викривлення носової перетинки.

Серед скарг, які мали хворі утруднене дихання достовірно частіше зустрічалось в основній групі (68%) у порівнянні з контрольною (15%). Також, майже всі хворі в основній групі скаржились на підвищену втомлюваність (92%), проти 60% пацієнтів в контрольній групі. У хворих з ПВН при наявності хронічних вогнища інфекції сприяли в 1,9 рази частішим випадкам ГРЗ на рік. Тривалий субфібрилітет у 52% хворих у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ) також поєднувався з наявністю хронічного вогнища інфекції.

Інші скарги мали однакову тенденцію в обох групах та достовірно не відрізнялись. (рис.1)

Аналіз бактеріологічного посіву з мигдаликів виявив, що стафілококова флора переважає у 84% хворих на фоні хронічного тонзиліту. З них *Staphylococcus aureus* займає провідне положення – 50% (від  $10^3$  до  $10^7$

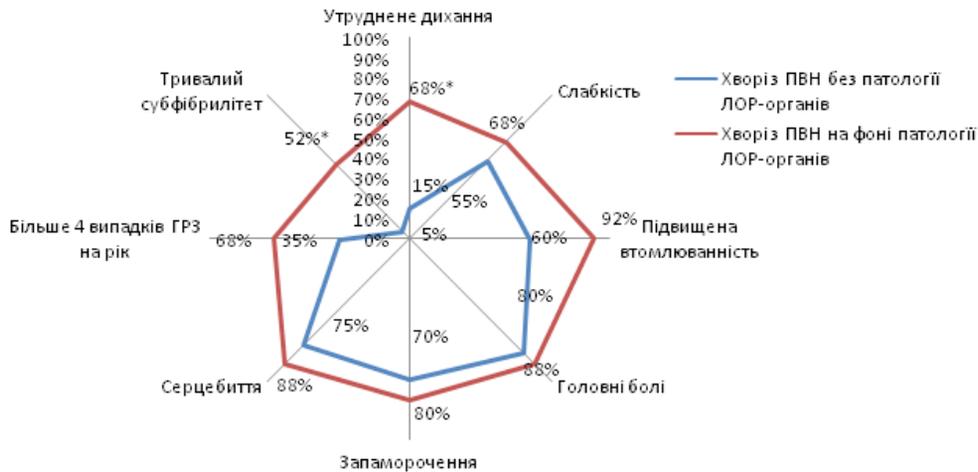


Рис.1. Розподіл скарг хворих у пацієнтів на фоні патології ЛОР органів та без неї.

Примітка \* -  $p < 0,05$ , оцінка статистичної достовірності за критерієм Пірсона  $\chi^2$  в групах хворих

КУО/мл). *Moraxella catarrhalis* визначалась у 14,7% (від  $10^3$  до  $10^4$  КУО/мл). Такі умовно-патогенні мікроорганізми, як *Neisseriae sicca* та *Streptococcus viridas, salivatus, epidermidis* зустрічались у кожного хворого основної групи в титрах  $10^4$ - $10^6$ . Бактеріологічний посів з порожнини носа виявив, що стрептококова флора переважає у 63%, *Klebsiella pneumoniae* – у 22% (від  $10^3$  до  $10^4$ ) *Haemophilus influenzae* – у 20,5% (в титрах  $10^3$ - $10^4$ ) та гриби роду *Candida* у 6% ( $10^3$  і менше).

Відомо, про вплив хронічних вогнищ інфекції на серцевий ритм та вегетативний гомеостаз. Показник активності регуляторних систем (ПАРС) за даними варіабельності ритму серця вираховували за такими даними: сумарний ефект регуляції, функція автоматизма, вегетативний гомеостаз, стійкість регуляції, активність підкіркових нервових центрів. Так, в групі пацієнтів з ПВН без хронічного тонзиліту тільки у 10% ПАРС становив 1-2 бали, що вказує на оптимальну роботу регуляторних систем, при цьому у 50% виявлено напруження регуляторних систем і у 40% із активацією симпатoadреналової системи.

У більшості хворих із ПВН на фоні хронічного тонзиліту виявлено значне напруження регуляторних систем та у 9,2% - виснаження із порушенням функціональних резервів.

Високий рівень бактеріальної інтоксикації веде до порушення периферійної трофіки тканин, що проявляється змінами стану мікроциркуляторного русла. Так, за результатами капіляроскопії нігтьового ложа 2/3 хворих з ПВН на фоні хронічної патології ЛОР органів мають змінену структуру капілярів на відміну від половини пацієнтів групи контролю ( $p < 0,05$ ). Крім того, спостерігається тенденція до збільшення кількості пацієнтів з порушеннями мікроциркуляції в основній групі. Так, у пацієнтів основної групи більше виражені III ступінь порушень мікроциркуляції – 16,0% при цьому I і II – 44%-32% відповідно і лише 8% з нормаль-

ними показниками. При цьому в контрольній групі II ступінь визначався у 15%, а III ступінь не виявлявся зовсім.

При оцінці результатів бульбарної мікроскопії також визначається залежність судинних порушень від наявності ЛОР-патології. Так, при хронічному тонзиліті виявлені судинні порушення у вигляді нерівномірності калібру судин (52%), одиничних мікроаневризм (60%), м'ядричної звивистості капілярів (88%) і венул (48%), одиничних артеріоло-венулярних анастомозів (25%). А також спостерігаються позасудинні порушення у вигляді мікрогеморагії (16%) і периваскулярного набряку у 12% хворих. (табл.1)



Рис.2. Показник активності регуляторних систем за даними варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ПВН

## Особливості показників бульбарної мікроскопії у хворих на ПВН при наявності хронічної патології ЛОР-органів

Показники бульбарної мікроскопії		Хворі ПВН на фоні хронічної патології ЛОР-органів n=25	Хворі ПВН без ЛОР-патології n=20
Артеріоло-венулярний коефіцієнт	1:3,1:4	17(68%)	9(45%)
	1:5,1:6	8 (32%)	6(30%)
Нерівномірність калібру судин	одиничні	13(52%)	7(35%)
	багаточисленні	9(36%)	6(30%)
Мікроаневризми	одиничні	15(60%)**	5(25%)
	багаточисленні	7(28%)	2(10%)
Саккуляція венул	одиничні	8(32%)	5(25%)
	багаточисленні	2(8%)	1(5%)
Міандрична звивистість	венул	12(48%)	7(35%)
	капілярів	22(88%)**	10(50%)
	артеріол	8(32%)	5(25%)
Судинні клубочки	одиничні	11 (44%)	7(35%)
	багаточисленні	7(28%)	4(20%)
Сітчаста структура капілярів	одиничні	19(40%)	6(30%)
	багаточисленні	9(36%)	5(25%)
Артеріоло-венулярні анастомози	одиничні	17(25%)	3(15%)
	багаточисленні	4(16%)	2(10%)
Сладж-феномен		0	0
Мікрогеморагії		4(16%)	1(5%)
Периваскулярний набряк		3(12%)*	0

Примітка \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  оцінка статистичної достовірності за критерієм Пірсона  $\chi^2$  в групах хворих

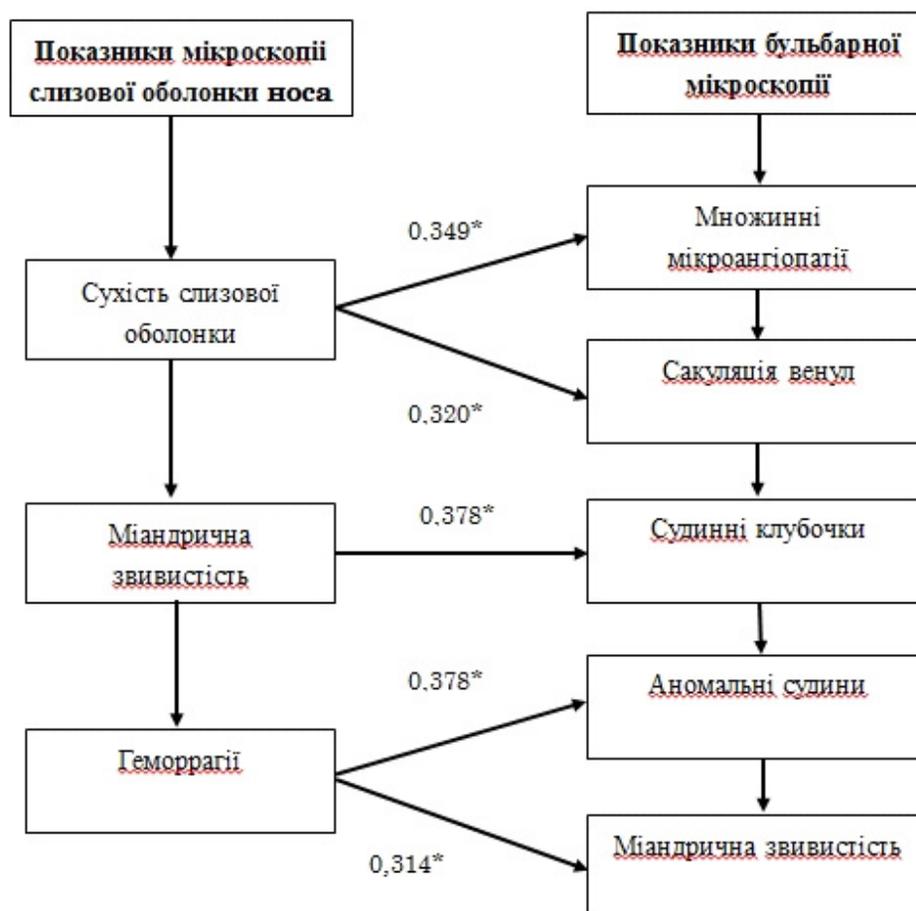


Рис. 3. Кореляційні зв'язки показників бульбарної мікроскопії та мікроскопії слизової оболонки порожнини носа.

При оцінці слизової оболонки перетинки носа у 30% пацієнтів основної групи визначається сухість слизової, при чому більшість хворих мають викривлення перетинки носа. Також, у 60% хворих цієї групи виявлено білатеральну диссиметрію капілярів в зоні Киссельбаха, проти 15% контрольної групи. У половини хворих основної групи визначається міандрична звивистість капілярів в зоні Киссельбаха проти 20% в контрольній групі.

За даними кореляційного аналізу встановлений прямий зв'язок між наявністю хронічного тонзиліту та судинними клубочками ( $r=0,527$ ,  $p<0,05$ ), а також сітчастою структурою капілярів ( $r=0,332$ ,  $p<0,05$ ) за даними бульбарної мікроскопії. Також, доведено взаємозв'язок між показниками бульбарної мікроскопії та мікроскопії слизової оболонки перетинки носа (рис.3)

**Висновки.** Дослідження суб'єктивних проявів у дітей віком 10-16 років із вегетативними дисфункціями, при наявності хронічної ЛОР-патології, виявило характерні прояви церебрастенічного синдрому: високу частоту головного болю, запаморочення, лабільність психоемоційного стану, а також такі скарги як тривалий субфібриліт та утруднення дихання. Анамнестична довго тривалість ЛОР-патології (2-3 роки) практично співпадала з наявністю проявів ПВН, при чому у них в 3,1 рази частіше реєструвалась астенізація у вигляді швидкої втомлюваності, наявність хронічних вогнищ ЛОР інфекції сприяла в 1,8 рази частішим випадкам ГРЗ на рік.

Аналіз бактеріологічного посіву з мигдаликів виявив, що стафілококова флора переважає у 84% (*Staphylococcus aureus* – 50%) та у 63% спостерігалась стрептококова флора із порожнини носа у хворих ПВН на фоні хронічної патології ЛОР-органів.

Дані бульбарної мікроскопії демонструють залежність судинних та позасудинних порушень від наявності вогнищ ЛОР-інфекції. доведено взаємозв'язок між показниками бульбарної мікроскопії та мікроскопії

слизової оболонки перетинки носа, а також наявністю хронічних вогнищ інфекції ( $r=0,527$ ,  $p<0,05$ ).

Аналіз показників варіабельності серцевого ритму з розрахунком показника активності регуляторних систем, свідчить про порушення адаптації та виснаження фізіологічних резервів переважно в групі пацієнтів з хронічною патологією ЛОР органів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний В.В., Романкевич І.В. Застосування визначення варіабельності серцевого ритму у дітей// *Современная педиатрия*, 2015. – Т.1(65). – С.87-91.
2. Богоявленская О.В., Ослопов В.Н. Исследование состояния системы микроциркуляции при артериальной гипертензии// *Кардиология*. – 2010. – Т.5(10). – С.20-25
3. Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність. Наукове видання / В.Г.Майданник, І.О.Мітюряєва-Корнійко, Н.М.Кухта, Г.В.Гнілоскурєнко. – К.:Логос, 2017. – 300с.
4. Житова В.А., Чернуха С.Н. Использование капилляроскопии для диагностики нарушений периферического кровообращения // *Актуальные проблемы современной медицины: Вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2013. – Т. 13. – №4(44). – С. 231-235.
5. Жмеренецький К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков//*Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012. – №2. – С. 59-62.
6. Молдавская А.А., Петров В.В., Аведисян В.Э. Зональные особенности структурной организации слизистой оболочки полости носа человека в раннем постнатальном онтогенезе// *Фундаментальные исследования*. – 2007. – №8. – С.19-21
7. Шустова Т.И., Юрков А.Ю., Самошкин М.Б. Адренергическая и холинергическая иннервация глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом // *Морфология*, 2016. – N 2. – С.16-20
8. Francesca Ingegnoli, Ariane I. Herrick Nailfold Capillaroscopy in Pediatrics // *Arthritis Care & Research*. – 2013. – Vol. 65(9). – P. 1393-1400
9. Nancy H. Ruddle Lymphatic vessels and tertiary lymphoid organs// *J Clin Invest*. – 2014. –124(3). – P.953-959
10. Yvonne-Tee G.B., Ghulam Rasool A.H., Sukari Halim A. et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses// *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2006. – N 34 (2006). – P. 473-457.
11. Zyplakov DE, Mangushev AR, Krasnozhen VN, VV Rafailov Characteristics of the microvasculature of the pharyngeal tonsils in chronic adenoiditis // *Kazan Medical zhurnal*. – 2011. – Т. 92. №2. – P. 194-196.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ

Определено клинические и инструментальные особенности пароксизмальной вегетативной недостаточности у детей на фоне хронической патологии ЛОР-органов. Доказано, что наличие хронических очагов инфекции ЛОР-органов с значительной бактериальной нагрузкой усиливает изменения микроциркуляторного русла, вегетативного гомеостаза и функционального состояния центральной нервной системы, что свидетельствует про необходимость введения в комплекс терапии ПВН дыхательной гимнастики, которая будет способствовать улучшению и тренированности резервных возможностей организма, и своевременное лечение очагов хронической инфекции.

**Ключевые слова.** Дети, пароксизмальная вегетативная недостаточность, хроническая патология ЛОР-органов, микроциркуляция, вариабельность ритма сердца.

## CLINICAL AND INSTRUMENTAL FEATURES OF PAROXYSMAL AUTONOMIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN IN THE PRESENCE OF CHRONIC ENT PATHOLOGY

It defined clinical and instrumental features of paroxysmal autonomic insufficiency in patients in the presence of chronic ENT pathology. It proved that the presence of foci of chronic infection of upper respiratory tract with an appropriate bacteriological load increases microcirculation changes, vegetative homeostasis and functional state of the central nervous system at paroxysmal autonomic insufficiency that requiring for complex therapy autonomic dysfunction breathing exercises and adequate treatment chronic infections that will improve the reserve capacity and training adaptation.

**Key words.** Children, paroxysmal vegetative insufficiency, chronic pathology of ENT organs, microcirculation, heart rate variability

# ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ПРАЦІВНИКІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПЕСТИЦИДІВ В СИСТЕМІ ХІМІЧНОГО ЗАХИСТУ КАРТОПЛІ

О.О. Новохацька

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра гігієни та екології № 1

Бул. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

O.O. Bogomolets National medical university, department of hygiene and ecology № 1

O. Novohatska, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

E-mail: alesya.novohacka@ukr.net

---

По данным ВОЗ, среди основных причин возникновения заболеваний неинфекционного характера, выделяют группу химических факторов, основная доля которых приходится на пестициды. В частности, несоблюдение правил работы с пестицидами приводит к риску возникновения профессиональных заболеваний у работающих. В современных условиях высокие и устойчивые урожаи сельскохозяйственных культур невозможно получить без применения химических средств защиты.

Целью нашей работы - прогнозирование развития острых отравлений у сельскохозяйственных работников при использовании пестицидов в системе химической защиты картофеля. Материалы и методы исследований. Для оценки воздействия на работников сельскохозяйственной отрасли исследуемых веществ и препаратов на их основе рассчитывали коэффициенты возможного ингаляционного отравления (КВИО), коэффициенты избирательного действия пестицидов при ингаляционном воздействии (КИД<sub>инг</sub>) и коэффициенты избирательного действия пестицидов при дермальном воздействии (КИД<sub>дерм</sub>). Рассчитанные величины КИД<sub>инг</sub> составляли (102,3 - 1646,1) и указывают на достаточно высокую избирательность их действия, что свидетельствует о достаточно низкой вероятности возникновения острых токсических эффектов, кроме тиаметоксама, флуфенацета метрибузина, манкоцеба, КИД<sub>инг</sub> которых составил от 14,7 - 61,6, что указывает на низкую избирательность их действия и о достаточно высокой вероятности возникновения острых токсических эффектов при поступлении в организм сельскохозяйственных работников. Рассчитанные величины КИД<sub>дерм</sub> для всех действующих веществ были в диапазоне 102,9 - 10288,1, что указывает на достаточно высокую избирательность их действия и низкую вероятность возникновения отравлений. По величине КВИО <0,5 - все исследуемые действующие вещества и препараты на их основе относятся к 4 классу опасности согласно ДСанПиН 8.8.1.002-98. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования средств индивидуальной защиты работниками при применении исследуемых пестицидов и обязательного соблюдения агротехнических регламентов.

**Ключові слова:** пестициди, гостре отруєння, ризик, професійні контингенти.

---

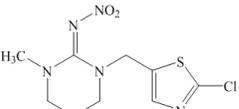
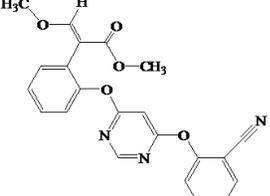
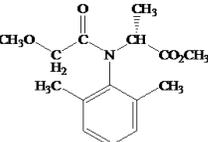
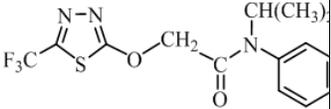
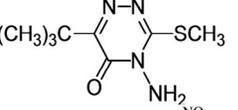
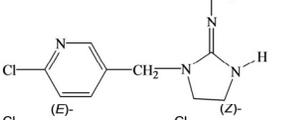
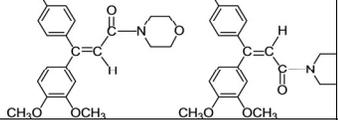
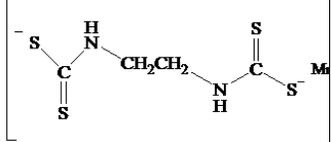
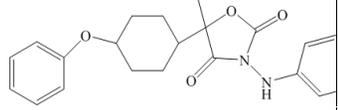
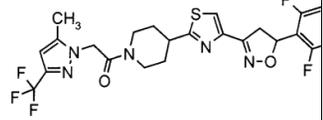
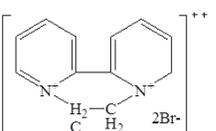
**Актуальність.** Сучасний асортимент хімічних засобів захисту картоплі включає близько 200 препаратів і постійно поновлюється [1]. За даними ВООЗ в структурі захворювань неінфекційного характеру провідне місце посідають отруєння хімічними речовинами, в тому числі хімічними засобами захисту рослин [2]. Ступінь небезпеки пестицидів для сільськогосподарських працівників залежить від їх фізико-хімічних властивостей, токсикологічної характеристики, норми витрат, способу застосування [3, 4]. Прогнозування виникнення гострих токсичних ефектів є важливою складовою оцінки умов праці при застосуванні пестицидів різних груп та класів і дозволяє запобігти виникненню проблем зі здоров'ям осіб задіяних при застосуванні хімічних засобів захисту рослин [5].

**Матеріали і методи досліджень.** Для оцінки ризику виникнення гострих отруєнь у працівників, які застосовують систему хімічного захисту картоплі, враховували фізико-хімічні властивості та норми витрат діючих речовин (др.), які входять до складу досліджуваних пестицидних препаратів (тіаметоксам, азоксистробін, металаксил-М, метрибузин, флуфенацет, імідаклоприд, диметоморф, манкоцеб, фамоксадон, оксатіапіпролін). Фізико-хімічні властивості діючих речовин наведені в таблиці 1.

Для оцінки впливу діючих речовин на організм працюючих та препаратів на їх основі (круїзер 600, FS, юніформ 446 SE, CE, артист 41,5, WG, кольт пауер, ВГ, філдер 69, ВГ, зорвек інкантія, CE, реглон форте 200 SL, РК) були розраховані коефіцієнти можливого інгаляційного отруєння (КМІО), коефіцієнти вибіркової дії пестицидів при інгаляційному впливі

Таблиця 1

## Фізико-хімічні властивості діючих речовин досліджуваних препаратів в системі хімічного захисту картоплі

Назва препарату	Діюча речовина	Структурна формула	Тиск пари (при 25°C), мм рт.ст.	Молекулярна маса, г/моль	Леткість, мг/м <sup>3</sup>
Круїзер 600 FS	тіаметоксам		$4,95 \times 10^{-8}$	291,71	$7,9 \times 10^{-4}$
Юніформ 446 SE, CE)	азоксистробін		$8,25 \times 10^{-10}$	403,4	$1,8 \times 10^{-5}$
	металаксил-М		$2,63 \times 10^{-7}$	279,33	$4,0 \times 10^{-3}$
Артист 41,5, WG	флуфенацет		$6,75 \times 10^{-4}$	363,33	$1,3 \times 10^1$
	метрибузин		$9,1 \times 10^{-4}$	214,29	$1,1 \times 10^1$
Кольт Пауер, ВГ	імідаклоприд		$3,0 \times 10^{-9}$	255,66	$4,19 \times 10^{-5}$
Філдер 69, ВГ	диметоморф		$7,39 \times 10^{-6}$	387,86	$1,57 \times 10^{-1}$
	манкоцеб		$9,75 \times 10^{-6}$	271,3	$1,44 \times 10^{-1}$
Зорвек Інкантія, СЕ	фамоксадон		$4,8 \times 10^{-6}$	374,39	$9,8 \times 10^{-2}$
	оксатіапіпролін		$8,56 \times 10^{-6}$	539,53	$2,5 \times 10^{-1}$
Реглон Форте 200 SL, РК	дикват		$7,5 \times 10^{-6}$	184,24	$7,6 \times 10^{-2}$

## Оцінка небезпеки виникнення гострих токсичних ефектів при застосування пестицидів в системі хімічного захисту картоплі

Назва препарату	Діюча речовина	Коефіцієнт можливого інгаляційного отруєння (КМІО)	Норма витрати д.р., кг/га (л)	КВД <sub>інг.</sub>	КВД <sub>дерм.</sub>
Круїзер 600 FS	тіаметоксам	$2,1 \times 10^{-7}$	0,9	40,82	137,2
Юніформ 446 SE, CE)	азоксистробін	$3,6 \times 10^{-9}$	0,483	102,3	255,8
Артист 41,5, WG	металаксил-М	$1,7 \times 10^{-6}$	0,186	121,7	664,5
Кольт Пауер, ВГ	флуфенацет	$3,6 \times 10^{-3}$	0,6	61,6	205,8
Філдер 69, ВГ	метрибузин	$1,7 \times 10^{-2}$	0,4375	14,7	282,1
	імідаклоприд	$7,6 \times 10^{-9}$	0,035	1552,02	3527,3
	диметоморф	$3,7 \times 10^{-5}$	0,18	233,9	1724,1
	манкоцеб	$3,0 \times 10^{-5}$	1,2	39,2	102,9
	фамоксадон	$2,0 \times 10^{-5}$	0,33	149,6	374,1
Зорвек Інкантія, CE	оксатіапіпролін	$5,0 \times 10^{-5}$	0,03	1646,1	10288,1
Реглон Форте 200 SL, РК	дикват	$7,7 \times 10^{-5}$	0,3	199,6	411,5

(КВД<sub>інг.</sub>) та коефіцієнти вибіркової дії пестицидів при дермальному впливі (КВД<sub>дерм.</sub>). Розрахунок показника КМІО проводили за формулою ДСанПіН 8.8.1.002-98 [6]:

$$\text{КМІО} = C_{20} / \text{ЛК}_{50}$$

де  $C_{20}$  – концентрація пестициду, якої максимально вдається досягти в повітрі (леткість) при температурі 20°C, мг/м<sup>3</sup>;

$\text{ЛК}_{50}$  – середня смертельна концентрація пестициду в повітрі, мг/м<sup>3</sup>.

При величині КМІО > 10 – пестициди надзвичайно небезпечні (1 клас), 10 - 2,1 – небезпечні (2 клас), 2 - 0,5 – помірно небезпечні (3 клас), < 0,5 – малонебезпечні (4 клас) [6].

Визначення КВД за можливістю виникнення гострого ефекту при інгаляційному впливі діючих речовин досліджуваних діючих речовин (КВД<sub>інг.</sub>) та можливістю виникнення гострого ефекту при нанесенні препарату на шкіру (КВД<sub>д.</sub>) проводили за рівнянням, запропонованими Сергєєвим С.Г. [7]:

$$\text{КВД} = (\text{ЛК}_{50} \cdot 0,16) / (Н \cdot 16,2)$$

де  $\text{ЛК}_{50}$  – середня смертельна концентрація препарату/д.р. у повітрі для лабораторних шурів, мг/м<sup>3</sup>;

0,16 – коефіцієнт перерахунку концентрації у дозу;

Н – норма витрат препарату/д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла лабораторних шурів, величину дози і норми витрат препарату.

$$\text{КВД}_д = (\text{ЛД}_{50д}) / (Н \cdot 16,2)$$

де  $\text{ЛД}_{50д}$  – середня смертельна доза при нанесенні препарату/д.р. на шкіру лабораторних шурів, мг/м<sup>3</sup>;

Н – норма витрат препарату/д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла лабораторних шурів, величину дози і норми витрат препарату.

Оцінюючи показники враховували, що при величині КВД < 1, діюча речовина володіє надзвичайно низькою

вибірковістю дії, при КВД від 1 до 99 – низькою вибірковою дією, при КВД > 100 – достатньою вибірковою дією.

Розрахунки та статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Excel (версія 9,0, 2000 р.

#### Результати та їх обговорення

Виходячи з величин тиску насиченої пари (табл. 1) встановлено, що діючі речовини імідаклоприд та азоксистробін відносяться до низьколетких сполук; тіаметоксам – до помірно летких; металаксил-М – до високолетких; диметоморф, манкоцеб, дикват, оксатіапіпролін, флуфенацет, метрибузин, фамоксадон – до дуже високолетких (табл. 2).

Величини КМІО (табл. 2) досліджуваних діючих речовин тіаметоксаму, азоксистробіну, металаксилу-М, флуфенацету, метрибузину, імідаклоприду, диметоморфу, манкоцебу, фамоксадону, оксатіапіпроліну та диквату становлять  $2,1 \cdot 10^{-7}$ ,  $3,6 \cdot 10^{-9}$ ,  $1,7 \cdot 10^{-6}$ ,  $3,6 \cdot 10^{-3}$ ,  $1,7 \cdot 10^{-2}$ ,  $7,6 \cdot 10^{-9}$ ,  $3,7 \cdot 10^{-5}$ ,  $3,0 \cdot 10^{-5}$ ,  $2,0 \cdot 10^{-5}$ ,  $5,0 \cdot 10^{-5}$ ,  $7,7 \cdot 10^{-5}$  відповідно. Дані результати свідчать про низьку ймовірність гострого інгаляційного отруєння при використанні препаратів на їх основі. Згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності» [6], всі досліджувані діючі речовини належать до 4 класу небезпечності за критерієм КМІО < 0,5.

Розраховані величини КВД<sub>інг.</sub> (102,3 - 1646,1) для д.р. азоксистробіну, металаксилу-М, імідаклоприду, диметоморфу, фамоксадону, оксатіапіпроліну, диквату становили більше 100, що свідчить про достатньо високу вибірковість їх дії (табл. 2). Величини КВД<sub>інг.</sub> (14,7 - 61,6) тіаметоксаму, флуфенацету, метрибузину, манкоцебу становили від 14,7 - 61,6, що свідчить про низьку вибірковість їх дії.

Розраховані величини КВД<sub>д.</sub> для всіх д.р. в діапазоні 102,9 - 10288,1, що показують на достатньо високу вибірковість їх дії (табл. 1).

**Оцінка небезпеки виникнення гострих токсичних ефектів при застосуванні пестицидних формуляцій в системі хімічного захисту картоплі**

Назва препарату	Норма витрати препарату кг (л)/га (т)	КВД <sub>інг.</sub>	КВД <sub>дерм.</sub>
Крузер 600 FS	0,15	244,9	823,1
Юніформ 446 SE, CE)	1,5	18,4	205,8
Артист 41,5, WG	2,5	2,6	49,4
Кольт Пауер, ВГ	0,05	1086,4	2469,1
Філдер 69, ВГ	2,0	25,1	67,7
Зорвек Інкантія, СЕ	0,5	98,8	246,9
Реглон Форте 200 SL, РК	1,5	4,2	205,8

Отримані результати свідчать про достатньо високу ймовірність виникнення гострих токсичних ефектів при надходженні тіаметоксаму, флуфенацету, метрибузину, манкоцебу в організм працюючих інгаляційним шляхом. При потраплянні вищевказаних діючих речовин через шкіру, а також решти досліджуваних речовин як через шкіру, так і дихальні шляхи ймовірність виникнення гострих токсичних ефектів у сільськогосподарських працівників низька.

Також нами було проведено оцінку можливості виникнення гострих токсичних ефектів при застосуванні препаративних форм (табл. 3).

Встановлено, що за величиною КВД<sub>інг.</sub> препарати юніформ 446 SE, CE), артист 41,5, WG, філдер 69, ВГ, зорвек інкантія, СЕ і реглон форте 200 SL, РК належать до препаратів з відносно низькою вибірковою дією при їх вдиханні працівниками в процесі обробки культури на різних етапах вегетації, решта досліджуваних пестицидів володіють достатньою вибірковою дією при інгаляційному надходженні. За величиною КВД<sub>дерм.</sub> лише препарат артист 41,5, WG володіє достатньо низькою вибірковою перкутанною дією, всі інші – високою вибірковою дією при потраплянні через шкіру. Отже, ймовірність виникнення гострих отруєнь встановлена для препарату артист 41,5, WG, до складу якого входять діючі речовини метрибузин і флуфенацет. Варто відмітити, що і для д.р. препарату величини КВД<sub>інг.</sub> володіють відносно низькою вибірковою дією, а КВД<sub>дерм.</sub> володіють достатньою вибірковою дією. Така незначна вибірковість дії препарату артист 41,5, WG, ймовірніше, пояснюється комплексним впливом дії його діючих речовин (табл. 3).

Отримані результати свідчать про необхідність використання засобів індивідуального захисту працівниками при застосуванні досліджуваних пестицидів та обов'язкового дотримання агротехнічних регламентів.

### Висновки

Визначено, що для всіх діючих речовин величини коефіцієнту можливості інгаляційного отруєння (КМІО) < 0,5, що свідчить про низьку ймовірність виникнення гострих токсичних ефектів при використанні пестицидів в системі хімічного захисту картоплі. Відповідно, за даним критерієм всі досліджувані діючі речовини та препарати на їх основі, належать до 4 класу небезпечності згідно з ДСанПіИ 8.8.1.002-98.

Встановлено, що для працівників сільськогосподарської галузі величини коефіцієнтів вибіркової дії пестицидів при інгаляційному впливі (КВД<sub>інг.</sub>) та коефіцієнтів вибіркової дії пестицидів при дермальному впливі КВД<sub>дерм.</sub> досліджуваних діючих речовин та препаратів становлять >100 і свідчить про їх відносну безпечність. Винятком є тіаметоксам, флуфенацет, метрибузин та манкоцеб, величини КВД<sub>інг.</sub> яких знаходяться в діапазоні 1 - 99, а КВД<sub>дерм.</sub> >100, що свідчить про відносно високу ймовірність виникнення гострих токсичних ефектів при потраплянні їх через органи дихання та низьку ймовірність при потраплянні на шкірні покриви. Незначний ризик гострих отруєнь існує при обох шляхах надходження для препарату артист 41,5, WG.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання) / упоряд. В.У. Яцук, В.М. Ващенко, Р.М. Кривошея [та ін.]. – Київ: Юнівест Медіа, 2016.
2. Охрана здоровья на рабочем месте. Информационный бюллетень №389. 2014. / Всемирная организация охраны здоровья [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs389/ru/> Дата доступа: 12.12.2017.
3. Пельо І.М. Токсиколого-гігієнічна оцінка бакових сумішей пестицидів та встановлення їх лімітуючи компонентів для оптимізації санітарного нагляду / І.М. Пельо, В.Г. Бардов, О.П. Ваверіневич, С.Т. Омельчук, А.М. Антоненко // Медична наука України, 2015, Т. 11, № 3-4. – С. 99-107.
4. Зінченко Т.І. Гігієнічна оцінка професійного ризику працівників при застосуванні пестицидів та бакових сумішей у системі хімічного захисту полуниці / Т.І. Зінченко І.М. Пельо, С.Т. Омельчук, О.П. Ваверіневич // Медичні перспективи. – 2016. – Том XXI №4. – С. 130-135.
5. Matthew R. Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study / Matthew R. ,Laura E. Beane Freeman, Jane A. Hoppin // Environ Health Perspect [Електронний ресурс]. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1289/EHP456>. - Дата доступа: 20.05.2017.
6. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіИ 8.8.1.002-98. - [Затв. 28.08.1998]. – Міністерство здоров'я України, 1998. – С. – 20.
7. Сергеев С.Г. Оценка возможности возникновения острых токсических эффектов при работе с пестицидами с учетом их избирательности действия / С.Г. Сергеев, Ю.Г. Чайка // Современные проблемы токсикологии. – 2008. - № 4. – С. 29-31.

### LITERATURA

1. Perelik pestytsydiv i ahrokhimikativ, dozvolenykh do vykorystannya v Ukrainyi (Ofitsiynе vydannya) / uporyad. V.U. Yashchuk, V.M. Vashchenko, R.M. Kryvosheya [ta in.]. – Kyiv: Yunivest Media, 2016.
2. Okhrana zdorov'ya na rabochem meste. Ynformatsyonnyy byulleten' №389. 2014. / Vsesvitnaya orhanizatsiya okhorony zdorov'ya [Elektronnyy resurs]. - Rezhym dostupu: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs389/ru/> Data dostupu: 12.12.2017.

3. Pel'o I.M. Toksykolo-hihiyenichna otsinka bakovykh sumishey pestytsydiv ta vstanovlennya yikh limituyuchy komponentiv dlya optymizatsiyi sanitarnoho nahlyadu / I.M. Pel'o, V.H. Bardov, O.P. Vavrinevych, S.T. Omel'chuk, A.M. Antonenko // Medychna nauka Ukrainy, 2015, T. 11, № 3-4. – S. 99-107.

4. Zinchenko T.I. Hihiyenichna otsinka profesiynoho ryzyku pratsivnykiv pry zastosuvanni pestytsydiv ta bakovykh sumishey u systemi khimichnoho zakhystu polunytsi / T.I. Zinchenko I.M. Pel'o, S.T. Omel'chuk, O.P. Vavrinevych // Medychni perspektyvy. – 2016. – Tom KhKhI №4. – S. 130-135.

5. Matthew R. Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study / Matthew R. ,Laura E.

Beane Freeman, Jane A. Hoppin // Environ Health Perspect [Elektronnyy resurs]. - Rezhym dostupu: <http://dx.doi.org/10.1289/EHP456>. - Data dostupu: 20.05.2017.

6. Hihiyenichna klasyfikatsiya pestytsydiv za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98. - [Zatv. 28.08.1998]. Ministerstvo zdorov'ya Ukrainy, 1998.

7. Serheev S.H. Otsenka vozmozhnosti vozniknovenyia ostrыkh toksycheskykh effektov pry rabote s pestytsydami s uchetom ykh yzbyratel'nosti deystviya / S.H. Serheev, Yu.H. Chayka // Sovremennyye problemy toksykologiyi. – 2008. - № 4. – S. 29-31.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ РАБОТНИКОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕСТИЦИДОВ В СИСТЕМЕ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КАРТОФЕЛЯ.

О.А. Новохацкая

По данным ВОЗ, среди основных причин возникновения заболеваний неинфекционного характера, выделяют группу химических факторов, основная доля которых приходится на пестициды. В частности, несоблюдение правил работы с пестицидами приводит к риску возникновения профессиональных заболеваний у работающих. В современных условиях высокие и устойчивые урожаи сельскохозяйственных культур невозможно получить без применения химических средств защиты.

Целью нашей работы - прогнозирование развития острых отравлений у сельскохозяйственных работников при использовании пестицидов в системе химической защиты картофеля. Материалы и методы исследований. Для оценки воздействия на работников сельскохозяйственной отрасли исследуемых веществ и препаратов на их основе рассчитывали коэффициенты возможного ингаляционного отравления (КВИО), коэффициенты избирательного действия пестицидов при ингаляционном воздействии ( $KID_{инг}$ ) и коэффициенты избирательного действия пестицидов при дермальном воздействии ( $KID_{дерм}$ ). Рассчитанные величины  $KID_{инг}$  составляли (102,3 - 1646,1) и указывают на достаточно высокую избирательность их действия, что свидетельствует о достаточно низкой вероятности возникновения острых токсических эффектов, кроме тиаметоксама, флуфенацета метрибузина, манкоцеба,  $KID_{инг}$  которых составил от 14,7 - 61,6, что указывает на низкую избирательность их действия и о достаточно высокой вероятности возникновения острых токсических эффектов при поступлении в организм сельскохозяйственных работников. Рассчитанные величины  $KID_{дерм}$  для всех действующих веществ были в диапазоне 102,9 - 10288,1, что указывает на достаточно высокую избирательность их действия и низкую вероятность возникновения отравлений. По величине КВИО <0,5 - все исследуемые действующие вещества и препараты на их основе относятся к 4 классу опасности согласно ДСанПиН 8.8.1.002-98. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования средств индивидуальной защиты работниками при применении исследуемых пестицидов и обязательного соблюдения агротехнических регламентов.

**Ключевые слова:** пестициды, острое отравление, риск, профессиональные контингенты.

## FORECASTING THE DEVELOPMENT OF ACUTE POISONING IN AGRICULTURAL WORKERS USING PESTICIDES IN THE SYSTEM OF CHEMICAL PROTECTION OF POTATOES.

O.O. Novohatska.

According to the WHO, among the main causes of non-infectious diseases, a group of chemical factors are distinguished, the main part of which falls on pesticides. Namely, non-compliance with the rules of pesticides application leads to the risk of occupational diseases development among workers. In modern conditions, high and stable crops of agricultural cultures cannot be obtained without the chemical means of plant protection application. The purpose of our work was to predict the development of acute poisoning in agricultural workers using pesticides in the system of chemical protection of potatoes. Materials and methods of research. In order to assess the impact on the agricultural sector workers of the studied substances and formulations, the coefficients of the possible inhalation poisoning (CPIP), the coefficients of pesticides action selectivity at inhalation exposure (CASing) and the coefficients of pesticides action selectivity at dermal exposure (CASderm) were calculated on their basis. Calculated CASing values were (102,3 - 1646,1) and indicate a rather high selectivity of their action, which indicates a rather low probability of acute toxic effects occurrence. Except for thiametoxam, flufenacet, metribuzin, mancozeb, CASing of which were 14,7-61,6, which indicates the low selectivity of their action and the high probability of acute toxic effects occurrence entering the farm workers' organism. Calculated CASderm values for all active substances were in the range of 102,9-10288,1, which indicates a rather high selectivity of their action and a low probability of poisonings occurrence. By the CPIP value <0,5 - all investigated active substances and formulations on their basis belong to the 4th class of danger in accordance with State Standards 8.8.1.002-98. The obtained results indicate the necessity of using personal protective equipment by workers during the application of the studied pesticides and the mandatory observance of agrotechnical regulations.

**Key words:** pesticides, acute poisoning, risk, professional contingents.

# ВПЛИВ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ЛОЗАРТАНУ НА МОДУЛЮВАННЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ АУТОФАГІЇ В МІОКАРДІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ (ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ)

Ситник І.М., Стеченко Л.О., Кривошеєва О.І., Натрус Л.В., Хайтович М.В.

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

**Мета роботи.** Вивчити особливості аутофагії за стрептозотоцин-індукованого ЦД 1 типу та її зміни при застосуванні різних фармакологічних схем N-ацетилцистеїну та лозартану.

**Матеріали та методи.** Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) моделювали введенням щурам стрептозотоцину (STZ) у дозі 50 мг/кг. Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (група інтактних щурів); ЦД1 (група модельних тварин із STZ ЦД1, які отримували 0,9% фізіологічний розчин); NAC (група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг per os); LOS (група діабетичних щурів, які отримували лозартан у дозі 20 мг/кг per os); NAC+LOS (група діабетичних тварин, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та лозартану). Матеріалом для електронномікроскопічних досліджень були ділянки міокарду лівого шлуночка серця.

**Результати.** В кардіоміоцитах щурів із STZ ЦД1 встановлено структурні зміни метаболічного характеру (зміни у мітохондріях ендоплазматичній сітці, лізосомах та аутофагосомах). У дослідній групі NAC встановлено ультраструктурні ознаки активації білосинтетичних процесів в кардіоміоцитах направлених на новоутворення міофібрил на тлі гіпертрофії органел метаболічного плану; активувалися процеси аутофагії. У групі LOS на ряду зі зменшенням кількості аутофагосом відмічались більш суттєві uszkodження у енергетичному та скоротливому апараті кардіоміоцитів: деструкція мітохондрій, перескорочення міофібрил та їх локальний лізис, білкова дистрофія, локальний парцельний некроз цитоплазми кардіоміоцитів. У групі NAC+LOS також значно зменшувалася кількість аутофагосом і відмічались дистрофічні зміни в кардіоміоцитах та порушення гемомікроциркуляторного русла.

**Висновки.** За даними електронномікроскопічного дослідження, NAC виявив більшу ефективність у відновленні аутофагочисної цитопротекторної системи, що пояснюється його модулюючим впливом на мішень оксидативний стрес-аутофагія, що може стати новою терапевтичною стратегією у пошуку селективних кардіопротекторних лікарських засобів для пацієнтів із діабетичною кардіоміопатією.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, стрептозотоцин, N-ацетилцистеїн, лозартан, кардіоміоцити, аутофагія.

**Вступ.** Серцево-судинні ускладнення часто є причиною смертності серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Так, гостра гіперглікемія пов'язана із госпітальною летальністю, серцевою недостатністю та кардіогенним шоком [1].

В останню декаду активно вивчається роль мікромолекулярних процесів у розвитку серцевої патології; активно ведуться пошуки нових мішеней, які підвищують активність аутофагії у кардіоміоцитах, що дозволяє досліджувати потенційні селективні кардіопротекторні лікарські засоби [2-7], в т.ч і при ЦД [8-16].

Аутофагія (з грец. – «самопоїдання») – це внутрішньоклітинний катаболічний процес деградації (що зберігається еволюційно в еукаріот), при якому такий цитоплазматичний вміст як неправильно конформовані білки та зруйновані органели поглинаються двомембранними аутофагосомами та руйнуються в лізосомах при взаємодії із аутофагосомами. Загалом, аутофагія розгля-

дається як неселективна деградаційна система, на відміну від убіквітин-протеасомної системи UPS [1, 17, 18].

Авторами дослідження [1] було встановлено, що на молекулярному рівні, ЦД ініціює апоптоз міокардіоцитів, знижуючи кардіальну аутофагію, що і зумовлює розвиток діабетичної кардіоміопатії (ДК). Відомо, що гіперглікеміє-індукований оксидативний стрес (ОС) призводить до формування пошкоджених клітинних білків, які повинні еліминуватися через убіквітин-протеасомний (UPS) шлях або аутофагію. При порушенні даних механізмів, підвищується ризик погіршення серцевої функції та навіть летальності [8]. Це вказує на ключову роль ОС у регуляції аутофагії і можливості застосування препаратів із антиоксидантною дією для модулювання кардіопротекторної аутофагії з метою профілактики та корекції ДК.

Значну увагу привертає на себе антиоксидантний препарат N-ацетилцистеїн (NAC). В експерименті на

моделі ішемії/реперфузії, NAC значно знижував індукований ОС та кардіальний апоптоз, запобігаючи пост-ішемічній аутофагії при ЦД [19]. Нашими попередніми дослідженнями було встановлено позитивний вплив N-ацетилцистеїну та лозартану на серцевий ритм, шлуночкову скорочувальну активність та ознаки гіпертрофії у щурів на ранній стадії ДК [20]. Проте, залишається не вирішеним питання, чи будуть NAC та LOS виявляти кардіопротекторний вплив через механізми активації аутофагії у щурів на моделі ДК.

**Мета роботи.** Вивчити особливості аутофагії за стрептозотозин-індукованого ЦД 1 типу та її зміни при застосуванні різних фармакологічних схем N-ацетилцистеїну та лозартану.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 54 щурах-самцях лінії Wistar масою 220-250 г. Щури вирощувались і утримувались у віварії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі маніпуляції були проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [21].

Цукровий діабет 1 типу моделювали введенням стрептозотозину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (рН 4,5) одноразово інтраперитоніально відповідно до методичних рекомендацій [22]. Через 72 год після ін'єкції STZ, дослідним щурам вимірювали рівень глюкози крові хвостової вени використовуючи глюкометр Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics, Німеччина). В експерименті досліджували щурів із рівнем глюкози більше 15 ммоль/л.

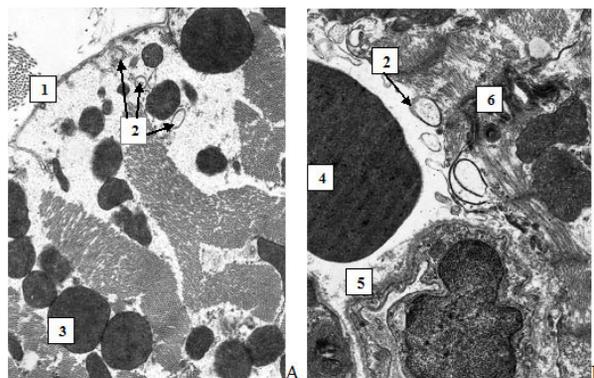
Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (n=6; група інтактних щурів); ЦД1 (n=7; група модельних тварин із стрептозотозинним ЦД1, які отримували 0,9% фізіологічний розчин); NAC (n=8; група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн (Фарма-старт) у дозі 1,5 г/кг per os); LOS (n=7;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

Матеріалом для електронномікроскопічних досліджень були ділянки міокарду лівого шлуночка серця. Фрагменти міокарду фіксували 1% розчином чотириокису осмію на веронал-ацетатному буфері за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах 70%, 80%, 90%, 100% зростаючої концентрації та ацетоні. Заливали у суміш епону та аралдиту, згідно із загальноприйнятою методикою [23].

Напівтонкі та ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомі LKB (Швеція). Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім та за Науат [24] Ультратонкі зрізи контрастували 2% насиченим розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували

під електронним мікроскопом Сумського ВО «Selmi» ПЕМ-125К.

**Результати та їх обговорення.** Через 5 тижнів з моменту моделювання ЦД1 електронномікроскопічне дослідження показало, що у лівому шлуночку міокарда щурів в цілому зберігається ультраструктурна організація кардіоміоцитів. Мітохондрії різних розмірів, більшість гіпертрофовані і сягають 5-9 мкм, а найменші 0,2 мкм (рис.1А,Б; 2А,Б). Практично у всіх клітинах мітохондрії тісно контактують з лізосомами, кількість яких збільшена, порівняно з групою контролю. Мітохондрії у зоні цитолізу мають зруйновані зовнішні і внутрішні мембрани. У частині кардіоміоцитів наявний підсарколемальний набряк, де спостерігається збільшення кількості аутофагосом, які проникають у міжклітинний простір через локально ушкоджену сарколему (рис.1А,Б). Натомість у ендотеліоцитах відмічається локальний лізис цитоплазматичної мембрани, як апікальної так і базальної поверхні з виходом формених елементів крові, що підтверджується їх периваскулярним розміщенням (рис.1).

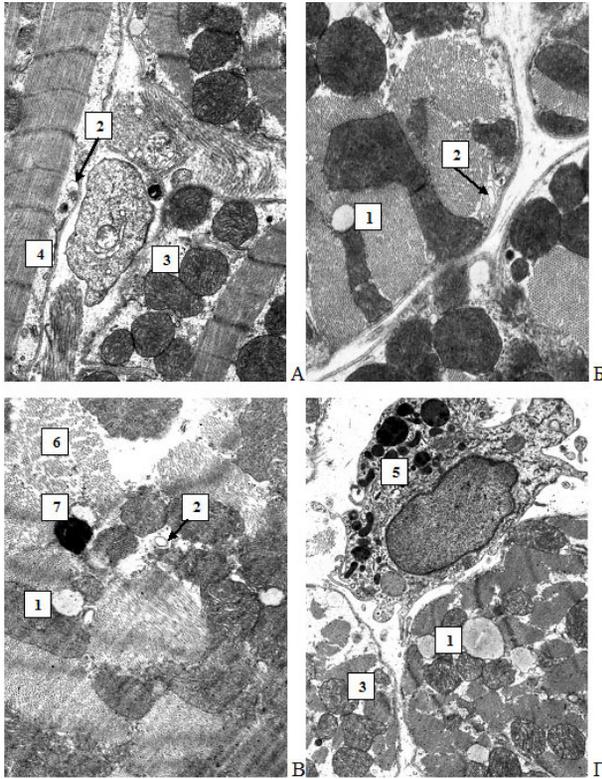


**Рис.1** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів через 5 тижнів моделювання ЦД1: підсарколемальний набряк (1), аутофагосоми (2), мітохондрії (3), еритроцит у периваскулярному просторі (4), просвіт капіляра (5), контакт двох кардіоміоцитів (6). Зб. А – x 14000; Б – x18000

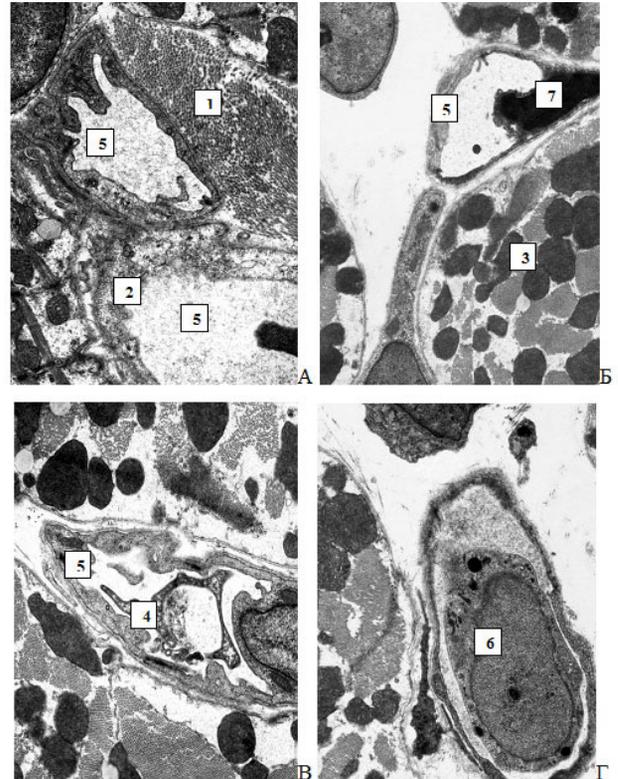
У периваскулярному просторі також виявляються скупчення колагенових волокон, що є результатом активації фіброblastів і, очевидно, є свідченням склерозування міокарду (рис.3А). У ендотелії судин гемомікроциркуляторного русла визначається підвищена кількість мікропіноцитозних пухирців, функція яких полягає у трансендотеліальному переносі речовин, що може свідчити про розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів у цей термін спостереження.

Окрім того, для ендотелію характерний шоковий стан, тобто ущільнення ядра та цитоплазми, що може розглядатися як передапоптозний (рис.4Б). Просвіт кровоносних капілярів обтурується форменими елементами крові: лімфоцитами та гемолізованими еритроцитами, що є опосередкованим свідченням ішемії (рис.3 В,Г).

При застосуванні NAC у щурів з ЦД1 зберігалась гетерогенність структурної організації міокарда, що виявлялась у наявності кардіоміоцитів з різним ступенем



**Рис.2.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів через 5 тижнів моделювання ЦДІ: зжирів включення (1), аутофагосоми (2), мітохондрії (3), секвестри цитоплазми та аутофагосоми у периваскулярному просторі (4), макрофаг (5), лізіс міофібрил (6) у оточенні аутофагосом та лізономи (7). Зб. А, Г –  $\times 18000$ ; Б –  $\times 14000$ ; В –  $\times 10000$

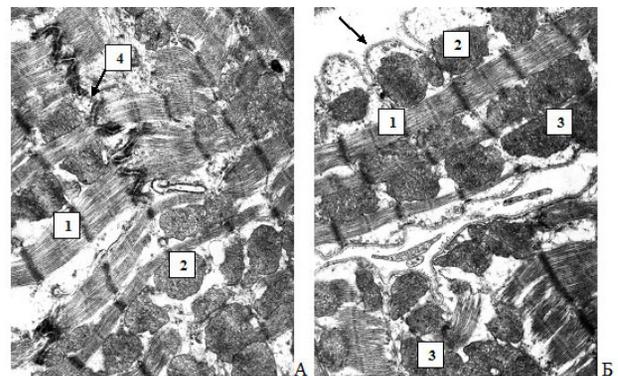


**Рис.3.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів через 5 тижнів моделювання ЦДІ: колагенові волокна (1), локальний лізіс плазмолемі ендотеліоцита (2), мітохондрії (3), гемолізований еритроцит (4), просвіт капіляра (5), лімфоцит у просвіті капіляра (6), шоковий ендотеліоцит (7). Зб. А –  $\times 14000$ ; Б, В, Г –  $\times 12000$ .

проходження. Разом з тим, слід зазначити, що ступінь змін, порівняно із нелікованими тваринами групи ЦДІ значно зменшувалися. Перед усім, це стосувалося, скоротливого та енергетичного апаратів кардіоміоцитів. Практично не визначалося перескорочення міофібрил. Більшість кардіоміоцитів містили міофібрили організовані у чітко структуровані саркомери (рис.4 А,Б).

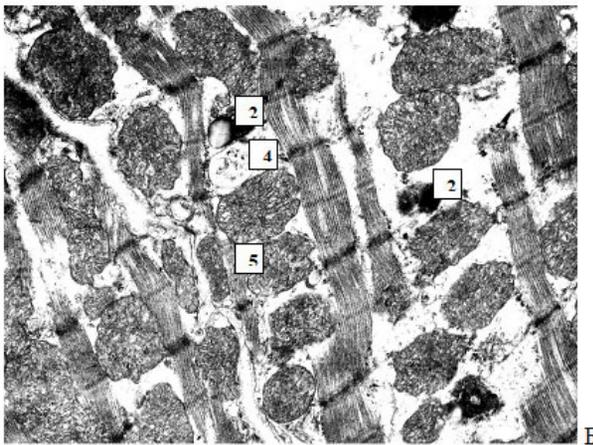
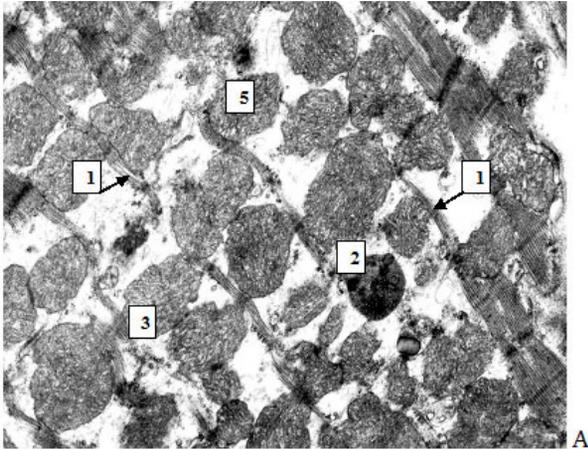
На відміну від міокарда щурів групи ЦДІ, які не отримували корекцію, де переважали процеси перескорочення, ультраструктура саркомерів у групі НАС відповідає такій контрольній групі. Після курсу НАС у міокарді частіше траплялись кардіоміоцити з ознаками дилатації міофібрил. При цьому кількість мітохондрій значно збільшувалась, особливо у місцях репарації міофібрил, де спостерігались скупчення рибосом, безпосередньо на міофіламентах, як білок синтезуючі органели, у супроводі мітохондрій, що забезпечують ці процеси енергією (рис. 5 А, Б). Разом з тим частина мітохондрій була гіпертрофована, що вказує на перебіг компенсаторно-приспосувальних процесів на тлі репаративних.

Структурна організація енергетичного апарату кардіоміоцитів зазнає позитивних змін на фоні НАС. Так, спостерігалося зменшення електронної щільності матриксу мітохондрій, краще візуалізувались їх кристи порівняно з групою ЦДІ (рис 4, 5). Морфологічною ознакою розвитку компенсаторних процесів є поява як

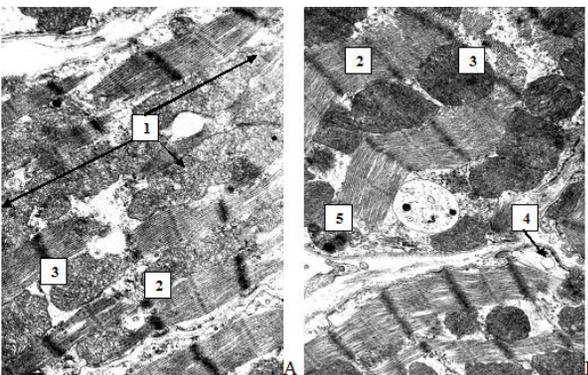


**Рис.4.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з ЦДІ, які отримували N-ацетилцистеїн: міофібрили (1), мітохондрії (2), гіпертрофована мітохондрія (3), сарколема (4), вставний диск (4). Зб. А,Б –  $\times 14000$

дрібних, юних мітохондрій, так і їх гіпертрофованих форм, що досягають довжини 8-12мкм. Разом з тим спостерігались гігантські форми мітохондрій з частково лізованими мембранами та деструкцією крист (рис 6 А). Звертає на себе увагу значна кількість аутофагосом у групі тварин, які отримували НАС, що свідчить про активацію з одного боку аутолітичних процесів, а з



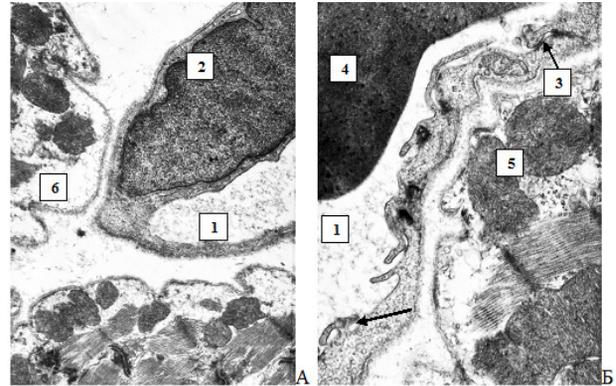
**Рис.5.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з ЦДІ, які отримували *N*-ацетилицистейн: міофібрили (1), лізосома (2), рибосома (3), аутофagosома (4), мітохондрія (5). Зб. А,Б -  $\times 18000$



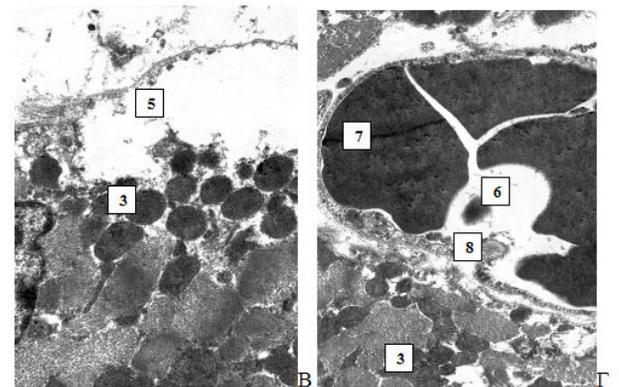
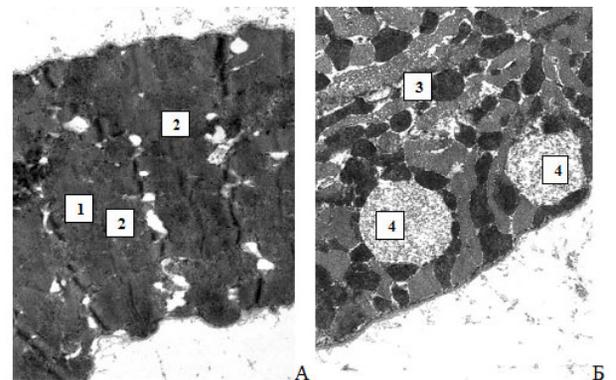
**Рис.6.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з ЦДІ, які отримували лозартан: гіпертрофована мітохондрія (1), міофібрили (2), мітохондрії (3), аутофagosома (4), лізосома (5). Зб. А,Б -  $\times 14000$ .

іншого підтримання клітинного гомеостазу та елімінації небажаних (порушених, аберантних) внутрішньоклітинних білків (рис 6 Б).

При застосуванні НАС відзначалися компенсаторно-приспосувальні процеси і в кровоносному руслі, більшість ендотеліальних клітин гемокапілярів містять

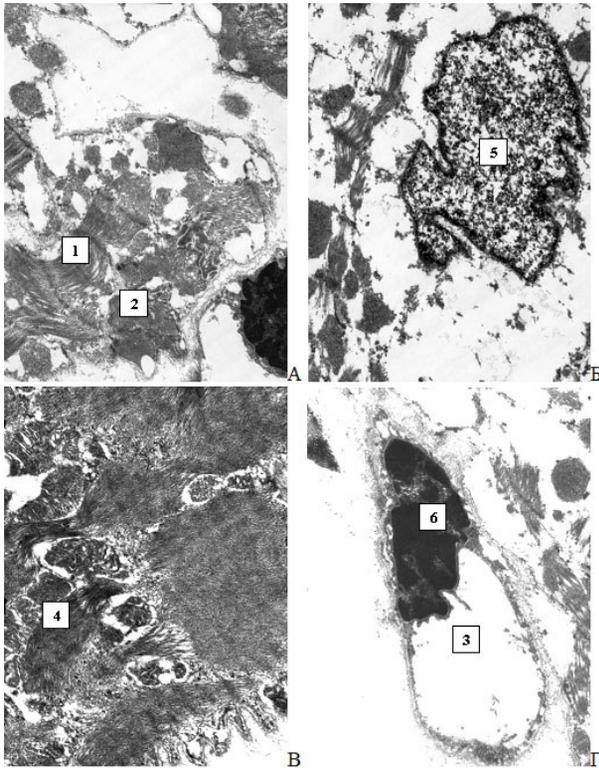


**Рис.7.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з ЦДІ, які отримували *N*-ацетилицистейн: просвіт судини (1), ядро ендотеліоцита (2), везикули (1), міжендотеліальний контакт (3), еритроцит (4), мітохондрії (5), підсарколемальний набряк (6). Зб. А -  $\times 12000$ ; Б -  $\times 18000$ .



**Рис.8.** Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з цукровим діабетом, які отримували лозартан: міофібрили (1), каналці гладенької ендоплазматичної сітки (2), мітохондрії (3), парціальний некроз цитоплазми (4), підсарколемальний набряк (5), просвіт капіляра (6), еритроцит у просвіті капіляра (7), ендотеліоцит (8). Зб. А,Б, Г -  $\times 20000$ ; В -  $\times 14000$ .

ядра з рівномірно розподіленим еухроматином, у цитоплазмі цих клітин виявляється значна кількість мікропіноцитозних везикул, що свідчить про активність метаболічних процесів. Спостерігаються ендотеліоцити, які мають значно стоншену цитоплазму, що пов'язана з підсиленням трансендотеліального переносу речовин (рис 7 А, Б).



**Рис.9. Фрагменти міокарда лівого шлуночка щурів з ЦДІ, які отримували *N*-ацетицистеїн та лозартан: контрактура міофібрил (1), мітохондрії (2), просвіт капіляра (3), гофрована сарколема (4), ядро кардіоміоцита (5), шоковий ендотеліоцит (6). Зб. А,Б,В,Г – x14000**

Електронномікроскопічне дослідження міокарда щурів з ЦДІ при застосуванні LOS показало, значні зміни, як в кардіоміоцитах, так і в гемомікроциркуляторному руслі. В частині кардіоміоцитів спостерігається значне перекорочення міофібрил, серед яких трапляються поодинокі мітохондрії та розширені каналці гладенької ендоплазматичної сітки в зоні триад (рис. 8 А). В іншій частині визначаються прояви парціального некрозу цитоплазми з накопиченням білкових конгломератів та підсарколемальний набряк (рис. 8 Б,В). Мітохондрії переважно середнього розміру з гомогенізованим матриксом підвищеної електронної щільності, в яких не чітко виявляються кристи, а в деяких органелах пошкоджена зовнішня і внутрішня мембрана (рис.8Б,В). В кровоносних судинах гемомікроциркуляторного русла значно стоншене ендотеліальне вистелення, в клітинах якого відсутні мікропіноцитозні пухирці, що свідчить про порушення трансендотеліального транспорту речовин. У деяких із судин просвіт обтурований форменими елементами крові, що свідчить про наявність ішемії (рис. 8 Г).

При сумісному застосуванні НАС та LOS в міокарді щурів з ЦДІ відмічається виражений набряк в кардіоміоцитах, як підсарколемальний, так і парануклеарний, в зоні якого пошкодженні енергетичний і скоротливий апарати клітин. Відмічається лізис міофібрил, деяких

мітохондрій та контактів між клітинами (вставних дисків) (рис. 9 А, Б). З іншого боку, спостерігаються кардіоміоцити підвищеної електронної щільності за рахунок перекорочення міофібрил. Структурна організація останніх порушена, не виявляються саркомери, як за рахунок перекорочення, так і за рахунок лізису міофібрил. Сарколема таких клітин має гофрований вигляд. Практично у всіх клітинах мітохондрії мають електроннощільний гомогенізований матрикс, в якому не визначаються структуровані кристи, а в органелах де частково вони є - спостерігається лізис зовнішньої та внутрішньої мембран (рис. 9 А, Б, В). Крім внутрішньоклітинного набряку, виявляється переважно набряк, результат якого, очевидно, є ушкодження капілярів. У внутрішньому вистеленні останніх спостерігаються «шокові» клітини з електроннощільним хроматином, які характеризують передаптозний стан ендотеліоцитів. При цьому ендотелій, окрім того, що він значно стоншений, у ньому визначаються ділянки локального лізису, як люменальної, так і базальної мембран (рис. 9 Г).

Таким чином, нами було відмічено, що в кардіоміоцитах щурів із експериментальним ЦДІ зміни структури носять переважно метаболічний характер, на що вказують зокрема зміни у мітохондріях ендоплазматичній сітці, лізомах та аутофагосомах. Як відомо, мітохондрії є найбільш критичною мішенню для пошкодження в умовах ОС. Доведено, що при цьому активується мітофагія – спеціалізована форма аутофагії, що відповідає за елімінацію мітохондрій [18, 25]. На сьогоднішній день, роль аутофагії при серцевій недостатності мало вивчена. Цікаво, що аутофагія може мати захисний вплив на кардіоміоцити за фізіологічних умов, так і навпаки, може викликати їх прогресуючу деструкцію за патологічних станів [18, 26]. Згідно сучасних уявлень, аутофагія є відповіддю на клітинний стрес до процесу апоптозу [27]. Так, в експерименті було показано, що посилення процесу аутофагії є вирішальним у механізмі ішемії/реперфузії при ЦД на ряду із ОС [19].

Активно обговорюється роль ініціації аутофаготичної активності, що асоціюється із кардіопротекцією (в т.ч. при ДК) в ряду експериментальних робіт [8-14]

Застосування НАС як препарату антиоксидантної дії, дозволило встановити ультраструктурні ознаки активації білоксинтетичних процесів в кардіоміоцитах направлених на новоутворення міофібрил на тлі гіпертрофії органел метаболічного плану. При цьому виявлялась активація аутофагально-лізосомальної системи та всі ознаки посилення трансендотеліального переносу речовин на противагу парацилюлярному транспорту, що здійснюються через міжендотеліальні контакти, які в даному випадку ущільнені. Автори дослідження [19] навпаки, вказують на те, що 4-х тижневе застосування НАС сприяло зменшенню надмірної аутофагії у діабетичних тварин із міокардіальною ішемією/реперфузією разом із зменшенням рівнів 15-F2t-IsoP, IL-6, TNF-5 та апоптозу. Такі відмінності можна пояснити тим, що аутофаготична активність підвищується при гіпоксії/реоксигенації та ішемії/реперфузії міокарда [26, 28].

Не менш важливим механізмом в активації аутофагії є вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Так, на моделях *in vitro* та *in vivo*, було встановлено, що ангіотензин II (АГ II) відіграє ключову роль у розвитку серцевого ремоделювання, пов'язаного зі змінами аутофагії. При цьому, фармакологічна корекція з пептидом АГ-(1-7) протидіяла надмірній АГ II -індукованій аутофагії та ОС [6]. У наших дослідженнях отримана протилежна тенденція. Застосування антагоністу рецепторів до АГ II – LOS у щурів з ЦДІ асоціювалось із суттєвим зменшенням кількості аутофагосом порівняно з групою тварин, які отримували НАС. При цьому спостерігалось більш суттєве ушкодження у енергетичному та скоротливому апараті кардіоміоцитів, що проявлялись в деструкції мітохондрій, перескороченні міофібрил їх локальному лізису, білковій дистрофії, локальному парцеальному некрозу цитоплазми кардіоміоцитів.

При сумісному застосуванні препаратів НАС та LOS також відмічались дистрофічні зміни в кардіоміоцитах та порушення гемомікроциркуляторного русла, при цьому суттєво зменшувалась кількість аутофагосом.

**Висновки.** Таким чином, на початковому етапі розвитку ДК, підвищена регуляція аутофагії виявляє протекторний ефект на міокард. Більш виражені зміни в кардіоміоцитах спричиняють мітохондріальну дисфункцію, акумуляцію пошкоджених мітохондрій та інших клітинних структур, які ініціюють клітинну смерть.

Отже, за даними електронномікроскопічного дослідження, НАС виявив більшу ефективність у відновленні аутофаготичної цитопротекторної системи, що пояснюється його модулюючим впливом на мішень ОС-аутофагія, що може стати новою терапевтичною стратегією у пошуку селективних кардіопротекторних лікарських засобів для пацієнтів із ДК.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases* / Y. Mei, M. D. Thompson, R. A. Cohen [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta* 1852. – 2015. –Vol. 2015. –P. 243–251. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.05.005>
2. *Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia/reperfusion injury* / R.J. Godar, X. Ma, H. Liu [et al.] // *Autophagy*. – 2015. –Vol. 11, N 9. –P.1537–1560.
3. *Role of TFEB mediated autophagy, oxidative stress, inflammation, and cell death in endotoxin induced myocardial toxicity of young and aged mice* / F.Li, F. Lang, H. Zhang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. –2016. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5380319>
4. *Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy* / P.M. McLendon, B.S. Ferguson, H. Osinska [et al.] // *PNAS*. – 2014. –Vol. 111, N 48. –P. E5178–E5186. - Режим доступу: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1415589111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1415589111)
5. *STAT1 deficiency in the heart protects against myocardial infarction by enhancing autophagy* / J. McCormick, N. Suleman, T.M. Scarabelli [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. –Vol. 16, N 2. –P.386–393.
6. *Mas receptor mediates cardioprotection of angiotensin - (1-7) against Angiotensin II-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac remodeling through inhibition of oxidative stress* / Li Lin , Xuebo Liu, Jianfeng Xu [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016. –Vol. 20, N 1. –P. 48–57.
7. *Acute consumption of a high-fat diet prior to ischemia-reperfusion results in cardioprotection through NFκB-dependent regulation of autophagic pathways* / L.Haar, X. Ren, Y.Liu [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. –N 307. –P.H1705–H1713.
8. *Adams B. Partial inhibition of the ubiquitin–proteasome system ameliorates cardiac dysfunction following ischemia–reperfusion in the*

*presence of high glucose* / B. Adams, R. F. Mapanga, M.F. Essop // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – N 14. – P. 94–109.

9. *Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy* / L. Zhang, L. Zhang, Y. Qiao [et al.] // *J Transl Med.* –2016. –N 14. –P.109–121.

10. *Hemeoxygenase-1 prevents cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic mice by reducing inflammation, oxidative stress, apoptosis and enhancing autophagy* / Y. Zhao, L. Zhang, Y. Qiao [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. –N 8(9). –e75927. - Режим доступу: <http://doi:10.1371/journal.pone.0075927>

11. *MST1 coordinately regulates autophagy and apoptosis in diabetic cardiomyopathy in mice* / M.Zhang, L. Zhang, J. Hu [et al.] // *Diabetologia.* – 2016. – doi:10.1007/s00125016-4070-9. - Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-016-4070-9>

12. *Rho-Kinase inhibitor fasudil suppresses high glucose-induced H9c2 cell apoptosis through activation of autophagy* / H. Gao, F. Hou, R. Dong. [et al.] // *Cardiovasc Ther.* –2016. – doi: 10.1111/1755-5922.12206. [Epub ahead of print]. - Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333569>

13. *ZLN005 protects cardiomyocytes against high glucose-induced cytotoxicity by promoting SIRT1 expression and autophagy* / W. Li, X. Li, B.Wang, Y.Chen [et al.] // *Exp Cell Res.* –2016. –N 345(1). –P.25–36. –doi: 10.1016/j.yexcr.2016.05.012. [Epub 2016 May 18]. - Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208585>

14. *Turan B. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies* / B. Turan, E. Tuncay, G. Vassort // *Bioenerg Biomembr.* –2012. –N 44(2). –P.281–296. – doi: 10.1007/s10863-012-9429-0. - Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437738>

15. *Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion* / J. Xu, X.Qin, X.Cai [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta* 1852. –2015. –P. 262–270. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.05.012>

16. *Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice* / Han Zh., Cao J., Song D., Tian L., Chen K., Wang Y. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. –N 9(1). –e86838. – doi:10.1371/journal.pone.0086838

17. *Danrui C. Cullin-RING ligases in regulation of autophagy* / C. Danrui, X. Xiufang, Zh. Yongchao // *Cell Div.* – 2016. – N 11. –P.1–8. –DOI 10.1186/s13008-016-0022-5

18. *Gottlieb R.A. Autophagy: an affair of the heart* / R.A. Gottlieb, R.M. Mentzer // *Heart Fail Rev.* – 2013. – N 18. – P.575–584.

19. *N-acetylcysteine attenuates diabetic myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting excessive autophagy* / S. Wang, C. Wang, F. Yan [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–10. – Article ID 9257291.

20. *Ситник І.М. Вплив N-ацетилцистеїну та лозартану на ранні електрокардіографічні зміни у щурів із стрептозоточиновим цукровим діабетом 1 типу* / І.М. Ситник, М.В. Хайтович, Н.П. Черновол // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2016. – N 3 (46). – С.5–11.

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

22. *Low-Dose Streptozotocin Induction Protocol (Mouse)* / The University of Michigan Medical Center, Frank Brosius, 2003 -Edited by RAM 04/09/03. - 3p.

23. *Каруну В.Я. Електронна мікроскопія* / В.Я.Каруну. – Киев: Вища школа, 1984. – 208с.

24. *Hayat M.A. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications* / M.A. Hayat. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 543 p.

25. *Moyzis A.G. Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection* / A.G. Moyzis, J. Sadoshima, E.B. Gustafsson // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* –2015. –Vol. 308. – P.H183–H192.

26. *Pharmacological modulation of autophagy to protect cardiomyocytes according to the time windows of ischaemia/reperfusion* / X. Qiulin, L. Xixian, L.Yongkang [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* –2015. –N 172. –P.3072–3085.

27. *Анализ кардиопротекторного влияния небиволола на ультраструктуру миокарда при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс* / Кротова Ю.Н., Хлопонин Д.П., Хлопонин П.А., Архипова Т.В. // *Биомедицина.* – 2012. –N 1. –С. 86–92.

28. Meng-Qing M. A 6 hour therapeutic window, optimal for interventions targeting AMPK synergism and apoptosis antagonism, for cardioprotection against myocardial ischemic injury: an experimental study on rats / M. Meng-Qing, A.T. Bisharad, L. Xian-He// *Am J Cardiovasc Dis.* – 2015. – N 5(1). – P.63-71.

## REFERENCES

1. Mei, Y., Thompson, M. D., Cohen, R. A., Tong, X.Y. (2015). *Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases.* *Biochimica et Biophysica Acta* 1852, 2015, 243–251. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.005>
2. Godar, R.J., Ma, X., Liu, H., Murphy, J.T., Weinheimer, C.J., Kovacs, A. et al. (2015). *Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia/reperfusion injury.* *Autophagy*, 2015; 11(9), 1537–1560.
3. Li, F., Lang, F., Zhang, H., Xu, L., Wang, Y., Hao, E. (2016). *Role of TFEB mediated autophagy, oxidative stress, inflammation, and cell death in endotoxin induced myocardial toxicity of young and aged mice.* *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5380319>
4. McLendon, P.M., Ferguson, B.S., Osinska, H., Bhuiyana, Sh., James, J., McKinsey, T.A. et al. (2014). *Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy.* *PNAS*, 111(48), E5178–E5186. Retrieved from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1415589111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1415589111)
5. McCormick, J., Suleman, N., Scarabelli, T.M., Knight, R.A., Latchman, D.S., Stephanou, A. et al. (2012). *STAT1 deficiency in the heart protects against myocardial infarction by enhancing autophagy.* *J. Cell. Mol. Med.*, 16(2), 386-393.
6. Li, L., Xuebo, L., Jianfeng, X., Liqing, W., Jun, R., Junbo, G. et al. (2016). *Mas receptor mediates cardioprotection of angiotensin - (1-7) against Angiotensin II-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac remodelling through inhibition of oxidative stress.* *J. Cell. Mol. Med.*, 20 (1), 48-57.
7. Haar, L., Ren, X., Liu, Y., Koch, S.E., Goines, J., Tranter, M. et al. (2014). *Acute consumption of a high-fat diet prior to ischemia-reperfusion results in cardioprotection through NFκB-dependent regulation of autophagic pathways.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 307, H1705–H1713.
8. Adams, B., Mapanga, R. F., Essop, M.F. (2015). *Partial inhibition of the ubiquitin-proteasome system ameliorates cardiac dysfunction following ischemia-reperfusion in the presence of high glucose.* *Cardiovasc Diabetol*, 14, 94- 109.
9. Zhang, L., Ding, W., Wang, Zh., Tang, M., Wang, F., Li, Y. et al. (2016). *Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy.* *J Transl Med*, 14, 109 -121.
10. Zhao, Y., Zhang, L., Qiao, Y., Zhou, X., Wu, G., Wang, L. et al. (2013). *Hemoxygenase-1 prevents cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic mice by reducing inflammation, oxidative stress, apoptosis and enhancing autophagy.* *PLoS ONE*, 8(9), e75927. Retrieved from: <http://doi:10.1371/journal.pone.0075927>
11. Zhang, M., Zhang, L., Hu, J., Jie, L., Tingting, W., Yu, D. et al. (2016). *MST1 coordinately regulates autophagy and apoptosis in diabetic cardiomyopathy in mice.* *Diabetologia.* -doi:10.1007/s00125016-4070-9. Retrieved from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2F00125-016-4070-9>
12. Gao, H., Hou, F., Dong, R., Wang, Z., Zhao, C., Tang, W., Wu, Y. (2016). *Rho-Kinase inhibitor fasudil suppresses high glucose-induced H9c2 cell apoptosis through activation of autophagy.* *Cardiovasc Ther*, 2016. doi: 10.1111/1755-5922.12206. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333569>
13. Li, W., Li, X., Wang, B., Chen, Y., Xiao, A., Zeng, D. et al. (2016). *ZLN005 protects cardiomyocytes against high glucose-induced cytotoxicity by promoting SIRT1 expression and autophagy.* *Exp Cell Res*, 345(1), 25-36. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.05.012. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208585>
14. Turan, B., Tuncay, E., Vassort, G. (2012). *Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies.* *J Bioenerg Biomembr*, 44(2), 281-96. doi: 10.1007/s10863-012-9429-0. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437738>
15. Xu, J., Qin, X., Cai, X., Yang, L., Xing, Y., Li, J. et al. (2015). *Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion.* *Biochimica et Biophysica Acta* 1852, 2015, 262–270. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.012>
16. Han, Zh., Cao, J., Song, D., Tian, L., Chen, K., Wang, Y. et al. (2014). *Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic preconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice.* *PLoS ONE*, 9(1), e86838. doi:10.1371/journal.pone.0086838
17. Danrui, C., Xiufang, X., Yongchao, Zh. (2016). *Cullin-RING ligases in regulation of autophagy.* *Cell Div*, 11 (8). DOI 10.1186/s13008-016-0022-5
18. Gottlieb, R.A., Mentzer, R.M. (2013). *Autophagy: an affair of the heart.* *Heart Fail Rev.*, 18, 575–584.
19. Wang, S., Wang, C., Yan, F. et al. (2017). *N-acetylcysteine attenuates diabetic myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting excessive autophagy.* *Mediators of Inflammation*, 2017, Article ID 9257291.
20. Sytnyk, I.M., Khaitovych, M.V., Chernovol, N.P. (2016). *Vplyv N-atsetylsysteinu ta lozartanu na ranni elektrokardiohrafichni zminy u shchuriv iz streptozototsynovym tsukrovym diabetom 1 typu.* *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, 3 (46), 5-11.
21. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. (2010). *Official Journal of the European Communities*, 276, 33–79.
22. *Animal Models of Diabetic Complications Consortium (AMDC) Protocols.* (2003). *Low-Dose Streptozotocin Induction Protocol (Mouse), The University of Michigan Medical Center*
23. Karupu, V.Ya. (1984). *Elektronnaia mykroskopyia.* Kyev: Iysshcha shkola.
24. Hayat, M.A. (2000). *Principles and techniques of electron microscopy: biological applications.* Cambridge: Cambridge University Press.
25. Moyzis, A.G., Sadoshima, J., Gustafsson, E.B. (2015). *Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308, H183–H192.
26. Qiulin, X., Xixian, L., Yongkang, L., Liang, Sh., Jingwen, Zh., Shiping, C. et al. (2015). *Pharmacological modulation of autophagy to protect cardiomyocytes according to the time windows of ischaemia/reperfusion.* *British Journal of Pharmacology*, 172, 3072–3085.
27. Krotova, Yu.N., Khlopovyn, D.P., Khlopovyn, P.A., Arkhypova, T.V. (2012). *Analyz kardyoprotekorno-ho vlyianyia nebyvolola na ultrastrukturu myokarda pry reheneratorno-plastycheskoi serdechnoi nedostatochnosti u krysa.* *Byomeditsyna*, 1, 86–92.
28. Meng-Qing, M., Bisharad, A.T., Xian-He, L. (2015). *A 6 hour therapeutic window, optimal for interventions targeting AMPK synergism and apoptosis antagonism, for cardioprotection against myocardial ischemic injury: an experimental study on rats.* *Am J Cardiovasc Dis*, 5(1), 63-71.

## ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ЛОЗАРТАНА НА МОДУЛИРОВАНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ АУТОФАГИИ В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА (ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ)

Сытник И.Н., Стеченко Л.А., Кривошеева Е.И.,  
Напрус Л.В., Хайтович Н.В.

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

**Цель работы.** Изучить особенности аутофагии при стрептозотоцин-индуцированном СД 1 типа и ее изменения при применении различных фармакологических схем N-ацетилцистеина и лозартана.

**Материалы и методы.** Сахарный диабет 1 типа (СД1) моделировали введением крысам стрептозотоцина (STZ) в дозе 50 мг/кг. Опытные животные были распределены на 5 групп: контроль (группа интактных крыс); СД1 (группа модельных животных со STZ СД1, получавших 0,9% физиологической раствор); NAC (группа диабетических крыс, получавших N-ацетилцистеин в дозе 1,5 г/кг *per os*); LOS (группа диабетических крыс, получавших лозартан в дозе 20 мг/кг *per os*); NAC+LOS (группа диабетических животных, получавших комбинацию N-ацетилцистеина и лозартана). Материалом для электронномикроскопических исследований были участки миокарда левого желудочка сердца.

**Результаты.** В миокардиоцитах крыс со STZ СД1 установлено структурные изменения метаболического характера (изменения в митохондриях эндоплазматической сетке, лизосомах и аутофагосомах). В опытной группе NAC установлены ультраструктурные признаки активации белоксинтетических процессов в миокардиоцитах направленных на новообразование миофибрилл на фоне гипертрофии оргanelл метаболического плана; активировались процессы аутофагии. В группе LOS наряду с уменьшением количества аутофагосом отмечались более существенные повреждения в энергетическом и сократительном аппарате кардиомиоцитов: деструкция митохондрий, пересокращение миофибрилл и их локальный лизис, белковая дистрофия, локальный парцельный некроз цитоплазмы кардиомиоцитов. В группе NAC+LOS также значительно уменьшалось количество аутофагосом и отмечались дистрофические изменения в миокардиоцитах и нарушения гемомикроциркуляторного русла.

**Выводы.** По данным электронномикроскопического исследования, NAC проявил большую эффективность в восстановлении аутофаготической цитопротекторной системы, что объясняется его модулирующим воздействием на мишень окислительный стресс-аутофагия, что может стать новой терапевтической стратегией в поиске селективных кардиопротекторных лекарственных средств для пациентов с диабетической кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, стрептозотоцин, N-ацетилцистеин, лозартан, кардиомиоциты, аутофагия.

## INFLUENCE OF N-ACETYLCYSTEINE AND LOSARTAN ON MODULATION OF CYTOPROTECTIVE AUTOPHAGY IN MYOCARDIUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 1 DIABETES MELLITUS (FOR ELECTRONIC MICROSCOPY EXPLANATION)

I.M. Sytnyk, L.O. Stechenko, O.I. Krivosheeva L.V. Natrus,  
M.V. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**The purpose of the research work** is to study the features of the autophagy in case of the streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus and its changes in the application of different pharmacological schemes, such as N-acetylcysteine (NAC) and losartan (LOS).

**Materials and methods.** Type 1 diabetes mellitus (DM1) was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at the dose of 50 mg/kg. Animals were randomly divided into 5 groups: Control (intact rats); DM1 (untreated diabetic control rats supplemented with 0.9% normal saline *per os*); NAC (diabetic rats treated with N-acetylcysteine at a dose 1.5g/kg *per os*); LOS (diabetic rats treated with losartan at a dose 20mg/kg *per os* as reference drug); NAC+LOS (diabetic rats treated with combination of NAC and LOS *per os*). The portions of the left ventricle myocardium were the material of the electromicroscopical research studies.

**Results.** Metabolical type structural changes (changes in mitochondria of endoplasmatic reticulum, lysosome and autophagosome) were found out in the cardiac cells of rats with the STZ DM1. In the NAC experimental group, ultrastructural features of upregulation of the protein secretion in the cardiac cells were found out and directed against newly created myofibrilla in the setting of the hypertrophy of the metabolic type cell organelle; the autophagy processes started to work. In the LOS experimental group, major contraction damages of cardiomyocytes were found out along with decreasing number of autophagosomes: disorganization of mitochondria, anastalsis of myofibrilla and its localized lysis, albuminous degeneration, localized fractional necrosis of cardiomyocytes' cytoplasm. In the NAC+LOS experimental group, the number of the autophagosome also considerably decreased; the cardiomyocytes' burned-out changes and disruption of microcirculation were found out.

**Summary.** Due to the data of the electromicroscopical research study, NAC was found out as more effective restitution of the autophagy cytoprotective system, it was caused by its modulating action on oxidative stress-autophagy target that can become a new treatment strategy in searching of selective cardioprotective drugs for the patients with diabetic cardiomyopathy.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, streptozotocin, N-acetylcysteine, losartan, cardiomyocytes, autophagy.

# MORPHOMETRIC FEATURES OF THE THYMUS STRUCTURE DUE TO THE INFLUENCE OF XENOBIOTICS

Denis Shyian, Olga Avilova

Human anatomy department (acting head of the department – MD, PhD,  
Associate Professor – O.Yu. Vovk)

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

---

Nowadays scientific achievements in various areas of lives have caused the creation of more and more «foreign body substances» known as xenobiotics. Different chemicals have the detrimental effect on the body systems and, thus, all humanity. The purpose of this work is to determine the alterations of the white rats' organometric indexes of the thymus after xenobiotic induction in 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> doses with the average lethal dose in 5,75 g/kg of the body. For the study was chosen commonly used polyether that belongs to a group of «Laproxides» - tryglycidyl ether of polyoxypropylene triol. The research presents a theoretical generalization of the experiment results and establishes the mechanism of action of this xenobiotic. Were used morphometric, mathematical and statistical methods. The morphometric investigation revealed the size reduction of the thymus after chemical induction on 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> day with the high degree of authenticity that was proved by the changed morphometric parameters of the organ – weight, length, breadth, thickness. The analysis of the obtained results allows to state that this substance, in conditions of the oral administration to the body in the above mentioned doses, can lead to atrophy and thymus dysfunction

Keywords: thymus, organometry, xenobiotics, polyesters

---

**Introduction.** Diverse xenobiotics have an immunosuppressive effect and, therefore, the organism becomes responsive to viral, bacterial and parasitic diseases [5]. The immune system reacts sensitively to a concentration of chemical substances that are not yet toxic to other systems of the organism. A huge attention has been paid lately to study of the impact of extraneous substances from the external environment on humans and animals [6]. The impact is mainly due to the high contamination of the environment by chemical substances used in industry and agriculture.

Our planet and organisms living on it are influenced by the pharmaceutical substances, industrial pollution, pesticides and household chemicals products, food additives and preservatives. Not an exception the class of polyethers belonging to the group called “Laproxides”, which are used in various sectors of the economy for the obtaining plastics, epoxy resins, lacquers, enamels, adhesives, etc. For the present research widely used polyether – tryglycidyl ether of polyoxypropylene triol (TEPPT) with molecular weight 303 (L-303) was chosen [4,11]. Manufactures based on polyethers are used in machine-building, radio engineering, pharmaceutical, chemical, aviation, automotive and other branches of the national economy.

The immune system plays a crucial role in maintaining health; however, accumulating evidence indicates that this system can be the target for immunotoxic effects caused by a variety of chemicals including the environmental pollutants. The thymus is a primary lymphoid organ that manifests dynamic physiological changes as animal age in addition to being exquisitely sensitive to stress and toxic

insult [1,2,7]. It is typically the first lymphoid tissue to respond to immunotoxic xenobiotics. According to the National Toxicology Program [4] decrease in thymus weight is often the first indicator of toxic action of a xenobiotic on the immune system.

In concordance with scientists, xenobiotics have found wide enough experimental works on animal, wide range of tests demonstrate that they meet the requirements to study the influence of substances which are continuously in contact with the humans [9,10]. However, nowadays, there is a small number of research papers regarding this course. [3,4,8]. Pursuant to the investigated literature, there is a complete absence of the data about morphofunctional changes in the immune system organs makes it vital to study the problem in a deeper aspect.

**Connection to scientific topics and plans.** The given experimental work has been done in accordance with the plan of scientific research of the Human anatomy department of the Kharkiv National Medical University on the research topic: «Morphological features of the organs and systems of the human body at the stages of ontogenesis», (number of the state registration 0114U003388).

**The aim of the research** This study was undertaken to elucidate the structural changes that occur in the thymus experimentally induced by TEPPT, exactly the linear dimensions and the weight of the rodents' thymus.

**Material and Methods** The investigation was conducted on 72 outbred WAG male matured rats weighing 200±10g. Animals were randomly divided into 2 groups according to the dose intake, and each of two groups was subdivided into two subgroups. The first subgroup was

control animals (3 groups with 6 animals in each) and the second one was experimental animals (3 groups with 6 animals in each). The control and experimental groups consisted of the animals of the same age. The intact group was fed with a regular diet and received an appropriate amount of water. All laboratory animals were maintained in the conventional environment of KhNMU vivarium in a controlled-temperature room  $t 20 \pm 2^\circ\text{C}$ , humidity  $65 \pm 10\%$ . The groups of the experimental animals were formed according to the dose of induced polyether, 1/10 and 1/100  $\text{LD}_{50}$  respectively, and the length of administration: 7 days, 15 days and 30 days. Aqueous solutions of TEPPT at the above mentioned doses in conversion to average lethal dose to 5.75 g/kg of the animal body were administered endogastrically with a metal feeding tube on an empty stomach in the morning. Food intake and body weight were measured every 2 days. At the end of the investigation, thymus was extracted and the changes were observed. Firstly, the linear dimensions were thoroughly measured by digital caliper without detachment of the adipose tissue in order to save the proper anatomical structure of the fragile organ. Afterwards primary lymphoid organ was scrupulously cleaned from adipose tissue to be weighted on the analytical balance. Obtained results were noted down and statistically processed. All rodents were killed according to European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 18.03.1986), principles of Ukrainian law №3447-IV about the protection of animals from cruel treatment. Taking into account the rhythm of immune system functioning, material intake has been done at the same time of the day. Used methods: morphometric, mathematical, statistical.

**Results.** The primary lymphoid organ – thymus in the rats is located in the thoracic cavity, in the upper part of the anterior mediastinum, right behind the breastbone, approximately in the shape of a triangle facing by the apex the gorge, consists of two asymmetrical, flattened in anterior-posterior parts, divided by a thin layer of the connective tissue.

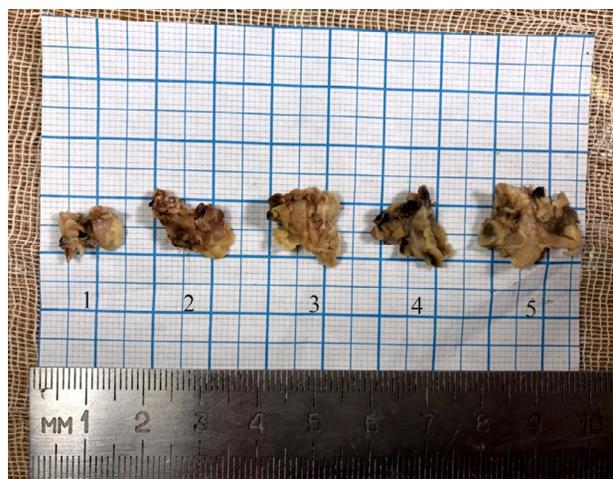
It was established that during all course of the experiment in the male-mature WAG rats occurs reduction of the absolute indices of weight, length, breadth, and thickness of the thymus, which were estimated in comparison to the intact group. The severity reduction of the thymus weight and linear dimensions after each period of investigation of the different doses of TEPPT in comparison to the control indexes wasn't alike. (Table1, Table2).

Thus, the thymus weight of the control animals in the first group of the rodents that received TEPPT in a dose 1/10 $\text{LD}_{50}$  decreased from  $298.5 \pm 7.16\text{mg}$  to  $219.33 \pm 4.60$ , corresponds to the accidental involution of the thymus at this age of the rats. Nevertheless, the thymus weight due to the 1/10 $\text{LD}_{50}$  TEPPT administration reduced by 34.03%, 27.81%, and 20,68% on the 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> days respectively in comparison to the control group (Table1). All the indexes were considered to be extremely statistically significant ( $p < 0.001$ ). Thymus weight of the control animal during the period of observation has decreased from  $286.83 \pm 7.36$  to

$266.5 \pm 4.08$  in the second experimental group that received TEPPT in a dose 1/100  $\text{LD}_{50}$ . In comparison to the control group, changes in the experimental group occurred in the weight which were shown as a reduction by 13.19% (on 7<sup>th</sup> day), 11.08 (on 15<sup>th</sup> day), 10.74% (on 30<sup>th</sup> day). All the indexes were considered to be extremely statistically significant ( $p < 0.001$ ), even though the impact of the 1/100 dose was less detrimental than 1/10 dose. In both groups of the TEPPT influence can be distinguished abrupt reduction of the weight on the first period of experiment termination – the 7<sup>th</sup> day and then diminution gradually continues.

The analysis of the thymus organometric indexes has shown that at all terms of the experiment the length, breadth, and thickness of the organ had a tendency to diminution. The reduction severity in the thymus linear dimensions was not the same at different times of observation. Regarding the abrupt reduction of weight on the 7<sup>th</sup> day the same was happening with the linear dimensions, where more changes had appeared in the thickness of the thymus as it's the smallest organometric index in the control animals.

The 1/10 $\text{LD}_{50}$  dose of TEPPT had a more severe impact than 1/100 $\text{LD}_{50}$  dose (Table1, Table2). In the 1st group, the length decreased by 14%, 9.36%, 8.51% on the 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days of observation respectively in comparison to control animals. The breadth of the thymus had decreased by 22.8%, 17.76% and 18.22% at the same periods of observation comparing to control group. The highest number of reduction was noted in the thickness of the thymus which is 30.03%, 20.13% and 18.22% in comparison to intact animals (Fig1). By conventional criteria, this difference is considered to be extremely statistically significant ( $p < 0.001$ ).



*Fig1. Linear measurements of the thymuses of the 1<sup>st</sup> experimental group by digital caliper. 1 – Thymus on the 7<sup>th</sup> day of the TRPPT impact in 1/10 $\text{LD}_{50}$ ; 2 – Thymus on the 15<sup>th</sup> day of the TRPPT impact in 1/10 $\text{LD}_{50}$ ; 3 – Thymus on the 30<sup>th</sup> day of the TRPPT impact in 1/10 $\text{LD}_{50}$ ; 4 and 5 – thymuses of the control group of the animals.*

Within the course of the experiment after the exogenous factor influence of the 1/100  $\text{LD}_{50}$  TEPPT length of the animal thymus tended to reduce by 8.05%, 6.69%, 6.2%, breadth decreased by 10.92% on the 7<sup>th</sup> day of the

investigation, by 8.02% on the 15<sup>th</sup> and by 7.75% on the last 30<sup>th</sup> day. Occurred changes in the thickness, where it decreases by 14.37%, 9.04% and 8.14% on the 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> days respectively (Table2, Fig2). All received results are in comparison to the intact animals considered to be extremely statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The greatest reduction in the morphological parameters such as weight, length, breadth, thickness during the study of impact of widely used polyether in different doses is observed on the 7<sup>th</sup> day (1 period of experiment termination) and then the indexes approximately stabilize at the same level, which probably proves the formation of adaptive reactions of the organism to this period.

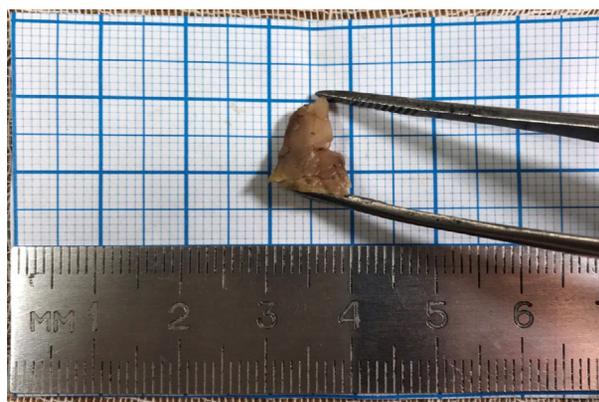


Fig2. Thymus cleaned from the adipose tissue of the 2<sup>nd</sup> experimental group – the impact of the TEPPT in the dose 1/100 LD<sub>50</sub>

## Conclusion

In response to the administration of investigated polyether, there is an intensive alteration in the thymus morphometric parameters, which indicates its active response to exogenous effects. However, the effect of 1/100 LD<sub>50</sub> is less detrimental than 1/10 LD<sub>50</sub> according to the revealed changes, even though the results are statistically significant.

Induced TEPPT caused not only weight reduction of the organ but also decrease of length, breadth, and thickness, especially in the earlier stages of the experiment the changes are severely pronounced.

Among all organometric parameters the most alterable was revealed is the thickness of the organ, apparently, it is due to the fact that this index is the smallest in the control group.

Particular attention was drawn to the fact that on the 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days the changed indexes are almost the same, compared to the control group which can indicate the possibility of the thymus to adjust.

To sum up the results of the morphometric study of the rats' thymus, under the impact of the exogenous factor in the different doses it should be emphasized that subacute retention of rats under this conditions leads to an abrupt reliable decrease of all the investigated organometric parameters. The mass deficiency of this primary lymphoid organ in the experimental animals of this series is especially pronounced. This may be a prerequisite for the formation of a secondary immunodeficiency state in a population coming in contact with this group of chemicals in different branches of national economy. Due to provided experiment can be assumed that thymus is susceptible to this particular xenobiotic

Table 1.

### Dynamics of changes in the organometric parameters of the mature rats' thymus after the effect of the 1/10 LD<sub>50</sub> dose of xenobiotic in different periods of observation (M±m, n=36)

Groups of the animals	Weight (gr)	Length (mm)	Breadth (mm)	Thickness (mm)
Control group №1	298.5±7.16	16.00±0.03	9.52±0.02	3.93±0.03
7 <sup>th</sup> day of experiment	196.83±13.00*	13.76±0.21*	7.35±0.02*	2.75±0.04*
Control group №2	293.83±4.66	15.92±0.02	9.46±0.11	3.18±0.15
15 <sup>th</sup> day of experiment	211.83±14.64	14.43±0.14*	7.78±0.02*	2.54±0.03
Control group №3	276.5±3.52	15.88±0.10	9.38±0.06	3.02±0.07
30 <sup>th</sup> day of experiment	219.33±4.60*	14.53±0.12*	7.80±0.03*	2.47±0.04*

Note:\* -  $p < 0.0001$  in comparison to the control group

Table2.

### Dynamics of changes in the organometric parameters of the mature rats' thymus after the effect of the 1/100 LD<sub>50</sub> dose of xenobiotic in different periods of observation (M±m, n=36)

Groups of the animals	Weight (gr)	Length (mm)	Breadth (mm)	Thickness (mm)
Control group №1	286.83±7.36	16.03±0.30	9.44±0.02	3.55±0.01
7 <sup>th</sup> day of experiment	249±3.98	14.74±0.02	8.41±0.02*	3.04±0.03*
Control group №2	274±4.81	15.95±0.02	9.36±0.01	3.10±0.03
15 <sup>th</sup> day of experiment	243.66±5.42	14.90±0.06*	8.61±0.02*	2.82±0.02*
Control group №3	268.66±4.52	15.81±0.02	9.30±0.01	2.95±0.02
30 <sup>th</sup> day of experiment	266.5±4.08	14.83±0.02*	8.58±0.03*	2.71±0.02*

Note:\* -  $p < 0.0001$  in comparison to the control group

**Perspectives of further research:** In our subsequent investigation we are aiming to distinguish the features of the histological alterations of the thymus following exposure to the different doses of tryglycidyl ether of polyoxypropylene triol.

## REFERENCES

- De Jong WH, Van Loveren H. Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study. *Methods [Internet]*. 2007 Jan [cited 2017 Jun 21];41(1):3-8. Available from PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161297>.
- Elmore SA. Enhanced histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol [Internet]*. 2006 [cited 2017 Jun 21]; 34(5):148-156. Available from PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067951>.
- Koveshnikov VG, Berest AY. Chronical influence of ionizing radiation and monosodium glutamate to thymus morphogenesis in experiment. *Ukrainian Medical Almanah*. 2012. 15(5):91-93
- National Toxicology Program Nonneoplastic Lesion Atlas: A Guide for Standardizing Terminology in Toxicologic Pathology for Rodents [Internet]. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program;

2014 [cited 2017 Jun 21]. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>.

- Sapin MP, Nikitiyik DB. *Immune system, stress and immunodeficiency*. Moscow: Dzagang; 2000. 184 p.
- Schuurman HJ, Kuper CF, Vos JG. *Histopathology of the immune system as a tool to assess immunotoxicity*. *Toxicology [Internet]*. 1995.86(3):187-212. Available from PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8128503>.
- Shyian DN. *Myeloarchitectonics of the thymus gland nerves in fetuses, newborns, and children under one year*. *Medicine today and tomorrow*. 2009; 1:42-45
- Silva MH, Pacheco MR, Girardi AM, et al.; *Thymus morphometry of New Zealand White Rabbits treated with gentamicin*. *Biotemas*. 2010;23(3):143-148.
- Volkov V. *Functional Immunomorphology of the thymus in aspect of ontogenesis*. *Innovation in science. Association of colleague in science. Siberia academic book*. 2015. 48: 91-99.
- Zapadniy VI, Zapadniy IP, Zaharia EA, Zapadniy BV. *Laboratory animals. Breeding, maintaining, use in the experiment*. Kiev: Higher School; 1983. 383 p.
- Zhukov VI, editor. *Simple and macrocyclic ethers: the scientific basis for the protection of water objects*. Kharkov: Tornado; 2000. 438 p.

## МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТИМУСА ЗА УМОВ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

Шиян Д.Н., Авілова О.В.

Кафедра анатомії людини (в.о. зав.кафедри – д.мед.н., доцент, Вовк О.Ю.)

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Створення і використання в різних сферах життя людини «чужорідних речовин» більш відомих як ксенобіотики в наш час швидкого технологічного прогресу має пагубний вплив на системи організму і, отже, на все людство. Мета роботи - визначення ефекту впливу ксенобіотиків на морфометричні показники тимуса в підгострому експерименті. У дослідженні представлено теоретичне узагальнення результатів експериментального дослідження та встановлено механізм дії тригліцидолового ефіру поліоксипропилентріола з морфологічної точки зору. В експериментальній роботі використовувалися морфометричні, математичні і статистичні методи. У результаті введення дорослим щурам лінії Вістар простого поліефіру із групи «Лапроксида» в дозі 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> при розрахунку середньої смертельної дози в 5,75 г/кг тіла тварин на протязі 7, 15 і 30 днів виявлене статистично значиме зниження розмірів тимусу, що було підтверджено змінами не тільки органометричних параметрів органу - довжини, ширини, товщини, але і маси тимуса. Аналіз отриманих результатів дослідження дає змогу стверджувати, що дана речовина в умовах перорального надходження до організму у запропонованих дозах здатна призводити до атрофії та дисфункції тимусу.

**Ключові слова:** тимус, органометрія, ксенобіотики, поліефіри

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТИМУСА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Шиян Д.Н., Авілова О.В.

Кафедра анатомії людини (в.о. зав. кафедри – д.мед.н., доцент, Вовк О.Ю.)

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Создание и использование в различных сферах жизни человека «чужеродных веществ» более известных как ксенобиотики в наше время быстрого технологического прогресса имеет пагубное воздействие на системы организма и, следовательно, на все человечество. Цель работы - определение эффекта влияния ксенобиотика на морфометрические показатели тимуса в подостром эксперименте. В исследовании представлено теоретическое обобщение результатов экспериментального исследования и установлен механизм действия триглицидолового эфира полиоксипропилентриола с морфологической точки зрения. В экспериментальной работе использовались морфометрические, математические и статистические методы. В результате введения взрослым крысам линии Вистар простого полиефира из группы «Лапроксида» в дозе 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> при расчёте средней смертельной дозы в 5,75 г/кг тела животных на протяжении 7, 15 и 30 дней отмечено снижение размеров тимуса с высокой степенью достоверности, что было подтверждено изменениями не только органометрических параметров органа - длины, ширины, толщины, но и массы тимуса. Анализ полученных результатов исследования позволяет утверждать, что данное вещество в условиях перорального поступления в организм в предложенных дозах способно приводит к атрофии и дисфункции тимуса.

**Ключевые слова:** тимус, органометрия, ксенобиотики, полиефиры

# КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Шевченко Т.А., Корнійко Л.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра педіатрії №4

*Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має велике значення для виявлення діабетичних ангіопатій. Капіляри першими реагують на дію різних патологічних чинників в організмі шляхом зміни функціонального стану і морфологічної перебудови, що веде до ранніх порушень метаболізму, а при тривалій дії чинників до стійких і часто єдиних ознак захворювання.*

*Метою нашої роботи є виявлення кореляційних зв'язків мікроциркуляторного русла у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу.*

*Матеріали та методи. Було обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу віком  $13,59 \pm 1,04$  р., із тривалістю захворювання  $4,68 \pm 3,49$  р. Із них 47 хлопчика та 43 дівчат. Досліджували судини кон'юнктиви та нігтьового ложа.*

*Результат. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа свідчать про єдність мікроциркуляторного русла та зміни мікроциркуляції на всіх ланках кровообігу.*

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, мікроциркуляторне русло, капіляроскопія

**Вступ.** Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має величезне значення для виявлення діабетичних ангіопатій. Капіляри першими реагують на дію різних чинників в організмі шляхом зміни функціонального стану і морфологічної перебудови, що веде до ранніх порушень метаболізму, а при тривалій дії чинників до стійких і часто єдиних ознак захворювання. Комп'ютерна капіляроскопія дозволяє виявити початкові морфологічні та функціональні зміни при розвитку ряду захворювань, а також контролювати ефективність лікування. На теперішній час дана методика широко використовується в кардіоревматології, в інших галузях медицини - лише на етапі досліджень [8]. В літературі недостатньо даних щодо опису капіляроскопії у здорових дітей. У ряді досліджень відмічена різниця між показниками НВКС у дітей і дорослих особливо за такими параметрами, як щільність капілярної сітки, форми та розмірів капілярів [3]. Виявлення за допомогою капіляроскопії доклінічних стадій ускладнень ЦД 1 типу відкриває абсолютно нові можливості їх профілактики, а контроль призначеної терапії дає можливість проводити оптимальне лікування індивідуально для кожного пацієнта.

Метою нашої роботи є виявлення кореляційних зв'язків мікроциркуляторного русла у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу.

**Матеріал та методи.** Було обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу віком  $13,59 \pm 1,04$  р., із тривалістю захворювання  $4,68 \pm 3,49$  р. Із них 47 хлопчика та 43 дівчат. Загально клінічне обстеження та лікування проводились згідно «Протоколу надання медичної допомоги

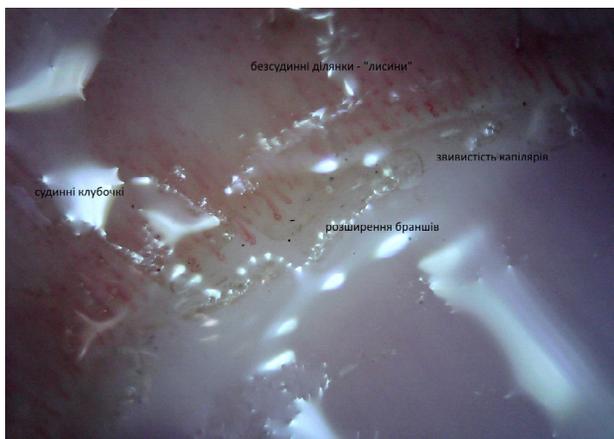
дітям хворим на цукровий діабет 1 типу» [4], на базі міського дитячого ендокринологічного відділення ДКЛ №6 м. Києва.

У дітей і підлітків хворих на ЦД 1 типу досліджували судини кон'юнктиви ока за допомогою методу біомікроскопії. Використовували щільну лампу ЩЛ-2Б та капіляроскоп supereyes usb portable digital microscope model b010 при збільшенні у 200 разів за методикою Н.Б. Шульпіної [7]. Об'єктом дослідження служили внутрішні і зовнішні кути кон'юнктиви очних яблук, ділянки лімбу, капілярна сітка якого найбільш уразлива при патологічному процесі. Аналізували форму, калібр судин, їх хід, наявність мікроаневризми, фон і щільність судинного малюнку, характер кровотоку, периваскулярні зміни і комп'ютерної капіляроскопії валика нігтя.

Капіляроскопію нігтьового ложа вивчали за методикою W.Lombard5. Об'єктом дослідження були валики нігтя на IV пальцях рук. Оцінювали зміни форми, довжини, рівномірності калібру капілярної петлі – стабільні показники порушення мікроциркуляторного русла, які виявляються при довготривалому захворюванні, а також оцінювали кількість функціонуючих капілярів на одиницю площі, діаметр їх бранш, швидкість і гомогенність кровотоку, прозорість капілярного фону – лабільні показники.

**Результати досліджень.** Серед обстежених нами дітей, хворих на ЦД 1 типу у 45,8% (56) дітей спостерігались звивистість капілярів, у 53,3% (64) дітей – розширення браншів, у 48% (40) дітей - вкорочення капілярних петель, у 46,7% (56) дітей - звуження капілярних

петель. У 12% (10) хворих виявлено подовження капілярних петель, у 16,7% хворих капіляри були у вигляді коми, у 2,5% - у вигляді крапок, у 6,7% (20) дітей капіляри представлені судинними клубочками. У 10% (12) дітей було зменшена кількість капілярів. Периваскулярний набряк спостерігався у 1,7% (2) дітей, а помутніння їх фону - 10% (12). При обстеженні стану кровотоку сповільнений кровоток було виявлено у 60% дітей, хворих на ЦД 1 типу, прискорений кровоток у 40%, у 10% відмічали нормальний кровоток, а у 1,7% дітей - периваскулярний кровоток, рис.1.

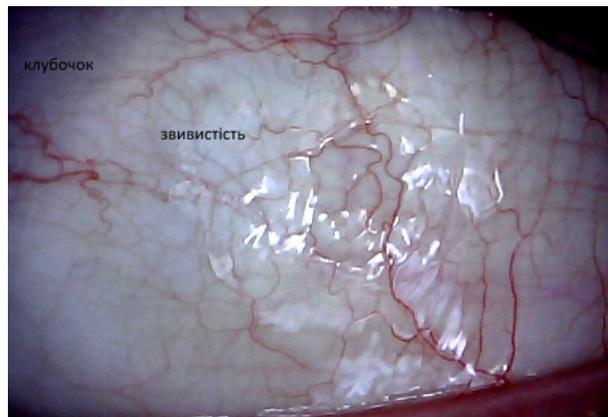


**Рис.1.** Капіляроскопічна картина хворого, 10 років з ЦД 1 типу із тривалістю хвороби 2 роки, 3 ступінь ПМЦ

При проведенні біомікроскопії кон'юнктиви ока звертали увагу на артеріоло-венулярний коефіцієнт, який у 63,3% (38) дітей дорівнював 1:3, 1:4 у 30% (18) дітей - був в межах 1:5, 1:6. У 43,3% (26). Поодинокі нерівномірність калібру судин спостерігалась у 43,3% (26), в той час як множинна нерівномірність калібру судин - лише у 10% (6) дітей. Поодинокі мікроаневризми були зафіксовані у 33,3% (20) дітей, а множинні - у 11,7% (7) дітей. Сакуляція венул поодинокі виявлена у 25% (15) дітей, а множинна сакуляція венул - лише у 5% (3) дітей. Міандрична звивистість венул відмічалась у 35% (21) дітей, капілярів - у 53,3% (32) дітей, артеріол - у 13,3% (8) дітей. Поодинокі судинні клубочки були у 28,3% (17) дітей, множинні - у 16,7% (10), поодинокі сітчаста структура зустрічалась у 28,3% (17) дітей, множинна - у 21,7% (13) дітей. Поодинокі артеріоло-венулярні анастомози були у 28,3% (17) дітей, а множинні - у 3,3% (2) дітей. Також, у обстежених дітей було виявлено сладж феномен у 3,3% (2) дітей, мікрогеморагії у 11,7% (7) дітей та периваскулярний набряк у 10% (6) дітей, рис.2.

Проведений кореляційний аналіз виявив кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопії нігтьового ложа, дані представлені в таблиці 1.

Так, артеріоло-венулярний коефіцієнт 1:3, 1:4 корелює із звуженням капілярних браншів нігтьового ложа ( $r=0,328$ ,  $p<0,05$ ), множинна нерівномірність калібру судин кон'юнктиви має достовірний зв'язок із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=0,327$ ,  $p<0,05$ ). Досто-



**Рис.2** Біомікроскопічна картина хворого, 10 років з ЦД 1 типу із тривалістю хвороби 2 роки, 3 ступінь ПМЦ

вірний зв'язок визначався між множинними мікроаневризмами та розширенням капілярних браншів із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=-0,386$ ,  $p<0,01$ ). Множинні сакуляції корелюють із капілярами у вигляді коми ( $r=0,330$ ,  $p<0,05$ ) із збільшеною кількістю функціональних капілярів ( $r=0,432$ ,  $p<0,01$ ), із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=0,358$ ,  $p<0,01$ ). Був виявлений кореляційний зв'язок між міандричною звивистістю капілярів та капілярами нігтьового ложа у вигляді коми ( $r=0,324$ ,  $p<0,05$ ), із збільшеною кількістю функціональних капілярів ( $r=0,309$ ,  $p<0,05$ ), із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=0,390$ ,  $p<0,01$ ), із помутнінням фону ( $r=0,309$ ,  $p<0,05$ ), з незмінним кровотоком ( $r=0,309$ ,  $p<0,05$ ), з прискореним кровотоком ( $r=0,347$ ,  $p<0,01$ ). Між міандричною звивистістю артеріол і збільшенням кількості функціональних капілярів ( $r=0,358$ ,  $p<0,01$ ). Виявлено кореляційний зв'язок між поодинокими судинними клубочками капілярів кон'юнктиви ока та звуженням капілярних браншів нігтьового ложа ( $r=0,376$ ,  $p<0,01$ ), множинними судинними клубочками кон'юнктиви та судинними клубочками нігтьового ложа ( $r=0,418$ ,  $p<0,01$ ). Кореляційний зв'язок виявлено також між множинною сітчастою структурою капілярів та капілярами у вигляді коми ( $r=0,416$ ,  $p<0,01$ ), із судинними клубочками ( $r=0,346$ ,  $p<0,01$ ), із збільшенням кількості функціональних капілярів ( $r=0,364$ ,  $p<0,01$ ), із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=0,459$ ,  $p<0,01$ ). Поодинокі артеріоло-венулярні анастомози корелюють із капілярами у вигляді коми ( $r=0,314$ ,  $p<0,05$ ), із безсудинними ділянками «лисини» ( $r=0,357$ ,  $p<0,01$ ). Сладж-феномен корелює з капілярами у вигляді крапки ( $r=0,383$ ,  $p<0,01$ ), із судинними клубочками ( $r=0,323$ ,  $p<0,05$ ). Периваскулярний набряк кон'юнктиви ока корелює із капілярами у вигляді крапки ( $r=0,433$ ,  $p<0,01$ ), із судинними клубочками нігтьового ложа ( $r=0,356$ ,  $p<0,01$ ), із периваскулярним набряком ( $r=0,391$ ,  $p<0,01$ ).

Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа свідчать про єдність мікроциркуляторного русла та зміни мікроциркуляції на всіх ланках кровообігу. Тому, комп'ютерна капіляроскопія може про-

## Кореляційні зв'язки між показниками мікроскопії у дітей, хворих на ЦД 1 типу

Показники біомікроскопії кон'юнктиви ока		Показник кореляційного зв'язку, (r)	Показники капіляроскопії нігтьового ложа
Артеріоло-венулярний коефіцієнт	1:3,1:4	0,328(*)	Звуження капіл. Браншів
Нерівномірність калібру судин	М	0,327(*)	Без судинні- діл. «лисини»
Мікроаневризми	М	-0,386(**)	Розширення капіл. Браншів
Сакуляція венул	М	0,330(*) 0,432(**) 0,358(**)	Капіляри у вигляді коми Збільш.кількості функ.кап., Без судинні- діл. «лисини»
Міандричназвивистість	к а	0,324(*) 0,309(*) 0,390(**) 0,309(*) 0,309(*) 0,347(**) 0,358(**)	Капіляри у вигляді коми Збільш.кількості функ.кап., Без судинні- діл. «лисини» Помутніння фону, Кровоток незмінений Прискорений кровоток Збільш. кількості функ.кап.
Судинні клубочки	П м	0,376(**) 0,418(**)	Звуження капіл. Браншів Судинні клубочки
Сітчаста структура капілярів	М	0,416(**) 0,346(**) 0,364(**) 0,459(**)	Капіляри у вигляді коми Судинні клубочки Збільш.кількості функ.кап., Без судинні- діл. «лисини»
Артеріоло-венулярні анастомози	П	0,314(*) 0,277(*) 0,284(*) 0,357(**) 0,284(*)	Капіляри у вигляді коми Судинні клубочки Збільш.кількості функ.кап., Без судинні- діл. «лисини» Помутніння фону,
Сладж-феномен		0,383(**)	Капіляри у вигляді крапки
Периваскулярний набряк		0,433(**) 0,356(**) 0,391(**)	Капіляри у вигляді крапки Судинні клубочки Периваскулярний набряк

Примітка: \*- $p < 0,05$  статистично значимий кореляційний зв'язок, \*\*-  $p < 0,01$  статистично значимий кореляційний зв'язок

водитись як скринінговий метод діагностики порушення мікроциркуляції на ранніх етапах ЦД 1 типу у дітей.

#### Висновки:

· Виявлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа підтвердили зміни мікроциркуляції на всіх ланках кровообігу, що свідчить про єдність мікроциркуляторного русла. Достовірний зв'язок між змінами МЦ та тривалістю і компенсацією захворювання не був встановлений, що можна пояснити наявністю генетичної схильності мікроангіопатій

· Таким чином, за допомогою капіляроскопії можна визначити загальний стан мікроциркуляторного русла в організмі.

· Застосування капіляроскопії в комплексі з іншими методами діагностики дозволяє виявити зміни на початкових стадіях діабетичної мікроангіопатії, коли вони мають переважно функціональний характер.

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

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

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Крутиков Е. С. Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом 1-го типа при развитии хронических осложнений / Е. С. Крутиков, В. А. Житова, М. С. Крутикова // Междунар. эндокринолог. журнал. 2014. № 2. С. 40-44.
2. Марушко Е. Ю. Капилляроскопия ногтевого ложа в детской кардиоревматологии / Е. Ю. Марушко // Соврем. педиатрия. 2012. № 7. С. 137-141.
3. Нечитайло Ю. М. Особливості периферичної мікроциркуляції та показників електроенцефалографії у дітей дошкільного віку з перинатальною патологією в анамнезі / Ю. М. Нечитайло, Д. Ю. Нечитайло // Неонатологія, хірургія та перинат. медицина. 2011. Т. 1, № 1. С. 94-96.
4. Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет 1 типу [Електронний ресурс]. Режим доступу : URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). Назва з екрана.
5. Селезнев С. А. Клинические аспекты микрогемодикуляции / С. А. Селезнев. – Л. : Медицина, 1985. – 207 с
6. Шишко О. Н., Мохорт Т. В. Изменения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ожирением / О. Н. Шишко, Т. В. Мохорт, Е. Э. Константинова, Н. Л. Цапаева // Здравоохранение. 2015. № 2. С. 49.
7. Шульпина И. Б. Щелевая лампа и ее применение / И. Б. Шульпина. М. : Медицина, 1974. – 64 с
8. Gallucci F. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice / F. Gallucci, R. Russo, R. Buono [et al.] // Adv. Med. Sci. 2008. Vol. 53, N 2. P. 1491-157.
9. Rajaei A. Nailfold capillaroscopy findings in diabetic patients (A pilot cross-sectional study) / A. Rajaei, P. Dehghan, Z. Farahani // Open J. Pathol. 2015. Vol. 5. P. 6572.

10. Wiernsperger N. F. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication / N. F. Wiernsperger, E. Bouskela / *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29, N 4, pt.2. P. 6S776S87.

## REFERENCES

1. Krutikov E. S. Change are in capillaroscopy in patients with type 1 diabetes mellitus with development of chronic complications E. S. Krutikov, V. A. Zhitova, M. S. Krutikova *Mezhdunar. endokrinol. zhurnal.* 2014. № 2. P. 4044.

2. Marushko E. Yu. Capillaroscopy of fingernail bed in children's rheumatology E. Yu. Marushko *Sovrem. pediatriya.* 2012. № 7. P. 137141.

3. Nechytaylo Yu. M. Features are of peripheral microcirculation and indicators of electroencephalography in children of preschool age with perinatal pathology in the anamnesis Yu. M. Nechytaylo, D. Yu. Nechytaylo *Neonatalogiya, khirurgiya ta perynat. medytsyna.* 2011. T. 1, № 1. P. 9496.

4. Protocol is for the provision of medical care to children with type 1 diabetes mellitus [Electronic resource]. Access mode: URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). Title is from the screen.

5. Seleznev S. A. Clinical aspects is of microhemocirculation S. A. Seleznev. *L. Meditsina,* 1985. – 207 pp

6. Shishko O. N. Changes in microcirculation of bulbar conjunctiva in patients with impaired carbohydrate metabolism and obesity O. N. Shishko, T. V. Mokhort, E. E. Konstantinova, N. L. Tsapaeva *Zdravookhranenie.* 2015. № 2. P. 49.

7. Shul'pina I. B. Slit lamp and its application I. B. Shul'pina. *M. : Meditsina,* 1974. – 64 p

8. Gallucci F. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice F. Gallucci, R. Russo, R. Buono [et al.] *Adv. Med. Sci.* 2008. Vol. 53, N 2. P. 149157.

9. Rajaei A. Nailfold capillaroscopy findings in diabetic patients (A pilot cross-sectional study) A. Rajaei, P. Dehghan, Z. Farahani *Open J. Pathol.* 2015. Vol. 5. P. 6572.

10. Wiernsperger N. F. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication N. F. Wiernsperger, E. Bouskela *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29, N 4, pt.2. P. 6S776S87.

## КОРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Шевченко Т.А., Корнийко Л.Ю.

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

Изучение микроциркуляции (МЦ) имеет большое значение. Капилляры первыми реагируют на действие различных патологических факторов в организме путем изменения функционального состояния и морфологической перестройки, что приводит к ранним нарушениям метаболизма, а при длительном воздействии факторов к устойчивым и часто единственным признакам заболевания.

Целью нашей работы является выявление корреляционных связей микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа.

**Материалы и методы.** Было обследовано 90 детей, больных СД 1 типа в возрасте  $13,59 \pm 1,04$  лет, с длительностью заболевания  $4,68 \pm 3,49$  г. Из них 47 мальчика и 43 девочек. Исследовали сосуды конъюнктивы и ногтевого ложа.

**Результат.** Установлены достоверные корреляционные связи между показателями биомикроскопии конъюнктивы глаза и ногтевого ложа, что свидетельствует о единстве микроциркуляторного русла и изменении микроциркуляции во всех звеньях кровообращения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, микроциркуляторное русло, капилляроскопия.

## CORRELATION BETWEEN INDICATORS OF MICROCIRCULATION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Shevchenko T., Kornijko L.

Bogomolets National Medical University  
Pediatrics Department №4, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The study of microcirculation (MC) is of great importance. Capillaries are the first to react to the effect of various pathological factors in the body by changing the functional state and morphological rearrangement, leading to early metabolic disturbances, and with prolonged exposure to factors, are stable and often the only signs of the disease.

The purpose of our work is to identify correlation relations of the microcirculatory in children with type 1 diabetes mellitus.

**Materials and methods.** A total of 90 children with type 1 diabetes at the age of  $13.59 \pm 1.04$  years were examined, with a duration of  $4.68 \pm 3.49$  g. Of these, 47 were boys and 43 were girls. The vessels of the conjunctiva and the nail bed were examined.

**Result.** Reliable correlation links between the parameters of the biomicroscopy of the conjunctiva of the eye and the nail bed have been established, which indicates the unity of the microcirculatory bed and changes in microcirculation in all parts of the blood circulation.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, microcirculation, capillaroscopy.

**ТЕЗИ ІХ МІЖНАРОДНОГО СЕМІНАРУ СТУДЕНТІВ ТА  
МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ПРИСВЯЧЕНОГО ВСЕСВІТНЬОМУ  
ДНЮ БОРОТЬБИ З РАКОМ**

**IX INTERNATIONAL STUDENTS' AND YOUNG  
SCIENTISTS' SEMINAR DEDICATED TO THE WORLD  
CANCER DAY**

**1-2 лютого 2018 р.**

**м. КИЇВ**



# AN ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF NEOPLASMS CAUSED BY THE INFLUENCE OF THE WORKING ENVIRONMENT ON THE WORKERS OF INDIA

Kannappan Vignesh Chenna, O.V. Solyeyko

National Pirogov Memorial University, Vinnytsya, Ukraine

**Background:** The history of the study of environmental carcinogens and the epidemiology of occupational cancer begins with its description by an English physician P. Pott in 1775, who discovered a high incidence of scrotal cancer among the chimney sweepers. In 1895 there were reports of the development of bladder cancer in the workers of the aniline-paint industry, and in the late 19th and early 20th centuries, lung cancer in mining industries. India is one of the largest and the most important developing countries of the world. Today majority of the population is working in industrial sector. In this regard, the analysis of the prevalence of occupational cancer among Indian workers is of considerable interest as it is one of the leading causes of mortality.

**Aim:** Analyzing the incidence of occupational cancer among industrial workers in India

**Materials and Methods:** Analysis of literature and reports of the International Agency for Research on Cancer(IARC), 13<sup>th</sup> European Pathology Congress (2017), data and statistics of WHO and National Institute of Occupational Health of India for the last 10 years.

**Results:** According to data of WHO 18% of the population in Europe suffers from oncopathology. In India, as of 2017, 10% of the population suffers from oncological pathology according to the Occupational Health and Safety Profile, India 2017. Analysis of the incidence of occupational cancer in India shows that lung cancer is dominated by exposure to asbestosis, organochlorine pesticides and benzene derivatives. Lungs exposed to asbestos appeared very much enlarged in size. There was diffuse irregular hyperplasia of alveolar epithelium and tumours observed were mainly medium sized oat cell carcinoma and adenocarcinoma metastasizing in other organs. Exposure to DDT reveals significant increase in tumours of lymphoreticular tissue, lungs and liver. Lindane was more toxic in acute exposures but the chronic toxic effect was relatively less, suggesting that its long term use is safer and tumour incidence is delayed.

According to IARC, the degree of carcinogenicity for a person is divided into 3 groups depending on the chemical compounds, their groups and production processes. By this classification, asbestos cancer can be attributed to group 1 and DDT and Lindane to the 2nd group.

When establishing the connection between the onset of a tumour and the profession, there are difficulties due to a long latent period from the onset of the carcinogenic effect of the occupational factor to the detection of neoplasm (an average of 15 years).

**Conclusion:** In modern conditions, a program for the prevention of malignant neoplasms is being developed and adapted according to the country's capabilities in three main

areas: primary (prevention), secondary (early detection and treatment), anti-cancer education.

# INFECTIONS: ONE IN SIX CAUSES FOUND OF ALL CANCERS WORLDWIDE

Arooj Ashraf

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Background:** One of the recent researches made by WHO: International Agency for Research on Cancer in 2012 proposed that Worldwide, 2 million of the total 12.7 million new cancer cases in 2008. Roughly 20% of cancers worldwide are induced by infectious agents. This proportion is even higher in low-resource countries. As part of its epidemiological and biological studies, the International Agency for Research on Cancer has classified six viruses\* associated with the origin of certain types of cancer: Epstein-Barr virus (EBV); Kaposi sarcoma associated herpesvirus / human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8); human papillomavirus (HPV); hepatitis B virus (HBV); hepatitis C virus (HCV); and human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), as well as the bacterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). HPVs are high-risk etiological agents in the cervix, responsible for about 5% of all virus-induced cancers. Every year, they cause the death of about 250,000 women worldwide. A new infectious agent was recently isolated: the human polyomavirus (MCV), which appears to be associated with a rare tumour, Merkel cell carcinoma. Viruses are widespread in the population, and persistent (chronic) infection affecting a minority of individuals causes cancer to develop.

**Aim:** As yet little is known about infection persistence factors, and identifying them is key in preventing the disease and decreasing the rate of cancer growth. The results are expected to lead to new approaches in the prevention, diagnosis and treatment of cancer.

**Results:** As I already stated Of the 7.5 million deaths from cancer worldwide in 2008, an estimated 1.5 million were from cancers due to infections. "But the application of existing public-health methods for infection prevention, such as vaccination, safer injection practice, or antimicrobial treatments is not enough and could have a substantial effect on future burden of cancer worldwide".

Focus and improvements on the following oncological areas:

1. **Virus-induced cancer diagnosis and therapy:** Oncolytic virotherapy exploits live viruses with selective tropism for cancerous cells and tissues to treat cancer. As discussed here, the field has progressed considerably as a result of both the successes and failures of previous and ongoing clinical trials for various cancers. These studies indicate that oncolytic viruses are remarkably safe and more efficacious when virus replication stimulates sustained antitumor immune responses.

2. **Molecular mechanisms in carcinogenesis:** Cancer is a disease of abnormal gene expression, and these genetic abnormalities contribute to cancer pathogenesis through inactivation of negative mediators of cell proliferation

(including tumor suppressor genes) and activation of positive mediators of cell proliferation (including proto-oncogenes).

### 3. Viral strategies to escape immune response:

During the ongoing education of the viruses in the body they have developed countless mechanisms to escape from the host's immune system. To illustrate the most common strategies of viral immune escape I have focused on two murine models of persistent infection, lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and murine cytomegalovirus (MCMV). LCMV is a fast replicating small RNA virus with a genome prone to mutations. Therefore, LCMV escapes from the immune system mainly by two strategies: 'speed' and 'shape change'. At the opposite extreme, MCMV is a large, complex DNA virus with a more rigid genome and thus the strategies used by LCMV are no option. However, MCMV has the coding capacity for additional genes which interfere specifically with the immune response of the host. These escape strategies have been described as 'camouflage' and 'sabotage'.

**Conclusions:** In the conclusion I would like to say that the aim is to systematically investigate the mechanisms of cancer development and the need for cancer control priorities to be set on a national as well as the regional basis to light the burden of infection-related cancers and of course focus should be made more on the fact that Viruses are widespread in the population of the undeveloped low income countries and persistent infection affecting these minority of individuals causes cancer to develop more and more. And although cancer is considered a major non-communicable disease, a sizable proportion of its causation is infectious so simple non-communicable disease paradigms will not be sufficient to describe it.

## BASOSQUAMOUS CARCINOMA. CASE REPORT

*M. Chokas, D. Avierin, V.Zavizion, M. Hojoui*

*State Establishment "Dnipropetrovsk medical academy" of Health Ministry of Ukraine*

*Department oncology and medical radiology, Dnipro, Ukraine*

**Relevance:** over the past year, more people have had *skin cancer* than *all* other cancers combined. Basal cell and squamous cell carcinomas are the most commonly occurring and characterized by rapid spread and significant destruction of tissues up to the base of skull. The annual incidence of nonmelanocytic skin cancer is ~ 129.3 in men, and 90.8 in women per 100,000 and it appears to be increasing.

**Aim:** to study the tactics of treatment of inoperable patient with combined skin cancer. To determine the incidence of skin cancer with bone-destructive processes.

**Materials and methods:** recommendations from ESMO, NCCN, NICE, clinical case of a patient with combined skin cancer.

**Results:** The patient was a 76-year-old male who attended consultation due to a painful progressively increasing swelling, sore with a sunken area in the middle

on the nasal ala and the left side of the superior maxilla with an evolution of 3 years.

He was examined in Dnipro state oncological health center. An excision of the lesion confirmed a diagnosis consistent with basal cell carcinoma with deep infiltration. It was reexcised with a generous margin to ensure complete removal. There has been no recurrence for 12 months. The year after, patient applied for help with lesions suspicious for recurrent basal cell carcinoma (open sores with oozing areas that do not heal on left side of nose and nasolabial fold). The biopsy results showed mixed histopathological characteristics of both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Chemotherapy with 5-fluorouracil and docetaxel was administered. A positive dynamics was seen after 2 courses (drying of the wound, decreasing of the amount of discharge from the wound, peripheral scarring - tissue defect decreased by 4 mm in diameter, granulation tissue appeared). But the patient refused to undergo any further chemotherapy.

**Conclusion:** chemotherapy with 5-fluorouracil and docetaxel may be valuable mean of treatment, given in case of recurrence after surgical excision of basosquamous cell carcinoma. About 35% of cases of skin cancer are 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> stages. The percentage increases from the north to the south.

## REDUCTION OF LYMPHORRHOEA AFTER LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER 1B-2A STAGES

*V.L. Kozhakov, A.L. Dobrovolskiy*

*Scientific supervisor: assistant prof. V.L. Kozhakov  
Odessa State Medical University, Ukraine, Odessa*

The implementation of lymphadenectomy remains the most discursive method for the correct treatment of patients with cervical cancer of 1b-2a of FIGO-stage. After lymphadenectomy quite severe complications such as lymphorrhea with the formation of lymphocyte emerge. There are numerous variants of techniques for removing lymphatic tissue, presented in international publications. To prevent and relief the course of these complications, we had proposed and perform lymphadenectomy in reverse order, starting from iliac group of nodes.

**The purpose of the study:** to improve the method of lymphadenectomy for lymphorrhea prophylactics.

**Materials and methods:** 124 patients with cervical cancer 1b-2a stage at the age of 32 to 68 years old who had undergone lymphadenectomy according to standard and modified methods were observed on the basis of the department of invasive methods of treatment of MMC ONMedU UC No. 1 in 2016-2018.

**Progress:** During the study, it was found that the duration of lymphorrhoea in patients after the modified lymphadenectomy decreased from 10 to 7 days, the incidence of lymphocytes growth decreased by 20.6% compared with the results of standardized lymphadenectomy.

**Conclusion:** After a detailed analysis of operative methods, evaluation of the condition of operated patients and according to the findings of instrumental studies, an optimal algorithm for lymphadenectomy was determined, which greatly reduced the incidence of post operative complications, in particular, facilitating the course of lymphorrhea and lowering the frequency of lymphocyte formation.

## HEMATOLOGIC COMPLICATIONS OF GASTRIC CANCER THERAPY BY THE HIPEC METHOD

*A. Fartushnyi, D. Avierin, V. Zavizion, M. Hojoui*

*State Establishment "Dnipropetrovsk medical academy" of Health Ministry of Ukraine*

*Department oncology and medical radiology, Dnipro, Ukraine*

**Relevance:** Stomach cancer is one of the most terrible neoplastic diseases and remains the second cause of cancer death worldwide. Patients who develop peritoneal carcinomatosis have a poor prognosis. The five-year survival rate is as follows: 1A stage-94%, 1B stage-88%, 2A stage-82%, 2B stage-68%, 3A-54%, 3B-36%, 3C-18%.

**Aim:** Based on a retrospective analysis of 38 case histories, to reveal hematological complications of gastric cancer therapy by the HIPEC method, to determine the mean values and compare them with early postoperative indices and the first course of chemotherapy without this method.

**Materials and Methods:** The first group included 38 histories of patients with gastric cancer, who were treated at the Dnipro Regional Multifield Clinical Hospital No.4 with application of HIPEC technology between May 2015 and September 2017, 73 stories without cytoreductive methods (operation in the volume of gastroectomy or subtotal resection + chemotherapy according to the 5-fluorouracil regimen in mono mode, which was the 2nd group).

**Results:** The average age of the patients was 51 years (from 44 to 67). The ratio of women and men was 64% and 36%, respectively. Perioperative mortality in the first group was 8% (n = 3), and in the second 7% (n = 2). Anemia: in the first group 1 st. in 47%, 2 st. 36%, 3st. 17%, in the second group 1 st. 50%, 2st. 36%, 3st. 14% (this parameter did not change after the application of cytoreductive therapy or chemotherapy). Leukopenia was observed in 76% of the first group and 91% in the second group. Neutropenia was observed in 34% in the first group and 64% in the second group. Thrombocytopenia 11% in the first group and 8% in the second.

**Conclusions:** Hematological toxicity of the HIPEC method is comparatively lower than in systemic chemotherapy, which is manifested in a lower incidence of leukopenia and neutropenia. This method shows a higher level of perioperative cytoreduction.

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ У ДІАГНОСТИЦІ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

*Кравець К.І., Богомолець О.В.*

*Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна*

**Обґрунтування.** З кожним роком захворюваність на меланому (ММ) шкіри зростає. Оскільки зберігається тенденція до посилення урбанізації, застосування методів телемедицини здатне забезпечити населення віддалених регіонів консультацією спеціаліста в даній області.

**Мета.** Дослідити ефективність діагностики меланоми шкіри за допомогою методів телемедицини.

**Матеріали та методи.** Для дослідження були відібрані 47 випадків новоутворень шкіри з попереднім теледерматологічним діагнозом ММ шкіри. Всі пацієнти звернулись на дистанційну діагностику за допомогою платформи Telederm, застосовувався метод «Store-and-Forward». Після отримання заключення з попереднім діагнозом, всі пацієнти пройшли очний огляд дерматолога із застосуванням дерматоскопії та були направлені для проведення діагностичної біопсії до Національного інституту раку або онкодиспансера.

**Результати.** За допомогою телемедицини було попередньо виставлено діагноз ММ шкіри у 47 випадках. Клінічно із застосуванням дерматоскопії діагнози ММ були встановлені у 44 випадках, гістологічно діагноз ММ шкіри був підтверджений у 40 (85,1%) випадках, діагноз диспластичного невусу – у 5 (10,6%) випадках, діагноз змішаного невусу – у 2 (4,3%) випадках.

**Висновки.** За допомогою методів телемедицини були встановлені діагнози ММ шкіри у 85,1% гістологічно підтверджених випадках. Ефективність такої діагностики залежить не тільки від якісної фотофіксації новоутворення та анамнестичних даних, але і від досвіду роботи лікаря в області новоутворень шкіри.

## VARIANTS OF PANCREATIC EMBRYONIC DEVELOPMENT AS RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF MALIGNANCIES OF HEPATO-PANCREATIC SPHERE

*Liza Mirkovskaya*

*Scientific Adviser: Prof. Holovatskyi A.S., Doctor of Medical Sciences*

*Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

**Keywords:** pancreas, embryology, malignancies, hepato-pancreatic sphere

**Background.** There is a number of variants of ontogenetic pancreatic development, including annular pancreas and complete/incomplete pancreas divisum. These variants have a potential to either stay silent clinically or become symptomatic and associate with a number of pathologies (including malignancies) of hepato-pancreatic sphere. The uniqueness of pancreas as an organ of both internal and external secretion mandates further

understanding of the influence of pancreatic development on various pathologies of hepato-pancreatic sphere.

**Aim.** Based on literature, to analyze a correlation between variations of development of human pancreas in prenatal period of ontogenesis and development of malignancies in hepato-pancreatic sphere.

**Materials and Methods.** We conducted a literature analysis of 281 medical articles available in English. Out of them, 79 articles described clinical cases of patients presenting with both a variant of pancreatic embryonic development and a malignancy of hepato-pancreatic zone. Cases were analyzed for the type of variants of pancreatic embryonic development and the location of hepato-pancreatic malignancy.

**Results.** We found a significant difference in proportion of malignancies associated with annular pancreas and pancreas divisum when these malignancies are located in papilla duodeni major et minor. There were 24% more malignancies found around major papilla in patients with annular pancreas, in patients with pancreas divisum, there were 19% more malignancies found around minor papilla. However, the study also found that across all literature-described malignancy locations, the site of malignancy and the type of pancreatic embryonic development are independent of each other.

**Conclusions:** Literature suggests that variants of pancreatic embryonic development may serve as a factor in development of malignancies of hepato-pancreatic sphere. This study demonstrates that there is a significant difference in the number of malignancies at some possible malignancy sites (papilla duodeni major et minor), depending on the variant of pancreatic embryonic development.

## THE TREATMENT OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AT THE PRESENT STAGE

*D. Nazarov*

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Background.** Prostate cancer (PC) is the most common neoplasm among men of North America, Europe and several regions of Africa. Every year this pathology is diagnosed in more than 500 000 people. It is one tenth of all oncological diseases among men. In Europe PC is the second malignant cause of death after lung cancer. But the prevalence is more higher than it is registered. PC is revealed in 60-70% of men, who died because of other diseases. In the case of metastatic PC hormonal therapy (HP) is traditionally used as the most effective method of palliative treatment. Despite the possibility of HT to increase survival and to decrease symptoms. Nevertheless 5 year survival of men with metastatic PC is 28%. It highly differs from 5 year survival of PC without metastases, which makes practically 100%.

**Aim.** To find and analyze data about treatment of Castration-resistant PC (CRPC), which is the most effective at the present stage.

**Materials and methods.** Analysis and summing up of European Urology Association and National Library of USA Medicine literature of last 5 years.

**Results of research.** The diagnosis Castration-resistant PC (CRPC) is established, when there is a growth of prostate specific antigen (PSA) in blood and/or other signs of disease progression on condition of adequate testosterone blockade with confirmed castration level of testosterone. Unfortunately, the problem of effective treatment of CRPC is not solved nowadays and length of live of such patients is about several months. The mechanisms of CRPC development are complicated and not studied enough. Today docetaxel, enzalutamid, abiraterone, sipulucel-T, cabazitaxel are recommended to treat hormonal resistance. Docetaxel is one of the most widely used drug for CRPC. The treatment with these drugs can increase the life only on 3-4,4 months, even despite of its high value. It is recommended to use targeted therapy, when the organism is resistant to enzalutamid and abiraterone therapy.

**Conclusions.** Today the main problems of CRPC treatment can be distinguished:

- the optimal sequence of drug use is not defined
- there is no data of its use in combination
- the decision of doctor and value of drugs influence the future therapy
- diagnosis of resistance type is very complicated
- there is no individual markers of disease

## GASTRIC CANCER COMPLICATED BY BLEEDING, STENOSIS, PERFORATION: SURGICAL TREATMENT EXPERIENCE

*Y. Nazarov, O. Prudnikova, A. Kurbanov*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Background.** Gastric cancer (including gastric carcinomas, sarcomas) is malignant neoplasia which remains a common cause of cancer death worldwide, despite the recent steady decline in both the incidence and mortality of the disease. Gastric cancer complicated by bleeding, stenosis and perforation. For today the incidence and mortality rate of gastric cancer in Ukraine (National Cancer Registry of Ukraine, 2016) is 20,6 per 100,000 and 15,8 per 100,000 accordingly. The main method of treatment is surgical, the adequacy of its volume, affects the prognosis of the disease. Unfortunately, due to late diagnosis and manifestation of complications – radical treatment becomes impossible and then resort to a palatial and symptomatic treatment.

**Aim:** to evaluate the surgical treatment of gastric cancer complicated by bleeding, stenosis and perforation in the early postoperative period.

**Object and methods.** Retrospective analysis of urgent surgical treatment of 101 patients with malignant tumor lesion of different parts of the stomach. The patients were treated in the Kiev City Clinical Hospital №12 from 2011 to 2015.

**Results.** 101 patients with gastric cancer (carcinoma – 78, sarcomas – 23) complicated by bleeding (84), perforation (6) or stenosis (19) underwent urgent surgical treatment, 71 (70,3%) – radical surgical treatment and 30 (29,7%) palatial and symptomatic surgical treatment. In 51 (50,5%) patients, gastric cancer was first diagnosed. Total post-operative lethality is 5,9%, which were caused in 72,7% by surgical and in 27,3% non-surgical complications.

**Conclusions.** Gastric cancer is still actually serious oncology problem which is need surgical treatment, however, due to the presence of complications and the progression of the disease, it is not possible for all patients to complete radical surgical treatment. Most often, gastric cancer is complicated by bleeding. Many patients (50,5%) are first diagnosed after the manifestation of these complications.

## PILOT STUDY ON USE OF CANNABINOIDS IN CHILDREN DURING PALLIATIVE CARE

*Vimala Anthony*

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Background:** Given all the differing opinions, whether they be in politics, medicine, religion, or economics, the one upon which we can all agree is that the children are our future. All that we are, and all that we accomplish in our life is nothing if not for the children as they are our successors. For our successors, cannabinoids may prove to be the new agent available that can slow or even cure them of cancer.

**Aim:** Main purpose of this study was to investigate the role of cannabinoids in inhibiting cell proliferation of cancer cells which then result in the cell death (apoptosis) of cancer cells.

**Methods:** Cannabinoids that are produced from plants are known as phytocannabinoids. The best studied is Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol (THC), which is also the component with the most psychotropic properties. The second most common plant cannabinoid is cannabidiol (CBD). Its main difference from THC is that it has no psychoactive effects. In 1975, it was shown that cannabinoids reduced tumor growth. Due to the political arena, further work was not done until the 2000's. In subsequent studies, cannabinoid receptors were found in several adult tumors, such as glioma, prostate, breast, leukemia, lymphoma, pancreas, melanoma, thyroid, colorectal, and hepatocellular. When the receptors on these tumors were activated by cannabinoids, the result was a suppression of tumor growth, inhibition of tumor invasion into blood vessels, and prevention of tumor metastasis. However, these studies were done in a laboratory – they were not performed on human test subjects.

**Results:** Children, by the nature of their young age, possess a developing brain. As THC exerts its greatest effects on the brain, one must be extremely vigilant in the act of prescribing such an agent to one whose brain is not yet fully formed. Though it is agreed upon in the medical arena that cannabis has benefits in treating patients with

cancer, we do not yet know what, if any, long-term side effects it has on the child's brain.

Studies currently underway in children use cannabidiol (CBD), as this type of cannabinoid does not act upon the brain and consequently lacks any psychoactive effects. Thus, this proposed treatment is felt to be safer for use with the pediatric population.

**Conclusion:** As yet, there have been no reliable studies on the use of cannabinoids in children. At best, there are only anecdotal case reports that demonstrated regression of tumor during cannabinoid treatment. These children were terminally ill and the cannabinoids were used during palliative care treatment.

It is my opinion, cannabinoids have a role in the treatment of children with cancer. The main reason is because there are cannabinoids that exist that completely lack the central effects which are the primary concern in a child's developing brain. Its use in children presently would be premature. Well-controlled studies have yet to be done. This may prove impossible as the emotional effects of the healthcare personnel when treating a child suffering with cancer may preclude him or her from enrolling the child in a study "just to see". However, this may also be the primary motivating factor to do just that – give each child any opportunity available to have a chance to live a life free of pain and as well, free of cancer.

## RISK BASED STRATIFICATION TREATMENT OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BY GENE THERAPY

*Vishnupriya Krishnamoorthi*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Introduction.** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) serves as the most widespread pediatric oncologic diagnosis. Survival rates among children with timely treatment has achieved 90% cure rate. The four main components of therapy includes remission induction, consolidation, maintenance and central nervous system directed therapy. Risk stratification allows treatment intensity to vary based on age, initial leukocyte count, immunophenotype, cytogenetics and its response to treatment. Immunotherapy using chimeric antigen receptor-modified T cells shows high rates in patients with B cell malignancies. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells are generated by removing T cells from patient's blood and engineering cells to express the CAR.

**Objective.** To show that modified T-cells which attack leukemic cells with high yield in pediatric remission along with chemotherapy and to reveal CAR T-cells which have been called a living drug where specifically the harvested T cells genetically engineered to produce new surface proteins called Chimeric Antigen Receptors that allow to recognise and kill leukemic cells.

**Materials and Methods.** We recruited children with relapsed ALL as it is difficult to treat among other forms of ALL. We infused autologous T cells transduced with CD19-

directed CAR (CTL019) lentiviral vector in patients with relapsed ALL at dose of 0.764106 to 20.64106 CTL019 cells per kilogram of body weight. Patients were monitored for a response, toxic effects, and the expansion and persistence of circulating CTL019 T cells and tested leukemia cells for those children for sensitivity in vitro to prednisolone vincristine, asparaginase, daunorubicin. Assessment of gene expression with the use probe sets to identify differentially expressed genes in drug-sensitive and drug-resistant ALL with these cells. These were the data gathered by article based researches

**Results.** Complete remission was achieved (90%) including drug resistant kids with blinatumomab-refractory disease. CTL019 cells proliferated in vivo and were detectable in the blood, bone marrow and CSF. Sustained remission was achieved with a 6-month event-free survival rate of 67% (95% confidence interval [CI], 51 to 88) and an overall survival rate of 78% (95% CI, 65 to 95). At 6 months, probability that a patient would have persistence of CTL019 was 68% (95% CI, 50 to 92), probability would have relapse-free B-cell aplasia was 73% (95% CI, 57 to 94).

**Conclusion.** Unlike usual type of ALL, relapsed form is associated with poor prognosis along with chromosomal abnormalities like philadelphia positive also could be treated with great efficacy by CAR T-CELL GENE THERAPY and with intensive chemotherapy. Not only CD19 CAR T but also CD22 Also mediate our needs thereby producing 95% cure rate accordingly with timely actions at the site of relapse and time of remission in children with ALL.

## TUMOR ASSOCIATED IMMUNE REACTIONS AT THE MELF-POSITIVE AND MELF-NEGATIVE ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMAS

Zinovkin D.A., Savchenko O.G., Zmushko A.P

*Establishment of education "The Gomel state medical university",*

*Gomel, Republic of Belarus*

**Introduction.** MELF pattern is a term used for description of the unusual morphology of myometrial invasion in endometrial endometrioid adenocarcinomas (EA). MELF-pattern commonly associated with lymphovascular invasion, lymph node metastasis and progression of EA.

**Aim.** In this study, we hypothesize that MELF-pattern could have interactions with peritumoral inflammation immune response.

**Materials and methods.** 96 patients were divided into two groups according presence or absence of MELF-pattern. The first group included 45 subjects who had the EA with stromal changes specific MELF-pattern (MELF positive group). The second group consisted of 51 patients who had no MELF-pattern changes of stroma (MELF negative group). Immunohistochemically all cases were stained for the following markers: CD3- T-lymphocytes, CD20- B-lymphocytes, CD68- macrophages, S100-dendritic cells, CD57- NK-cells. Statistical analysis was performed for: Shapiro-Wilk's test, Mann-Whitney test, ROC analysis, Spearman correlation test. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** Mann-Whitney test reveals statistically significant differences in CD3 and CD68 expression in both groups ( $p < 0.001$ ). There wasn't any statistically significant differences in other cells in both groups. A presence of CD3 in peritumoral infiltrate less than threshold criteria increased risk of MELF-pattern (OR = 2.9; 95% CI 1.7 to 7.2;  $p=0.002$ ) Also decrease of the CD68-cells in peritumoral infiltrate was associated with presence of MELF-pattern (OR= 5.3; 95% CI 1.6 to 17.6;  $p=0.007$ ).

**Conclusions.** Tumor-associated T-lymphocytes and macrophages are playing key roles in antitumor immune response in cases of EA with specific changes of desmoplastic reactions.

## МАЛОІНВАЗИВНИЙ ХІРУРГІЧНИЙ ПІДХІД В ЛІКУВАННІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

С.Л. Семко, О.Е. Стаховський

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Вступ.** Рак передміхурової залози (РПЗ) є актуальною проблемою сучасності. Згідно останнім даним Національного канцер-реєстру смертність від РПЗ в Україні залишається стабільно високою з невеликою тенденцією до прогресування. Відмічається збільшення діагностики нових випадків кожного року, а виявлення на занедбаних стадіях сягає 30%. У світовій практиці РПЗ високого ризику частіше всього підлягає оперативному лікуванню, тоді як в Україні більше виняток, ніж правило.

Враховуючи активне впровадження малоінвазивних технологій в хірургічну практику, метою нашого дослідження було вивчення ефективності та доцільності лапароскопічної простатектомії у пацієнтів з РПЗ високого ризику.

**Матеріали та методи.** У групу дослідження увійшло 40 пацієнтів з РПЗ високого ризику (ПСА >20ng/ml або ступінь диференціювання пухлини за Глісоном >8, або стадія T >2) . Середній вік пацієнтів склав 61,4 ± 8,3 років. Середній доопераційний ПСА 24±8нг/мл. Всі пацієнти проходили оперативне лікування в умовах НІР в період з 06.2016 по 12.2017р.

**Результати.** В ході дослідження розподіл за стадіями був наступним: найбільш частими стадіями після

фінального гістологічного висновку стали T3a і T3b (60%). У 6 випадках було відзначено ураження лімфовузлів. Збільшення стадії захворювання в нашому дослідженні відзначалося в 40% випадках, збільшення гістологічного статусу пухлини за шкалою Глісон – у 9 хворих (23,8%). На доопераційному етапі 7 (33%) пацієнтів отримували на гормональну терапію (від 1 міс до 6 міс), в яких зниження PSA визначалося з 21 ng/ml до 2,5 ng/ml. За характеристиками операції: тривалість в середньому складала 212±67,4 хв, крововтрата - 245,4±191,3мл. В одному випадку враховуючи поширеність захворювання та високу (>500 ml) крововтратою була проведена конверсія. Післяопераційний ліжковий день в середньому склав 3±1,3 дні. 7 пацієнтів направлено на післяопераційну ПТ, у зв'язку з наявністю позитивних лімфовузлів після гістологічного дослідження. Біохімічний рецидив мали 7 пацієнтів (17,4%), яким у подальшому була призначена гормональна та променева терапія. 2 (5%) пацієнти спрогресували ураженням кісток, і отримували ад'ювантну гормональну та хіміотерапію. Зниження ПСА нижче 0,04 через 3 місяці після операції відмічалось 30 пацієнтів (75%).

**Висновки.** Лапароскопічна радикальна простатектомія має досить обнадійливі первинні результати і не поступається відкритим оперативним втручанням з позицій онкологічного контролю і функціонального результату серед пацієнтів з РПЗ високого ризику. Необхідні подальші дослідження з тривалим періодом спостереження за хворими в післяопераційному періоді. Хірургічне лікування повинно бути першим кроком мультимодального підходу в лікуванні пацієнтів з РПЗ високого ризику.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Ю.В. Сысоева, Д.И. Аверин, М.И. Ходжуж, В.Ф. Завизион, И.Н. Бондаренко*

**Актуальность:** Злокачественная меланома (ЗМ) является одной из наиболее распространенных злокачественных новообразований, влияющих на молодых женщин (Bradford et al., 2010). Примерно одна треть женщин с диагнозом ЗМ имеют детородный возраст, и, согласно недавнему шведскому популяционному исследованию, является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, сообщаемым во время беременности (Andersson et al., 2015, Lens and Bataille, 2008). Изменения в невусах во время беременности не должны считаться физиологическими и в каждом случае требуют немедленной биопсии. Обычные невусы не меняются в процессе беременности, и доказать их изменения можно только с помощью биопсии. Скорость же так называемых физиологических изменений в пигментных невусах при диспластическом невусном синдроме с беременностью значительно увеличивается. Следовательно, риск развития меланомы возрастает.

**Цель:** Изучить частоту встречаемости ЗМ в группе пациенток женского пола (1-ая группа), группе детород-

ного возраста (2-ая группа) и группе беременных (3-я группа), а также сравнить клиническое течение между данными группами.

**Материалы и методы:** Изучить архив Городской Многопрофильной Больницы №4 г. Днепро, отобрать всех пациенток со ЗМ с 2010 года по 2014 и разделить на 3 группы.

**Результаты:** Было отобрано 548 историй пациенток с диагнозом меланома, из них 46,17 (n=253) составила группа женщин со ЗМ. Средняя глубина инвазии IV по Кларку. Более частая стадия в первой группе ПВ, во второй ПА, в третьей П. В группе с интересующим нас диагнозом 6,75% (n=37) пациенток с более частой III стадией заболевания (n=24). Пациентки, у которых диагноз ставился во время беременности имели двухлетний безрецидивный прогноз хуже на 21% в течении 2-лет, чем другие пациентки (43% против 22%).

**Выводы:** Беременные имеют более худшие прогнозы безрецидивной выживаемости, а также более агрессивное течение заболевания. Значительно повышенный риск меланомы возникает у женщин с поздним возрастом при первой беременности. Для женщины в детородном возрасте с диагнозом меланома вопрос о будущей беременности должен решаться с учетом всех прогностических факторов. При высоком риске рецидива женщине следует избегать беременности в течение последующих нескольких лет.

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРАНСЛОКАЦІЇ Т(3;14)(Q27;Q32) ГЕНА BCL6 У ХВОРИХ НА ДИФУЗНІ В-ВЕЛИКОКЛІТИННІ ЛІМФОМИ

*Мартинчик А.В.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Актуальність:** Перебудова гена BCL6 на плечі хромосоми 3q27 є найчастішою цитогенетичною поломкою при ДВКЛ, що нараховує близько 35% всіх випадків (68). Прогностичний вплив перебудови гена BCL6 на клінічний перебіг та результати терапії залишається не до кінця з'ясованим. За даними Offit et al., реаранжування BCL6 асоціювалося з хорошим прогнозом (69). За результатами більшості наступних досліджень не було виявлено будь-якого впливу перебудови BCL6 на перебіг захворювання у пацієнтів з ДВКЛ, що отримували терапію за СНОР-подібними схемами (70,71). У більш пізніх дослідженнях було продемонстровано негативний прогностичний ефект даного маркера, а також кореляцію з підтипом non-GCB (72).

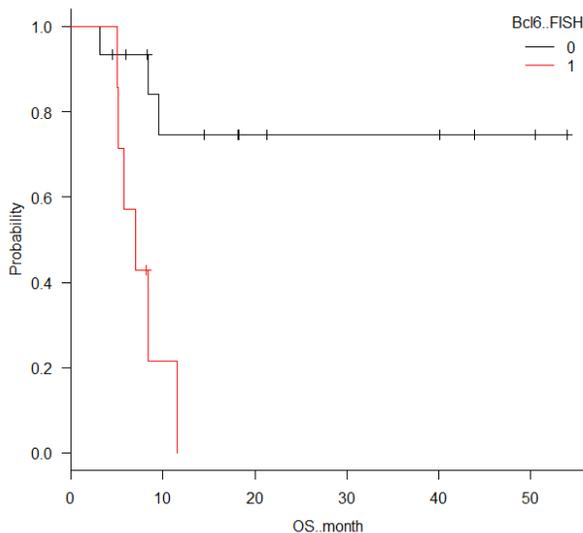
**Мета:** Порівняти вплив t(3;14)(q27;q32) гена BCL6 при ДВКЛ у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на віддалені результати лікування.

**Матеріали та методи:** Проведено проспективне когортне дослідження, до якого були включені пацієнти з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримували стандартну терапію у відділенні онкогематології Національного інституту раку з 2013 по грудень 2017 років. Аналіз виживання в групах хворих проводили за методом Kaplan-Meier з побудовою кривих вижива-

ності. Для кожної з виділених груп розраховували показники виживаності. Порівняння кривих виживаності проводили за допомогою логрангового критерію.

**Результати:**  $t(3;14)(q27;q32)$  гена *BCL6* було визначено у 22 хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою. Наявність транслокації зареєстровано в 7 хворих, що складає 31,8%. Групи з наявністю та відсутністю  $t(3;14)(q27;q32)$  не відрізнялися за такими клінічними характеристиками, як вік > 60 років, пізні стадії захворювання, підвищений рівень ЛДГ, наявність більше 2 екстранодальних уражень та стан хворого > 2 за шкалою ECOG та наявністю хворих з групи високого ризику за МПІ.

Для оцінки прогностичного значення молекулярно-генетичних маркерів оцінювалася 12-місячна безподійна та загальна виживаності. Зареєстровано достовірно більшу загальну та безподійну виживаності у разі відсутності  $t(3;14)(q27;q32)$  (74,7% проти 21,4%,  $p=0,000875$  та 68,9% проти 21,4%,  $p=0,00312$  відповідно).



**Висновки:** Наявність  $t(3;14)(q27;q32)$  гена *BCL6* має негативне прогностичне значення при оцінці загальної виживаності пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.

## NEUROENDOCRINE TUMORS OF PANCREAS: PLACE, JUSTIFICATION AND ELIGIBILITY FOR ORGAN-SPARING SURGERY

Yusifova S.

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

**Introduction.** Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) comprise only 1-2% of all pancreas neoplastic lesions being predominantly difficult to recognize, especially in the absence of specific symptoms. Surgical radical removal remains the primary therapy for localized tumors and only option to cure the disease completely. However, the majority of patients already have metastatic disease at the time of examination. In these cases, chemotherapy and targeted therapy are applied, nevertheless, cytoreductive surgery is also applicable for advanced stages providing symptom control in functioning tumors and higher overall survival in both functioning and non-functioning pNETs. Palliative surgery is indicated only if more than 90% of the mass of malignancy can be removed, otherwise, surgery is not performed as there is no difference in survival rates between patients that receive sub-optimal debulking compared to patients that undergo no surgery at all.

When selecting between pancreatic enucleation and resection for pNETs, the following factors should be considered: tumor is functioning or not, presence of metastases or local invasion, tumor size less than 2 cm, malignant potential, number of tumors (in 70% of MEN1 syndrome cases the lesion is multiple), location (distance to Wirsung duct). To assess the eligibility of tumor to be enucleated, not only thorough preoperative workup (CT, MRI, SRS, PET, EUS), but also intraoperative ultrasound examination are essential. However, enucleation is associated with challenging evaluation of regional lymph nodes. Additionally, although the majority of studies report similar rates of pancreatic fistula development after enucleation compared to resections, a higher severity of the above complication following enucleation is evidenced. Therefore, pNET enucleation should be limited to highly selected patients with insulinomas with carefully proved benign potential.

## ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭККРИННОЙ АКРОСПИРОМЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛИМФОУЗЛЫ И КОСТИ

*Д. Аверин, М. Ходжуж, В. Завизион, И. Бондаренко*

*ГУ Днепропетровская Медицинская Академия  
Министерства Охраны Здоровья Украины, Городская многопрофильная клиническая больница №4  
ДОР*

**Актуальность:** Акроспирома-это группа опухолей, которые имеют дифференцировку из потовой железы (син. нодулярная гидраденома, светлоклеточная гидраденома, синингоэпителиома, солидно-кистозная гидра-

денома, эккринная аденома светлоклеточного типа), которые иногда связаны с кожей, от одиночных бляшек до экзофитный папул или узлов. Клиническое течение чаще доброкачественное и редко сообщается о злокачественных формах (син. злокачественная узелковая / прозрачная клеточная гидраденома, злокачественная прозрачная клеточная акроспирома, карцинома ящериц-клетки, первичная мукоэпидермоидная кожная карцинома). Локализуется в любой части тела, но чаще на лице, волосистой части головы и шее. Клинически они проявляются, как и другие кожные поражения, и первичное лечение чаще всего – это широкое локальное удаление с или без лимфодиссекции. По данным PubMed и MedScare эффективность адьювантной химиотерапии и лучевой терапии требует дальнейшего изучения, так как результаты данных видов лечения ограничены.

**Цель:** Изучить данные доказательной медицины, касательно злокачественной акроспирома диагностика и терапия. Оценить клинические случаи диагностики и терапии данного заболевания.

**Материалы и методы:** Мы оценивали 11 случаев злокачественной акроспирома с локализацией в паховой области у мужчин от 47 до 73 лет. Изучали 26 статей (с PubMed) терапии данной опухоли.

**Результаты:** Жалобы при первичном обращении были на новообразование в данной области без травм и повреждения в анамнезе, масса новообразования постепенно увеличивалась и причиняла дискомфорт. Язв кожи и патологических выделений не было выявлено. При осмотре было установлено новообразования с размерами от 3 до 7 см (средний размер 5,2 см). При пальпации мягкое не спаянное и подлежащими тканями. Также в некоторых случаях были выявлены похожие новообразования на расстоянии от 2 до 7 см ниже первичного очага, как правило, меньшего размера, что клинически было похоже на лимфоузлы. Все пациенты были прооперированы (удаление первичного очага с паховой лимфодиссекцией) без показаний к химиотерапии или лучевой терапии. При патоморфологическом исследовании: новообразование кожи, акроспирома типа гидраденомы. С митотическими фигурами, без некроза. Узловая ткань – метастаз из той же опухоли. Тем не менее все пациенты были утеряны из наблюдения. Повторное обращение пациентов через 1-4 года (в среднем 2,3 года) с опухолью с той же локализацией. Жалобы на рецидив опухоли от 2 мес. до 1 год (в среднем 8 мес.) после операции с постепенным увеличением в размерах и дискомфортом. При осмотрах: твердая, гладкая, не спаянная с кожей, округлой формы новообразование от 4 до 8 см (в среднем 5 см) в паховой области (7 пациентов- правая). Была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и полости таза, которая выявила четко выраженное поражение мягких тканей бедра в паховой области с умеренным гетерогенным усилением у 9 больных. У 1 больного КТ показало инвазию в бедренную кость, эрозией бедра и 8 ребра. Еще 1 больной с эрозией бедра и 7, 8 и 9 ребра. Пациентам с локальными рецидивами

(подтверждено трепанбиопсией) было показано лучевое лечение в суммарной дозе 45 Гр в 20 фракциях. У 4 пациентов лечение было эффективно (рецидив не наблюдался в течении 2 лет). У 3 пациентов развилось изъязвление области облучения. Пациентам с метастазами в кости была проведена резекция ребер, паховая лимфаденэктомия, с последующим гистологическим исследованием. Оставшимся 5 больным (с метастазами и изъязвлением после лучевой терапии) была назначена адьювантная химиотерапия в объеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели и длительностью цикла 4-6 месяцев. Пациенты регулярно наблюдались в стадии ремиссии в течении 1 года, и продолжают наблюдаться. Во всех случаях химиотерапия оказалась полностью эффективна. Рецидива заболевания у пациентов не наблюдается 1 год.

**Выводы:** Источники доказательной медицины не владеют достаточными материалами терапии злокачественной акроспирома. Мы изучили влияние комплексной терапии, пациентов с рецидивом заболевания. Данные опухоли достаточно хорошо поддаются комплексному лечению.

## ПОГРАНИЧНА МУЦИНОЗНА ЦИСТАДЕНОМА ЯЄЧНИКА ЯК ПРИЧИНА ВИНИКНЕННЯ ПСЕВДОМІКСОМИ ОЧЕРЕВИНИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

*Дронова В.Л., Дронов О.І., Бублієва О.І.*

*ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ»*

*Науковий керівник проф. Дронова В.Л.*

*м. Київ, Україна*

**Актуальність:** Псевдоміксоматоз очеревини – це рідкісний клінічний стан, що характеризується локалізованим або генералізованим накопиченням желатиноподібного вмісту, пов'язаним, в більшості випадків, із муцинозними пухлинами органів шлунково-кишкового тракту, рідше – яєчників.

**Мета:** На підставі презентації клінічного випадку псевдоміксоматоз очеревини, обумовленої пограничною неоплазією яєчника, проаналізувати вплив циторедукції як самостійного методу лікування, на подальший перебіг хвороби.

**Матеріали та методи:** загальноприйнятні клініко-лабораторні, інструментальні, радіологічні методи дослідження та визначення показників рівня онкомаркерів.

**Результати:** Пацієнтка І., 52 роки, поступила у відділення оперативної гінекології з діагнозом: Suspectio Ca правого яєчника. Асцит. Хронічний калькульозний холецистит. В анамнезі апендектомія 20 років тому. Рівень онкомаркерів: СА 125 –36, 41 од/мл, НЕ 4 –33,71 пмоль/л. КТ-ознаки вираженого асциту, ущільнення та набряку парієтальної очеревини, утворення правої яєчничкової ямки (Са?). Проведено оперативне лікування в об'ємі: хірургічна лапароскопія. Двобічна тубоваріектомія. Холецистектомія. Екскфузія асциту. Особливістю

операції було накопичення желатиноподібного вмісту в об'ємі до 2 літрів, що розцінено як асцитична рідина. Оцінка об'єму циторедукції проводилась за індексом, запропонованому P.Sugarbaker. СС – 0. За даними ПГД виявлена погранична муцинозна цистаденома яєчника, з ознаками порушення цілісності стінки кістозних утворень. Враховуючи дані результати, проведена хірургічна лапароскопія. Оментумектомія. Ексфузія асцитичної рідини. Пацієнтка з'явилась на плановий огляд через 6 місяців після останнього оперативного лікування. Онкомаркери в межах референтних значень. За даними УЗД органів малого тазу – вільної рідини в порожнині малого тазу не виявлено. Відбулося покращення загального стану пацієнтки.

**Висновки:** Вказаний клінічний випадок відображає рідкісне поєднання пограничної пухлини яєчника з псевдоміксомною очеревини. Доведено ефективність виконання циторедуктивної операції, яка ставить під питання доцільність проведення хіміотерапії у пацієнтів з пухлинами потенційно низького ступеня злоякісності.

## ВПРОВАДЖЕННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ FAST TRACK SURGERY У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА В НАЦІОНАЛЬНОМУ ІНСТИТУТІ РАКУ

*Кіркілевський С.І., Кондрацький Ю.М., Крахмальов П.С., Фридель Р.І.,*

*Колесник А.В., Мініч А.В.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Вступ.** Метою мультимодальної програми „Fast track surgery” (FTS) або „Enhanced Recovery After Surgery” (ERAS) є максимальне обмеження фізичної травми через хірургічне втручання, забезпечення одужання у якомога коротший термін госпіталізації. Підбір методів анестезії, мінімально інвазивних способів оперативного лікування, оптимального контролю болю і активного післяопераційного відновлення (в тому числі ранні пероральне харчування і мобілізація) при FTS зменшує стресові реакції і дисфункцію органів, значно скорочуючи час, необхідний для повного відновлення. Програма FTS заснована на патофізіологічних принципах і має на меті знизити реакцію організму на стрес від хірургічної травми та болю, прискорити термін одужання за рахунок ранньої мобілізації і харчування, скоротити термін перебування хворого в лікарні, що є дуже важливим для пацієнтів.

В нашій практиці для покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування хворих на рак шлунка ми впроваджуємо програми FTS.

**Матеріали та методи.** За мультимодальною програмою FTS нами було проліковано 30 хворих на РШ. Контрольну групу склали 30 хворих на РШ, у яких періопераційне ведення проводилось за стандартними протоколами (СП).

У дослідній групі виконано 24 гастректомій, з них 4 – лапароскопічно, 13 – з верхньо-середньої лапаро-

томії, а 7 – з лівосторонньої тораколапаротомії. Виконано 6 проксимальних резекції шлунку з резекцією нижнього відділу стравоходу, з них 3 – з верхньо-середньої лапаротомії, 2 – з лівосторонньої тораколапаротомії, 1 – лапароскопічно.

У контрольній групі виконано 22 гастректомій, з них 14 – з верхньо-середньої лапаротомії, а 8 – з лівосторонньої тораколапаротомії. Виконано 8 проксимальних резекції шлунку з резекцією нижнього відділу стравоходу, всі з лівосторонньої тораколапаротомії.

**Результати.** Результати показали, що післяопераційний час відновлення пацієнтів був значно зменшений в протоколах ERAS, незалежно від мінімально інвазивної хірургічної техніки. При застосуванні лапароскопічних хірургічних методик, може бути досягнуто скорочення післяопераційного стаціонарного лікування приблизно на 1-у добу (ЛЮ + FTS 6,4 доби проти ВО + FT 7,4 доби). Незважаючи на значне зниження терміну післяопераційного перебування в стаціонарі у пацієнтів груп FTS, показник післяопераційних ускладнень не показав істотної різниці між групами ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** На основі наших даних, реабілітаційна програма FTS відіграла важливу роль у процесі відновлення хворих після операцій сприводу раку шлунку, що дозволило значно прискорити відновлення функції шлунково-кишкового тракту та скоротити час перебування в лікарні.

## PECULIARITY OF KI-67 EXPRESSION IN CERVICAL CANCER OF HIV INFECTION WOMEN

*Dehtiar K., Lytvynenko M.\*, Gargin V.*

*Kharkiv National Medical University, Odessa National Medical University\*, Ukraine*

**Background:** Cervical cancer represents one of the most challenging public health problems in developing countries. Simultaneously, HIV-infected women have a higher risk of cervical cancer which is an AIDS defining cancer and evidence of increased level of proliferation in cervical cancer by immunohistochemical study of protein Ki67 on early stage can be used as prognostic factor with possible decrease of morbidity.

**Aim:** detection of proliferative activity in cervical cancer in women with HIV infection with Ki-67 immunohistochemical examination.

**Materials and methods:** 12 patients with HIV and 12 patients without HIV infection have been selected for the study with histologically confirmed cervical cancer; averaged age was 35.5. Immunohistochemical examination (IHC) has been performed with detection of Ki-67 expression which was diagnosed with nuclear stain in the intermediate and superficial cells.

**Results:** As a result of IHC it was detected that positive Ki-67 expression have been revealed in 100%, but percentage of cell with positive staining was uneven in investigated groups. So, percentage of cell with positive staining Ki67 was ranged from 11.32 to 85.4 % (averaging

48.8%) in group without HIV. But it was ranged from 27.41 to 93.4 (averaging 62.5%) in HIV group.

IHC localization and intensity of response to Ki-67 have been depending of invasive growth varies on the degree of differentiation. Thus, in poor differentiated squamous cell carcinoma positive nuclear reaction for Ki-67 was detected in the majority of cells without a particular pattern. Level of Ki-67 is progressively increased in both investigated groups, but level of proliferation is significantly higher in group with HIV. So, averaging level for all histological types in group without HIV was  $48.8 \pm 5.2\%$  with  $62.5 \pm 5.6\%$  in group with HIV. Level of proliferation was more pronounced in group with HIV and in all histological types of cervical cancer.

**Conclusion:** Depend of histological type, expression of Ki-67 increased from  $4.7 \pm 3.8\%$  in well-differentiated squamous cell carcinoma till  $89.2 \pm 5.1\%$  in poor differentiated squamous cell carcinoma for group with HIV  $21.3 \pm 2.4\%$  till  $79.4 \pm 3.7\%$  in group without HIV accordingly. Patients with HIV are characterized by more pronounced level of proliferative activity.

#### **ДІАГНОСТИКА КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ПРИ ПОЗАСИСТЕМНОМУ ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА АНТРАЦИКЛІНАМИ.**

*Годован Н.Л., Костюк О.Г., Машевська О.В., Таран І.В.*

*Вінницький медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

**Актуальність:** Основним методом лікування поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) є трансуретральна резекція стінки сечового міхура з пухлиною (ТУР) та ад'ювантна локальна хімотерапія, що дозволяє значно знизити смертність хворих. Препарати антрациклінового ряду (доксорубіцин) є одними з найефективніших. Відомо, що застосування доксорубіцину обмежене, кардіальною токсичністю, яка може призводити до застійної серцевої недостатності та дилатаційної кардіоміопатії. Порушення клітинних структур і функцій призводить до зниження скоротливої здатності міокарда, і цей ефект посилюється при збільшенні тривалості дії препарату. Діагностовано субклінічні пошкодження серця у пацієнтів, можна за допомогою ЕКГ, ехокардіографії, аналізу концентрації серцевих ферментів та біохімічних маркерів пошкодження міокарда.

**Ціль роботи:** дослідити прояви кардіотоксичності при лікуванні поверхневого раку сечового міхура за допомогою антрациклінів.

**Матеріали та методи:** обстежено 24 хворих, які були розділені на 2 групи: група 1 – хворі з поверхневим раком сечового міхура, після (ТУР), що будуть отримувати доксорубіцин підслизово; група 2 - хворі з поверхневим раком сечового міхура, після (ТУР), що будуть отримувати доксорубіцин з димексидом шляхом внутрішньоміхурового введення

Для оцінки проявів кардіотоксичності визначаюли: рівень АсТ, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази та рівень топоніну I, також проводили 12 каналну ЕКГ та ехокардіографії. Оцінка даних показників проводилась до початку та на 7 день після лікування.

**Результати:** отримані нами дані показали, що інтенсивність розвитку ознак гострої кардіотоксичності в групі 1 показали: незначні зміни лабораторних даних: підвищення рівня АсАТ та креатинфосфокінази (близько 13%), а в групі 2 - були виявлені значно більший приріст показників: креатинфосфокіназа (збільшення КФК на 65,1%), лактатдегідрогеназа (збільшення активності ЛДГ на 52,5%), зростання активності АсАТ в середньому на 46,5% інших маркерів пошкодження міокарда, зокрема тропоніну (на 17%). На ЕКГ були виявлені більш виражені зміни у в 2 групі порівнянно з 1 групою: зниження амплітуди зубців R на 59,6% та P на 48,9%, подовження інтервалу Q-T на 20%. А при ехокардіографії визначалась: систолічна дисфункція лівого шлуночка, зі зменшення фракції викиду до 48% у 37,8% пацієнтів, збільшення кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'єму (КДО і КСО) серця на 34,3%.

**Висновки:** при позасистемно лікуванні поверхневого раку сечового міхура антрациклінами, було виявлено, що розвиток гострої кардіотоксичності розвивається повільніше і проявляється незначними коливаннями показників у групі 1, порівняно з групою 2.

#### **ВИБІР ТАКТИКИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ**

*Звірич В.В., Колесник О.О., Шудрак А.А., Махмудов Д.Е., Безносенко А.П.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Актуальність.** За даними Національного канцерреєстру та провідних світових баз даних, місцево-поширений рак прямої кишки (МРРПК) становить до 20% всіх первинно виявлених пухлин. Дана форма характеризується несприятливим прогнозом перебігу. На сьогодні відсутні загальноприйняті стандарти діагностики, стадіювання та лікувальної тактики МРРПК.

**Мета роботи.** Дослідити ефективність основних способів комбінованого лікування МРРПК.

**Матеріали і методи.** В період з 2008 по 2013 роки комбіноване лікування МРРПК проведене 123 пацієнтам. До основної групи увійшли 43 пацієнти, яким неoad'ювантне лікування проводилось у вигляді телегаматерапії СОД 50-60Гр на фоні 2-3 курсів поліхіміотерапії на основі оксаліплатину та фторпіримідинів із подальшим оперативним втручанням через 8-10 тижнів. До групи порівняння увійшли 80 пацієнтів, яким неoad'ювантне лікування проводилось у вигляді телегаматерапії 30-40Гр із призначенням фторпіримідинів в якості радіомодифікаторів із подальшим оперативним втручанням через 4-6 тижнів.

**Результати.** В цілому було зафіксовано 12 (29%) проявів гематологічної токсичності у пацієнтів основної групи, 20 (25%) - в контрольній групі, 16 проявів гастроінтестинальної токсичності у 6 (42%) пацієнтів основної групи, 19 у 12 (38%) - в контрольній групі, 7 інших прояви токсичності у 4 (29%) і 11 у 8 (25%) пацієнтів відповідно. У переважній більшості пацієнтів основної та контрольної групи відповідь на ХПТ проявилась стабілізацією процесу (64 і 72% відповідно). Часткова регресія була відзначена в 29 і 22%, повна регресія (урТ0) - у одного пацієнта основної та двох пацієнтів контрольної групи. Статистично достовірних відмінностей між групами не отримано. Інша тенденція спостерігається при оцінці відповіді на ХПТ в залежності від критеріїв mTRG: так, 36% пацієнтів основної групи продемонстрували ступінь регресу mTRG-2, а 60% пацієнтів контрольної групи - mTRG-3, що свідчить про досить високий рівень ефективності ХПТ, не дивлячись на відсутність зменшення ступеня поширеності первинної пухлини відповідно до критеріїв RECIST. Загальна п'ятирічна виживаність склала  $55 \pm 12,3\%$  з медіаною в 24 міс., в основній групі і  $39 \pm 9,7\%$  з медіаною в 27 міс. в контрольній; загальна п'ятирічна безрецидивної виживаність склала  $34 \pm 11,4\%$  з медіаною в 11 міс. в основній групі і  $28 \pm 11,7\%$  з медіаною в 14 міс. в контрольній групі ( $p < .05$ ).

**Висновок.** Проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії 50-60Гр на фоні поліхіміотерапії на основі оксаліплатину не викликає значного підвищення рівня токсичності, призводить до збільшення частоти регресії пухлин та дає можливість підвищити загальну та безрецидивну виживаність у хворих на МРРПК.

## РЕЗУЛЬТАТИ БІОМЕХАНІЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ ПУХЛИНАМИ ТАЗОВОЇ КІСТКИ

*Костюк В.Ю., Лазарев І.А., Дедков А. Г.,  
Остафійчук В.В., Бойчук С.І., Максименко Б.В.,  
Дедков С.А.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Актуальність:** Реконструкція тазового кільця та дослідження біомеханічної поведінки у хворих пухлинами тазової кістки, яким виконано органозбережне хірургічне втручання, залишається важливим питанням сучасної онкологічної ортопедії та вимагає подальшого вивчення.

**Мета:** Вивчити поведінку біомеханічної системи «кістка-фіксатор-ендопротез» при застосуванні різних методик хірургічного лікування хворих на пухлини тазової кістки.

**Матеріали і методи:** В комп'ютерному програмному пакеті «SolidWorks» створено імітаційні 3-D моделі таза з 4 основними варіантами резекції тазової кістки з пухлиною (I-III типів за Enneking) та реконструкції дефекту металопластмасовим спейсером з металевих гвинтів, балки для транспедикулярної фіксації, кістко-

вого цементу та ендопротеза кульшового суглоба. Методом скінченних елементів (СЕ) досліджено деформування та поведінку системи при вазі пацієнта 75 кг.

**Результати.** Максимальне навантаження системи сконцентровано на спейсері з поліметилметакрилата. На гвинтах навантаження зосереджені під голівкою та мінімальні в їх дистальних частинах, тому довжина та положення гвинтів в тазовій кістці не буде суттєво впливати на стабільність конструкції. Мінімальний ризик нестабільності імплантата, перенавантаження контрлатеральної стегнової кістки виявлено при збереженні крижово-здухвинного та лонного зчленувань як важливих механічних структур. Навантаження на металевій балці в основному концентруються в місцях контакту з кріпленням на гвинтах та мінімальні в середній частині спейсера, тому встановлення балки для об'єднання контрлатеральних голівок гвинтів потребує дослідження та корекції методики реконструкції.

**Висновки.** Проведені біомеханічні дослідження демонструють нерівномірні навантаження на різних елементах моделі та встановлюють правила введення гвинтів та розуміння функціонування системи, що може покращити стабільність конструкції.

## МОДЕЛЮВАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ МЕЛАНОМИ З МЕТАСТАЗАМИ У ПЕЧІНКУ ТА ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ЛАБОРАТОРНИХ УМОВАХ

*Телегузова О.В.*

*Науковий керівник: проф., д.м.н. Гаврилюк А.О.*

*Вінницький національний медичний університет ім.  
М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

**Вступ:** лікування прогресуючих та рецидивуючих неоперабельних метастатичних уражень злоякісної меланоми у печінку залишається основною клінічною проблемою. Будь-яке лікування, яке впливає на метастатичні ураження печінки потенційно продовжує життя пацієнта. Варіанти лікування включають хірургічне втручання, місцеву органозберігаючу терапію, хіміотерапію, імунно-хіміотерапію, ізольовану печінкову перфузійну терапію, трансартеріальну хіміотерапію (ТАС) і трансартеріальну хіміоемболізацію (ТАХЕ). ТАХЕ була запропонована як метод паліативного лікування. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) - цитокін, який природно секретується активованими дендритними клітинами і моноцитами / макрофагами, відомий як ключовий протипухлинний засіб у багатьох моделях пухлин, в тому числі з моделями печінкових метастазів.

**Мета:** оцінити протипухлинну дію поєднання внутрішньоартеріальної ІЛ-2 генної терапії з транскатетерною хіміоемболізацією на моделі метастазів печінки кроликів з увеальною меланомою.

**Матеріали і методи:** кролики з метастазами в печінку при увеальній меланомі були рандомізовані на чотири групи, по вісім у кожній групі. Після лапаротомії і

введення голки 30-го калібру в власну печінкову артерію, були застосовані наступні інтервенційні протоколи процедури: 0,9% фізіологічний розчин (група А, контрольна), TAXE (група В, поодиночі TAXE, ліпідол і мітоміцин), внутрішньо-артеріальна терапія інтерлейкін-2 геном (група С, ІІ-2), і внутрішньоартеріальне введення інтерлейкін-2 гена в поєднанні з TAXE (група D, ІІ-2 плюс TAXE). Співвідношення росту оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії. Для аналізу індексу апоптозу, пухлинні тканини експлантували для маркування за допомогою термінального кінця дезокси-нуклеотидилтрансферази (дУТФ) (TUNEL) та фарбування через 14 днів після проведеної терапії. **Результати:** значні зміни індексу апоптозу спостерігалися в групі D у порівнянні з іншими трьома групами (P, 0.05). Різниця між групою С і групою А не була статистично значущою.

**Висновки:** внутрішньоартеріальна інтерлейкін-2 генна терапія в поєднанні з TAXE володіє потужним протипухлинним ефектом при метастазах печінки кроликів з увеальною меланомою в порівнянні з використанням тільки TAXE.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

*Клименко В.Н., Клименко А.В., Николаев М.В.*

*Научный руководитель: д. мед. н. А.В. Клименко.*

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

**Актуальность:** Рак желудка (РЖ) относится к наиболее распространенным опухолевым заболеваниям и занимает 3-ое место в структуре онкозаболеваемости в Украине. Остаются спорными и до конца не разработанными некоторые аспекты ЛапГЭ, связанные с техническими особенностями формирования анастомозов, выбором метода ЛапГЭ, показаниями и противопоказаниями к этой операции.

**Цель:** оценить эффективность и безопасность лапароскопической гастрэктомии при раке желудка и определить преимущества ЛапГЭ перед открытыми вмешательствами.

**Материалы и методы:** С 2011 по 2015 г. в клинике факультетской хирургии ЗГМУ радикальные операции при РЖ выполнены у 41 больного. Средний возраст составил  $62,6 \pm 14,7$  г. Мужчин было 20 (48,8%), женщин – 21 (51,2%). Лапароскопическая гастрэктомия была выполнена 7 (17,1%) пациентам из них в тотальном варианте – 2 (4,8%), субтотальном – 5 (12,2%). Лапаротомная гастрэктомия (ЛтГЭ) – 34 (82,9%) больным, из них в тотальном варианте – 26 (63,4%) и в субтотальном – 8 (19,5%). У 37 (90,0%) пациента на момент операции определена T4N2M0 стадия онкопроцесса, у 4 (10,0%) – T3N1M0. Сопутствующая патология выявлена у 13 (32,5%) больных. Все пациенты обследованы согласно современных стандартов, включая ФГДС, КТ, УЗИ, до и

послеоперационное патогистологическое исследование.

**Результаты и обсуждение:** ЛапГЭ имеет все основные преимущества ЛтГЭ, а именно полное удаление опухоли согласно онкологических стандартов, лимфодиссекция в объеме D2 с удалением всех видимых по КТ пораженных лимфоузлов и большого сальника, наложение классического ручного анастомоза. Отмечено, что у больных группы ЛапГЭ не было значимых интраоперационных и послеоперационных осложнений, таких как кровотечение и несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки. Послеоперационное течение у пациентов после ЛапГЭ характеризовалось ранней самостоятельной активизацией, однодневным пребыванием в отделении интенсивной терапии, значительно меньшим по сравнению с ЛтГЭ болевым синдромом и отсутствием послеоперационной пневмонии и пареза кишечника.

**Выводы:** Лапароскопическая гастрэктомия при раке желудка характеризуется хорошим профилем эффективности и безопасности, позволяет выполнять требуемый радикальный объем вмешательства, что, в итоге, определяет благоприятное течение послеоперационного периода при сравнении с традиционной лапаротомной гастрэктомией.

## КРОВОЗБЕРІГАЮЧІ ТЕХНОЛОГІЇ В ХІРУРГІЇ ОБ'ЄМНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕЧІНКИ

*Пісецька М.Е. Осокін А.Е.*

*КНП «Обласний центр онкології», Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

**Актуальність.** Резекція печінки є операцією вибору у хворих з об'ємними утвореннями. Масивна крововтрата під час резекції печінки була у минулому та залишається і сьогодні однією з головних проблем хірургічної гепатології. Застосування судинної оклюзії печінки, малотравматичних методів диссекції печінкової паренхіми та принципів малооб'ємної інфузійної терапії під час операції – ось три основні шляхи подолання цієї проблеми.

**Мета.** Поліпшення результатів хірургічного лікування хворих з об'ємними утвореннями печінки.

**Матеріали та методи.** У дослідженні приймали участь 103 хворі, яким було виконано резекцію печінки з приводу об'ємного утворення. Хворі були розподілені на дві групи: група порівняння (n=52), хворим якої виконували резекції без застосування кровозберігаючих технологій, та основна група (n=51), хворих якої оперували із виконанням судинної оклюзії у режимі 5-10-15, дисекцію паренхіми виконували методом Clamp-crash із прецизійною обробкою трубчастих структур, застосовували принципи малооб'ємної інфузійної терапії під час резекції. Досліджували рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість оперативного втручання, рівень трансаміназ, білірубину, протромбінового індексу

су та альбуміну на 1-у, 3-ю та 8-у добу після операції, кількість хворих, яким не проводилась гемотрансфузія, наявність ускладнень у післяопераційному періоді.

**Результати та їх обговорення.** При порівнянні результатів лікування хворих обох груп виявилось, що застосування кровозберігаючих технологій при резекціях печінки істотно не позначилося на тривалості оперативного втручання. Медіани даного показника в групі порівняння і основній групі були ідентичними і становили 179 хв. Проте суттєво зменшилася крововтрата під час операції. Медіана даного показника в групі порівняння становила 902 мл (135–3500 мл), а в основній групі – 478 мл (128–950 мл). Відмінності між показниками статистично достовірні ( $p = 0,007$ ). Безумовно це позначилося і на кількості пацієнтів, яким не проводилася трансфузія еритроцитарної маси в інтра- та післяопераційному періодах. Даний показник в групі порівняння становив 23,07%, а в основній групі він і становив 47,1%. Як видно з представлених даних, застосування розробленого технологічного підходу дозволило зменшити не тільки обсяг крововтрати, а й необхідність у трансфузії еритроцитарної маси. Загальна кількість хворих з післяопераційними ускладненнями зменшилася з 32,7% в групі порівняння до 19,6% в основній групі за рахунок зниження як специфічних, так і загальнохірургічних ускладнень. Щодо післяопераційної летальності, то даний показник у групі порівняння становив 5,8%, в основній групі – 1,96%.

**Висновки.** Таким чином, застосування кровозберігаючих технологій в хірургії печінки дозволяє поліпшити результати лікування хворих з об'ємними утвореннями печінки головним чином за рахунок зменшення крововтрати.

## ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ТОПОІЗОМЕРАЗИ 2Б У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*А.А. Самусьєва, Р.В. Любота, О.С. Зотов, Р.І. Верещак*

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

Рак молочної залози (РМЗ) є гетерогенним захворюванням, прогноз, перебіг і тактика лікування, якого залежить від морфологічних і молекулярних особливостей будови клітин пухлини. У ряді випадків у пацієнтів з однаковими клінічними і молекулярнобіологічними характеристиками РМЗ ефективність однієї і тієї ж тактики лікування різна, що вказує на недосконалість стандартних прогностичних факторів, які використовуються в рутинній клінічній практиці та диктує необхідність більш поглибленого вивчення молекулярних механізмів канцерогенезу з метою персоналізації лікування.

Більшість програм хіміотерапії РМЗ включають принаймні один цитостатик, дія якого спрямована на пошкодження молекул ДНК, а процеси репарації пошкодженої хіміотерапією ДНК визначають життєздатність клітин пухлини. Ключова роль у процесах репарації ДНК належить топоізомеразі (ТОР).

Топоізомерази – група ядерних ферментів, які каталізують топологічні зміни кільцевої молекули ДНК шляхом створення тимчасового одноланцюгового або дволанцюгового розриву в молекулі ДНК. Інгібітори ТОР мають велике клінічне значення, так як блокування цих ферментів призводить до зупинки клітинного циклу і ініціації апоптозу. В залежності від механізму дії ТОР поділяються на 2 групи, які в свою чергу поділяються на підгрупи б та в. У канцерогенезі РМЗ більше значення має саме ТОР 2б, що робить її логічною цілью медикаментозної терапії РМЗ, а саме протипухлинних антибіотиків. Механізм цитостатичної дії яких пов'язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот на рівні ДНК-матриці.

Найбільш широке застосування в клінічній практиці отримали антрациклінові антибіотики. Механізм їх дії полягає у інтеркаляції та ковалентному зв'язуванні (ланцюгів) ДНК, гальмування ТОР 2, формування вільних радикалів. Існує багато досліджень метою яких було вивчення впливу експресії ТОР 2б на прогноз перебігу захворювання у хворих на РМЗ. Проте, результати цих досліджень суперечливі.

**Висновки:** сучасні стандарти лікування РМЗ ґрунтуються на аналізі не тільки гістологічної будови пухлини, але й її молекулярних особливостей. Однак, незадовільні результати лікування певної категорії хворих на РМЗ при використанні існуючих прогностичних факторів обумовлює актуальність пошуку нових прогностично значущих маркерів, які впливатимуть на ефективність терапії. Тому важливим є більш детальне розуміння значення ТОР в якості мішеней антибактеріальних агентів, та вплив цих ферментів на прогноз перебігу та тактику лікування хворих на РМЗ.

## АКТУАЛЬНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ АНТИГЕНУ НІА КЛАСУ ІІ У РІЗНИХ ТИПІВ СОЛІДНИХ ПУХЛИН ЯК МАРКЕР ПРОГНОЗУ ЗАХВОРИВАННЯ

*О.Є. Маєвський, А.М. Бобр*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

**Актуальність:** колоректальний рак займає друге за частотою місце за причиною смерті у світі. За даними літератури останніх років, простежується зв'язок між імунним інфільтратом та відповіддю на традиційну терапію, а також можливістю комбінування її з активною імунотерапією при різних типах солідних пухлин. У пацієнтів з колоректальним раком, раком ободової та прямої кишки наявність інфільтрованих імунними клітинами пухлин корисно з кращим прогнозом. Проте для отримання позитивного результату лікування необхідно знати фенотип та розташування інфільтрату імунних клітин в пухлині.

**Мета:** визначення частоти експресії антигену НІА класу ІІ в пухлинах колоректальної карциноми (CRC). Причиною ризику успадкування спадкової CRC-пухли-

ни є дефекти в системі ДНК (MMR), що призводить до мутації клітин. Антигени HLA класу II грають ключову роль в стимулюванні запальної відповіді проти пухлинних антигенів. Вони не виражені у нормі, але можуть бути виявлені в клітинах CRC. Антигени HLA класу II були виявлені приблизно в 95% запальних інфільтруючих клітин проаналізованих пухлин CRC. Частота експресії антигену HLA класу II збільшувалася з прогресуванням захворювання. Експресія HLA класу II становила 5% в зразках нормальної слизової оболонки, близько 19% при колоректальній аденомі і близько 25% в пухлинах CRC. Різниця в експресії антигену HLA класу II підтверджує те, що в колоректальній слизовій оболонці антигенна експресія пов'язана з прогресуванням захворювання. Пухлини пацієнтів без рецидиву мали значно вищу щільність до таких маркерів як CD3 +, CD8 +, Т-клітинні ефектори і CD45RO + в центрі пухлини та в інвазійній ділянці. Експресія антигенів HLA класу II може бути результатом активації запальної реакції, опосередкованої імунними клітинами, проникаючими в мікрооточення пухлини.

Окрім експресії на антигенпрезентуючих клітинах, В-лімфоцитах і активованих Т-лімфоцитах, антигени HLA класу II визначаються при карциномі молочної залози (частота експресії 74,5%), при нирково-клітинній карциномі (частота 100%), а також у первинних меланомах (частота 60%).

**Висновок:** Дослідження вказує на важливість оцінки імунного інфільтрату в пухлині для прийняття рішення про тактику ведення пацієнтів з використанням терапевтичних імунних вакцин у поєднанні з більш звичайними методами терапії для покращення прогнозу пацієнта.

### **ОНКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИБОРУ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ**

*Колеснік О.О., Махмудов Д.Е., Ганченко Я.А.,  
Задоріжний Б.І.*

*Національний медичний університет імені О.О.  
Богомольця, Національний інститут раку, Київ,  
Україна*

**Актуальність:** В Україні маніфестація раку прямої кишки через гостру кишкову непрохідність складає близько 40% від всіх зареєстрованих. Лікувальна тактика на першому етапі, не дозволяє виконати радикальну операцію, а лише симптоматичну (колостому), тому хоча звернути увагу на послідовність та техніку хірургічних втручань при даній проблемі, щоб дати змогу виконати як онкологічну так і реконструктивну операцію

**Мета:** Метою нашої роботи було визначити оптимальні методи хірургічного лікування, та тактику, при лікуванні раку прямої кишки, ускладненого гострою кишковою непрохідністю.

**Матеріали та методи:** був проведений ретроспективний аналіз лікування хворого, огляд літератури, анатомічних атласів, оцифрованого КТ і МРТ.

**Результати:** У данного пацієнта внаслідок техніки виконання першої операції (з приводу ГКН), прогресування пухлини, неспроможності сформованої петльової стоми, чисельного канцероматозу, абсцесу та нориці (які були виявлені внаслідок після встановлення стоми) дозволяє припустити що тактика лікування пацієнта була хибною, оскільки на останньому етапі оперативного втручання, клінічний стан пацієнта не дозволив зробити реконструктивну операцію, а обмежитися, лише пластиком стоми.

#### **Висновки:**

1. В Україні маніфестація РПК через ГКН частіша ніж у Європі та США.
2. При виконанні симптоматичної операції слід враховувати, тактику наступного лікування.
3. Планування симптоматичної операції з “презупцією радикалізму” та “презумпцією реконструкції”.

### **ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН**

*Колеснік О.О. Махмудов Д.Е., Задоріжний Б.І.,  
Ганченко Я.А.*

*Національний медичний університет імені  
О.О. Богомольця, Національний інститут раку,  
Київ, Україна*

**Актуальність.** Гастро-ентеро-панкреатичні нейроендокринні пухлини (ГЕП-НЕП) являють собою рідкісний підтип злоякісних новоутворень, що походять з дифузної кишкової ендокринної системи, 3-4% з яких - колоректальні. Результати хірургічного лікування колоректальних НЕП залишаються недооціненими.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 56 хворих, в яких було проведено хірургічне лікування колоректальних НЕП. Оцінено: середній вік, місце первинної локалізації пухлини, ступінь злоякісності (класифікація ВООЗ-2010), частота локальної та поширеної форми, загальні показники виживання 5 років.

**Результати.** Середній вік хворих становив  $58 \pm 13$  років, розподіл за чоловічою та жіночою статтю був однаковим. Жоден з пацієнтів серед обраної популяції досліджуваних, не проявляв карциноідного синдрому - у всіх були загальні симптоми. НЕП-G1 (Ki-67 d<sup>2</sup> 2%) спостерігали у 23 пацієнтів (40%), НЕП-G2 (Ki-67 - 3-20%) - у 13 (24%) і НЕК-G3 (нейроендокринні карциноми - Ki-67 e<sup>20</sup>%) були присутні у 20 пацієнтів (36%). Первинна локалізація пухлини в товстій кишці спостерігалася у 36 пацієнтів (64%), у прямій кишці - 20 (36%). Нейроендокринні пухлини товстої кишки в основному мали локалізацію в апендиксі та сліпій кишці - 15 (26%), ректальні НЕП - у нижній частині прямої кишки - 9 (16%). Первинні метастази були у 12 пацієнтів (22%) - 10 (18%) мали метастази у печінку, 2 (4%) - позапечінкові. До січня 2013 року 17 пацієнтів (31%) померли - у 11 (20%) спостерігалось прогресування пухлини, в

тому числі у 6 (11%) - з причин, не пов'язаних з пухлиною. Рецидив пухлини спостерігався у 7 пацієнтів (13%) - переважно після проведення операції передньої резекції прямої кишки. Загальна 5-річна виживаність та медіана виживання пацієнтів з I- II стадією TNM становили 76 ± 11,4% та 140 місяців, III стадії TNM - 81 ± 9% та 120 місяців, IV стадія TNM - 63 ± 7,5% та 90 місяців. Загальна 5-річна виживаність та медіана виживання пацієнтів з стадією G1 за ВООЗ становили 100% та 260 місяців, G2 - 87 ± 8% та 135 місяців, G3 - 46 ± 8% та 50 місяців.

**Висновки.** Колоректальні ГЕП-НЕП являють собою рідкісну групу злоякісних пухлин, які демонструють велику відмінність від аденокарциноми клінічно та біологічно з сприятливими прогностичними ознаками.

## ЛАПАРОСКОПІЧНІ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ПУХЛИНАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Квасівка О.О., Копчак К.В., Васильєв О.В., Копецький В.І., Чевердюк Д.О.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Вступ.** Лапароскопічна хірургія в наш час активно розвивається та отримує все нові сфери застосування. Також активно розвивається лапароскопічна хірургія підшлункової залози.

**Матеріали і методи.** В цій роботі представлено досвід виконання резекційних операцій на підшлунковій залозі з лапароскопічного доступу, виконаних в Національному інституті раку в 2017 році. Нами виконано 5 дистальних резекцій підшлункової залози з лапароскопічного доступу та 4 панкреатодуоденальні резекції у пацієнтів з новоутвореннями підшлункової залози. Чоловіків було 5 (57,1%), жінок – 4 (42,9%). Середній вік пацієнтів склав 48,7±10,7 років (від 34 до 62 років). Критеріями включення були доброякісні та злоякісні пухлини підшлункової залози. Відносним протипоказанням до виконання лапароскопічного оперативного втручання були злоякісні резектабельні пухлини підшлункової залози, що мали щільний контакт з магістральними артеріальними та венозними судинами, а також виражена лімфаденопатія.

**Результати.** Остаточна морфологічна верифікація новоутворень у пацієнтів даної групи була наступна: 2 (22,2%) нейроендокринні пухлини, 2 (22,2%) муцинозні кістозні пухлини та 5 (55,6%) аденокарциноми – 2 голівки підшлункової залози і 1 тіла. Конверсій не було. В 1 випадку (20,0%) проведено дистальну резекцію зі збереженням селезінки та селезінкових судин за Kituiga. При периампулярних новоутвореннях в обох випадках виконували пілорус-зберігаючу методику ПДР з виконанням реконструктивного етапу з мінідоступу на одній петлі за Child та виконанням панкреатоентероанастомозу на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки. В одному випадку ПДР виконано з крайовою резекцією верхньої брижової вени з мінідоступу. У 2 пацієнтів (1 при виконанні дистальної резекції

та 1 при виконанні ПДР) оперативне втручання виконували після раніше виконаного великого оперативного втручання на верхньому поверсі черевної порожнини (правобічна геміколектомія та лапаротомна апендектомія з приводу розлитого перитоніту)

Тривалість оперативного втручання коливалася від 90 до 210 хвилин (середня - 174,0±48,0 хвилин) при виконанні дистальної резекції, крововтрата коливалася від 30 до 100 мл (середнє значення 76,0±30,0 мл). Панкреатодуоденальні резекції тривали по 420 хвилин, крововтрата склала 100 та 500 мл.

Післяопераційні ускладнення виникли у 2 пацієнтів після дистальних резекцій (40,0%) та у 1 після ПДР; з боку кукси підшлункової залози – у 2 пацієнтів після дистальних резекцій. Летальних випадків в даній групі не було.

Тривалість перебування у стаціонарі після операції у пацієнтів з лапароскопічними резекціями підшлункової залози коливалася від 5 до 14 діб. Середня тривалість перебування в стаціонарі після операції склала 7,4±2,9 діб.

**Висновки.** Резекційні операції на підшлунковій залозі з лапароскопічного доступу є перспективним методом, який має ряд переваг, проте потребує розробки чітких показів до операції та оптимальної техніки її виконання. Перевагою лапароскопічного оперативного втручання є швидка реабілітація пацієнтів.

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОМУ М'ЯКИХ ТКАНИН ВИСОКОГО СТУПЕНЮ РИЗИКУ

*Остафійчук В.В., Коровін С.І., Палівець А.Ю., Кукушкина М.М., Костюк В.Ю., Кротевич М.С., Палій М.І.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Ключові слова:** Саркома м'яких тканин, хірургічне лікування, променева терапія, хіміотерапія

**Вступ:** Метою даного дослідження була оцінка передопераційної та післяопераційної хіміотерапії, променевої терапії та їх комбінації при саркомах м'яких тканин кінцівок та тулуба 3 стадії.

**Матеріали :** Проаналізовані підсумки комплексного лікування 81 хворих на СМТ Шст., що проходили лікування в Національному інституті раку в період з 2011 по 2016 р., в залежності від використання в передопераційному та післяопераційному періоді поліхіміотерапії (ПХТ), променевої терапії (ПТ) чи їх комбінації.

**Методи дослідження:** Всі пацієнти були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 40 хворих, які отримували: 2 курси неoad'ювантної (НА) системної ПХТ за схемою CyVADIC (вінкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup>; доксорубіцин – 50 мг/м<sup>2</sup>; дакарбазин – 1200 мг/м<sup>2</sup>); з інтервалом 3 тижні та наступним хірургічним лікуванням, в післяопераційному періоді хворим проводилось 2 курси ПХТ за схемою VAC(1-й день: вінкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup>; доксорубіцин - 60 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфан – 1200мг/м<sup>2</sup>; ) та курс променевої терапії (ПТ) на ложе видаленої пухлини в сумарній вогнищевій дозі

(СОД) 50 Гр. Група 2 складалась із 41 хворих, які отримали лікування: курс НА системної ПХТ за схемою CyVADIC та ПТ в СВД 35-40 Гр з наступним хірургічним втручанням, в післяопераційному періоді пацієнтам проводилось 2 курси системної ПХТ за схемою VAC та курс ПТ СВД 20 Гр з наступним хірургічним втручанням.

**Результати:** При оцінці відповіді на неоад'ювантну терапію за системою RECIST 1.1 прогресія захворювання в 1 групі склала – 17,5%, в 2-й групі - 7,3% (p=0,16), стабілізація захворювання в 1 групі відмічалась – 77,5% в 2-й групі -73,9%(p=0,65), об'єктивна відповідь в об'ємі часткової та повної регресії в 1 групі відбулась в– 5,0%, в 2-й групі -19,4% (p=0,04). Загальна 3 -річна виживаність в групі 1 склала  $75,6 \pm 6,3\%$ , в групі 2 -  $70,7 \pm 7,7\%$  (p=0,32). Локальна 3 -річна безрецидивна виживаність дорівнювала відповідно  $87,2 \pm 5,2\%$ ,  $89,5 \pm 4,6\%$  (p=0,32), а безметастатична 3 –річна виживаність  $75,0 \pm 6,8\%$  та  $58,5 \pm 7,1\%$  (p=0,04) відповідно.

**Висновки:** Комбінація ПТ та ПХТ в НА режимі достовірно покращує ефективність щодо ПХТ в монорежимі.

Застосування протоколу лікування в групі 1 достовірно покращує показники 3-х річної безметастатичної виживаності порівняно із методикою лікування використаною в групі 2.

## ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ ПОСЛЕ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

*Савенков Д.Ю., Шпекторовский И.Я.*

*Коммунальное учреждение «Клинический онкологический диспансер»*

*Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Днепр, Украина*

Заболеваемость колоректальным раком занимает третье место среди мужчин и второе - среди женщин в мире. Лечение рака прямой кишки является актуальной темой на сегодняшний момент. Хирургические методы лечения изучены достаточно хорошо. Достижение отрицательных краев резекции R0 при местно-распространенном раке прямой кишки влияют на частоту безрецидивной выживаемости пациентов. С появлением химиолучевой терапии процент локорегиональных рецидивов при местно-распространенном раке прямой кишки снизился почти на 90%. Неоад'ювантная химиолучевая терапия улучшила местный контроль и общую выживаемость пациентов с раком прямой кишки за последние несколько десятилетий. Адекватный патоморфологический аудит дает возможность оценить «down staging» и «down sizing» опухоли прямой кишки после проведенного неоад'ювантного лечения.

**Цель исследования.** Изучение и оценка патоморфоза идиопатических, не метастазирующих опухолей прямой кишки после неоад'ювантной терапии.

**Материалы и методы.** Для исследования были взяты материалы ESMO guidelines, NCCN guidelines, PubMed, Cochrane Library, UpToDate. Ретроспективно проанализированы данные 60 пациентов с 2015-2016гг. пролеченных на базе хирургического отделения №2 «Клинического онкологического диспансера» в городе Днепр с местно-распространенными, не метастатическими опухолями прямой кишки, получавших предоперационную лучевую терапию в объеме СОД 43 Гр., одному пациенту - СОД 28 Гр на прямую кишку и параректальную клетчатку. 4 пациентам была проведена неоад'ювантная химиотерапия по схемам: «PLF», «XELOX», «FOLFOX», Мейо. Всем пациентам было проведено радикальное оперативное вмешательство придерживаясь критериям тотальной мезоректумэктомии.

Морфологический аудит опухолевого патоморфоза был произведен по шкале Лавниковой: I степень — более 50% опухолевой паренхимы сохранено; II степень — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; III степень — до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень — полное отсутствие опухолевой паренхимы.

**Результаты.** Пациенты получившие предоперационную лучевую терапию в объеме СОД 43 гр. - патоморфоз опухоли по Лавниковой : 1 стадия наблюдалась у 12 (19,7%) пациентов, 2-3 стадия у 37 (60,7%) пациентов, а 4 стадия у 6 (9,8%) пациентов. Один пациент получил предоперационную лучевую терапию в объеме СОД 28 Гр., после чего наблюдался патоморфоз опухоли 1-2 стадии. Предоперационную химиотерапию получили 4 пациента : первый пациент получил 6 курсов «PLF» - 1 стадия патоморфоза, второй пациент получил 2 курса Мейо - 1 стадия патоморфоза, третий пациент получил 4 курса «XELOX» - 2 стадия патоморфоза и четвертый пациент получил 2 курса «FOLFOX-6» - 1 стадия патоморфоза.

**Выводы.** Таким образом использование одного из методов предоперационного воздействия не дает положительного результата полного патологического ответа опухоли (стадия 4 по Лавниковой). Внедрения мультидисциплинарного подхода в лечение рака прямой кишки с использованием неоад'ювантной химиолучевой терапии и хороший патоморфологический аудит влечет за собой уменьшение количества рецидивов и достижение R0 краев резекции.

## ПРОГРАМА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРИТОНІАЛЬНИМ КАРЦИНОМАТОЗОМ: ПЕРШІ ПІДСУМКИ

*Копецький В.І., Чевевердюк Д.О., Квасівка О.О., Васильєв О.В.*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Вступ:** Метастази пухлини в очеревину – перитоніальний карциноматоз – гетерогенної природи, але об'єднують їх песимістичні погляди що до можливості лікування серед більшості онкологів. Значний прогрес

у лікуванні за останні дві декади, який включає циторедуктивну хірургію комбіновану із гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, дозволив досягти значних успіхів у лікуванні таких хворих.

**Мета:** Дослідити безпосередні результати лікування хворих із перитоніальним карциноматозом.

**Матеріали та методи:** За результатами аналізу проспективної бази даних з вересня 2017 по грудень 2017 року включно, було прооперовано 10 хворих із перитоніальним карциноматозом, 8 із них була проведена внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія (НІРЕС). Було проаналізовано епідеміологічні дані, показники перитоніального канцер індексу (PCI), ранні та пізні хірургічні ускладнення, 30-денну летальність.

**Результати:** Нозології розподілились наступним чином: рак яєчників – 5 (50%), колоректальний рак – 2 (20%), псевдоміксому очеревини – 2 (20%), мезотеліома – 1 (10%). Середній вік хворих склав 53 роки (від 37 до 70); жінок було 9 (90%). Середній показник PCI склав 14.8 (від 4 до 30), одній пацієнтці була проведена профілактична НІРЕС. Двом хворим планується інтервальна завершальна циторедукція із НІРЕС. Ускладнення виникли у 30% пацієнтів: в тому числі, які потребували медикаментозної корекції у 1 пацієнтки (10%), хірургічної корекції у двох пацієнтів (20%). 30-денної летальності не було.

**Висновки:** Правильне планування хірургічного втручання та селекція хворих дозволили отримати задовільні безпосередні результати, налагодити логістику та взаємодію між хірургічною та анестезіологічною службами, оптимізувати роботу служби лабораторної діагностики та рентгенологічного відділення.

## ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ (ВТС) ЛОБЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО

*Шилина М.В.*

*Харьковский национальный медицинский университет (ХНМУ), Харьков, Украина*

**Актуальность.** Ежегодно в Украине от рака умирают около 90 тыс. человек, из них 35% люди трудоспособного возраста. Ежедневно в Украине заболевают раком 450 людей, из них погибают 250. У мужчин в возрасте 30-74 лет наиболее распространены злокачественные новообразования легких. Широкое внедрение видео эндоскопических технологий расширяет диапазон хирургического вмешательства при раке легких у онкологических больных в Украине.

**Цель работы.** Оценить эффективность ВТС лобэктомий с периферической бронхокарциномой для больных 1,2 стадии.

**Объекты и методы.** Сравнительный анализ послеоперационного течения у 10 больных, оперированных по поводу периферической бронхокарциномы на стадиях T1-T2, N0-N1; для 5 больных были выполнены ВТС лобэктомии, для 5 - открытым методом.

**Результаты.** Особенности хирургической техники при выполненных ВТС лобэктомиях сводились к обработке основных структур корня легкого эндоскопически сшивающими аппаратами ETHICON endo-surgery с обязательной регионарной лимфодиссекцией. Т.е., были выполнены лобэктомии с соблюдением всех онкологических принципов. Две лобэктомии были выполнены по поводу периферической VtCa верхней доли левого легкого, две - правого легкого и одна - нижней доли легкого. Открытые операции выполнялись при точно такой же локализации опухолевого процесса.

Анализ послеоперационного течения. У больных операция традиционным способом показала стандартное средне-тяжелое течение. Плевральные дренажи в среднем были удалены на 5-7е сутки. У всех пациентов наблюдался экссудативный плеврит от 5 до 12 дней, потребовавший дополнительного пункционного лечения с обязательной внутривидеоплевральной инсталляцией антисептиков.

В среднем швы с раны были сняты на 10-14е сутки, у всех больных участки торакотомных ран зажили вторичным натяжением. Все пациенты были выписаны на 12-14е сутки после операции.

У всех пациентов, перенесших ВТС лобэктомии, течение послеоперационного периода протекало значительно легче, двигательная активность практически полностью восстанавливалась на 1-е сутки, наркотические анальгетики не применялись, у всех больных плевральные дренажи удалены на 3-е сутки после рентгенологических констатаций полного расправления легкого. Экссудативный плеврит наблюдался у одного больного. Швы с торакопортных ран снимались на 7-е сутки, все раны зажили первичным натяжением. Все пациенты были выписаны на 5-е сутки после операции.

**Выводы.** ВТС лобэктомия - высокоэффективный и в тоже время малоинвазивный метод хирургической карциномы рака легкого на начальных стадиях заболевания. Сокращение послеоперационного периода вдвое, снижение травматичности операции, а также выраженный косметический эффект позволяет рекомендовать данный вид операции в качестве приоритетного.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

*Шириняев Н.М., Андреева Н.Л.*

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

**Ключевые слова:** беременность, осложнения беременности, злокачественные заболевания шейки матки.

**Резюме.** Изучено течение беременности при раке шейки матки, определены оптимальные сроки родоразрешения беременных с раком шейки матки.

В настоящее время участились случаи регистрации заболевания у первородящих и случаи выявления инвазивного РШМ во время желанной беременности, когда больные настаивают на сохранении плода, несмотря на риски прогрессирования заболевания.

**Цель:** оптимизация ведения пациентов с новообразованиями шейки матки при беременности, изучение

исходов заболевания и беременности, оценка прогноза рака шейки матки.

**Задачи исследования:** определить средний возраст беременных с РШМ и структуру заболеваний шейки матки у беременных; определить оптимальные сроки и методы родоразрешения беременных при наличии у них онкологических заболеваний; оценить течение и исходы беременности у женщин при РШМ.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач, в экспериментально-клиническом исследовании приняло участие всего 88 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет из отделений патологии беременности № 1 и № 2 ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» г. Минска за период 2011-2017 годы.

Всем беременным, принявшим участие в исследовании, проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса. Частота возникновения основных акушерских осложнений сравнивалась между тремя группами беременных: Группа А (основная группа); Группа В (группа сравнения); Групп С (группа контроля).

Преобладающее количество обследуемых приходилось на возрастную группу от 31 до 35 лет, именно на этот возрастной период приходилось максимальное число пациентов. Средний возраст всех пациенток составил  $30,57 \pm 0,5$  года.

**Результаты.** По результатам гистологического исследования биоматериала, полученного от пациенток основной группы и группы сравнения выявлено, что в 86,4% (38) всех случаев РШМ (44) обнаруживается плоскоклеточная карцинома, в 11,4% (5) - аденокарцинома и в 2,2% (1) - нейроэпителиальная опухоль.

Родоразрешение в группе А проводилось путем кесарева сечения, за исключением 5 пациенток с РШМ *in situ*, которые первоначально были допущены к самостоятельным родам, но потом возникла необходимость проведения кесарева сечения. В итоге, все пациентки группы А родоразрешались операцией кесарева сечения.

Беременные женщины группы В, у которых обнаружен РШМ в анамнезе родоразрешение путем планового кесарева сечения в 100 %.

Среди сопутствующих заболеваний по выборке преобладала сопутствующая акушерско-гинекологическая патология всего 29 случаев, патология эндокринной системы (заболевания щитовидной железы преимущественно) – в 14 случаях, а также патология сердечно-сосудистой системы – в 13 случаях и патология мочевой системы – в 10 случаях.

**Выводы.** Клиническое обследование пациенток способствует более качественному выявлению склонности к РШМ, в том числе учитывая анамнестические данные. У большинства пациенток группы В с момента обнаружения онкологии и ее лечения до наступления беременности прошло более трех лет.

## МЕЖПОКОЛЕННЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИЕТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Никонов М.П.

Институт геронтологии НАМН Украины, Киев, Украина

Питание считается фактором риска рака молочной железы (РМЖ), поскольку в значительной степени модулирует гормональный статус. Этот статус, так же, как и состояние тканей молочной железы, варьируют на разных этапах жизни под воздействием многих факторов риска (раннее менархе, поздняя менопауза, бездетность, поздняя первая беременность и т.п.), включая изменения объема и состава питания. Важной особенностью жизни современных женщин является ускорение смены диетарных привычек и образцов питания, что существенно влияет на перспективы уровня и структуры заболеваемости РМЖ.

**Цель данного исследования** – изучение образцов питания женщин предменопаузального и постменопаузального возраста с дальнейшим выявлением межпоколенной дифференциации по предпочтительным диетам и важнейшим алиментарным факторам риска РМЖ.

**Материалы и методы.** В 2016-2017 гг. было проведено комплексное обследование женщин в возрасте 50 - 85 лет – посетительниц поликлиники и пациенток клиники Института геронтологии НАМН Украины ( $n=101$ ). Использовались традиционные методы замера антропометрических показатели (роста, веса, объем талии). Для оценки состава питания использовался опросник Dietary Questionnaire for Epidemiological Studies v.2 (DQESv2), учитывающий частоту и объем потребления 78 продуктов питания. Энергетическая ценность и содержание макро- и микронутриентов в потребляемых продуктах рассчитывались в среде NutriSurvey. Сравнение характеристик обследованных по возрасту, антропометрическим показателям и переменным состава питания осуществлялось с применением *t*-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа - для непрерывных переменных; и хи-квадрат теста - для категориальных переменных. Ввиду относительной малочисленности выборки значимость межгрупповых различий принята  $P < 0,1$ . Статистический анализ выполнен в пакете *Statistica v.10* для *Windows*.

**Результаты.** По мнению экспертов WCRF, избыточный вес является одним из немногих доказанных факторов риска рака молочной железы у женщин в постменопаузе, тогда как в пременопаузе ожирение может защитить женщин от этого заболевания. Известно, что распределение ожирения (абдоминальное против общего) также влияет на риск РМЖ: связанная с абдоминальным ожирением повышенная концентрация мужских гормонов снижает этот риск. Между 2-мя возрастными группами обследованных женщин (группа 1 - женщины в пременопаузальном и менопаузальном возрастном периоде (до 54 лет),  $n=33$ ; и группа 2 - женщины в постменопаузальном возрастном периоде (55 лет и старше),

Таблица 1.

## Возрастные и антропометрические характеристики обследованных женщин

	Женщины до 55 лет	Женщины 55 лет и старше	$\chi^2$	p
Возраст, лет	43,94±10,72	68,19±7,58		0,000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,61±6,87	29,58±5,34	-	0,020
Объем талии, см	85,81±15,15	93,85±12,20		0,006
% обследованных с общим ожирением (ИМТ ≥30,0)	33,33	49,25	2,27	0,131
% обследованных с абдоминальным ожирением (объем талии ≥80 см)	54,84	86,15	11,30	0,001

Таблица 2.

## Структура выборки по диетарным предпочтениям и сопряженность диетарных привычек с возрастом

	Вегетарианская диета	Средиземно-морская диета	Индустриальная диета	$\chi^2$	R
Женщины до 55 лет	3,23%	67,74%	29,03%		
Женщины 55 лет и старше	27,42%	53,23%	19,35%	7,86*	-0,24*

\* - p&lt;0,05

Таблица 3.

## Среднесуточное потребление макро- и микронутриентов, регулирующих риск РМЖ, женщинами разного возраста

	Женщины до 55 лет	Женщины 55 лет и старше	p
Жиры, g	178,06±56,34	155,39±53,23	0,052
Углеводы, g	187,00±48,12	161,75±48,00	0,015
Фолаты, mg	178,83±56,59	157,96±50,25	0,050
Каротиноиды, mg	166,99±65,77	140,94±62,16	0,032
Витамин D, mg	143,71±0,62	111,86±70,66	0,063
Алкоголь, ml	21,33±12,82	10,62±11,88	0,077

n=68) существуют достоверные различия по возрасту, индексу массы тела и объему талии. Выявлена достоверная позитивная сопряженность с возрастом абдоминального ожирения, в то время как общее ожирение в данной выборке с возрастом не сопряжено (табл.1).

По предпочтительной диете выборка была разделена на 3 группы в порядке нарастания потребления мяса: (1) вегетарианцы (не употребляющие мяса), (2) сторонники средиземноморской диеты (в суммарном потреблении мяса, фруктов и овощей доля мяса составляет менее 3,5%) и (3) сторонники индустриальной диеты (в суммарном потреблении мяса, фруктов и овощей доля мяса равна или превышает 3,5%) (табл.2).

Как показывает табл. 2, средиземноморскую диету предпочитают женщины обеих возрастных групп. В то же время, судя по отрицательному значению к-нта ранговой корреляции Спирмена R, женщины в возрасте до 55 лет менее склонны ограничивать себя в потреблении мяса и алкоголя, из-за чего эта группа чаще попадает в зону риска РМЖ.

Диетарные привычки женщин разных поколений детерминируют разный состав потребляемых ими макро- и микронутриентов. Данные табл.3 показывают, что женщины в возрасте до 55 лет потребляют больше нутриентов, повышающих риск РМЖ (жиры, углеводы, алкоголь), чем те, кому 55 лет и больше. В то же время, потребление продуктов, снижающих этот риск (фолаты,

каротиноиды, витамин D) в группе обследованных до 55 лет также выше, чем среди тех, кому 55 лет и больше.

**Выводы.** Среди женщин, пребывающих в настоящий момент в пременопаузальном периоде, потребление алкоголя, процессированного и красного мяса, продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов, способствующих развитию и поддержанию ожирения, значимо выше, чем среди женщин старшего поколения, перешедших в постменопаузальный период. Это обстоятельство сочетается с другими изменениями стиля жизни современных женщин, существенно повышающими риск РМЖ (сдвиги в интенсивности и структуре профессиональной нагрузки, распространенность курения, низкая физическая активность, пользование антиперспирантами, грудными имплантатами и т.п.). Все это позволяет сделать вывод, что при замещении поколения женщин, родившихся до 1960-х гг., поколением родившихся в 60-х гг. и позже, вступающих в настоящий момент в постменопаузу, заболеваемость и смертность от РМЖ имеет серьезный потенциал для дальнейшего роста. Кроме того, недостаточность потребления женщинами, в настоящий момент пребывающими в постменопаузальном периоде, витамина D, фолатов и каротиноидов, снижающих риск РМЖ, также грозит дальнейшим ростом заболеваемости и смертности от РМЖ в когортах старых (75-84 года) и очень старых (85+) женщин.

## СПАДКОВИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ

*Мотузок І.М., Сидорчук О.І., Костюченко Є.В.*

*Національний медичний університет імені  
О.О. Богомольця, Національний інститут раку,  
Київ, Україна*

**Актуальність.** Головними загально визначеними напрямками зниження смертності від онкологічних захворювань, що досягається ранньою діагностикою та своєчасним лікуванням, є проведення скринінгу здорового населення та дотримання правильної тактики ведення пацієнтів високого ризику, зокрема носіїв генів спадкового раку. За умов наднизького рівня фінансування системи охорони здоров'я України та недостатньої ефективності роботи онкологічних скринінгових програм все більш актуальним стає питання покращення ведення пацієнтів групи високого ризику виникнення раку. Зокрема, важливим є проведення повного обстеження пацієнтів з метою виявлення хворих на спадковий рак грудної залози та їх родичів, що є носіями мутацій генів спадкового раку.

**Мета.** Покращити показники ранньої діагностики, виживаності та якості життя хворих на спадковий рак грудної залози в Україні.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано світові тенденції діагностики та ведення хворих на спадковий рак грудної залози та їх родичів.

**Результати.** За даними ESMO, у близько 5% випадків рак грудної залози є спадковим, і понад 90% з

них є результатом мутації генів BRCA1/2. Однак останні світові дані говорять, що рівень поширеності мутацій генів спадкового раку у населення є вищим, ніж оцінюється, та різниться у багатьох країнах. Так, у дослідженні 6 країн Латинської Америки загальний показник носійства мутацій спадкового раку склав 18,7%. Дослідження проводилося методом секвенування ДНК (панель із 30 генів), та мутації виявлені у 16 генах. Близько половини з досліджених мали в анамнезі рак грудної залози: показник спадкового BRCA1/2-асоційованого раку грудної залози склав 14%. Найбільш часті варіанти мутацій значно різнилися у різних країнах: в Аргентині – MUTYH c.1187G> A і BRCA2 c.2806\_2809delAAAC; в Бразилії – MUTYH c.1187G> A; в Колумбії – MLH1c.1459C> T та BRCA1 c.4484 + 977\_4986 + 708del; в Мексиці – BRCA1 c.4327C> T та BRCA1 c.3759\_3760delTA; в Перу – MUTYH c.934-2A> G; в Уругваї – BRCA1 c.5266dupC і MUTYH c.536A> G.

**Висновки.** В Україні на сьогодні доступні лише генетичні дослідження методом ПЛР, що найчастіше дає змогу виявити лише 8 варіантів мутацій генів BRCA1/2. Однак, оскільки генетика спадкового раку в Україні не досліджувалася і достовірно невідомі найбільш поширені варіанти генних мутацій, даний метод дослідження є неприйнятним. Тому терміново необхідно розпочати дослідження поширеності та варіабельності мутацій генів спадкового раку в Україні методом секвенування ДНК 30 генів та впровадити стандарти тактики ведення таких пацієнтів, що є завданням нашої подальшої роботи.

