

№1 (115) 2020

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ

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

Представлений в Ulrich's International
Periodicals Directory
Видання індексується в CiteFactor,
General Impact Factor, Google Scholar,
Index Copernicus, Index Science, InfoBase
Index, Open Academic Journals Index,
ResearchBib, Scientific Indexing Services,
WorldCat OCLC

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

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

Published by scientific support of the
National Academy of Sciences and National
Academy of Medical Sciences of Ukraine
Introduced in Ulrich's International
Periodicals Directory
Journal's indexing: CiteFactor, General
Impact Factor, Google Scholar, Index
Copernicus, Index Science, InfoBase
Index, Open Academic Journals Index,
ResearchBib, Scientific Indexing Services,
WorldCat OCLC

Founder –
Bogomolets
National Medical University
Ministry of Health of Ukraine
Publication frequency –
4 times a year.

The Journal is included
in the list of professional
publications in Medical and
pharmaceutical Sciences

(order MES Ukraine
09.03.2016 № 241)
Registration Certificate
KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the
Academic Council of the
Bogomolets National Medical
University, Kyiv
(protocol № 4 of 27.05.2020)

All rights concerning
published articles are reserved
to the editorial board.
Responsibility for selection
and presentation of the facts
in the articles is held by
authors, and of the content
of advertising material –
by advertisers. Reprint is
possible with consent of the
editorial board and reference.
Research materials accepted
for publishing must meet the
publication requirements
of this edition.

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

www.mmj.nmuofficial.com
E-mail: usmyj@ukr.net
© Bogomolets National
Medical University, 2020
www.nmuofficial.com

Publishing House
«ADEF-Ukraine»
Certificate ДК № 4605
from 28.08.2013
Signed in print on
02.07.2020
Format 60×84/8
Offset print.
Offset paper.
Circulation: 50
Order № J-2020/07.07.

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 № 4 від 27.05.2020 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.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

© Національний медичний
університет

імені О.О.Богомольця 2020

www.nmuofficial.com

Видавничий дім
«АДЕФ-Україна»

Свідоцтво ДК № 4605
від 28.08.2013 р.

Підписано до друку
02.07.2020 р.

Формат 60×84/8

Друк офсетний

Папір офсетний

Тираж 50 ,

Зам. № Ж-2020/07.07.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії – д-р мед. наук, професор Кучин Ю.Л.

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

Головний редактор: Земсков С.В.

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

Відповідальний секретар: Гринзовська А.А.

EDITORIAL BOARD

Chairman Of The Editorial Board: MD–PhD, Professor Kuchyn I.L.

Members of the Editorial Board: Blagaia A.V., Burlaka I.A., Gychka S.G., Hololobova K.O., Hrynzovskyi A.M., Gurianov V.G., Deyeva J.V., Demydenko Ya.S., Zhuravel I.O., Zaychenko G.V., Zakharash Yu.M., Kobyliaik N.M., Kopchak A.V., Logvynenko I.P., Malanchuk V.O., Melnyk V.S., Omelchuk S.T., Poniatowski V.A., Prykhodko I.I., Sidorchuk O.I., Sokurenko L.M., Khaitovych M.V., Khudetskyi I.J., Chernyshov P.V., Yaremenko O.B., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Editor in Chief: Zemskov S.V.

Deputy Editor-in-Chief: Naumova L.O., Nikolaenko S.I.

Executive Secretary: Hrynzovska A.A.



Дорогі автори та читачі!

З повагою,

Вітаю Вас на сторінках Українського науково-медичного молодіжного журналу! Кожний випуск – це ще один внесок у розвиток медичної науки заради перемоги над хворобами людства.

Ми раді повідомити Вам, що наш журнал продовжує свою діяльність у 2020 році з новими силами і новими вимогами до авторів, які полегшують написання статей. Починаючи з цього випуску пропонується структура IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion) – найбільш поширений міжнародний формат наукових статей. Сподіваємося, що в такому форматі буде значно простіше подавати й сприймати наукову інформацію.

Ви також можете побачити зміни на обкладинці нашого журналу: нами було розроблено QR-код для швидкого пошуку нашої сторінки в мережі Інтернет.

Відтепер в нашому журналі з'являється нова рубрика «Історія медичної науки», з якою ви вже можете ознайомитися на сторінках цього випуску.

Крім того хочеться звернути Вашу увагу, шановні читачі, на ситуацію, яка склалася у 2020 році. Інфекція COVID-19 захопила увесь світ і не обійшла Україну стороною. Тож заохочуємо вас дотримуватися правил поведінки під час карантину, встановлених МОЗ України відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211.

Наразі вакцин та ліків, що можуть подолати інфекцію COVID-19, не існує. Один із найбільш ефективних способів захиститися і запобігти поширенню інфекції – фізичне дистанціювання та щоденна гігієна. А саме:

- ✓ безконтактне привітання;
- ✓ гігієна рук;
- ✓ дотримання респіраторної гігієни і етикету кашлю;
- ✓ дистанція не менше півтора метри від інших людей у публічних місцях;
- ✓ самоізоляція у разі появи респіраторних симптомів.

З актуальними даними статистики розповсюдженості інфекції COVID-19 в світі та Україні Ви можете ознайомитися на головній сторінці нашого сайту.

Будьте здорові і нехай незгоди не заважають Вашій науковій діяльності!

Головний редактор,

Проректор з наукової роботи та інновацій

НМУ імені О.О. Богомольця, професор

Земсков С.В.

Dear authors and readers!

Best regards,

I greet you on the pages of Ukrainian Scientific Medical Youth Journal! Each issue of this magazine is yet another contribution to the advancement of medical science for the sake of victory over human diseases.

We are pleased to inform you that our journal continues its work in 2020 with renewed vigor and new requirements for authors, which will make it easier to write articles. Starting with this issue, the IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion) structure — the most common international format of scientific articles — is proposed. We hope that this format will make it much easier to present and perceive scientific information.

You can also see the changes on the cover of our journal: we have developed a QR code to quickly access our website.

In addition, I would like to draw your attention, dear readers, to the situation that has developed in 2020. COVID-19 infection has spread throughout the world and has not bypassed Ukraine. Therefore, we encourage you to adhere to the rules of conduct during quarantine, established by the Ministry of Health of Ukraine in accordance with the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of March 11, 2020 № 211.

From now on, a new section "History of Medical Science" will appear in our magazine, which you can already read on the pages of this issue.

There are currently no vaccines or medications that could combat COVID-19 infection. One of the most effective ways to protect yourself and prevent the spread of infection is social distancing and daily hygiene. Namely:

- ✓ no-touch greetings;
- ✓ hand hygiene;
- ✓ respiratory hygiene and cough etiquette;
- ✓ keeping a distance of at least one and a half meters from other people in public places;
- ✓ self-isolation in case of respiratory symptoms.

You can get acquainted with actual statistical data concerning the spread of COVID-19 infection in Ukraine and worldwide on our home page.

Stay healthy and do not let hardship interfere with your scientific work!

**Editor in chief of Ukrainian Scientific
Medical Youth Journal, Head of Department
for Research and Development, Professor**

Zemskov S.V.

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

| | |
|---|---|
| РУБРИКА – ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ НАУКИ | 6 |
| <i>Тишко К., Гнатко О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ | <i>Tyshko K., Gnatko E.</i> CHARACTERISTICS OF LABOUR PROGRESSION IN PREGNANT OBESE WOMEN |
| <i>Петрова А., Карпенко О.</i> РОЛЬ ДЕФІЦИТУ МЕЛАТОНІНУ В ГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК | <i>Petrova A., Karpenko O.</i> THE ROLE OF MELATONIN DEFICIENCY IN THE GENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE |
| <i>Марущак А., Роговий Ю., Савчук Т.</i> ЗМІНИ ПРООКСИДНО- АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ СЕРІЇ SHR ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПОТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ (РАМПРИЛОМ І КАНДЕСАРТАНОМ) В КОМБІНАЦІЇ З КОРВІТИНОМ | <i>Marushchak A., Rohovyi Yu., Savchuk T.</i> CHANGES IN THE PROOXIDATIVE- ANTIOXIDANT SYSTEM IN SHR SERIES RATS WITH TREATMENT OF HYPOTENSIVE MEDICINES (RAMIPRIL AND CANDESARTANE) IN COMBINATION WITH CORVITIN |
| <i>Осадчук Ю., Довгань Р., Вершута О.</i> ВІДМІННОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ВМІСТУ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ | <i>Osadchuk Yu., Dovhan R., Vershuta O.</i> DIFFERENCES IN THE FATTY ACID COMPOSITION OF RAT LIVER AND BRAIN TISSUES IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. |
| <i>Onishchenko M., Shchigel I., Ivanets T., Levchenko L., Gorlach A.</i> HYPERTRIGLYCERID-ASSOCIATED ACUTE PANCREATITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESULTS | 47 |
| <i>Жеребак Н., Гнатко О.</i> ПЕРЕБІГ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ХРОНІЧНИХ ГАСТРИТІВ | <i>Zherebak N., Gnatko O.</i> COURSE OF THREATENED ABORTION IN CHRONIC GASTRITIS OF DIFFERENT TYPES |
| | 53 |

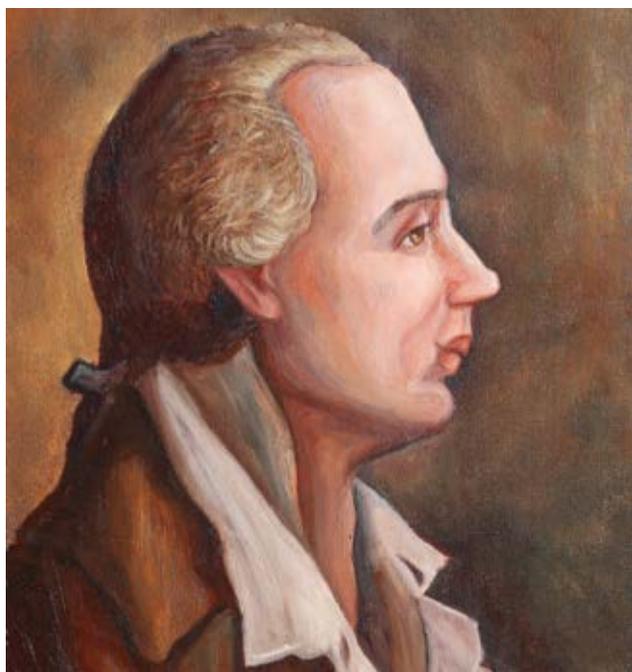
ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ НАУКИ

DOI: 10.32345/USMJ.1(115).2020.6-8

Гринзовська Анастасія студентка 5 курсу медичного факультету № 2
НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

ДАНИЛО САМОЙЛОВИЧ (1744–1805 рр.)

Її називали морова пошесть, морова язва, чорна смерть – або просто чума. На неї хворіли багаті та бідні, праведники та грішники. Вона з'являлася зовсім несподівано і вражала тисячі людей. Здавалося, саме повітря було



Портрет Данила Самойловича.
Невідомий автор.

просякнуте хворобою. За найнадійніший засіб перестороги від цього лиха вважали вогонь: навколо осель з хворими і вдень, і вночі палало багаття. Спалювали одяг хворих; так само приреченою була і худоба, що їх годувала. Траплялося, що іще живими нещасних спалювали разом з їх будинками.

Вогонь поглинав усе, та хвороба продовжувала свою чорну справу. У нелюдських муках вмирили близькі, родичі – паралізовані жахом, люди приречено чекали своєї черги.

Найстрашнішою була безпорадність. Ніхто, ані служителі церкви, ані знахарі, ані

вчені лікарі не знали, як запобігти лихові, як врятуватися від зарази. Залишаючи за собою тисячі померлих, хвороба посмішкою смерті глузувала над тими, хто намагався довідатися її таємниць.

Тож вклонімося людям, які зуміли перебороти страх і мужньо йшли назустріч смерті, щоб по крихітці збирати для нас безцінні знання.

З великої кількості епідемій, що вирували в Європі у 18-му столітті, найбільш відомою стала епідемія чуми 1770-1772 років у Москві. Трагічна розповідь про загибель 60 тисяч мешканців другої столиці імперії має однак і немало героїчних сторінок (Симоненко, В. Б. & Дулин, П. А., 2018)

Важкі випробування сприяють виявленню особистості. Так відкриттям московської епідемії став лікар Данило Самойлович Сушковський. (11.12.1742, с. Янівка Чернігівської сотні Чернігівського полку, тепер с. Іванівка Чернігівського р-ну Чернігівської обл. - 4.03.1805, м. Миколаїв Херсонського повіту Херсонської губернії, тепер обл. центр). Видатний лікар, більше відомий в історії як Данило Самойлович, народився в сім'ї священика отця Самійла Сушковського та навчався у славетній Києво-Могилянській академії, де його було відібрано до учнів для госпітальних шкіл Нікберг, І. (2011). Самойлович потрапив до Москви проїздом, але добровільно залишився у зачумленому місті, де і відбулося його бойове хрещення. Ще зовсім молодою людиною він очолив ліквідацію чи не найтяжчої в історії Росії епідемії чуми.

Самойлович піддав сумніву переконання, що чума розповсюджується зараженням повітрям, і стверджував, що заразитися можна лише при контакті з хворими або їхніми речами.

Пліч-о-пліч із Самойловичем боролися й інші відчайдухи, що намагалися допомогти жертвам епідемії. Із 15 його помічників живими залишилися лише троє. Уявіть собі лікаря 18 століття, що у пошуках причини смертельної хвороби свідомо розрізує чумні бубони і досліджує їх вміст – при цьому гній неминуче забруднює його пальці. Під час епідемії Самойлович тричі хворів на легку форму чуми. Можливо, саме це і дозволило йому дійти висновку, що гній в чумних бубонах містить в собі послаблену заразу і може бути використаний як запобіжна сила проти інфекції. Сам Самойлович став першим у світі лікарем, який висловив думку щодо можливості запобіжного проти-чумного щеплення. Та ще важливішою для світової медицини стала розроблена ним система протиепідемічних заходів. Переконалий, що чума - інфекційна хвороба, Самойлович вже у 1771 році пропонував різні засоби дезінфекції речей хворих на чуму, зокрема одягу, а також прищепив собі біоматеріал, взятий від людини, яка одужувала від чуми Сироткин, А. С. (2014).

Тоді молодий лікар ще не знав, що зробив наукові відкриття світового рівня. Він просто хотів позбавити людей страждань, врятувати їх від смерті.

Після приборкання епідемії Самойлович їде до Франції. Там він блискуче закінчує медичний факультет Лейденського університету і одержує диплом лікаря-акушера – однак довго працювати за цією спеціальністю йому не судилося.

У той час почали з'являтися твори іноземних лікарів, що перебували у Москві під час епідемії чуми. Вони писали про спалах такі нісенітниці, що Самойлович був змушений також взятися за перо. Його міркування стосовно чуми, яка спричинила спустошення в Російській імперії, відразу привернули пильну увагу фахівців. Представлені у його роботі ідеї суперечили уставленим поглядам на саму природу цього захворювання, але численні приклади з практичного досвіду переконливо свідчили на користь правильності висновків автора. Визнаючи виняткову цінність робіт Самойловича, академії наук у 12 європейських країнах обирають його своїм членом. Понині він лишається єдиним лікарем, відзначеним такою пошаною.

Тільки Її Величність імператриця та її оточення ніби й не помітили міжнародного визнання якогось малороса. Коли всесвітньо відомий лікар повернувся до Петербургу, він не тільки не був обраний до російської академії наук, але і залишився без роботи. Лише нова епідемія чуми, що загрожувала російській армії на півдні, змусила їх згадати про Самойловича. У 1784 році його запросив до Херсону намісник новоросійського краю граф Потьомкін, де Самойлович заснував «Собрание медицинское в Херсоне», яке стало першим медичним науковим товариством в Україні (і навіть у всій Російській імперії).

Для приборкання цієї епідемії Самойлович використав свою систему протиепідемічних заходів. Чума була ліквідована надзвичайно швидко, кількість хворих, що одужали, досягла небувалого на той час рівня – 49%. Та вченому цього було мало, не давала спокою таємниця розповсюдження хвороби. Перший у світовій практиці, Самойлович проводить розтини загиблих від чуми. В пошуках «чумної отрути» він досліджує майже усі органи тіла та детально фіксує найдрібніші зміни у кожному з них. Він не відкрив збудника чуми – та й не міг його відкрити на той час через брак відповідних технологій. Втім він навчив людство зупиняти епідемії Палеев, Ф. Н., Оноприенко, Г. А., & Молочков, А. В. (2015).

Постійна загроза занесення епідемічних захворювань з-за кордону змусила царський уряд створити на півдні країни державну службу карантинів. Першим головним лікарем цієї служби став Самойлович.

Загалом, запекла боротьба з чумою, якій було присвячено все життя Данили Самойловича, була відзначена такими досягненнями:

Самойлович став першим, хто припустив можливість ослаблення збудника чуми і вакцинації здорового населення. До цього подібні припущення висловлювалися лише стосовно віспи.

У разі спалаху в ті часи вводили 42-денний карантин Исхаков, Э. Р. (2013). Самойлович же довів, що при зараженні чумою достатньо 16-денного карантину, оскільки зумів встановити найпізніший час прояву ознак хвороби. Тобто він майже втричі скоротив тривалість карантину, що значно полегшило життя про-



Триумф смерті. Пітер Брейгель Старший

стого люду, який через 16 днів знову міг працювати та заробляти собі на хліб.

Самойлович переконав суспільство замінити спалення речей, домівок, скоту на дезінфекцію і особисто розробив для цього інструкцію з використання сірчистого газу. Це теж надзвичайно допомогло простому народу пережити епідемію.

Він першим почав розділяти пацієнтів, переводячи із загального відділення в окремих, що починали одужувати.

Для тих пацієнтів, що починали одужувати, він підбирав спеціальну дієту. Це також сприяло збільшенню кількості вилікованих.

Переконавшись, що чума передається через контакт із хворим, при будь-якій епідемії здорові люди стали частіше митися, чим механічно видаляли збудник інфекції.

Самойлович безпомилково навчився розпізнавати чуму на ранніх стадіях по нерівномірності пульсу і аритмії особливого характеру і ціми знаннями ділився з іншими лікарями.

Усім своїм життям Данило Самойлович переконливо довів, що хворих на чуму можна вилікувати, а з епідеміями можна успішно боротися.

ЛІТЕРАТУРА

Исхаков, Э. Р. (2013). Деятельность полиции согласно указам Екатерины II и Правительствующего Сената по ликвидации эпидемии чумы 1770–1772 гг. в Москве. Научный вестник Омской академии МВД России, (1 (48)).

Нікберг, І. (2011). Данило Самойлович-видатний український лікар-учений (Із нарисів про історію української медицини). *Новости медицины и фармации*, (20), 28-29_т.

Палеев, Ф. Н., Оноприенко, Г. А., & Молочков, А. В. (2015). Эпидемия чумы XVIII века и развитие здравоохранения в Москве. *Альманах клинической медицины*, (37).

Симоненко, В. Б., Абашин, В. Г., & Дулин, П. А. (2018). ЭПИДЕМИЯ ЧУМЫ В МОСКВЕ (1770-1772 ГГ.). *Клиническая медицина*, 96(1).

Сироткин, А. С. (2014). Чума в Москве в 1770-1772 гг. И санитарные меры правительства и московских властей. *Вестник РГГУ. Серия: Литературоведение. Языкознание. Культурология*, (17 (139)).

UDC: 618.4:616-056.52

DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.9-17

Тишко Катерина

Аспірант кафедри акушерства і гінекології №2, НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

Гнатко Олена

Д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології №2,
НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ

Анотація. Ожиріння вагітних є глобальною проблемою сьогодення. Актуальність проблеми ожиріння вагітних полягає в наявності численних ускладнень під час вагітності, які можуть вплинути на перебіг пологів, стан матері та плода, обумовити проведення оперативного розродження, а також післяпологові ускладнення. Метою даного дослідження було вивчення особливостей перебігу пологів у вагітних з ожирінням. Методика проведення дослідження полягала в ретроспективному аналізі пологів у 100 вагітних з ожирінням, які були поділені на 3 підгрупи в залежності від ступеня ожиріння (I, II, III), який визначався за ІМТ на момент взяття на облік з приводу вагітності. В порівняльному аспекті проаналізовано перебіг пологів у 100 вагітних без ожиріння. За даними медичної документації в аналіз входила оцінка терміну вагітності (доношена, з тенденцією до переношування, переношена) і пологів (своєчасні, передчасні, запізнiлі) та ступінь зрілості шийки матки за шкалою Бішопа (зріла, недостатньо зріла, незріла), характер початку пологів (самостійний, індукований) та їх перебіг (фізіологічні, патологічні). Статистичний аналіз результатів був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Kanda, 2013).

Результати. Порівняльна оцінка результатів пологів у жінок 1 та 2 груп показала, що своєчасні пологи становлять переважну більшість в обох групах (відповідно в 1 групі – 80,0%, а в 2 групі – 91,0%). Частота несвоєчасних пологів вище у жінок з ожирінням: передчасні пологи в 1,7 разів, а запізнiлі в 4 рази. У вагітних з ожирінням недоношена вагітність (37 тижнів на початок пологів) відмічена у 12,0% проти 7,0% серед жінок 2 групи. У пацієнток 1 групи доношена вагітність мала місце в 56,0% випадків, з тенденцією до переношування – в 24,0%, в той же час у вагітних 2 групи доношена вагітність спостерігалась у 85,0% жінок, а з тенденцією до переношування – у 6,0%. Серед пацієнток з доношеною вагітністю «зріла» шийка матки відмічена у значного відсотка жінок як 1 групи (70,0%), так і 2 групи (94,0%) з переважанням серед вагітних без ожиріння. Аналіз результатів зрілості шийки матки в підгрупах залежно від ступеня ожиріння показав, що 68,4% вагітних з I та II ступенем ожиріння при надходженні в стаціонар мали «зрілу» шийку матки, відмінність від контрольної групи була статистично значима, $p < 0,05$. У пацієнток з III ступенем ожиріння порівняно з 2 групою частіше зустрічалась «незріла» або «недостатньо зріла» шийка матки, становлячі відповідно 25% та 6% ($p < 0,001$), що потребувало проведення підготовки (дозрівання) шийки матки з наступною індукцією пологів.

В цілому, у жінок 1 групи з доношеною вагітністю самостійним був початок пологів у 56,0%, проти 86,0 % у пацієнток 2 групи та індукованим у 10,0% проти 4,0% у вагітних 2 групи. Серед вагітних з тенденцією до переношування самостійним був початок пологів у 15,0% проти 3,0% у пацієнток 2 групи та індукованими у 6,0% проти 2,0% у вагітних 2 групи. Оперативне розродження частіше мало місце у вагітних з ожирінням (33,0%) порівняно з вагітними без ожиріння (10,0%) В цілому, фізіологічні пологи відбулись у жінок 1 групи у 77,0%, патологічні – у 33,0%. В 2 групі відповідно фізіологічні пологи мали місце в 90,0%, патологічні – в 10,0%.

Висновки. Пологи у вагітних з ожирінням мають певні особливості, які обумовлені зміною структури пологів за терміном вагітності, в якому вони настають, за терміном пологів, в якому вони відбуваються, ступінню зрілості шийки матки, необхідністю проведення преіндукції та індукції пологів. Встановлені зміни залежать від ступеня ожиріння і потребують своєчасної оцінки та прогнозу для оптимального вибору тактики ведення.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, зрілість шийки матки, пологи.

Вступ: Серйозною проблемою охорони здоров'я в усіх промислово-розвинених країнах світу є ожиріння, поширеність якого збільшується як серед населення в цілому, так і серед вагітних. За даними ВООЗ 15% жінок планети старше 18 років, страждають на ожиріння (ВООЗ, 2020). Згідно з результатами епідеміологічних досліджень за останні 10 років ожиріння у вагітних жінок реєструється у 15-38% випадків. Повторнонароджуючі страждають на ожиріння в два рази частіше (Palmer & Clegg, 2015).

Як показали дослідження, материнське ожиріння пов'язане з високим ризиком ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду через підвищення ризику розвитку гестозів, аномалій пологової діяльності, кровотеч, гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії, а також передчасних та запізнилих пологів. (Wilson & Messaoudi, 2015; Chiswick et al., 2015; Mission, Marshall & Caughey, 2015).

У жінок з ожирінням спонтанна пологова діяльність до 41 тижня вагітності розвивається значно рідше, як у вагітних нормальною масою тіла, що відносить їх до групи ризику перенесеної вагітності та індукованих пологів. Частота індукції пологів зростає відповідно до підвищення ІМТ (Fisher et al., 2013). Слабкість в першому періоді пологів зустрічається значно частіше, а ризик її розвитку вище у 1,5- 3 рази (Bogaerts et al., 2013)

Материнське ожиріння може безпосередньо впливати на спосіб розродження і післяпологову захворюваність. Частота оперативного розродження у вагітних з ожирінням збільшується в залежності від ступеня ожиріння (Радьнова та Иванова, 2018). Найбільш частими причинами кесаревого розтину є дистрес плода, клінічно вузький таз, первинна та вторинна слабкість пологової діяльності (Kawakita et al., 2016). Слабкість пологової діяльності пояснюється порушенням скорочувальної здатності міометрія через дефіцит ендогенних естрогенів, зміною матково-плацентарної гемодинаміки, що виявляється уповільненням швидкості кровотоку, дисліпідемією, жировою дистрофією волокон міометрія і м'язів черевного преса. Ці ускладнення є основною причиною розродження таких

пацієнток шляхом кесаревого розтину. Оперативне розродження також несе в собі додаткові ризики для жінок з ожирінням і суттєво впливає на післяпологову захворюваність, причому материнське ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку післяопераційних інфекцій (Kim et al., 2016).

Проведені дослідження щодо аналізу впливу ожиріння на розвиток та перебіг пологів, виявили фактори, що суттєво пов'язані з ожирінням у матері: більша тривалість першої фази пологів, рідше спонтанні вагінальні пологи, більша частота кесаревого розтину. (Hamon, Fanello, Catala & Parot, 2005).

Встановлено зв'язок між ожирінням і перенесеною вагітністю (Halloran et al., 2012). Механізм такого впливу точно невідомий до цього часу. Одна з гіпотез полягає в тому, що гормональні зміни, які пов'язані з ожирінням, можуть заважати гормональній перебудові, що ініціює початок пологів.

Є думка, що у жінок з надмірною масою тіла перенесування вагітності спостерігається в 2-3 рази частіше, ніж у здорових і пов'язано з відсутністю зниження екскреції прогестерону перед пологами внаслідок його кумуляції в жировій тканині (Lapolla & Dalfrà, 2008).

Як відомо, вагітність супроводжується гіперестрогенним станом, який забезпечує цілу низку змін в міометрії, а саме підвищує його чутливість до окитоцину, збільшує продукцію простагландинів E2 та F2 α та підвищує експресію їх рецепторів та ін. Рівень естрогенів збільшується з прогресуванням гестаційного віку. Плацента є основним джерелом естрогенів.

Перенесування вагітності супроводжується зниженням сумарних естрогенів майже в 3-4 рази на відміну від пролонгованої вагітності, при якій їх рівень тільки трохи підвищений (Sunil et al., 2013). На думку деяких авторів в разі перенесування вагітності має місце зниження синтезу стрес-асоційованих гормонів (Stirrat et al., 2014) поряд з плацентарними гормонами (Богуславская, 2017).

Профілактика ускладнень, які пов'язані зі збільшенням терміну вагітності є одним з важливих заходів, які дозволяють поліпшити негативні наслідки перенесеної вагітності.

Тенденція до перенесування вагітності є одним з провідних показань до преіндукції

і індукції пологів. Це зв'язано з тим, що при терміні гестації 41 тиждень і більше зростає частота ускладнень з боку матері та плоду, підвищується перинатальна захворюваність та смертність і частота мертвонароджених.

Важливу роль в підготовці до пологів (преіндукції) грають заходи, спрямовані на активацію механізмів, які сприяють дозріванню шийки матки, так як між ступенем її зрілості і ефективністю індукції пологів є прямо пропорційна залежність (Баєв та ін., 2013)

Готовність організму матері до пологів визначає їх перебіг і результат як при спонтанному розвитку родової діяльності, так і при індукції (Ковалев та ін., 2010). При цьому процес дозрівання шийки матки» відображає ступінь готовності матки до пологів.

Спроби пологодзбуждення при недостатньо підготовленій до пологів шийки матки можуть привести до розвитку багатьох ускладнень в пологах: аномалії пологової діяльності, гострої інтранатальної гіпоксії плода, пологового травматизму матері та новонародженого. Своєчасна і правильна оцінка стану «зрілості» шийки матки до пологів має велике значення при визначенні прогнозу перебігу майбутніх пологів і, особливо для уточнення показань і вибору часу для пологодзбуждення. Це пов'язано, перш за все, з тим, що стан шийки матки є достовірним показником готовності організму вагітної до пологів.

Незважаючи на достатню кількість досліджень стосовно перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, ще й досі відсутні остаточні критерії вибору тактики ведення для попередження негативних наслідків вагітності та пологів як для матері так і плода.

Метою роботи була оцінка особливостей пологів у вагітних жінок з ожирінням.

Матеріал та методи дослідження

На базі пологового будинку №6 м. Київ (клінічна база кафедри акушерства і гінекології №2) був проведений клініко-статистичний аналіз історій пологів 200 вагітних за 2015-2016 роки, які становили дві групи: 1 група 100 вагітних з ожирінням та 2 група (порівняння) 100 вагітних без ожиріння. Вагітні 1 групи були розподілені на три підгрупи в залежності від ступеня ожиріння: 1а - 48(48,0%) жінок з ожирінням I ст., 1б - 32(32,0%) жінки з ожирінням II ст. та 1в - 20 (20,0%) жінок з

ожирінням III ст.

За даними медичної документації в аналіз входила оцінка терміну вагітності (доношена: >37 тиж - <40,6 днів, з тенденцією до переносування: >41 тиж. - <41,6 днів, переносена: >42 тиж) і пологів (своєчасні, передчасні, запізнелі) та ступінь зрілості шийки матки за 10 бальною шкалою Бішопа (0-2 бали – шийка “незріла”; 3-5 балів – “недостатньо зріла”; >6 балів – шийка “зріла”), характер початку пологів (самостійний, індукований) та їх перебіг (фізіологічні, патологічні).

Для оцінки ожиріння використовували класифікація ВООЗ (табл.1). Класифікація заснована на визначенні ІМТ, який виражається в кг/м² і розраховується за формулою: ІМТ= маса тіла (кг)/зріст (м²).

Таблиця 1

Класифікація ІМТ (ВООЗ, 2004)

| Тип маси тіла | ІМТ |
|------------------|-----------|
| Нормальна вага | 18,5-24,9 |
| Надмірна вага | 24,9-29,9 |
| Ожиріння I ст. | 30-34,9 |
| Ожиріння II ст. | 35-39,9 |
| Ожиріння III ст. | >40 |

Статистичний аналіз результатів був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Kanda, 2013).

Кількісні ознаки були представлені середнім значенням показника та його стандартним відхиленням (\pm SD). Для порівняння груп використано критерій Крускала-Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального) (Гур'янов та ін., 2018). Для представлення якісних ознак розраховувалася їх частота (%), для порівняння частот використано критерій хі-квадрат, для постеріорного порівняння була використана поправка Бонферроні (Гур'янов та ін., 2018). Для виявлення зв'язку частоти прояву ознаки із ступенем ожиріння був використаний критерій хі-квадрат для упорядкованих градацій (Гур'янов та ін., 2018). При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

Результати: Середній вік вагітних в 1 групі становив 30,3 \pm 3,8, в 2 групі - 28,2 \pm 4,5 років.

Аналізуючи величину показника середнього віку в підгрупах встановлено, що у жінок з ожирінням I-го ступеня вона дорівнювала $29,7 \pm 3,5$ років, II-го ступеня - $30,8 \pm 4,6$ років і $30,5 \pm 4,1$ років у жінок з III ступенем ожиріння, відмінність між групами була статистично значима, $p=0,01$ за критерієм Крускала-Уолліса.

Оцінюючи репродуктивну функцію у обстеженого контингенту вагітних з'ясовано, що першою вагітність була у 45(45,0%) жінок 1 групи та у 38(38,0%) пацієнток 2 групи. Повторна вагітність мала місце у 55(55,0%) жінок 1 групи та у 62(68,0%) 2 групи. Попередні вагітності у пацієнток 1 групи закінчились в 45(81,0%) випадках пологами, а в 10 (19,0%) – мимовільними викиднями, а в 2 групі – відповідно пологи відбулись у 50 (80,0%) жінок і у 12 (20,0%) стались мимовільні викидні.

Захворювання жіночих статевих органів (особливо запальні захворювання, доброякісні пухлини матки та яєчників, ендометріоз) в 2,3 рази частіше реєструвались у жінок 1 групи.

Серед соматичної патології у жінок 1 групи частіше зустрічались захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (печінки та підшлункової залози).

Аналіз перебігу даної вагітності у визначеного контингенту жінок було проведено окремо в I, II, III триметрах з урахуванням ступеня ожиріння. Встановлено, що серед ускладнень I триместру у вагітних найчастіше відмічались ранні гестози (блювота вагітних) та загроза переривання, які були відповідно в 1,4 рази та в 2,5 рази вище в 1 групі в порівнянні з 2 групою. Частота ускладнень вагітності зростала у відповідності до ступеня тяжкості ожиріння.

Ускладненнями II триместру були гіпертензивні розлади та прееклампсія, які спостерігались у пацієнток з ожирінням в 4 рази частіше, ніж з нормальною вагою тіла.

Слід зазначити, що відсоток жінок з дисфункцією плаценти збільшувався відповідно ступеню ожиріння і становив - 4,2%, 6,3%, 10,0%. В III триместрі вагітності відсоток жінок з прееклампсією подвоювався з кожними 5-7 кг/м² ІМТ. Гестаційна гіпертензія зустрічалась у 17,0% проаналізованих випадків з

ожирінням та у 3,0% - без ожиріння. В III триместрі у вагітних з ожирінням можливість плацентарної дисфункції була в 3,6 рази вище ніж у жінок із нормальною масою тіла і становила відповідно 18,0% та 5,0%.

Для оцінки щодо вчасності пологів була визначена частота вагітностей за терміном на момент початку пологів.

В 1 групі вагітних з ожирінням недоношена вагітність (< 37 тижнів на початок пологів) відмічена у 12,0% проти 7,0% серед жінок 2 групи. У пацієнток 1 групи доношена вагітність мала місце в 56,0% випадків, з тенденцією до переношування – в 24,0%, в той же час у вагітних 2 групи доношена вагітність спостерігалась у 85,0% жінок, а з тенденцією до переношування – у 6,0%.

Отже, недоношена вагітність у пацієнток 1 групи відмічена в 1,7 разів частіше в порівнянні з 2 групою. Серед пацієнток без ожирінням вагітність в 1,5 рази частіше була доношеною. Слід зауважити, що в групі пацієнток з ожирінням вагітність з тенденцією до переношування відмічалась більш як в 4 рази частіше в порівнянні з 2 групою. Так само і переношена вагітність в 4 рази частіше відмічена в групі жінок з ожирінням ніж серед вагітних без ожиріння.

Для визначення готовності організму матері до пологів всім вагітним проведена оцінка зрілості шийки матки за 10 бальною шкалою Бішопа. Встановлено, що серед пацієнток з доношеною вагітністю «зріла» шийка матки відмічена у значного відсотка жінок як 1 групи (70,0%), так і 2 групи (94,0%) з переважанням серед вагітних без ожиріння.

Аналізуючи результати щодо зрілості шийки матки в підгрупах залежно від ступеня ожиріння слід відмітити, що 68,4% вагітних з I та II ступенем ожиріння при надходженні в стаціонар мали «зрілу» шийку матки, відмінність від контрольної групи була статистично значима, $p<0,05$. У пацієнток з III ступенем ожиріння порівняно з 2 групою частіше зустрічалась «незріла» або «недостатньо зріла» шийка матки, становлячи відповідно 25% та 6% ($p<0,001$), що потребувало проведення підготовки (дозрівання) шийки матки з наступною індукцією пологів.

Таблиця 2.

Частота та характер пологів у в досліджуваних групах, вказана частота (%)

| Пологи | Вагітні без ожиріння (Група порівняння) (n=100) | | Вагітні з ожирінням (основна група) n=100 | | | | | |
|-------------------|---|------|---|------|-------------------|------|--------------------|------|
| | | | I ступінь (n=48) | | II ступінь (n=32) | | III ступінь (n=20) | |
| | Абс. | % | Абс. | % | абс | % | Абс. | % |
| Своєчасні пологи | 91 | 91,0 | 41 | 85,4 | 26 | 81,2 | 13 | 65,0 |
| Передчасні пологи | 7 | 7,0 | 5 | 10,4 | 3 | 9,4 | 4 | 20,0 |
| Запізнілі пологи | 2 | 2,0 | 2 | 4,2 | 3 | 9,4 | 3 | 15,0 |

В цілому, у жінок 1 групи з доношеною вагітністю самостійним був початок пологів у 56,0%, проти 86,0% у пацієток 2 групи та індукованим у 10,0% проти 4,0% у вагітних 2 групи. Серед вагітних 1 групи «з тенденцією до переносування» самостійним був початок пологів у 15,0 %, проти 3,0% у пацієток 2 групи та індукованим у 6,0 % проти 2,0% у вагітних 2 групи. Ці дані переконливо доводять, що у жінок з ожирінням підготовка до пологів відбувається досить повільно і створюються умови до розвитку переносування.

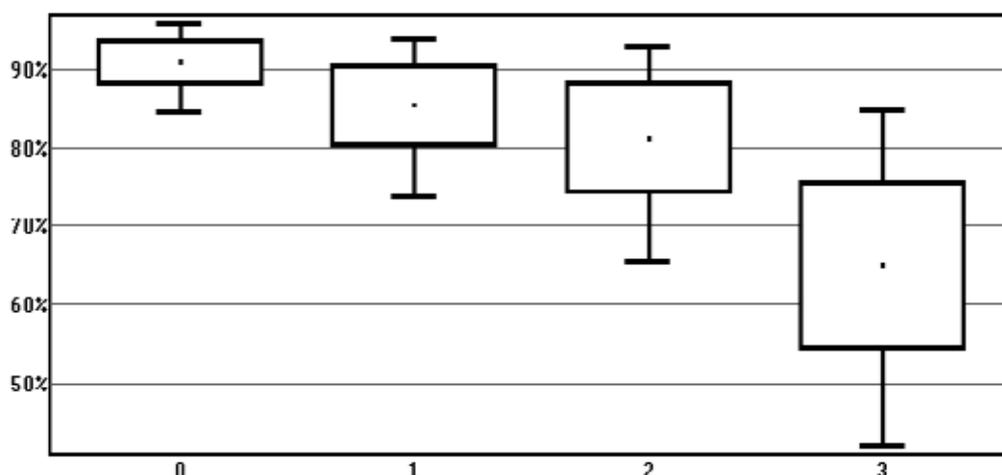
Аналіз характеру та частоти пологів у вагітних 1 і 2 груп показав, що своєчасні пологи становили переважну більшість в обох групах: в 1 групі – 80,0%, а в 2 групі – 91,0%. Передчасні пологи в 1,7 разів частіше зустрічались у вагітних 1 групи в порівнянні з 2 групою. Запізнілі пологи відмічались у жінок з ожирінням

в 4 рази частіше, ніж у вагітних без ожиріння.

В порівняльному аспекті проведено аналіз частоти та характеру пологів в залежності від ступеня ожиріння (табл.2).

Як свідчать отримані результати, своєчасні пологи частіше зустрічались у жінок з легким ступенем ожиріння (85,4%), а рідше - з ожирінням III ступеня (65,0%). В той же час найбільший відсоток становили передчасні (20,0%) та запізнілі пологи у вагітних з ожирінням III ступеня.

При проведенні аналізу не виявлено статистично значимої відмінності розподілу частот щодо до вчасності пологів для пацієток 3-х підгруп 1 групи та групи порівняння- 2 група ($p=0,07$ за критерієм χ^2 -квадрат). У той же час, при аналізі частоти своєчасних пологів (Мал. 1) виявлено наявність тенденції на зниження ($p=0,003$ за критерієм χ^2 -квадрат для упоряд-



Мал. 1.
Частота своєчасних пологів для вагітних 3-х підгруп і групи порівняння, вказана частота (%), стандартна похибка і 95% ВІ.

кованих градацій) частоти своєчасних пологів із зростанням ступеня ожиріння вагітних.

Оперативне розродження частіше мало місце у вагітних з ожирінням (33,0%) порівняно з вагітними без ожиріння (10,0%). Частота кесарського розтину підвищувалась із зростанням ступеня ожиріння вагітних. Виявлено зростання ($p < 0,05$) кесарева розтину серед вагітних із ожирінням у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). При цьому показник кесарева розтину для вагітних із ожирінням III ступеня був вище і становив 45,0% проти 10,0% в групі порівняння, відмінність статистично значима, $p < 0,05$.

Основними показаннями до оперативного розродження були: первинна (5,0%) та вторинна (6,0%) слабкість пологової діяльності у вагітних з ожирінням проти (відповідно 2,0% та 2,0%) у вагітних без ожиріння, дистрес плода у вагітних з ожирінням (7,0%) та в групі порівняння (4,0%), клінічно вузький таз (відповідно 5,0% та 2,0%), пологозбудження без ефекту (лише 6 випадків у вагітних з ожирінням). Останнє було в більшості випадків серед вагітних, яким проводили преідукцію пологів.

В цілому фізіологічні пологи відбулись у жінок 1 групи у 77,0 %, патологічні – у 33,0%. В 2 групі відповідно фізіологічні пологи мали місце в 90,0 %, патологічні – в 10,0%.

Обговорення: Результати даного аналізу перебігу вагітності та пологів підтвердили данні наукової літератури, що жінки з ІМТ > 30 до вагітності мають більш високий ризик акушерських ускладнень, таких як гіпертензивні розлади вагітних, плацентарна дисфункція, загроза передчасних пологів, багатоводдя, передчасні та запізні пологи (Wilson & Messaoudi, 2015; Chiswick et al., 2015; Mission, Marshall & Caughey, 2015). Нами було встановлено, що частота вагітних з гіпертензивними розладами вагітності та дисфункцією плаценти переважала в жінок з III ступенем ожиріння. Серед соматичної патології у вагітних з ожирінням були частіше захворювання ССС та ШКТ. Жінки з ожирінням мають високий ризик виникнення серцево-судинних захворювань, це пов'язано з тим, що при ожирінні

підвищується активація альдостеронових та мінералокортикоїдних рецепторів, абerratивна естрогенова передача сигналів і підвищені рівні андрогенів є основними механізмами, що пояснюють підвищений ризик серцево-судинних захворювань в жінок з ожирінням (Camila et al., 2020).

Оцінка зрілості шийки матки по Бішопу показала, що у вагітних з I та II ступенем ожиріння частіше відмічалась «незріла» шийка матки ніж з III ступенем, відповідно до цього кількість пологів, які розпочинались самостійно, була знижена, а індукованих – підвищена у вагітних ожирінням.

При проведенні аналізу своєчасності пологів була виявлена тенденція до зниження частоти своєчасних пологів із зростанням ступеня ожиріння. Вагітні з ожирінням мали частіше як передчасні пологи, так і запізнілі в порівнянні з групою жінок без ожиріння. Думки різних дослідників з даного питання розходяться: деякі автори не пов'язують ожиріння з ризиком настання передчасних пологів (Buyun et al., 2019), інші ж відзначають пряму залежність між цими станами (Snattingius et al., 2013).

Своєчасні пологи були частіше у вагітних з I та II ступенями ожиріння. У жінок з III ступенем ожиріння відмічалась висока кількість передчасних пологів. Подібні висновки зробив Emma et al, що жінки з ожирінням III ступеня мають найбільший ризик передчасних пологів (Emma et al, 2019).

Пологи у вагітних з ожирінням супроводжувались ускладненнями (аномалії пологової діяльності, дистрес плода, неефективність пологозбудження), що свідчить про більшу кількість оперативного розродження у вагітних з ожирінням.

Отримані результати дослідження свідчать про те, що супутні захворювання, акушерські ускладнення, відсутність своєчасної готовності шийки матки, уповільнення прогресування пологів і пролонгована вагітність є основними причинами збільшення частоти індукованих пологів та оперативного розродження серед вагітних з ожирінням.

Висновки:

1. Поєднання вагітності та ожиріння, ускладнює перебіг пологів, збільшує відсоток оперативного розродження і індукції пологів.
2. Вагітність у жінок з ожирінням частіше ніж без ожиріння завершується випадками несвоєчасних пологів (передчасних та запізнених), що обумовлює частоту акушерських та перинатальних ускладнень
3. Частота своєчасних пологів зменшується в залежності від ступеня ожиріння.
4. Незрілість шийки матки при доношеній та «з тенденцією до переносування» вагітності частіше має місце у жінок з ожирінням, потребує проведення преіндукції та індукції пологів
5. Пологи у вагітних з ожирінням супроводжуються ускладненнями (аномалії пологової діяльності, дистрес плода, неефективність пологозбудження), що обумовлює оперативне завершення пологів.
6. Своєчасна оцінка і прогнозування перебігу пологів у жінок з ожирінням повинні бути скеровані на зниження перинатальних та акушерських ускладнень і визначення прогностичних критеріїв ефективного ведення кожного випадку вагітності та пологів у жінок з ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА

- Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh B, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013;29:1303–1313.
- Buyun Liu, Guifeng Xu, Yangbo Sun, Yang Du, Rui Gao, Linda G Snetselaar et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *ARTICLES| VOLUME 7, ISSUE 9, P707-714, SEPTEMBER 01, 2019 DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30193-7*
- Camila Manrique-Acevedo, Bhavana Chinnakotla, Jaume Padilla, Luis A. Martinez-Lemus & David Gozal. Obesity and cardiovascular disease in women. *Review Article*. 17 February 2020.
- Chiswick C.A., Reynolds R.M., Denison F.C., et al. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial// *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. №1. – P.54-68.
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309:2362–2370. doi: 10.1001/jama.2013.6295
- doi: 10.1007/s10995-011-0741-9
- doi: 10.1016/j.midw.2012.12.013
- doi: 10.1136 / bmjopen-2014-006854
- doi: 10.17816/JOWD68511-18
- Emma Slack, Kate E. Best, Judith Rankin & Nicola Heslehurst. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019 Nov 21;19(1):434. doi: 10.1186/s12884-019-2585-z.
- Fisher SC, Kim SY, Sharma AJ, Rochat R, Morrow B. Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003–2009. *Prev Med*. 2013;56(6):372–378. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.02.015
- Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, Macones GA, Caughey AB. Effect of maternal weight on postterm delivery. *J Perinatol*. 2012 Feb. 32 (2):85-90. doi: 10.1038/jp.2011.63
- Hamon C1, Fanello S, Catala L, Parot E. [Maternal obesity: effects on labor and delivery: Excluding other diseases that might modify obstetrical management. // *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Apr;34(2):109-14. doi: 10.1016/s0368-2315(05)82702-4
- Heude B, Thiebaugeorges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J*. 2011;16:335–63.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:452–458.
- Kawakita T, Reddy UM, Landy HJ, Iqbal SN, Huang CC, Grantz KL. Indications for primary cesarean delivery relative to body mass index. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:515e1–515e9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.023
- Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol*. 2016;128:104–112 doi: 10.1097/AOG.0000000000001465
- Lapolla A., Dalfrà M. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2008. – P. 2–7. doi: 10.2337/dc08-9020

- Mission J.F., Marshall N.E., Caughey A.B. Pregnancy Risks Associated with Obesity // *Obstet Gynecol Clin North Am.* –2015. – Vol. 42. №2. – P.335-353.
- Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo caesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2002;5(1):959–964. doi: 10.1016/S0029-7844(02)02323-2
- Palmer B, Clegg J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.*2015;15(402):113-9. doi:10.1016/j.mce.2014.11.029
- Stirrat L.L., O'Reilly J.R., Riley S.C., Howie A.F., Beckett G.J., Smith R., Walker R., Norman J.E., Reynolds R.M. Altered maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese pregnancy is associated with macrosomia and prolonged pregnancy // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* - 2014. - 4(3): 238 doi:10.1016/j.preghy.2014.03.028
- Sunil K. Kota, Kotni Gayatri, Sruti Jammula, Siva K. Kota, S. V. S. Krishna, Lalit K. Meher, Kirtikumar D. Modi. Endocrinology of parturition // *Indian J Endocrinol Metabolism.* - 2013. Jan-Feb 17(1). 50–59 doi: 10.4103/2230-8210.107841.
- Wilson RM., Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 418:134-42. doi:10.1016/j.mce.2015.07.028.
- Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. М.: Планида, 2013. 24 с.
- Богуславская Н. Ю. Особенности гормонов фетоплацентарного комплекса при перенесенной беременности / Н.Ю.Богуславская // *Запорожский медицинский журнал.* 2017. - №1(100). – С. 50-54.
- В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій, О. В. Короткий, О. В. Чалий, К. О. Чалий, Я. В. Цехмістер: Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) /: Навчальний посібник. – К. : Вістка, 2018. – 208 с.
- Всесвітня організація орони здоров'я. «Ожирение и избыточный вес».2020
- Ковалев В.В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М., Лукин О.Н., Проценко Ю.Л. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки *Акушерство и гинекология*, 2013, 10-13.
- Радынова С.Б., Иванова Е.А. ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 5.

CHARACTERISTICS OF LABOUR PROGRESSION IN PREGNANT OBESE WOMEN

Tyshko Kateryna

Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2, Bogomolets NMU, Ukraine.

Gnatko Olena

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2, Bogomolets NMU, Ukraine

Abstract. Obesity of pregnant women is a current global problem. The urgency is determined by numerous complications in obese pregnant women, which can affect the labour course, the maternal and foetal condition, require surgical delivery, and involve postpartum complications. The purpose was to study the characteristics of labour in obese pregnant women. The study methods included retrospective analysis of labour in 100 pregnant women with obesity, which were divided into 3 subgroups, depending on the obesity class (I, II, III), determined by BMI at the time of pregnancy registration. Labours of 100 pregnant women without obesity were used as the reference group. According to the medical records, the analysis included the estimation of gestational age (full-term, with tendency to post-term, early) and labour term (term, pre-term, late) and the cervical maturity according to Bishop Score (mature, under-mature, immature), the nature of the labour onset (spontaneous, induced) and their course (physiological, pathological). Statistical analysis of the results was carried out in EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Kanda, 2013).

Results. Comparative evaluation of the results of labour in women of Groups 1 and 2 showed that term labour accounts for the vast majority in both groups (80.0% in Group 1 and 91.0% in Group 2, respectively). The incidence of preterm and post-term labour is higher in obese women: pre-term labour by 1.7 times and late labour by 4 times. In pregnant women with obesity, early gestational age (< 37 weeks) was observed in 12.0% versus 7.0% among women in Group 2. In patients of Group 1, full-term pregnancy was reported in 56.0%, with a tendency to post-term labour - in 24.0%, while in pregnant women of Group 2, full-term pregnancies were observed in 85.0% of women, and with a tendency to post-term delivery - in 6.0%. Among patients with full-term pregnancy, «mature» cervix was observed in a large percentage of women both in Group 1 (70.0%) and Group 2 (94.0%) with predominance among pregnant women without obesity. Analysis of the results of the cervical maturity in the subgroups according to the obesity class showed that 68.4% of pregnant women with obesity class I and II at admission had «mature» cervix, the difference from the control Group was statistically significant, $p < 0.05$. In patients with obesity class III compared with Group 2, «immature» or «under-mature» cervix was more common, 25% and 6%, respectively ($p < 0.001$), which required the preparation (maturation) of the cervix with subsequent labour induction.

In general, women in Group 1 with term pregnancy had spontaneous onset of labour in 56.0%, versus 86.0% in patients of Group 2, and induced onset of labour in 10.0% versus 4.0% in pregnant women in Group 2. Among pregnant women with a tendency to post-term delivery, the onset of labour was spontaneous in 15.0% versus 3.0% in patients in Group 2 and induced in 6.0% versus 2.0% in pregnant women in Group 2. Surgical delivery more often occurred in pregnant women with obesity (33.0%) compared with pregnant women without obesity (10.0%) In general, physiological labour occurred in women of Group 1 in 77.0%, and pathological labour in 33.0%. In Group 2, physiological labour was observed in 90.0%, pathological labour in 10.0%, respectively.

Conclusion. Labour in obese women has certain specific patterns, which depend on changes in the labour structure, in gestational age, the degree of the cervical maturity, the need for pre-induction and induction of labour. The identified changes depend on the obesity class and require timely evaluation and prediction for optimal management.

Key words: obesity, pregnancy, cervical maturity, labour.

Manuscript is received 04.03.2020

Manuscripted is accepted 22.04.2020

UDC 616.61-085.38-073.27-053-037
DOI: 10.32345/USMJ.1(115).2020.18-26

Петрова Анна

Аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2, НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

Карпенко Олена

К.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2, НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

РОЛЬ ДЕФІЦИТУ МЕЛАТОНІНУ В ГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Анотація. Велика кількість проведених останнім часом досліджень свідчать, що особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції роботи органів належить мелатоніну, унікальні механізми дії якого відкривають додаткові можливості нормалізації артеріального тиску. Метою проведеної нами роботи був аналіз порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та показників офісного артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом та визначити взаємозв'язок дисфункції епіфізу з артеріальною гіпертензією. Вивчення літературних джерел показує, що дефіцит мелатоніну має тісний зв'язок з розвитком артеріальної гіпертензії. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що зв'язок значень рівнів мелатоніну зі значеннями артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом є маловивченим питанням. Наукова робота основана на опрацюванні результатів обстеження 130 пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5 стадії, що знаходяться на лікуванні методом гемодіалізу та 20 практично здорових осіб. Вік хворих склав 58,5 [43; 66] років. В результаті дослідження встановлено, що у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що знаходяться на лікуванні гемодіалізом, досить поширене порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (84,6%) та наявна артеріальна гіпертензія (78%). Аналіз результатів демонструє наявність зворотних зв'язків низьких рівнів мелатоніну із високими значеннями артеріального тиску. Додавання мелатоніну до комплексного лікування таким пацієнтам є обґрунтованим та буде предметом подальших досліджень, що знайде відображення у наступних повідомленнях.

Ключові слова. Артеріальна гіпертензія, гемодіаліз, діастолічний артеріальний тиск, мелатонін, мелатонінутворювальна функція епіфізу, офісний артеріальний тиск, систолічний артеріальний тиск, хронічна хвороба нирок.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з складних проблем сучасної медицини, адже з кожним роком спостерігається чітка тенденція до зростання кількості хворих, у яких ризик кардіоваскулярної смертності значно вищий ніж у загальній популяції (Sarafidis et al., 2017). Високий рівень надання лікувальної допомоги та удосконаленні методи нирково-замісної терапії (НЗТ) не забезпечують повної корекції гемодинамічних та поліорганичних порушень, пов'язаних з втратою функції нирок (Andrassy, 2013), (Подзолков &

Брагіна, 2018). Артеріальна гіпертензія (АГ) у хворих на ХХН є досить розповсюдженим явищем, часто є резистентною та обумовлена поєднанням ряду факторів – гіперактивністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Rao et al., 2008), зниженням клубочкової фільтрації, послабленням функції барорефлексу синокаротидної зони, натрій-об'ємзалежним механізмом, гіперурикемією, використанням еритропоетинів, що обумовлює складнощі в досягненні цільових значень АГ (Reiter et al., 2010), (Wadei & Textor, 2012).

В організмі людини всі біологічні ритми знаходяться в чіткій залежності від основного водія циркадних ритмів, розташованого в гіпоталамусі, а посередником, що доносить регулюючі сигнали до органів, є гормон епіфіза мелатонін (МТ). В останні роки інтерес дослідників повертає його роль в регуляції серцево-судинної системи, функціонуванні вегетативної нервової системи, впливі на імунну систему і процеси запалення (Baker & Kimpinski, 2018), (Cipolla-Neto & Amaral, 2018), (Будневский & Филина, 2016), (Пальман & Рапопорт, 2014).

Наявність фізіологічних циркадних коливань АТ дозволяє говорити про ймовірну участь МТ в регуляції діяльності серцево-судинної системи (Vidal-Petiot, Elbez, Lüscher, Fox, & Steg, 2018), (Недогода et al., 2017). Доведено, що МТ є одним з важливих ендогенних гіпотензивних факторів. У ряді досліджень встановлено, що у пацієнтів з порушеннями сну та АГ з неблагоприємними нічними профілями АТ додаткове призначення МТ призводить до достовірного зниження АТ під час сну (Petrova, Kondratiuk, Karpenko, Ostashevska & Krasiuk, 2020), (Недогода et al., 2017)

Взаємозв'язок між порушенням мелатонінотворювальної функції епіфізу та АГ у хворих на ХХН продовжує вивчатись (Hrenak et al., 2015). Не існує єдиної думки щодо цільового АТ та чітких рекомендацій щодо корекції гіпертензії у пацієнтів, які проходять ГД, за винятком деяких документів (Touitou, Reinberg & Touitou, 2017). Крім того, у хворих на діалізі з АГ мінливість АТ та взаємозв'язок із рівнем МТ в крові недостатньо вивчені.

Методи. В представленій роботі проаналізовані результати клінічної оцінки мелатонінотворювальної функції епіфізу (МФЕ) та значення офісного АТ 130 пацієнтів з ХХН 5 стадії віком 58,5 [43; 66] років, що проходять лікування методом гемодіаліза в КНП «КМЦН та Д». Середня тривалість лікування НЗТ становила 11 [6; 12] років.

Критерії включення: вік старше 18 років, лікування ГД, тривалість НЗТ ≥ 3 місяців, тижневий діалізний час не менше 12 годин, показник ефективності адекватності ГД за $eKt/v \geq 1,4$, добровільна інформована письмова згода на участь в дослідженні.

Критерії виключення: відмова хворого від участі в дослідженні, гострі порушення моз-

кового кровообігу в анамнезі, хронічна серцево недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, що діагностовані впродовж останніх 3 місяців, рівень гемоглобіну <70 г/л, трансплантація нирки в анамнезі, цироз печінки будь-якої етіології, онкологічні захворювання, аденома паращитоподібної залози, алкогольна залежність, ендокринологічні захворювання, ревматологічні захворювання.

У дослідження також включено 20 здорових осіб (чоловіків - 10, жінок - 10), які розглядалися, як група контролю.

Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Протокол № 112 від 31.05.2018р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під час дослідження всім пацієнтам виконувалось стандартне обстеження, яке включало загально-клінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

АТ вимірювали двічі з інтервалом 3 хвилини за допомогою механічного сфїгмоманометра за стандартною методикою згідно сучасних рекомендацій (Vidal-Petiot et al., 2018). АТ вимірювали в сидячому положенні, після не менше, як 10-хвилинного відпочинку. Для кожного пацієнта манжетка підібрана індивідуально з урахуванням окружності плеча, вимір АТ проводився на руці без артеріо-венозної фістули. Якщо різниця між двома вимірами перевищувала 5 мм рт. ст., то проводили третє вимірювання. Пульсовий АТ (ПАТ) визначали як різницю між систолічним (САТ) та діастолічним (ДАТ) рівнем АТ.

Концентрацію МТ визначали імуноферментним методом з використанням набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Забір матеріалу проводили в денний та нічний час, переважно в весняно-літній період, при мінімальному освітленні 30 lx. Використовували нестимульовану слину, яку збирали у капсулу типу Епіндорфа в об'ємі 1 мл, що заморожувалася та зберігалася при температурі -20 °С. Дослідження проводило-

ся на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Клінічна характеристика включених у дослідження хворих, що лікуються гемодіалізом продемонстрована у таблиці 1.

Таблиця 1.

Характеристика включених у дослідження хворих на ГД

| Показник | Пацієнти з ХХН 5 стадії, (n=130) |
|-------------------------|----------------------------------|
| Чоловіки (%) | 50 |
| Жінки (%) | 50 |
| ЗХ, ммоль/л | 4,31 [2,93; 5,62] |
| ТГ, ммоль/л | 1,52 [1,24; 1,77] |
| СРБ (г/л) | 17 [8; 23] |
| Сечова кислота, ммоль/л | 399 [372; 428] |

Статистичну обробку результатів проведено при використанні програми Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Категоріальні дані виражені у відсотках (%). При невідповідності закону нормального

розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Для показників з нормальним розподілом використовували середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD) та критерій Ст'юдента. Аналіз кореляційних зв'язків оцінювали за методами Пірсона (r) та Спірмена.

Результати дослідження та обговорення.

Під час проведення дослідження у пацієнтів з ХХН, що знаходяться на лікуванні ГД за даними вимірювання офісного АТ превалювали пацієнти з АГ 2 ступеня, частка яких складала 41,5%. АГ 1 ступеня фіксувалась у 35,5%, високий нормальний АТ визначався у 20%, нормальний та оптимальний АТ спостерігався лише у 3% хворих.

У групі практично здорових обстежуваних найбільшу частину склали особи з нормальним АТ – 45%, оптимальний АТ зафіксований у 35%, високий нормальний АТ визначався у 20%. В групі контролю особи з 1-3 ступенем АГ не визначалися, що представлено в таблиці 2.

Аналіз результатів офісного АТ продемонстрував вищі значення САТ у пацієнтів на ГД в порівнянні з групою контролю на 20%, значення ДАТ на 11%, що є свідченням тісного взаємозв'язку між АГ та ХХН, що представлено в таблиці 3.

Середній пульсовий АТ у хворих на гемодіалізі, перевищував порогове значення у 67%

Таблиця 2

Розподіл обстежених осіб в залежності ступеню АГ за даними офісного вимірювання АТ

| Категорія | Хворі на ГД, n=130 | Група контролю, n=20 |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|
| Оптимальний АТ | 2 | 7 |
| Нормальний АТ | 2 | 9 |
| Високий нормальний АТ | 26 | 4 |
| Артеріальна гіпертензія 1 ступеня | 46 | 0 |
| Артеріальна гіпертензія 2 ступеня | 54 | 0 |
| Артеріальна гіпертензія 3 ступеня | 0 | 0 |

Таблиця 3

Показники офісного АТ в групах обстежених

| Показники | Хворі на ГД, n=130 | Група контролю, n=20 | p |
|--------------------------|--------------------|----------------------|--------|
| Офісний САТ, мм рт. ст. | 150 [140; 160] | 120 [116; 128] | <0,001 |
| Офісний ДАТ, мм рт. ст. | 90 [80; 92] | 80 [73; 80] | <0,001 |
| Пульсовий АТ, мм рт. ст. | 61 [52; 70] | 42 [40; 47] | <0,001 |

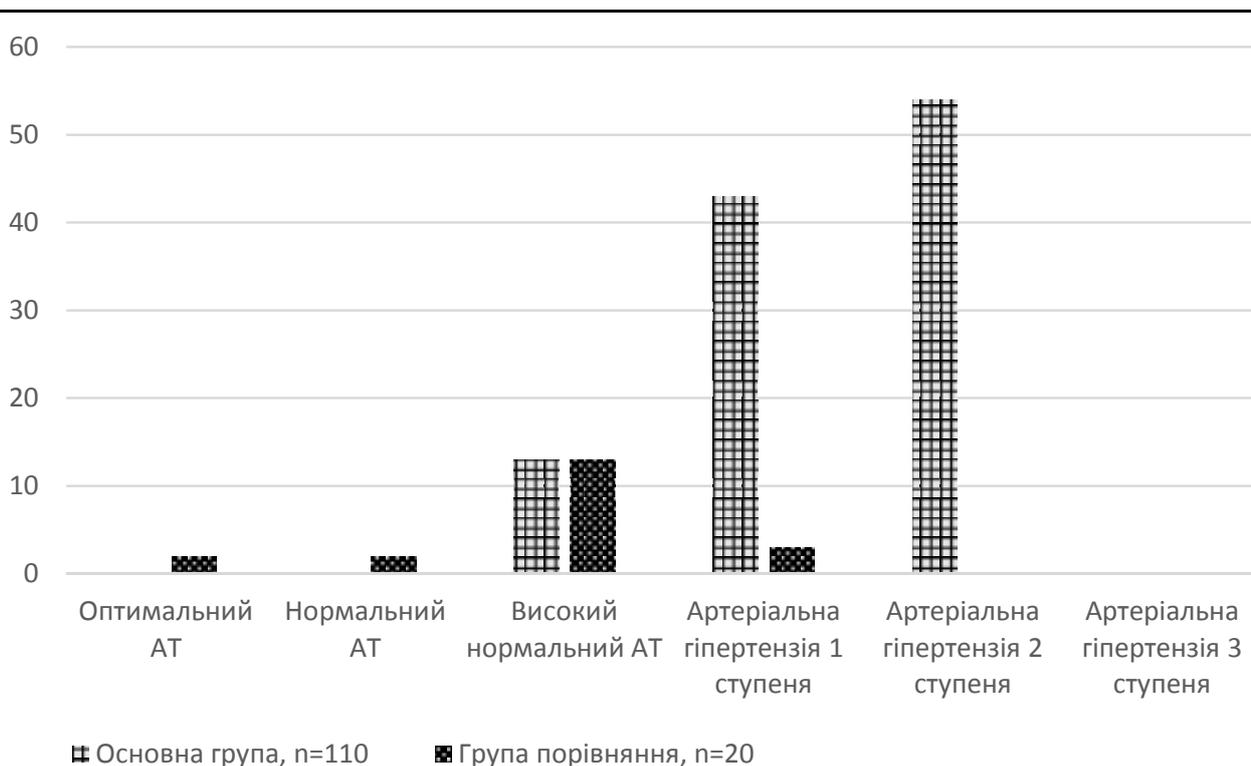


Рис. 1. Розподіл обстежених за ступенем АГ

пацієнтів та, як відомо, він є предиктором кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН за умов збільшення його рівня вище 60 мм рт. ст. У осіб контрольної групи пульсовий АТ не перевищував нормальні значення.

Аналізуючи показники МТ в слині у обстежених пацієнтів, порушення МФЕ виявлено у 84,6% хворих на ХХН 5 стадії у вигляді дефіциту рівня МТ. Для подальшого дослідження хворі на ГД в залежності від функціонального стану епіфізу, розподіленні на дві групи: I група (основна) – пацієнти з ХХН 5 Д стадії з порушеною МФЕ (n=110) та II група (порівняння) - пацієнти з ХХН 5 Д стадії зі збереженою МФЕ (n=20), що дало змогу проаналізувати взаємозв'язок МФЕ з офісними рівнями АТ.

Оптимальний АТ в групі порівняння зафіксований у 10% осіб, а в основній групі такий тиск не визначався. Нормальний АТ, спостерігався у 10% осіб групи порівняння, в групі з дисфункцією епіфізу хворі з таким АТ не зафіксовані. Високий нормальний АТ спостерігався у 65% осіб групи порівняння, проти

11,8% пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). АГ 1 ступеня фіксувалася у 39,1% хворих з порушеною МФЕ, проти 15% групи порівняння ($p < 0,05$). АГ 2 ступеня спостерігалася у 49,1% хворих основної групи, проте в групі порівняння обстежені з відповідними цифрами АТ не визначалися. АГ 3 ступеню не фіксувалася в жодній групі обстежених, що продемонстровано на рис. 1.

Отримані дані свідчать про наявність вищих ступенів АГ у пацієнтів з порушеною МФЕ, що є свідченням можливого взаємозв'язку дисфункції епіфізу та АГ.

Аналіз показників офісного АТ у обстежуваних групах продемонстрував достовірні відмінності між групами. Так, офісний САТ основної групи перевищував результат групи порівняння на 15,2% ($p < 0,001$). Офісний ДАТ хворих з порушеною МФЕ перевищував аналогічний показник групи порівняння на 11% ($p < 0,001$). Результат пульсового АТ у групі хворих з дисфункцією епіфізу на 12,7% перевищував отриманий показник групи порівняння, що продемонстровано в таблиці 4.

Таблиця 4

Показники офісного АТ у обстежуваних групах

| Показники | Основна група, n=110 | Група порівняння, n=20 | p |
|--------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| Офісний САТ, мм рт. ст. | 158 [142; 162] | 134 [130; 137] | <0,001 |
| Офісний ДАТ, мм рт. ст. | 90 [90; 96] | 80 [70; 87] | <0,001 |
| Пульсовий АТ, мм рт. ст. | 63 [58; 70] | 55 [48; 61] | <0,001 |

Таблиця 5

Показники офісного АТ в залежності від вікових груп

| Вікові групи | Молодий вік, n=34 | Середній вік, n=36 | Похилий вік, n=40 |
|-------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| САТ, мм рт. ст. | 146 [140; 158] | 154 [140; 163] * | 160 [159; 166] ** |
| ДАТ, мм рт. ст. | 90 [86; 92] | 90 [87; 95] | 90 [85; 99] * |
| Денний рівень МТ, пг/мл | 2,25 [1,7; 3,2] | 1,85 [1,55; 2,9] | 1,55 [1,3; 1,9] ** |
| Нічний рівень МТ, пг/мл | 28,75 [19,3; 37,5] | 20,1 [17,1; 31,2] * | 18,7 [17,35; 19,5] * |
| ІМТ, | 21,1 [19,6; 22,1] | 21,4 [20,3; 23,2] | 21,2 [20,5; 25,8] |
| Kt/v | 1,4 [1,42; 1,44] | 1,43 [1,42; 1,46] | 1,44 [1,43; 1,46] * |
| Na | 136,5 [135; 139] | 136 [135; 138] | 137 [136; 138] |

Примітки:

* – p< 0,05 у порівнянні з хворими молодого віку;

– p<0,05 у порівнянні з хворими середнього віку

Для подальшого аналізу результатів офісного АТ нами проведений розподіл хворих основної групи за віком, згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Слід зазначити, що найглибші порушення МФЕ спостерігалися у пацієнтів групи похилого віку, як за денним, так і за нічним рівнем МТ. Аналіз офісного АТ за віковими групами, продемонстрував найвищий АТ у пацієнтів найстаршого віку. Так, САТ у групі пацієнтів похилого віку, перевищував аналогічний показник хворих молодого віку на 9,6% та на 4% показник хворих середнього віку, обидва p<0,05, що представлено у таблиці 5. Відомі експериментальні дослідження встановили,

що видалення епіфіза спричиняє розвиток АГ (Carranza-Madrigo, Cervantes-Alfaro & López-Correa, 2015). Також встановлено, що підвищення АТ спостерігається у щурів зі збереженим епіфізом, але з порушеною МФЕ, у яких введення екзогенного МТ сприяє нормалізації підвищеного АТ у експериментальних тварин (Girouard, Chulak, Lejossec, Lamontagne & de Champlain, 2001). Саме тому для зручності аналізу значень офісного АТ основної групи в залежності від МФЕ нами проведений розподіл хворих на групи. За денним рівнем МТ виділено три групи пацієнтів: I група, (n=26) – рівень денного МТ 2,6-3,9 пг/мл, II група, (n=68) – рівень денного МТ 1,3-2,6 пг/

Таблиця 6

Значення офісного АТ залежно від рівня денного МТ у слинні

| Показник | I група (2,6-3,9 пг/мл, (n=26)) | II група (1,3-2,6 пг/мл, (n=68)) | III група (<1,3, пг/мл, (n=16)) |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| САТ, мм рт. ст. | 140 [136; 146] | 160 [150; 164] # | 160 [158; 165] * |
| ДАТ, мм рт. ст. | 90 [86; 90] | 90 [90; 98] | 90 [85; 96] |

Примітки:

* – p< 0,05 у порівнянні з хворими I групи (2,6-3,9 пг/мл);

– p<0,05 у порівнянні з хворими II групи (1,3-2,6 пг/мл)

Таблиця 7

Значення офісного АТ залежно від нічного рівня МТ у слині

| Показник | I група (39-49,1 пг/мл (n=9)) | II група (26-39 пг/мл (n=27)) | III група (12,6-25 пг/мл (n=74)) |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| САТ, мм рт. ст. | 136 [135; 140] | 142 [140; 148] * | 160 [158; 166] * # |
| ДАТ, мм рт. ст. | 90 [85; 90] | 90 [88; 90] | 90 [90; 98] |

Примітки:

* – $p < 0,001$ у порівнянні з хворими I групи (39-49,1 пг/мл);

– $p < 0,001$ у порівнянні з хворими II групи (26-39 пг/мл).

мл, III група, (n=16) – рівень денного МТ < 1,3 пг/мл. Аналіз значень офісного АТ продемонстрував найвищі його значення у пацієнтів III групи, а найнижчі у хворих I групи, що продемонстровано в таблиці 6.

Отримані дані свідчать про більш високі значення офісного АТ у пацієнтів з більш низькими денними рівнями МТ.

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на 3 групи: I група, (n= 9) – рівень нічного МТ 39-49,1 пг/мл, II група, (n=27) – рівень нічного МТ 26-39 пг/мл, III група, (n=74) – рівень нічного МТ 12,6-25 пг/мл.

При аналізі значень офісного САТ в залежності від нічного рівня МТ найвищі його значення спостерігалися у хворих з найнижчим рівнем нічного МТ в слині (група III). Офісні значення САТ III групи перевищували значення I групи на 18%, дані II групи на 13%, обидва $p < 0,001$. Значення II групи на 5% вищі за значення I групи.

Найвищі значення офісного ДАТ також спостерігався у пацієнтів III групи, а найнижчі у хворих I групи, що продемонстровано в таблиці 7.

Отримані результати свідчать про взаємопов'язаність рівнів МТ зі значеннями АТ у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД та підтверджують дані ряду досліджень,

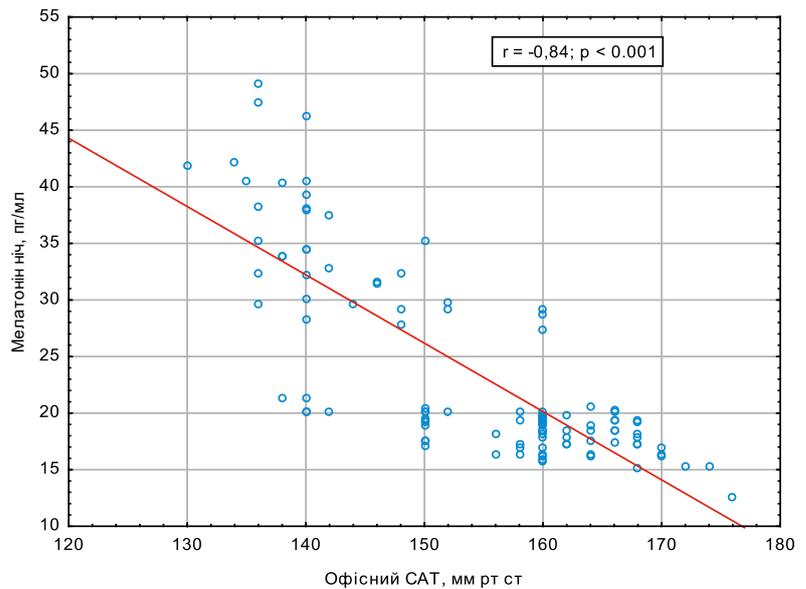


Рис. 2.

Кореляція між рівнем МТ в нічний період та значеннями офісного САТ.

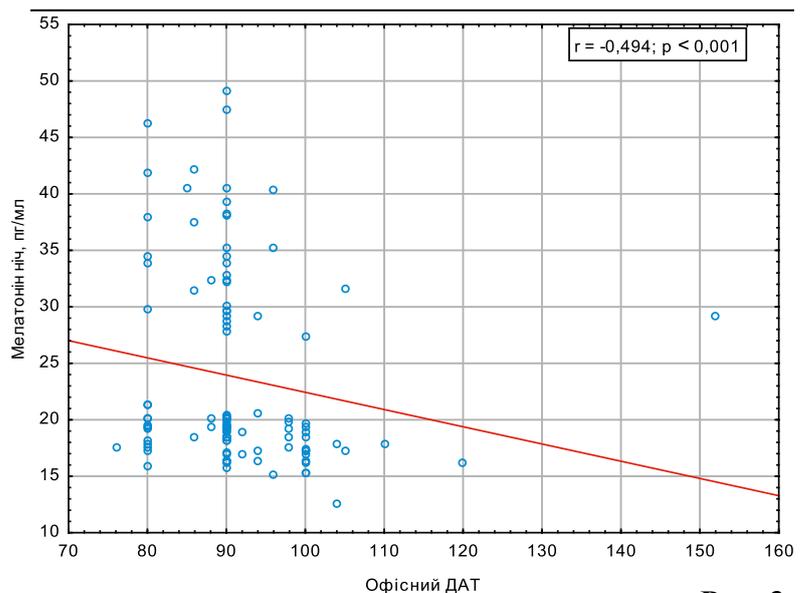


Рис. 3.

Кореляція між рівнем МТ в нічний період та значеннями офісного ДАТ.

котрі демонструють активацію ре- нін-ангіотензин-альдостеронової системи, зниження барорефлекторної активності, підвищення судинного тону на тлі недостатньої продукції МТ що погіршує добовий профіль АТ та призводить до розвитку кардіоваскулярних ускладнень (Reiter et al., 2010). Цікавим є той факт, що більш достовірні відмінності офісного АТ спостерігалися за значеннями саме нічного рівня МТ в сліні.

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ у хворих на ХХН в термінальній стадії, які лікуються ГД нами проведений аналіз кореляційних зв'язків та встановлено достовірний сильний зворотній кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнями САТ ($r = -0,84$; $p < 0,001$) та середній зі значеннями ДАТ ($r = -0,494$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 2 та рис. 3.

Схожі результати отримані при аналізі кореляційних зв'язків між денними рівнями МТ та значеннями САТ ($r = -0,66$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,001$), що представлено на рис.4. Проте ці зв'язки менш тісні в порівнянні зі зв'язками значень офісного АТ з рівнями нічного рівня МТ.

Висновки. Результати проведеного дослідження демонструють часте порушення МФЕ (84,6%) та значну поширеність АГ (78%) у хво-

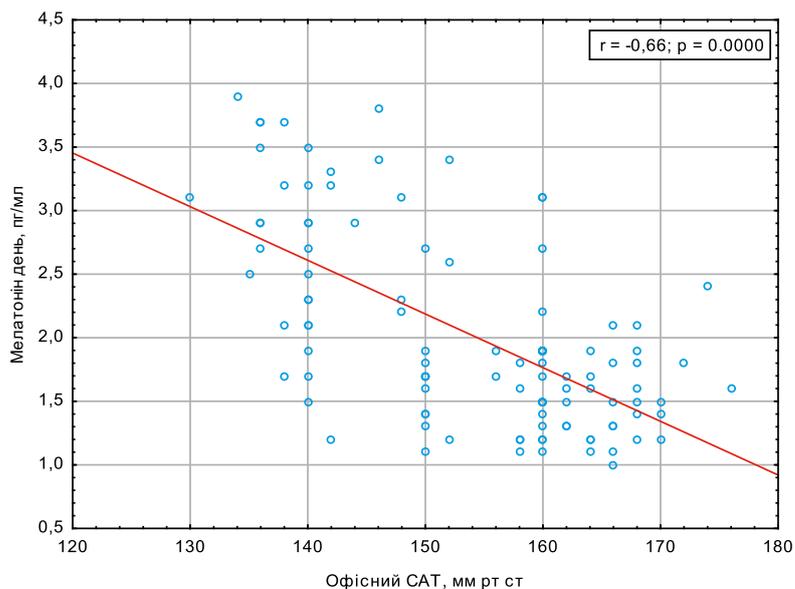


Рис. 4.

Кореляція між рівнем МТ в денний період та значеннями офісного САТ.

рих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД. Аналіз результатів значень офісного АТ продемонстрував більш високі їх значення у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з АГ у хворих на НЗТ.

У хворих на ХХН, що отримують терапію ГД, дефіцит мелатоніну та АГ мають вік-залежний характер і найбільш виражені в похилому віці. Слід зауважити, що АГ у пацієнтів на ХХН 5 стадії детермінується глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем МТ.

Фінансування – дане дослідження зовнішнього фінансування не отримувало.

ЛІТЕРАТУРА

- Andrassy, K. M. (2013). Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international*, 84(3), 622-623. doi: 10.1038/ki.2013.243.
- Baker, J., & Kimpinski, K. (2018). Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 45(8), 755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
- Carranza-Madrigal, J., Cervantes-Alfaro, J. M., & López-Correa, S. M. (2015). Effect of the melatonin on morning blood pressure surge and norepinephrine endovenous infusion in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(07), 458. doi: 10.4236/ijcm.2015.67060
- Cipolla-Neto, J., & Amaral, F. G. D. (2018). Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine reviews*, 39(6), 990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
- Girouard, H., Chulak, C., Lejossec, M., Lamontagne, D., & de Champlain, J. (2001). Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*, 19(8), 1369-1377. doi:10.1097/00004872-200108000-00004

Hrenak, J., Paulis, L., Repova, K., Aziriova, S., J Nagtegaal, E., J Reiter, R., & Simko, F. (2015). Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies. *Current pharmaceutical design*, 21(7), 936-949. doi:10.2174/138161282066140929092929

Petrova, A., Kondratiuk, V., Karpenko, O., Ostashevska, T., & Krasiuk, E. (2020). The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Medical News*, (299), 87-93. PMID: 32242852

Rao, M. V., Qiu, Y., Wang, C., & Bakris, G. (2008). Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(4), 30-37. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.012.

Reiter, R. J., Tan, D. X., Paredes, S. D., & Fuentes-Broto, L. (2010). Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of medicine*, 42(4), 276-285. doi: 10.3109/07853890903485748.

Sarafidis, P. A., Persu, A., Agarwal, R., Burnier, M., De Leeuw, P., Ferro, C. J., ... & Kanbay, M. (2017). Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(4), 620-640. doi: 10.1093/ndt/gfw433.

Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*, 173, 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.

Vidal-Petiot, E., Elbez, Y., Lüscher, T. F., Fox, K. M., & Steg, P. G. (2018). The 2018 ESC-ESH guidelines for the management of arterial hypertension leave clinicians facing a dilemma in half of the patients. *European heart journal*, 39(45), 4040-4041. doi: 10.1093/eurheartj/ehy495.

Будневский, А. В., Овсянников, Е. С., & Филина, Н. В. (2016). Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 15(5), 97-101. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>

Недогода, С. В., Смирнова, В. О., Барыкина, И. Н., Саласюк, А. С., Хрипаева, В. Ю., Палашкин, Р. В., & Попова, Е. А. (2017). Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. *Артериальная гипертензия*, 23(2):150-159. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159>

Пальман, А. Д., & Рапопорт, С. И. (2014). Мелатонин и артериальная гипертензия: от понимания патогенеза к терапевтическим возможностям. *Клиническая медицина*, 92(8): 14-18.

Подзолков В.И., Брагина А.Е. (2018). Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив*, 6: 121-129.

**THE ROLE OF MELATONIN DEFICIENCY IN THE GENESIS
OF ARTERIAL HYPERTENSION
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Petrova Anna

Postgraduate student of the Department of propedeutics of internal medicine № 2, Bohomolets National Medical University, Ukraine

Karpenko Olena

PhD, docent of the Department of propedeutics of internal medicine №2, Bohomolets National Medical University, Ukraine

Abstract. The study analyzed the prevalence of hypertension and impaired melatonin-forming function of the epiphysis in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with hemodialysis. The relationship between epiphysis dysfunction and hypertension has been identified. 130 persons (50% of men) undergoing permanent hemodialysis treatment were examined. Controls were 20 healthy individuals. The determination of daytime and nighttime levels of melatonin in saliva and clinical and laboratory studies. As a result of the study it was found that for patients with stage 5 chronic kidney disease undergoing treatment, there is a frequent violation of melatonin-forming function of the pineal gland (84.6%) and hypertension (78%). In hemodialysis patients, blood pressure increases are age-dependent and are determined with salivary melatonin levels.

Keywords. Arterial hypertension, diastolic blood pressure, chronic kidney disease, hemodialysis, office blood pressure, melatonin, melatonin-forming function of the epiphysis, systolic blood pressure.

Manuscript is received 08.04.2020

Manuscripted is accepted 21.05.2020

УДК 612.015.11:[615.225.2+615.224]:612.017.1
DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.27-36

Марущак Альона

Асистент кафедри патофізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

Роговий Юрій

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патофізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

Савчук Тетяна

Кандидат медичних наук, асистент кафедри фізіології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Україна

ЗМІНИ ПРООКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ СЕРІЇ SHR ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПОТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ (РАМІПРИЛОМ І КАНДЕСАРТАНОМ) В КОМБІНАЦІЇ З КОРВІТИНОМ

Анотація. На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) - найпоширеніше серцево-судинне захворювання, яке є найбільш частотою причиною інвалідизації населення внаслідок високого ризику розвитку таких ускладнень, як серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, інсульт. Постійно триває пошук нових препаратів, які не тільки знижують артеріальний тиск, а володіють політропними ефектами. На першому місці стоїть кардіопротекція, яка ґрунтується на засадах постійного контролю за оксигенацією міокарда і процесами метаболізму. Останнім часом увагу дослідників привертають біофлавоноїди, а саме корвітин, який проявив антиоксидантні, протиапоптичні, протизапальні властивості. Питання впливу корвітину в комбінованій терапії з гіпотензивними препаратами при лікуванні артеріальної гіпертензії вивчено недостатньо, що визначає актуальність і мету нашого дослідження.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на спонтанно-гіпертензованих щурах серії SHR. Тварин поділили на 12 груп спостереження. Дослідним групам тварин серії SHR вводили раміприл в дозі 5 мг/кг, кандесартан 4 мг/кг і корвітин 50 мг/кг, а також проводили комбіновану терапію: раміприл і корвітин, кандесартан і корвітин. Препарати вводили протягом 7 днів. Стан проокисно-антиоксидантної системи в серці, печінці і нирках оцінювали за рівнем маломолекулярного альдегіду (МА) і дієнових кон'югатів (ДК) на тлі активності ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПО), каталази (КТ). Результати дослідження. Монотерапія раміприлом поглиблювала патологічний процес в досліджуваних структурах (нирки, серце, печінка) і викликала зниження рівня ферментів антиоксидантного захисту при незмінному рівні маломолекулярного альдегіду і дієнових кон'югатів. Лікування кандесартаном продемонструвало більш позитивну динаміку в зниженні рівня продуктів пероксидації і активації супероксиддисмутази (СОД), децю зростав рівень каталази (КТ) і незмінною залишалась активність глутатіонпероксидази (ГПО). Комбінована терапія з корвітином значно змінила показники проокисно-антиоксидантного гомеостазу в бік зростання активності ферментів каталази і супероксиддисмутази на тлі суттєвого зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення. Найбільш виражена позитивна динаміка відмічена в міокарді лівого шлуночка і нирках при комбінованій терапії кандесартаном і корвітином. Висновки. Застосування корвітину в комбінації з гіпотензивними препаратами продемонструвало протекторний вплив на всі показники проокисно-антиоксидантної системи. Позитивна динаміка при комбінованій терапії пов'язана не тільки зі зниженням артеріального тиску, але і з плейотропними ефектами корвітину.

Ключові слова. Артеріальна гіпертензія, раміприл, кандесартан, корвітин, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Вступ. Гіпертонічна хвороба найбільш розповсюджене захворювання, яке визначає структуру серцево-судинної патології в цілому і смертність населення. Характер морфологічних проявів гіпертонічної хвороби залежить від тривалості і важкості перебігу, але гіпертензія запускає каскад патологічних змін уже при легкому перебігу хвороби і супроводжується порушенням структури найбільш чутливих до коливання артеріального тиску органів (мозок, серце, нирки) (Земляний, 2104). В дослідженнях останніх років продемонстрована асоціація підвищеного артеріального тиску з ризиком розвитку основних серцево-судинних патологій: ішемічна хвороба серця, мозковий інсульт, застійна серцева недостатність, ниркові ускладнення (Гуревич і Кузьменко, 2017). Одним із органів, який зазнає патологічних змін на тлі гіпертонічної хвороби є серцевий м'яз, який гіпертрофується і стає схильним до ішемічного ураження, розвитку інфаркту. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні даної патології, вона залишається основною причиною несприятливого прогнозу (Жарінова, 2016, Forner et al., 2017). Коливання артеріального тиску при АГ стають причиною нестабільного і нерівномірного забезпечення тканин киснем і глюкозою на тлі підвищеної потреби в енергозабезпеченні. Розширення просвіту судин сприяє відновленню кровотоку, але тканини, які адаптуються до зниженого енергоспоживання зазнають негативних впливів з парадоксальним пошкодженням тканин активними формами кисню, накопиченням внутрішньоклітинного кальцію. Розвиваються патологічні каскади, які стають причиною дисфункції органів. Пошкодження клітинних мембран на тлі гіпертонії пов'язане з утворенням активних форм кисню (АФК), активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активацією патологічних цитокінів, порушенням функції ендотелію і апоптозом кардіоміоцитів (Sheik et al., 2018). В ході окислювальних реакцій утворюються гідроперекиси: дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА) і шиффові основи. Кінцеві продукти цього процесу інгібують простагліциклін і викликають агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення,

порушують мікроциркуляцію, ініціюють атероматозний процес і, тим самим, підвищують кров'яний тиск і розвиток АГ (Жарінова та ін., 2016). В залежності від стадії гіпертонічної хвороби розвивається цілий каскад патоморфологічних змін з гіпертрофією м'язового шару і еластичних структур. Цикли вільнорадикального окиснення можуть виникати лавиноподібно і стають неконтрольованими, що активізує патологічні процеси, які лежать в основі АГ. Вторинні продукти ПОЛ викликають вазоконстрикцію артеріол і підвищення загального периферичного опору. Активація ПОЛ викликає дисфункцію ендотелію і сприяє акумуляції холестерину, який є сполучною патогенетичною ланкою між атеросклерозом і АГ. Враховуючи участь процесів окиснення ліпідів в патогенезі та прогресуванні АГ, важливо використовувати в лікуванні препарати, які здатні не тільки ефективно знижувати артеріальний тиск, а й позитивно впливати на процеси ПОЛ і антиоксидантну систему.

Зниження артеріального тиску до нормального діапазону є основним для запобігання ускладнень серцево-судинних захворювань. Ризик ішемічної хвороби серця на тлі гіпертензії пов'язаний з розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що супроводжується підвищеним споживанням кисню. Дослідження LIFE показало, що серед гіпотензивних препаратів блокатори ренін-ангіотензинової системи мають перевагу, і крім зниження АТ вони запобігають розвитку ускладнень, порівняно з бета-адреноблокаторами (Гуревич і Кузьменко, 2017). Провідну роль в розвитку серцевої недостатності при АГ відіграє активація ліпоксигеназ і утворення похідних арахідонової кислоти, які знижують коронарну перфузію, погіршують реологічні властивості крові і визначають несприятливий прогноз (Khanal et al., 2017).

Ефективними препаратами в лікуванні АГ є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) раміприлу і антагоніста ангіотензинових рецепторів кандесартану. Дослідження останніх років виявили, що прийом кандесартану і раміприлу сприяв зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка. На тлі терапії кандесартаном більш вагомим ефектом від-

значено поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка у порівнянні з раміприлом (Sheik at al., 2016). Для всебічної корекції патологічних процесів, які мають місце при АГ доцільно застосовувати препарати, які мають політропну дію і не тільки знижують артеріальний тиск, а й впливають на активність ферментів, які беруть участь в процесах деградації фосфоліпідів (фосфоліпази, циклооксигенази, ліпоксигенази) і володіють антиоксидантними властивостями. Важливим є вплив на продукцію оксиду азоту, який сприяє вазодилатації (Жиляєв та ін., 2013, Fusi at al., 2017). За даними літератури, корвітин, який представляє собою водорозчинний комплекс біофлавоноїду кварцетину з полівінілпіролідом володіє кардіотонічною, протипухлинною, гіполіпідемічно, протизапальною, протимікробною, гіпоглікемічною дією (Гапюнова та ін., 2015, Пархоменко, 2014, Vrolijk at al., 2019). Протизапальні властивості препарату пов'язані з експресією γ -рецепторів, зниженням активності фактора некроза пухлин, С-реактивного білка, інтерлейкінів. Поєднання таких властивостей дає можливість застосовувати препарат в якості протектора за умов розвитку патологічних змін в системах і органах на тлі артеріальної гіпертензії. Завдяки антиоксидантним, кардіопротекторним і протизапальним властивостям корвітин показаний в складі комплексного лікування при інфаркті міокарда, при реперфузійному синдромі після хірургічних втручань. Протизапальні ефекти корвітину, які сприяють пригніченню процесів пероксидації пов'язані із здатністю препарату пригнічувати кальцій-АТФазу і синтез лейкотрієнів (Bartekova at al., 2016).

Ступінь вивчення проблеми лікування артеріального тиску до сих пір залишається невисоким. Ефективність різних гіпотензивних препаратів в лікуванні артеріальної гіпертензії є предметом дослідження в багатьох країнах світу. До цього часу застосування корвітину в поєднаній терапії з гіпотензивними препаратами вивчено недостатньо, що визначає актуальність і новизну нашого дослідження.

Метою нашого дослідження було встановити вплив комбінованої терапії раміприлом

і корвітином, кандесартаном і корвітином на стан проокисно-антиоксидантної системи в серці, печінці і нирках у спонтанно-гіпертензованих щурів (серії SHR).

Методологія та методи дослідження. Дослідження проведено на 96 спонтанно-гіпертензованих щурах масою 248,0 – 431,0 г (розплідник лабораторних тварин «Біомодельсервіс», м. Київ). У період акліматизації після перевезення (2 тижні) тварини знаходилися в умовах віварію при 20–25 ° С, вологість не більше 50%, природне освітлення, в стандартних пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні. Щури серії SHR за динамікою зростання артеріального тиску, за морфологічними змінами в серці і судинах, а також за розвитком вторинних ускладнень близькі до розвитку гіпертонічної хвороби у людей (Журавлева, 2009). Дослідження проводилось в групах тварин: в контрольну групу увійшли спонтанно-гіпертензовані тварини SHR (самці і самки), яким вводили фізіологічний розчин 0,9% хлориду натрію; в першу і другу групи дослідження увійшли тварини, які отримували лікування раміприлом (самці і самки), в третю і четверту групи дослідження – тварини, які отримували терапію кандесартаном (самці і самки), в п'ятій і шостій групах дослідження проводилась терапія корвітином (самці і самки), в сьомій і восьмій групах дослідження проводилась комбінована терапія кандесартаном і корвітином (самці і самки), а дев'ятій і десятій – комбінована терапія корвітином і раміприлом. За допомогою метода видової чутливості Ю. Р. Риболовлева та використовуючи метод перерахунку коефіцієнта проводили розрахунок дози для людини на дозу для щура: $\text{доза для людини мг/кг} / 0,45 = X \text{ мг/кг} / 1,89$. Визначили, що умовно терапевтична доза для щура: кандесартану становить 0,5 мг/кг, раміприлу - 0,4 мг/кг, корвітину – 50 мг/кг. Корвітин вводили внутрішньовенно в хвостову вену. Раміприл і кандесартан вводили протягом 7 днів внутрішньошлунково за допомогою зонда. Контрольній групі тварин серії SHR кожен день внутрішньошлунково вводили 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному обсязі (0,2 мл / 200 г). При проведенні комбінованої те-

рапії корвітин вводили окремо від раміприлу і кандесартану.

Для оцінки інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів в плазмі крові і гомогенатах досліджуваних органів (серце, печінка, нирки) визначали вміст ДК та МА. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО). Для їх визначення проводили гомогенізацію навашок відповідних структур печінки, нирок, серця в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком. Уміст МА оцінювали за інтенсивністю забарвлення продукту, його реакції з тіобарбітуровою кислотою, методом спектрофотометрії. Уміст дієнових кон'югатів ви-

значали шляхом екстрагування в суміші гексану та ізопропанолу з визначенням оптичної густини гексанового шару. Отримані дані відображали вміст МА та ДК в нмоль/мг білка. Визначення зазначених продуктів ліпопероксидації здійснювали на спектрофотометрії СФ-46 (Магальяс та ін., 2001).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм («StatSoft» США та «Stat Graf»). Для оцінки відмінностей середніх величин при нормальному характері розподілу вибіркової сукупності використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Статистично достовірними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Таблиця 1

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в серці щурів лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ($M \pm m$, $n=8$)

| Групи дослідження | Малоновий альдегід, ммоль/л | Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка) | Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка) | Глутатіонпероксидаза, ммоль/л | Каталаза, ммоль/л |
|--|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| У серці щурів лінії SHR | | | | | |
| Самки | 0,056±0,004 | 0,814±0,023 | 0,445±0,005 | 0,722±0,021 | 0,509±0,002 |
| Самці | 0,055±0,002 | 0,810±0,021 | 0,439±0,001 | 0,725±0,011 | 0,510±0,003 |
| У серці щурів лінії SHR (раміприл) | | | | | |
| Самки | 0,051±0,001 | 0,795±0,013 | 0,441±0,005 | 0,645±0,016* | 0,472±0,007 |
| Самці | 0,049±0,001 | 0,798±0,011 | 0,442±0,001 | 0,647±0,032* | 0,478±0,011 |
| У серці щурів лінії SHR (кандесартан) | | | | | |
| Самки | 0,029±0,001* | 0,431±0,017* | 0,662±0,05 * | 0,662±0,012 | 0,414±0,009 |
| Самці | 0,032±0,001* | 0,410±0,011* | 0,667±0,05* | 0,664±0,011 | 0,418±0,002 |
| У серці щурів лінії SHR (корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,041±0,003* | 0,635±0,009* | 0,578±0,012* | 0,643±0,005* | 0,445±0,011* |
| Самці | 0,043±0,002* | 0,638±0,008* | 0,569±0,009* | 0,646±0,021* | 0,456±0,008* |
| У серці щурів лінії SHR (раміприл+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,031±0,001** | 0,595±0,013** # | 0,778±0,003 ** # | 0,798±0,006** # | 0,545±0,012*** |
| Самці | 0,039±0,002** | 0,588±0,012** # | 0,769±0,001** # | 0,796±0,022** # | 0,556±0,009*** |
| У серці щурів лінії SHR (кандесартан+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,019±0,001 [^] # | 0,418±0,017 [^] # | 0,817±0,014 [^] # | 0,887±0,012 [^] # | 0,599±0,004 # |
| Самці | 0,022±0,001 [^] # | 0,427±0,011 [^] # | 0,829±0,027 [^] # | 0,899±0,016 [^] # | 0,591±0,009 # |

Примітка.

* – відносно тварин лінії SHR,

** – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

[^] – відносно тварин лінії SHR (кандесартан), # – відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Експериментальні дослідження і матеріали були розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол №4 від 19.12.2019 р). Експериментальні втручання та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985)

Результати досліджень. В серці щурів серії SHR лікування раміприлом не вплинуло на вміст МА, рівень ДК знизився в 1,02 рази при зниженні активності каталази, - в 1,07 рази, ГПО - в 1,1. Лікування кандесартаном знижу-

вало рівень окисних продуктів: МА в 1,81 і ДК в 1,87 рази. Рівень СОД зростав в 1,5 рази при незмінному рівні ГПО і КТ. Схожа тенденція спостерігалась при монотерапії корвітином. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала рівень МА в 1,82 рази і ДК в 1,42 рази порівняно з групою тварин, які отримували монотерапію раміприлом. Активність ферментів антиоксидантного захисту зростала: СОД- в 1,78 рази, ГПО - в 1,17 рази і КТ - в 1,18 рази. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином знижувала рівень продуктів пероксидації: МА - в 2,9 рази, ДК - в 2,9 рази, порівняно з контрольною групою, а також, в - 1,3 рази МА і в - 1,07 рази ДК, порів-

Таблиця 2

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в нирках лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ($M \pm m$, n=8)

| Групи дослідження | Малоновий альдегід, ммоль/л | Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка) | Супероксидсмутаза (од/хв·мг білка) | Глутатіонпероксидаза, ммоль/л | Каталаза, ммоль/л |
|---|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| У нирках щурів лінії SHR | | | | | |
| Самки | 0,216±0,008 | 1,670±0,02 | 0,545±0,005 | 0,562±0,021 | 0,489±0,012 |
| Самці | 0,215±0,011 | 1,678±0,021 | 0,539±0,001 | 0,568±0,011 | 0,491±0,013 |
| У нирках щурів лінії SHR (раміприл) | | | | | |
| Самки | 0,211±0,003 | 1,515±0,011 | 0,535±0,005 | 0,568±0,036 | 0,443±0,011 |
| Самці | 0,209±0,004 | 1,518±0,012 | 0,539±0,001 | 0,570±0,033 | 0,445±0,012 |
| У нирках щурів лінії SHR (кандесартан) | | | | | |
| Самки | 0,149±0,002* | 1,031±0,014* | 0,690±0,035* | 0,535±0,014 | 0,406±0,011 |
| Самці | 0,145±0,001* | 1,030±0,012* | 0,698±0,025* | 0,539±0,012 | 0,405±0,012 |
| У нирках щурів лінії SHR (корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,159±0,004* | 1,131±0,011* | 0,664±0,023* | 0,584±0,009 | 0,447±0,004 |
| Самці | 0,155±0,003* | 1,139±0,017* | 0,669±0,014* | 0,586±0,005 | 0,469±0,002 |
| У нирках щурів лінії SHR (раміприл+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,125±0,001** # | 0,865±0,013** # | 0,625±0,024 # | 0,595±0,046 | 0,493±0,012 |
| Самці | 0,1266±0,006** # | 0,858±0,011** # | 0,638±0,048 # | 0,599±0,023 | 0,495±0,013 |
| У нирках щурів лінії SHR (кандесартан+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,098±0,004 ^ # | 0,931±0,017 ^ | 0,789±0,014^ # | 0,690±0,012 # | 0,512±0,011 # |
| Самці | 0,093±0,007 ^ # | 0,920±0,011 ^ | 0,791±0,027 ^ # | 0,678±0,015 # | 0,513±0,009 # |

Примітка.

* – відносно тварин лінії SHR,

** – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

^ – відносно тварин лінії SHR (кандесартан),

– відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

няно з групою тварин, які отримували лише корвітин. Значно зростав рівень всіх антиоксидантних ферментів, порівняно з групою контролю і з групою тварин, які отримували лише кандесартан (Таб.1).

В нирках щурів серії SHR лікування раміприлом не вплинуло на вміст МА, в 1,1 рази знижувало рівень ДК і не впливало на активність антиоксидантних ферментів. Лікування кандесартаном знижувало рівень окисних продуктів МА в 1,45 і ДК в 1,67 рази. Активність СОД зростала в 1,26 рази, а рівень ГПО і КТ дещо знижувався. Зниження рівня МА і ДК при зростанні активності антиоксидантних ферментів відмічені при монотерапії корвітином. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала рівень МА в 1,67 рази і ДК - в 1,89 рази порівняно з контрольною групою і з тваринами, які отримували лікування раміприлом. Дещо зростала активність всіх ферментів антиоксидантного захисту СОД - в 1,14 рази, ГПО - в 1,05 рази при незмінному рівні КТ. Комбінована терапія кандесартаном і корвітином знижувала рівень продуктів пероксидації МА - в 2,9 рази і ДК - в 2 рази порівняно з контрольною групою. При комбінованій терапії кандесартаном і корвітином значно знижувався рівень МА в 2,2, і в 1,79 рази рівень ДК. Значно зростав рівень всіх антиоксидантних ферментів СОД в 1,4 рази, ГПО в 1,22 і КТ в 1,1, порівняно з групою контролю і з групою тварин, які лікувались лише кандесартаном (Таб.2).

Монотерапія раміприлом і кандесартаном в печінці щурів серії SHR достовірно знижувала рівень МА в 1,35 і 1,45 рази, відповідно. Рівень ДК знижувався в 1,14 рази при незмінній або зниженій активності антиоксидантних ферментів. Позитивні тенденції спостерігались при монотерапії корвітином: в 1,2 рази знижувався рівень МА при зростанні активності ГПО в 1,03 рази та незначному зростанні активності інших антиоксидантних ферментів. Комбінована терапія раміприлом і корвітином знижувала МА в 1,72 і ДК в 1,89 рази порівняно з групою контрольних тварин, активність СОД, ГПО і КТ зростала в 1,13, 1,14, 1,12 рази, відповідно. Значні зміни проокисно-антиоксидантної системи були

відмічені на тлі комбінованої терапії кандесартаном і корвітином в бік зростання рівня антиоксидантних ферментів і зниження рівнів МА і ДК. Всі отримані показники мали високий ступінь імовірності (Таб. 3).

Дискусія. Вплив раміприлу на міокард, нирки і печінку має суперечливий характер. В печінці і нирках монотерапія раміприлом не знижувала рівень продуктів ПОЛ і не сприяла зростанню активності ферментів АОЗ. Зміни в тканині печінки, при комбінації препаратів, мали позитивну динаміку, але не наближались до фізіологічної норми. За даними літератури, такі впливи раміприлу, можуть бути пов'язані з його гепатотоксичністю (Douros, 2013). Комбінація раміприлу і корвітину знижувала рівні МА і ДК на тлі зростання активності ферментів АОЗ в усіх досліджуваних органах щурів серії SHR. Такі результати можуть бути наслідком протекторних впливів корвітину на ультраструктуру лівого шлуночка і пов'язані з пригніченням активації металопротеази-2, яка сприяє перебудові і дезорганізації міокарду (Li B. et al., 2016, Oyagbemi, 2018). Механізм кардіопротекції корвітина полягає в активації Akt-кінази, яка бере участь у регуляції проліферації, рості та виживанні клітин (Мойбенко і Пархоменко, 2015, Chen et al., 2020). Кардіопротекторний вплив корвітину і позитивна динаміка на архітектуру серця пов'язані зі зниженням експресії калпаїну, цистеїнової протеази, яка руйнує цитоскелет (Kumar et al., 2017). Стимуляція вироблення ендотелієм оксиду азоту за рахунок посилення продукції брадикініну і за рахунок пригнічення оксидативного стресу, викликаного активністю РААС відіграє ключову роль в забезпеченні гомеостазу судинної системи, регулюючи величину просвіту судин, що позначається на позитивній динаміці в перебудові проокисно-антиоксидантних взаємовідносин, в бік зростання активності антиоксидантних ферментів, особливо супероксиддисмутази та каталази. У щурів серії SHR наявна генетично детермінована посилена ниркова продукція ангіотензиногену, яка веде до гіпертензії і ураження нирок (Douros et al., 2013, Monika et al., 2015, Oyagbemi et al., 2018). Раміприл і корвітин сприяє збільшен-

ню кровотоку в нирках і нормалізації системного артеріального тиску (Барна і Базилевич, 2012, Чистик, 2018). Кандесартан зменшує екскрецію загального білка з сечею, запобігає склерозу клубочків шурів SHR, а в поєднанні з корвітином мінімізує наслідки патологічного процесу (Земляний, 2014). Корвітин зменшує продукцію вільних радикалів, стабілізує метаболізм системи оксиду азоту (Гапонова та ін., 2015). Антиоксиданти природного по-

ходження, до яких відноситься корвітин вступають у якості пасток для АФК і сприяють активації антиоксидантів, особливо каталази і супероксиддисмутази (Мойбенко і Пархоменко, 2015, Monika et al., 2015, Oyagbemi et al., 2018, Chen et al., 2020). На це вказує позитивна динаміка змін проокисно-антиоксидантної системи в тканинах серця, нирок і печінки під впливом комбінованої терапії. Отримані нами результати підтверджуються літературними

Таблиця 3

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці лінії SHR та при лікуванні раміприлом, кандесартаном і корвітином ($M \pm m, n=8$)

| Групи дослідження | Малоновый альдегід, ммоль/л | Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка) | Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка) | Глутатіонпероксидаза, ммоль/л | Каталаза, ммоль/л |
|--|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| У печінці шурів лінії SHR | | | | | |
| Самки | 0,131±0,07 | 1,132±0,02 | 0,501±0,018 | 0,632±0,021 | 0,571±0,01 |
| Самці | 0,132±0,005 | 1,122±0,002 | 0,505±0,012 | 0,621±0,011 | 0,569±0,001 |
| У печінці шурів лінії SHR (раміприл) | | | | | |
| Самки | 0,097±0,001* | 1,115±0,011 | 0,502±0,005 | 0,626±0,028 | 0,549±0,024* |
| Самці | 0,099±0,001* | 1,108±0,009 | 0,507±0,002 | 0,615±0,012 | 0,539±0,014* |
| У печінці шурів лінії SHR (кандесартан) | | | | | |
| Самки | 0,086±0,004* | 0,987±0,001* | 0,514±0,007 | 0,617±0,014 | 0,536±0,018 |
| Самці | 0,087±0,002* | 0,999±0,004* | 0,512±0,009 | 0,620±0,011 | 0,539±0,014 |
| У печінці шурів лінії SHR (корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,109±0,011* | 1,018±0,012* | 0,509±0,008* | 0,662±0,014* | 0,574±0,004* |
| Самці | 0,103±0,005* | 1,014±0,011* | 0,507±0,009* | 0,664±0,002* | 0,570±0,009* |
| У печінці шурів лінії SHR (раміприл+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,075±0,001** # | 0,995±0,013** | 0,699±0,024** # | 0,653±0,046 | 0,631±0,002** # |
| Самці | 0,076±0,006** # | 0,996±0,011** | 0,698±0,048 ** # | 0,659±0,023 | 0,632±0,003** # |
| У печінці шурів лінії SHR (кандесартан+корвітин) | | | | | |
| Самки | 0,042±0,001^# | 0,862±0,001^# | 0,792±0,014^# | 0,717±0,007^# | 0,698±0,012 ^# |
| Самці | 0,044±0,002^# | 0,869±0,002^# | 0,772±0,011^# | 0,705±0,009^# | 0,696±0,014 ^ # |

Примітка.

* – відносно тварин лінії SHR,

** – відносно тварин лінії SHR (раміприл),

^ – відносно тварин лінії SHR (кандесартан),

– відносно тварин лінії SHR (корвітин); статистично достовірними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

даними і вказують на те, що запропонована комбінована терапія гіпотензивними препаратами і біофлавоноїдами спрямована як на нормалізацію АТ, так і на зниження процесів пероксидації.

Фінансування: Дане дослідження не мало зовнішнього фінансування.

Висновки.

Раміприл викликав зниження активності ферментів антиоксидантного захисту на тлі незмінного рівня продуктів пероксидації: малонового альдегіду і дієнових кон'югатів, особливо в міокарді і нирках.

Кандесартан мав позитивну динаміку відносно процесів пероксидації. В міокарді, печінці і нирках знижувався рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів при зростанні

антиоксидантного захисту, особливо зростала активність супероксидисмутази.

Корвітин сприяв посиленню активності антиоксидантних ферментів і зниженню рівня продуктів пероксидації в серці, нирках і печінці.

Комбінована терапія раміприлом і корвітином мінімізувала негативні впливи раміприлу і викликала достовірне зниження рівнів малонового альдегіду і дієнових кон'югатів на тлі зростання активності супероксидисмутази і каталази.

Комбінована терапія кандесартаном і корвітином продемонструвала позитивну динаміку в бік активації процесів антиоксидантного захисту із зростанням активності каталази, супероксидисмутази, глутатіонпероксидази.

ЛІТЕРАТУРА

- Барна О.М., Базилевич А.Я. (2012). Універсальні протективні властивості раміприлу: від сповільнення розвитку цукрового діабету до життєзберігаючих властивостей. *Ліки України*, 9(165), 26-30.
- Гапонова Т.И., Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В. (2015). Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Медицина неотложных состояний*, 2(65), 88-92
- Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. (2017). Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию (2017). *Consilium Medicum*, 19 (1): 88–92.
- Жаринова В. Ю., Парасюк Е. И., Самоць И. А. (2016) Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота. *Здоров'я України*, 1 (44), 45–46.
- Жиляєв, С. О., Штриголь, С. Ю. (2013). Церебропротективна активність корвітину та ліпофлавоноу при комбінації гострої алкогольної інтоксикації та черепно-мозкової травми в експерименті. *Питання експериментальної та клінічної медицини*, 17(1), 93-103.
- Журавлева Д.А. (2009) Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы, *Кунсткамера*, 15(6), 721-722.
- Земляний, Я. В. (2014). Динаміка структурно-функціональних змін серця та рівнів GDF 15 і NTproBNP на тлі терапії кандесартаном і раміприлом у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії. *Запороз. мед. журн.*, 2, 13-17.
- Магальяс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. (2001). Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії, Чернівці, 42 с.
- Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н. (2015). Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. – Режим доступа: <http://health-ua.com/article/671.html>.
- Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. (2014). Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Український медичний часопис*, 4 (102), VII/VIII 2014
- Толпаров Г. В. (2016) Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на функциональное состояние правого желудочка при инфаркте миокарда передней стенки левого желудочка. *Кубанский научный медицинский вестник*, 3 (158), 126-129.
- Чистик Т. (2018). Корвитин — важный компонент комплексной терапии острых и хронических ишемических заболеваний головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 6(100).
- Bartekova M., Radosinska J., Pancza D., Barancik M., Ravingerova T. (2016) Cardioprotective effects of quercetin against ischemia-reperfusion injury are age-dependent. *Physiol. Res*; 65 (Suppl. 1): S101-S107.
- Chen X, Li H, Wang Z, Zhou Q, Chen S, Yang B, Yin D, He H, He M. (2020) Quercetin protects the vascular endothelium against iron overload damages via ROS/ADMA/DDAHII/eNOS/NO pathway. *Eur J Pharmacol*. Feb 5;868:172885. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172885. Epub 2019 Dec 20.

Douros A, Kauffmann W, Bronder E, Klimpel A, Garbe E, Kreutz R. (2013) Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature. *Am J Hypertens*, Sep;26(9):1070-5. doi: 10.1093/ajh/hpt090. Epub 2013 Jun 8.

Forner D, Kulai T, Arnason T, E Gruchy S, MacLeod M. (2017) Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*;10(2):143-6.

Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. (2020) The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: Focus on 18. K_v channels. *Pharmacol Res*. Jan 7;152:104625. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104625. [Epub ahead of print] Review.

Khanal MK, Dhungana RR, Bhandari P, Gurung Y, Paudel KN. (2017) Prevalence, associated factors, awareness, treatment, and control of hypertension: Findings from a cross sectional study conducted as a part of a community based intervention trial in Surkhet, Mid-western region of Nepal. *PLoS One*. 12(10):e0185806. doi: 10.1371/journal.pone.0185806.

Monika Barteková et al. (2015) quercetin improves postischemic recovery of heart function in doxorubicin-treated rats and prevents doxorubicin-induced matrix metalloproteinase-2 activation and apoptosis induction, *Int. J. Mol. Sci.*16 (4), 8168-8185.

Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, Asenuga ER, Ajibade TO, Adejumo OA, Arojoye OA, Afolabi JM, Ogunpolu BS, Falayi OO, Hassan FO, Ochigbo GO, Saba AB, Adedapo AA, Yakubu A. (2018) Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways. *Biofactors*. Sep;44(5):465-479. doi: 10.1002/biof.1445. Epub 2018 Sep 1.

Sheik Uduman MS, Reddy RB, Punuru P, Chakka G, Karunakaran G (2016) Protective Role of Ramipril and Candesartan against Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Biochemical and Transmission Electron Microscopical Study. *Adv Pharmacol Sci*. 2016:4608979. doi: 10.1155/2016/4608979.

Vrolijk MF, van Essen H, Opperhuizen A, Bast A, Janssen BJ. (2019). Haemodynamic effects of the flavonoid quercetin in rats revisited. *Br J Pharmacol*. Dec 26. doi: 10.1111/bph.14955.

CHANGES IN THE PROOXIDATIVE-ANTIOXIDANT SYSTEM IN SHR SERIES RATS WITH TREATMENT OF HYPOTENSIVE MEDICINES (RAMIPRIL AND CANDESARTANE) IN COMBINATION WITH CORVITIN

Marushchak Aliona

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

Rohovyi, Yurii

MD, professor, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

Savchuk Tetiana

PhD, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Ukraine

Abstract. Nowadays arterial hypertension (AH) is the most popular cardiovascular disease, which is the most common cause of disability in the population due to high risk of developing complications, such as heart failure, coronary artery disease, stroke. The nature of the morphological manifestations of hypertensive disease depends on the duration and severity, but hypertension triggers a cascade of pathological changes in the lung disease and is accompanied by disruption of the structure of organs that are the most sensitive to fluctuations of blood pressure (brain, heart, kidneys). Continuing the search for new drugs that not only lower blood pressure, but have polytropic effects. In the first place is cardioprotection, which is based on the principles of continuous monitoring of myocardial oxygenation and metabolism. Recently the attention of researchers attract bioflavonoids, such as corvitin, which showed antioxidant, prediabetics, anti-inflammatory properties. The question of influence corvitin in combination therapy with antihypertensive drugs in the treatment of hypertension has been insufficiently studied, that determines the relevance and purpose of our study. Materials and methods. The study was conducted spontaneously hypertensed of rats SHR series. Animals affected into 4 groups of observation. Experienced animal groups series SHR were administered ramipril at a dose of 5 mg / kg, candesartan 4 mg / kg and corvitin a dose of 50 mg/kg, and conducted combined therapy ramipril and corvitin, candesartan and corvitin. Drugs were administered for 7 days. State prooxidative-antioxidant system in the heart, liver, and kidney was estimated by the level of malondialdehyde (MDA) and has a diene conjugates (DC), the background activity of antioxidant enzymes: superoxide-dismutase (SOD), glutathione peroxidase (TRP), of catalase (CT). The results of the study. Monotherapy with ramipril exacerbate the pathological process in the examined structures (kidney, heart, liver) and caused a decline in the level of antioxidant enzymes for the same level of malonic aldehyde and diene conjugates. Treatment with candesartan showed a more positive trend in reducing the level of products peroxidation and activation of superoxide dismutase, slightly increased the level of catalase remained unchanged and the activity of glutathione peroxidase. Combination therapy with carnitin significantly changed the indicators oxidative-antioxidant homeostasis in the direction of growth of activity of enzymes catalase and superoxide dismutase on the background of significant decrease of the products of barbituric acid. The most marked improvement was noted in the myocardium of the left ventricle and kidney in combination therapy with candesartan and corvitin. Conclusions. Application of corvitin in combination with antihypertensive drugs demonstrated protective effect. Increased level of blood pressure not only positive dynamics of combination therapy but also pleiotropy effect of corvitin.

Keywords. Hypertension, ramipril, candesartan, corvitin, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Manuscript is received 11.04.2020

Manuscripted is accepted 26.05.2020

UDC: 611.36:611.81:577.115.3:616.379-008.64(086.48):57.084.1
DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.37-46

Осадчук Юлія

Аспірант кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Довгань Роман

Доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Вершута Олександр

Студент НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

ВІДМІННОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ВМІСТУ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Анотація. Одним з популярних підходів відтворення моделі цукрового діабету 2 типу (ЦД2) в експерименті є дієта із високим вмістом жиру, оскільки, ключову роль в розвитку інсулінорезистентності грає тривала дія підвищеного рівню жирних кислот (ЖК). Метою роботи було вивчення особливостей жирнокислотного вмісту тканин печінки та головного мозку щурів в експериментальній моделі ЦД2. На білих щурах лінії Вістар відтворювали експериментальну модель шляхом 3-х місячної високо-жирової дієти (45% тваринного жиру) із додаванням фруктози та індукцією стрептозотоцином 25 мг/кг (STZ) - однократно. Контрольну групу (КГ) склали інтактні тварини, які знаходилися на стандартному вигодуванні віварію протягом всього часу експерименту. Дослідження складу ЖК проводили методом газово-рідинної хроматографії. Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету IBM SPSS Statistics 23. У щурів з ЦД2 в порівнянні із КГ в тканині печінки і в тканині мозку підвищився вміст насичених ЖК в 1,3 рази ($P < 0,05$), в основному за рахунок С16:0 – пальмітинової ЖК, знизився вміст ненасичених ЖК в 1,3 рази ($P < 0,05$), і зменшилася доля поліненасичених ЖК в 1,8 разів ($P < 0,05$). Однак, в печінці і мозку тварин виявилось різне за спектром коливання складу ЖК. В печінці щурів з ЦД2 у порівнянні з КГ виявили підвищення в 4 рази мірістинової ($P < 0,05$), в 1,4 рази пентадеканової ($P < 0,05$) і в 2 рази ($P < 0,05$) маргаринової ЖК, підвищення в 2 рази ($P < 0,05$) ліноленої і зменшення в 3,5 рази ($P < 0,05$) арахідонової. В мозку щурів із ЦД2 підвищився вміст мірістинової та пентадеканової ЖК в 2 рази ($P < 0,05$), і з'явилася маргарінова, яка не виявлялася у щурів КГ. Виявили зменшення в 2 рази ($P < 0,05$) лінолевої, підвищення арахідонової в 2 рази ($P < 0,05$), та визначили ліноленову, що не було притаманним для щурів КГ. Моделювання ЦД2 шляхом дієти із високим вмістом жиру із додаванням фруктози та індукцією STZ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експериментальних тварин, що необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких є тканинні ЖК, оскільки результати від лікування можуть по-різному відображатися на функціонуванні органів та систем організму.

Ключові слова. Арахідонова жирна кислота, високо-жирова дієта, насичені, ненасичені жирні кислоти, лінолева

Вступ. Вивчення змін в тканинах експериментальних тварин при моделюванні різноманітних патогенетичних впливів на організм залишається актуальним, оскільки дуже часто дослідники звертаються саме до тваринних моделей та їх використання в експерименті. Вивчення впливу на організм гіперглікемії, гіперліпідемії на тлі підвищеної ваги тіла також є актуальним, оскільки розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) сьогодні

в світі складає 10-20% дорослого населення і визначає цей стан – як ендемічне враження населення.

Поняття метаболічного (поліметаболічного) синдрому було введено в 1967 році P. Avogaro et al., які виявили часте поєднання гіперліпідемії з цукровим діабетом (ЦД) та помірним ожирінням. Тому, для вивчення цього комплексу на тваринній моделі дослідники намагаються відтворити ЦД, який викликаний не первинним ушкодженням інсулінового апарату підшлункової залози, а розвитком інсулінорезистентності (ІР) зниженою чутливістю клітин до глюкози на тлі гіперглікемії на кшталт ЦД 2 типу (ЦД2). Для відтворення МС існує ряд підходів (López et al., 2018, Markhon et al., 2015, Spasov, Babkov, Muleeva & Маука, 2017) але їх методичні особливості постійно модифікуються для створення найбільш адекватних змін в тканинах організму експериментальної тварини. Враховуючи той факт, що лабораторні щури, як найбільш розповсюджений об'єкт для роботи в експерименті, за своєю природою не схильні до розвитку ожиріння, дослідники намагаються визначити певні навантаження та впливи, які б призвели до найбільш адекватних змін в організмі, а використання моделі надало можливість вивчати різні фармакологічні впливи. Одним з популярних підходів відтворення моделі ЦД2 в експерименті є вигодування тварин їжею із великим вмістом природного жиру, оскільки, ключову роль в розвитку ІР грає тривала дія підвищених рівнів жирних кислот (ЖК).

Роль харчового жиру у розвитку ЦД2 досліджувалася протягом багатьох десятиліть. Kinsell et al. (1959) ймовірно, першими, повідомили про те, що споживання жиру може впливати на дію інсуліну у людей. Найбільш поширеними харчовими ЖК є олеїнова, лінолева, пальмітинова та стеаринова, саме вони присутні в плазмі та в складі тканинних ліпідів в значних кількостях. ЖК, які не можуть бути синтезовані ендогенно з вуглеводів, є найкращими біомаркерами. До них відносяться поліненасичені жирні кислоти, такі як лінолева кислота (n-6) та α -ліноленова кислота (n-3), транс-жирні кислоти. І навпаки, на-

сичені ЖК та мононенасичені жирні кислоти, як правило, вважаються слабкими біомаркерами, оскільки вони відображають не тільки споживання через їжу, але й ліпогенез *de novo*.

Вважається, що склад ЖК харчового раціону в значній мірі визначає зберігання ЖК в тканинах (Mann, 2006), що може відігравати важливу роль у підвищенні чутливості до інсуліну та зниженні ризику діабету та його ускладнень (Risérus et al., 2009). Водночас, є дослідження, в яких показана відсутність прямого зв'язку між вживанням в їжу продуктів-джерел ЖК та їх накопиченням в клітинних мембранах (Rykov S.A., Bykhovets M. Y. & Natrus L.V., 2019), однак дослідники єдині в думці, що розвиток ЦД2 супроводжується значними змінами композиції ЖК клітинної мембрани еритроцитів, що відображається на її властивостях. Автори пов'язують різноспрямовані зміни вмісту ЖК мембрани із експресією регуляторного протеїну FABP - (*англ.* Fatty Acid Binding Protein,).

Вивчення механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку між харчовими ЖК та розвитком ЦД2, залишається актуальним, оскільки зміна структури клітинної мембрани обов'язково супроводжується порушенням її функції, включаючи пластичність мембрани, проникність іонів та з'єднання з рецептором і спорідненість рецептора інсуліну. Такі зміни, у свою чергу, можуть впливати на чутливість до інсуліну і тканин всього організму.

Вміст ЖК в складі тканин вважається найбільш інформативним для вивчення стану дісліпідемії. ЖК виконують структурну та пластичну функції, оскільки входять до складу різноманітних більш складних за хімічною будовою ліпідів, а продукти їх окисного розпаду використовуються для синтезу інших сполук. Печінка є головним органом залученим до обміну ліпідів в організмі і саме через гепатоцит здійснюється транспорт ліпідів від ентероциту до інших органів при надходженні хіломікронів з їжі. До того ж і гепатоцити активно використовують ЖК на свої енергетичні та пластичні потреби. Вивчення вмісту ЖК в складі нервової тканин надає певні уявлення про процеси сигналізації та пластичності нейронів, та особливо нейроглії, як

важливого учасника кооперації нейрону та плазми крові.

Метою даної роботи стало вивчення відмінностей жирнокислотного вмісту тканин печінки та головного мозку щурів в експериментальній моделі ЦД2.

Методи дослідження. Для експерименту були відібрані самці здорових білих щурів Wistar, масою 150-165 грамів. Тварини утримувалися в віварії НМУ імені О.О.Богомольця на стандартному комбікормі та вільному доступі до води. Для відтворення моделі ЦД2 були відібрані щури (n=6), яким моделювали патологію та група контролю (КГ, n=6), що знаходилася в окремих клітках весь час експерименту із аналогічним впливом температурного та світлового режиму. ЦД2 моделювали шляхом вигодування щурів високо-жировою дієтою (англ. High Fat Diet – HFD) із додаванням 20% сухої фруктози протягом 3 місяця із індукцією стрептозотоцином. Харчову суміш виготовляли із міксту: комбікорму віварію (34%), тваринного (свинячого) внутрішнього жиру (45%), фруктози (20%), медичної жовчі (1%). Суміш розділяли на порції із розрахунку 30 г на 1 тварину на добу і надавали щоденно вранці. Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами у відповідності до міжнародних та національних положень стосовно проведення експериментів із залученням тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальні етичні принципи проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (Україна, 2006), засідання Комісії з Біоетики НМУ, протокол № 117 від 21.12.2018 р. Після 3 місяців годування, тваринам однократно внутрішньочеревино вводили стрептозотин (STZ, Sigma №SO 130, США) із розрахунку 25 мг/кг маси тіла, розчинений у цитратному буфері і переводили на традиційне годування кормом віварію. Через 2 тижня після ін'єкції STZ виконували оцінку адекватності моделі шляхом антропометричних вимірів та оцінки біохімічних параметрів,

тестів толерантності до інсуліну (Natrus et.al. 2019). В даній роботі наводимо дані зміни антропометричних параметрів та основних біохімічних показників вуглеводного і ліпідного обміну, для демонстрації відтворення моделі і подальшого аналізу ЖК спектру.

Біохімічні показники сироватки крові вимірювали в лабораторії клінічної лабораторної діагностики Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (НДІ ЕКМ) НМУ імені О.О.Богомольця на напівавтоматичному аналізаторі BS-3000M виробництва «Sinnowa», (Китай), із використанням біохімічних наборів «Diagnosticum Inc», (Угорщина). Дослідження складу ЖК проводили методом газово-рідинної хроматографії в лабораторії експериментальних досліджень НДІ ЕКМ НМУ імені О.О.Богомольця за стандартною методикою (Natrus et al., 2018). Згідно методики, ідентифікація ЖК виконується за стандартним вимірюванням піків на хроматограмі. Час їх утримання порівнювали з часом утримання стандартних піків чистих речовин відомого складу, а кількісну оцінку проводили методом нормування площини піків метильованих похідних ЖК. Склад визначали у відсотках де за 100% приймали об'єм усієї суміші. В даній роботі ми враховували в суміші насичені ЖК (НЖК): міристинову C14:0, пентодеканову C15:0, пальмітинову C16:0, маргарінову C17:0, стеаринову C18:0. Суму ненасичених (ННЖК) складали: олеїнова C18:1, лінолева C18:2, ліноленова C18:3, арахідонова C20:4. З них 4 останні входять до складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету IBM SPSS Statistics 23. Для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки, розподіл за усіма показниками відповідав нормальному – дані аналізували у вигляді середнього значення та стандартної похибки. Діаграми наведені із вказанням 95% довірчого інтервалу. Для порівняння показників на всіх термінах спостереження було використано критерій Шеффе для множинного порівняння. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$.

Результати. Відтворювання експериментальної моделі ЦД2 у щурів за допомогою впливу HFD+фруктоза із індукцією STZ привело до достовірних змін антропометричних параметрів: підвищення в 1,65 рази ($P<0,05$) ваги тіла, збільшення у 1,45 разів ($P<0,05$) об'єму талії та збільшення у 1,15 ($P<0,05$) довжини тіла. Спостерігалися підвищення у 2 рази ($P<0,05$) рівня глюкози крові та у 1,76 разів ($P<0,05$) глікованого гемоглобіну. Водночас, ми не виявили достовірних відмінностей показників ліпідограми щурів у яких відтворювали модель ЦД2 у порівнянні із КГ. Більш детальний опис експериментального моделювання ЦД2 наведений в роботі (Natrus et.al. 2019), де автори прийшли висновку, що вказана комбінація впливів, є оптимальною для отримання в експерименті тваринної моделі зі змінами гомеостазу на кшталт ЦД2, оскільки викликає розвиток IP та інші зміни ліпідного й вуглеводного метаболізму в організмі тварин співставні із аналогічними змінами в організмі людини із діагностованим тривалим ЦД2 та розвинутими мікросудинними ускладненнями.

За результатами газовохроматографічного аналізу (рис.1), основними ліпідними компонентами харчової суміші, яку вживали щури були пальмітинова (30,6%) та ліолева (60%) ЖК. Інші ЖК міристинова, стеаринова, олеїнова та арахідонова практично в рівних долях склали загальний об'єм до 10%. Тривале вигодування тварин вказаним составом викликало зміни жирнокислотного складу тканин, але вони розрізнялися в залежності від органу. Порівняння співвідношення суми ЖК: НЖК, ННЖК, ПНЖК у вказаних тканинах наведено на рис.2. Дані щодо вмісту окремих ЖК в тканині печінки та головного мозку тварин з ЦД2 у порівнянні із щурами КГ наведені на рис. 3 і рис. 4.

Одже, моделювання ЦД2 призвело до суттєвих змін вмісту ЖК в тканинах експериментальних тварин у порівнянні із інтактними. Для щурів КГ було характерним незначне переважання ННЖК над НЖК із вмістом ПНЖК біля 40% і в печінці, і в мозку. У щурів з ЦД2 у порівнянні із КГ в тканині печінки, і в тканині мозку у вміст НЖК підвищився в 1,3

рази ($P<0,05$), за рахунок зниження ННЖК в 1,3 рази ($P<0,05$), і зменшення в 1,8 разів доли ПНЖК ($P<0,05$).

Вказані **зміни НЖК** відбувалися у тварин із ЦД2 в основному за рахунок підвищення у вмісту С16:0 – пальмітинової ЖК і відсутності коливання вмісту стеаринової ЖК. Суттєві відмінності перерозподілу НЖК в органах виявилися за рахунок слідових НЖК: в печінці щурів з ЦД2 виявилось підвищення в 4 рази міристинової ЖК ($P<0,05$), підвищення в 1,4 рази пентадеканової ($P<0,05$) і в 2 рази ($P<0,05$) маргаринової ЖК. В мозку щурів з ЦД2 достовірно в 2 рази підвищився вміст міристинової та пентадеканової, і визначилася маргарінова ЖК, яка не виявлялася в КГ.

В печінці щурів КГ та ЦД2 вміст ННЖК суттєво змінився під впливом дієти за рахунок зменшення в 3,5 рази ($P<0,05$) арахідонової ЖК і підвищенням в 2 рази ($P<0,05$) ліноленової ЖК. В мозку щурів з ЦД2 виявили зменшення в 2 рази ($P<0,05$) ліолевої ЖК, підвищення в 2 рази ($P<0,05$) арахідонової, та визначили ліноленову ЖК, що не було притаманним для щурів КГ.

Обговорення. Виявлене підвищення вмісту пальмітинової ЖК в печінці та головному мозку тварин з ЦД2 було очікуваним, оскільки в складі харчової суміші доведено значний вміст цієї ЖК. Основну відмінність спектру НЖК складав вміст міристинової ЖК, яка в печінці експериментальних тварин підвищувалася в 4 рази, а в нервовій тканині в 2 рази. В роботі (Wang et al., 2011) описані морфологічні зміни печінки у вигляді жирового стеатозу та інших структурних порушень на моделі мишей, яких годували HFD. Автори виявили суттєве підвищення пальмітинової та міристинової ЖК, на тлі зниження арахідонової. Дослідники також пояснюють збільшення пальмітинової ЖК в складі печінки підвищеним вмістом цієї ЖК в складі жиру, яким вигодували тварин. Негативний вплив НЖК на стан гепатоцитів може бути пояснений прямими та опосередкованими механізмами гепатотоксичності. Так, показана експресія апоптотичних цитокінів при інкубації гепатоцитів в присутності НЖК (Barreiro 2007). Вважається, що підвищення вмісту НЖК при

ЦД2 є одним з базових механізмів порушення транспортування речовин між плазмою та клітиною, зокрема інсуліну та глюкози, що і призводить до розвитку IP (Weijers 2012, Wang et al., 2011). Механізми зниження мембранного транспорту залишаються до кінця не з'ясованими, але дослідники єдині в думці про те, що гнучкість клітинної мембрани значною мірою регулюється співвідношенням її ненасичених і насичених ЖК. Підвищення вмісту НЖК збільшує сили ван дер Ваальса між вуглеводними ланцюгами, знижує гнучкість мембрани, що призводить до зменшення успішного транспорту глюкози завдяки GLUT4 (Weijers 2012). Дослідники зауважують, що трактування зміни спектру ЖК має враховувати розташування ліпідів в клітині (мембранне, цитозольне, ядерне), ступінь кількісних змін ЖК тощо. Аналіз загального спектру ЖК в тканинах може ускладнювати однозначну інтерпретацію результатів, оскільки молекули ліпідів можуть функціонувати як регулятори транскрипції, регулятори активності ферментів, склад депонованої ліпідної краплі, субстрат окислювання або подальшого перетворення (Da Silva-Santi 2016). Так, дослідники висловлюють гіпотезу, щодо зниження вмісту арахідонової ЖК під впливом HFD може пояснюватися інтенсивним її вивільненням із мембран та перетворенням циклооксигеназою в прозапальний метаболіт, який, доречі прискорює прогресування гепатоксичності (Wang et al., 2011).

Ми виявили, що моделювання ЦД2 шляхом HFD із додаванням фруктози та індукцією STZ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експериментальних тварин. Такі відмінності необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких є саме ЖК та їх вміст в клітинних мембранах, оскільки очікувані результати від лікування можуть по-різному проявлятися в роботі органів та систем організму. Особливий сенс це набуває при вивченні фармакологічної дії лікарських засобів на головний мозок, механізм яких передбачає вплив на клітинний склад ЖК.

Молекули ліпідів є ключовими компонентами складної структури й функції нейроглії

та нейронів, оскільки ліпіди складають близько 50% сухої маси мозку. Casey & Raben в огляді обговорюють метаболізм нейронних та гліальних ліпідів і наводять перелік механізмів, на які можуть вплинути особливості ліпідного шару мембрани (Casey & Raben 2019). Особливу увагу автори приділяють ролі глії. Гліальні клітини складають 33–66% від загальної маси мозку і є переважаючим типом клітин у мозку ссавців. Астроцити, мікроглія та олігодендроцити виконують свої важливі функції щодо забезпечення гомеостазу мозку та функціонування нейронів. Наприклад, астроцити регулюють транспорт води та іонів в нейронах, забезпечують вибіркочувальність гематоенцефалічного бар'єру та видаляють глутамат з синапсів для запобігання нейротоксичності (Jäkel & Dimou, 2017). Мікроглія активно «інспектує» функціональний стан синапсів, реагує на їх дисфункцію та впливає на інформаційні сигнали відновлення або програмованої загибелі клітини (Graeber & Streit, 2010) Олігодендроцити забезпечують трофіку нейронів, продукують мієлін, який ізолює аксони для забезпечення швидкої електричної провідності (Simons & Trajkovic, 2006). Автори припускають, що між глією та нейронами існує значний взаємний обмін ліпідів, який може впливати на функцію нейронів та нейротрансмісію (Casey & Raben 2019).

Вважається, що астроцити відіграють важливу роль в забезпеченні ліпідного метаболізму в нервовій тканині мозку. Саме в них відбувається окислення ЖК, а вже потім метаболіти (кетони, НАДН, ацетил CoA, тощо) використовуються нейронами. Нейрони не створюють запасів енергії у вигляді ліпідних крапель або глікогену як інші клітини організму – в тому числі гепатоцити, тому, за умов тривалої стимуляції, вони відчувають енергетичний «голод». Водночас, стимуляція нейрональної активності призводить до інтенсифікації окислення ЖК, підвищення рівня активних форм кисню, вільних радикалів, що надзвичайно шкідливо для нейронів. З цих умов, астроцити діють як буфер токсичного впливу на нейрони. Але ефективність цієї протекції залежить від складу ЖК, які підлягають окисненню та особливостей ліпопротеї-

дів, які забезпечують міжклітинний транспорт ліпідів. Більш того, астроцити на відміну від нейронів, створюють енергетичні запаси у вигляді ліпідних крапель (Bailey et al., 2015, Liu, et al., 2015). Іоанноу із співат., показав, що астроцити здібні фагоцитувати частинки ЖК та доокислювати їх в своїх мітохондріях і, таким чином, додатково запобігають токсичному впливу на нейрон (Іоанноу et al., 2018)

І астроцити, і нейрони виробляють холестерин de novo, але сильно відрізняються за шляхами обміну холестерину (Chen et al., 2013). Особливу роль відіграє холестерин в синаптичних мембранах. Здібність синапсу до ендо- та екзоцитозу, утворення ліпідних

рафтів та мембранна плинність властивості, які забезпечують та регулюють нейротрансмісію. Синтез і транспорт холестерину в нейроні є важливим модулюючим фактором синаптичної сигналізації, а фосfolіпідний склад пресинаптичних мембран визначає загальну архітектуру клітини як сприйнятливую до синтезу везикул.

Отже, склад ЖК нервової тканини, та його модуляція під впливом різних факторів має суттєвий вплив практично на усі структурні перебудови клітин під час функціонування, забезпечення міжклітинної кооперації, і це не може не відобразитися на процесах діяльності мозку. Тому, вивчення патогенезу ушкодження мозку на тлі гіперглікемії, дізліпідемії, за умов експериментального відтворення ЦД2 є важливим і відкриває нові горизонти для розробки схем фармакологічної корекції симптомів МС. За цим, необхідно враховувати, що існують відмінності коливання спектру ЖК в складі нервової тканини та інших тканин, наприклад, печінки. Вважаємо, що ці дані можуть бути корисними для розробки дієти, харчових рекомендацій, фармакологічного впливу препаратів на спектр ЖК, як потенційну таргетну ланку патогенезу, і головне на моніторинг ефективності терапії ліпідного дисбалансу.

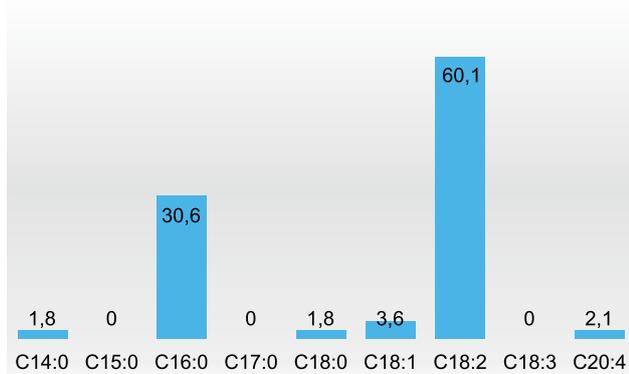


Рис. 1. Вміст (%) ЖК в харчовій суміші для тварин.

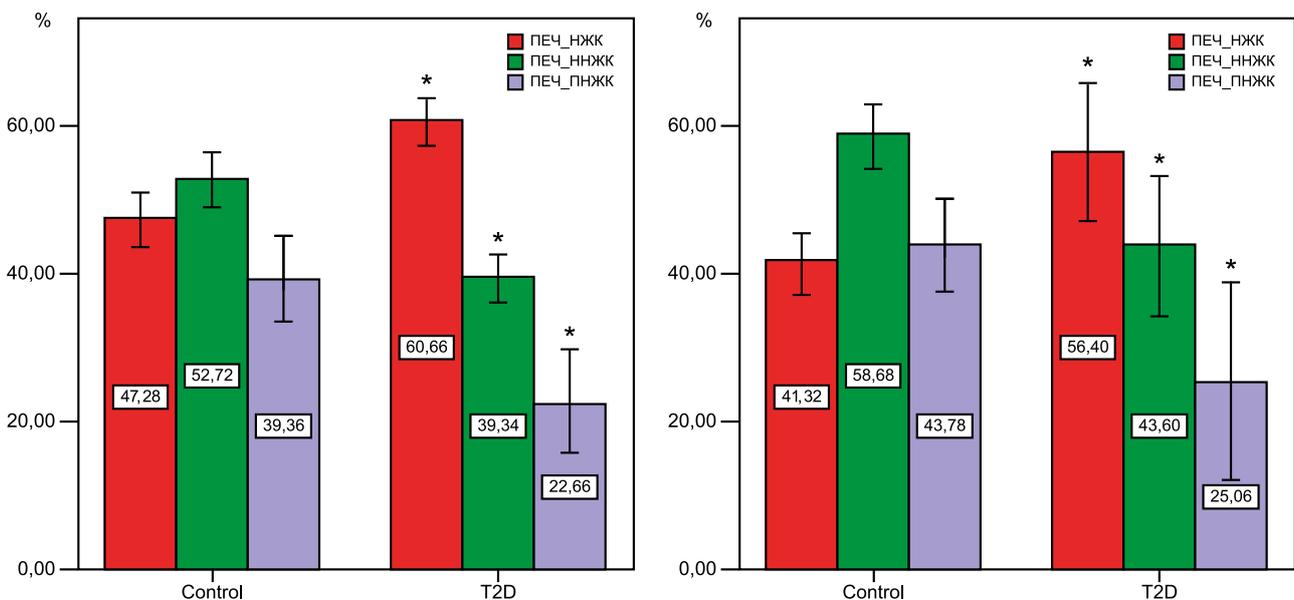


Рис.2. Порівняння співвідношення суми ЖК: насичених, ненасичених, поліненасичених в тканині печінки (А) та тканині головного мозку (Б) у щурів КГ та із моделлю ЦД2.

* - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

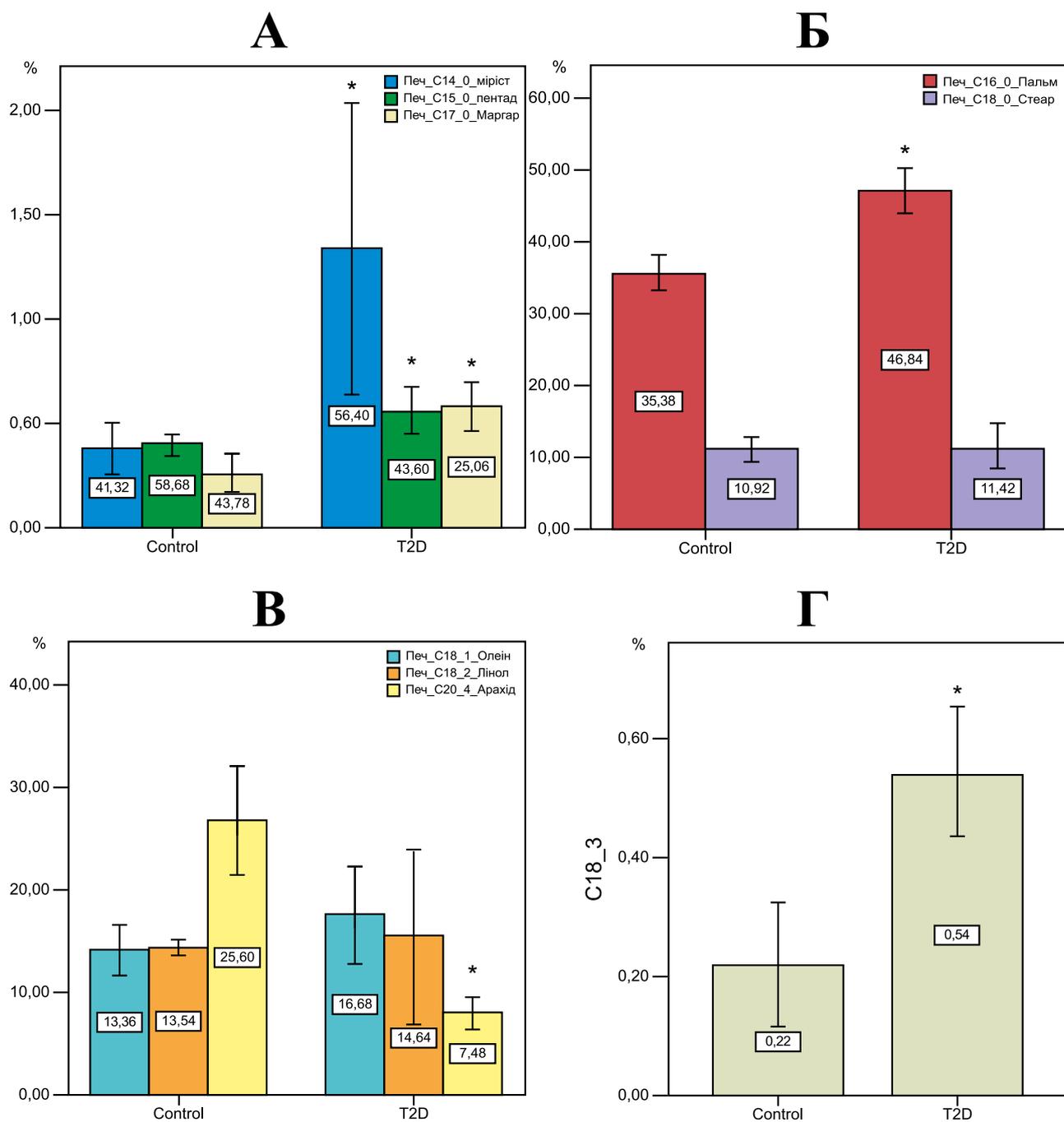


Рис. 3. Вміст ЖК в тканині печінки інтактних щурів (Control) та щурів, яким моделювали ЦД2 (T2D) А – слідові насичені ЖК: С14:0 мірістинова, С15:0 пентадеканова, С17:0 маргарінова; Б – основні насичені ЖК:С16:0 пальмітинова, С18:0 стеаринова; В – основні ненасичені ЖК: С18:1 олеїнова, С18:2 лінолева, С20:4 арахідонова; Г – слідова ненасичена ЖК ліноленова С18:3 * - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

Висновки. Таким чином, моделювання ЦД2 шляхом тривалої високо-жирової дієти із додаванням фруктози та індукцією СТЗ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експерименталь-

них тварин, що необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких ЖК, оскільки очікувані результати від лікування можуть по-різному проявлятися в роботі органів та систем організму.

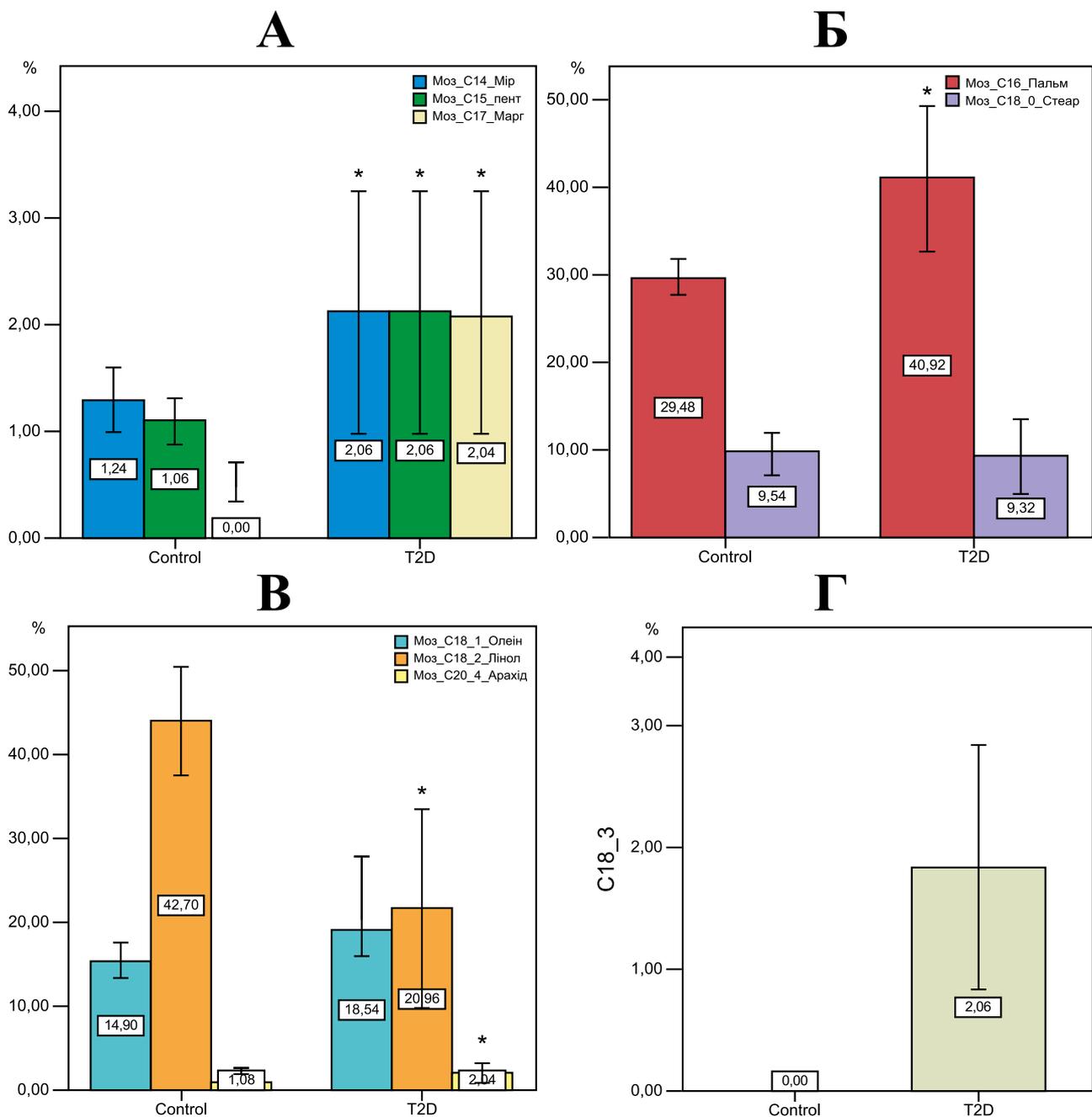


Рис. 4. Вміст ЖК в тканині головного мозку інтактних щурів (Control) та щурів, яким моделювали ЦД2 (T2D) А – слідові насичені ЖК: С14:0 міристинова, С15:0 пентадеканова, С17:0 маргаринава; Б – основні насичені ЖК: С16:0 пальмітинова, С18:0 стеаринова; В – основні ненасичені ЖК: С18:1 олеїнова, С18:2 лінолева, С20:4 арахідонова; Г – слідова ненасичена ЖК ліноленова С18:3

* - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

Фінансування – Це наукове дослідження фінансувалось Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету. Науково-дослідна робота Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (Національний ме-

дичний університет імені О.О.Богомольця) «Структурно-функціональні зміни нейронів медіо-базального гіпоталамусу при порушенні вуглеводного і ліпідного обміну» (роки виконання 2019-2021). № державної реєстрації 0119U10122.

ЛІТЕРАТУРА

- Bailey, A. P., Koster, G., Guillermier, C., Hirst, E. M., MacRae, J. I., Lechene, C. P., Postle, A. D., & Gould, A. P. (2015). Antioxidant Role for Lipid Droplets in a Stem Cell Niche of *Drosophila*. *Cell*, 163(2), 340–353. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.020>
- Barreiro F.J., Kobayashi S., Bronk S.F., Werneburg N.W., Malhi H., Gores G.J. (2007). Transcriptional regulation of Bim by FoxO3A mediates hepatocyte lipopoptosis. *J Biol Chem.*, 282: 27141-27154.
- Bayrasheva V. K. (2015) Modelirovaniye sakharnogo diabeta i diabeticheskoy nefropatii v eksperimente. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>.
- Casey N. Raben D. (2019) Lipid Metabolism Crosstalk in the Brain: Glia and Neurons. *Front Cell Neurosci.*,13: P. 212. doi: 10.3389/fncel.2019.00212.
- Chen, J., Zhang, X., Kusumo, H., Costa, L. G., & Guizzetti, M. (2013). Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: implications for brain cholesterol homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*, 1831(2), 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.09.007>
- Da Silva-Santi, L.G.; Antunes, M.M.; Caparroz-Assef, S.M.; Carbonera, F.; Masi, L.N.; Curi, R.; Visentainer, J.V.; Bazotte, R.B. (2016). Liver Fatty Acid Composition and Inflammation in Mice Fed with High-Carbohydrate Diet or High-Fat Diet. *Nutrients*, 8, 682.
- Graeber M.B., Streit W. J. (2010) Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* doi: 119, 89–105. 10.1007/s00401-009-0622-0.
- Ioannou M., Jackson J., Sheu S.-H. [et al.] (2018) Neuron-astrocyte metabolic coupling during neuronal stimulation protects against fatty acid toxicity. *Biorxiv*. -- Art. No 465237. – doi: 10.1101/465237.
- Jäkel S., Dimou L. (2017) Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Front. Cell Neurosci.* doi: 11:24. 10.3389/fncel.2017.00024.
- Liu, L., Zhang, K., Sandoval, H., Yamamoto, S., Jaiswal, M., Sanz, E., Li, Z., Hui, J., Graham, B. H., Quintana, A., & Bellen, H. J. (2015). Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*, 160(1-2), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.019>
- López, M., Ríos-Silva, M., Huerta, M., Cárdenas, Y., Bricio-Barrios, J. A., Díaz-Reval, M. I., ... Trujillo, X. (2018). Effects of *Moringa oleifera* leaf powder on metabolic syndrome induced in male Wistar rats: a preliminary study. *Journal of International Medical Research*, 3327–3336. <https://doi.org/10.1177/0300060518781726>
- Mann J.I. (2006) Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review. *Nutr Rev.* 64(9). – P. 422-427.
- Markhon N. A., Mamchur V. I., Zhylyuk V. I. [et al.] (2015) Comparative Analysis of Experimental Approaches in Reproducing of Metabolic Syndrome. *Visnyk problem biolohiyi y medytsyny*. 1(117). 156-162. URL:http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_1_33.
- Natrus L.V. (2018) Patent 125733 UA, МПІК G01N 33/49 (2006.01) B01D15/08 (2006.01) Sposib otsinky mekhanizmiv ushkodzhennya pechinky shchuriv pry modelyuvanni eksperymental'noho tsukrovoho diabetu 1-ho typu riznymy rehovynamy/ Natrus L.V., Ryzhko I.M., Chernovol P.A., Bryuzgina T.S., Osadchuk Yu.S. // *Vlasnyk Natsional'nyy medychnyy universytet imeni O.O.Bohomol'tsya MOZ Ukrayiny*.- u 201712026; zayavl 07.12.2017; opubl 25.05.2018, Byul. №10.
- Natrus, L., Osadchuk, Y., Labudzynski, D., Chaikovsky, Y., & Smirnov, A. (2019). The pathogenetic rationale the ways of experimental type 2 diabetes mellitus modeling. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 15(3-4), 10-18. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.02>
- Risérus U., Willett W.C., Hu F.B. [et al.] (2009) Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 48(1), 44-51.
- Rykov S. O., Bykhovets M. Y., & Natrus L. V. (2019a). Features of the lifestyle as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types. *Arkhiv oftal'molohiyi Ukrayiny*. 5(3), 54-61.
- Rykov S.A., Bykhovets M. Y. & Natrus L.V. (2019b). Influence of the L-FABP expression and fatty-acid composition of food on the lipid metabolism of patients with different diabetic retinopathy and diabetes mellitus type 2. *Arkhiv oftal'molohiyi Ukrayiny*. 7(3), 27-36.
- Simons M., Trajkovic K. (2006) Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *J. Cell Sci.* 119. 4381–4389. – doi: 10.1242/jcs.03242.
- Spasov A.A., Babkov D.A., Muleeva D.R., Mayka O. Yu. (2017) Modeling streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats on a high-fat diet. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 1(61): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>.
- Wang, X., Cao, Y., Fu, Y. et al. (2011). Liver fatty acid composition in mice with or without nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 10, 234
- Weijers R. N. (2012). Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reviews*, 8(5), 390–400. <https://doi.org/10.2174/157339912802083531>

**DIFFERENCES IN THE FATTY ACID COMPOSITION OF RAT LIVER
AND BRAIN TISSUES IN AN EXPERIMENTAL MODEL
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Osadchuk Yulia,

Bogomolets National Medical University, Ukraine

Dovhan Roman,

MD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Vershuta Olexandr

Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract One of the popular approaches to reproducing the model of type 2 diabetes mellitus (T2D) in experimental animals is a food load with a high content of natural fat since the long-term effect of increased levels of fatty acids (FA) plays a key role in the development of insulin resistance. Study of the features of the fatty acid composition of rat liver and brain tissue in an experimental model of T2D was the purpose of the work. An experimental model was reproduced on white Wistar rats by a 3-month high-fat diet (45% animal fat) supplemented with fructose and subsequent induction with streptozotocin (STZ) 25 mg/kg once. The control group (CG) consisted of intact animals that received standard vivarium food throughout the experiment. The study of the composition of FA was carried out by gas-liquid chromatography. Statistical data processing was performed using a license package IBM SPSS Statistics 23. In rats with T2D, in comparison with CG, in the liver tissue and in brain tissue the content of saturated FAs increased 1.3 times ($P < 0.05$), due to C16: 0 - palmitic, the content of unsaturated FA decreased by 1.3 times ($P < 0.05$), and the proportion of polyunsaturated FA decreased by 1.8 times ($P < 0.05$). Moreover, a change in the liver and brain FA composition the development of T2D was revealed. In the liver of rats with T2D compared with CG revealed an increase of 4 times myristin ($P < 0.05$), 1,4 times of pentadecan ($P < 0.05$) and 2 times ($P < 0.05$) of margarine FA, a reduction of 3.5 times ($P < 0.05$) arachidonic and a 2-fold increase ($P < 0.05$) of linolenic. In the brain of rats with T2D, the content of myristin and pentadecan FA increased by 2-fold ($P < 0.05$), and margarine appeared, which was not detected in the CG rats. Found a 2-fold ($P < 0.05$) decrease in linoleic, a 2-fold increase in arachidone ($P < 0.05$), and determined a linolenic that was not characteristic of CG rats. Modeling T2DM by feeding of HFD with the addition of fructose and the induction of STZ causes not the same redistribution of the fatty acid composition of the organs of experimental animals. This must be taken into account for prescribing a therapeutic scheme (diet) that is targeted correction of the FA, since the treatment results can affect the functioning of organs differently and body systems.

Keywords. Arachidonic, high-fat diet, saturated, unsaturated fatty acids, linoleic fatty acid.

Manuscript is received 15.04.2020

Manuscript is accepted 23.05.2020

UDC 616 37-002.1: 616. 153.915: 616. 915] -08-036.8

DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.47-52

Onishchenko Mariia

Intern surgeon, senior laboratory assistant of the Department of General Surgery №1 NMU named after OO Bogomolets, Ukraine.,

Shchigel Ivanna

Internal surgeon, Bogomolets National Medical University, Ukraine,

Ivanets Tetiana

Internal surgeon, senior laboratory assistant of the Department of General Surgery №1 NMU named after OO Bogomolets, Ukraine.,

Levchenko Liudmyla

Surgeon, graduate student of the Department of General Surgery №1 NMU named after OO Bogomolets, Ukraine.,

Gorlach Andrey

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery №1 NMU named after OO Bogomolets, Ukraine

HYPERTRIGLYCERID-ASSOCIATED ACUTE PANCREATITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESULTS

Abstract. *The aim of the study is to evaluate the clinical characteristics of patients with hypertriglyceride associated acute pancreatitis. A single-center observational study of a series of cases was performed on the basis of the Kyiv Department of Surgery for Liver, Pancreas and Bile Tracts named after V.S. Zemskov in the period from 2018 to 2019. Investigation includes patients with acute pancreatitis and hypertriglyceridemia (the triglycerides level is more than 1.7 mmol/l). Exclusion criteria: patients with acute pancreatitis with normal triglyceride levels, patients with acute pancreatitis with elevated triglycerides, that have not been treated enough. All patients were evaluated by Charlson index of comorbidity, body mass index, alcohol history, relapses and severity of disease. All patients were monitored throughout inpatient treatment, from hospitalization to discharge to home or death. The end point of the study was the discharge of the patient to home after the elimination of the manifestations and complications of acute pancreatitis or death of the patient. The 234 patients who were hospitalized and treated with a diagnosis of acute pancreatitis, 27 patients had hypertriglyceridemia and 3 of them were excluded from the study. The study involved 24 patients. Therefore, the frequency of acute pancreatitis associated with high triglycerides was 11.5% (27/234), with the average level of triglyceridemia was 10.1 ± 2.4 mmol / l (range 5.8 - 13.6 mmol / l), 75% of patients (18/24) had moderate hypertriglyceridemia (2.3 - 11.2 mmol / l), 25% (6/24) - severe (11.2 - 22.4 mmol / l). The median age was 32 years (quarterly interval 31.5 - 35 years). There were 18 men (75%) and 6 women (25%). Alcohol-induced pancreatitis was observed in 17 (70.8%) patients with hypertriglyceridemia. The median body mass index is 28.9 kg / m². Normal weight was 33% (8/24) patients, excessive - 25% (6/24), obesity I stage - 29% (7/24) obesity II stage - 8% (2/24) obesity III stage - 4% (1/24). The Charlson comorbidity index ranged from 0 to 5 points, in 1 patient it was 5 points, in 3 patients - 2 points, in 3 patients - 1 point. Diabetes mellitus were in 25% of patients (6 /24), two of them was diagnosed at first. Recurrent cases of disease were in 58.3% of patients (14 /24), 10 of 14 had a history of two cases of acute pancreatitis. In 71% (17 /24) observed a light stage of the disease, 25% (6 /24) - pancreatitis medium degree of severity and in 4% (1 /24) of the patient severe pancreatitis. Mortality was 4%. Conclusions. The frequency of hypertriglyceride-associated acute pancreatitis is*

Cite as: Onishchenko M., Shchigel I., Ivanets T., Levchenko L., Gorlach A. Hypertriglycerid-associated acute pancreatitis: clinical characteristics and treatment results.

Ukrainian scientific medical youth journal, issue 1 (115), 2020

DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.47-52

11.5%. In light, moderate and severe pancreatitis, the average degree of hypertriglyceridemia (blood triglycerides 2.3 -11.2mmol/l) was prevailed. Hypertriglyceride-associated acute pancreatitis has no specific complications, but has a tendency to recurrence. Patients with hypertriglyceridemia need constant laboratory monitoring (determination of triglycerides), pharmacological therapy and follow-up to prevent the development of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, hypertriglyceridemia, recurrent pancreatitis, diabetes mellitus, severe pancreatitis.

Introduction. Acute pancreatitis (AP) remains an urgent problem of surgical pancreatology. The results of its treatment depend on the severity of the disease, which depends on various factors not directly related to the disease, but on the principle of mutual abuse is involved in shaping the body's response to pancreatic lesions. Timely detection and elimination of the cause of the disease have a positive effect on the outcome of treatment of patients with AP (Dronov OI, Kovalskaya IO, Gorlach AI, Lubenets TV 2019) Hypertriglyceridemia is proved and is the one of the major 's reasons for AP development. (Balachandra, S., et al. 2006) Hypertriglyceride-associated pancreatitis is on the third place of AP and has 5 - 10% of alcoholic and biliary genesis. (Pothoulakis I., et al 2020a) (De Pretis N., Amodio A. and Frulloni L. 2018a) Hypertriglyceridemia - is raising of triglycerides level (TG) in the blood serum with a value of 1.7 mmol / L or more. Union of endocrinologists proposed classification of hypertriglyceridemia: light weight - rate TG - 1.7 - 2.2 mmol / L; moderate - 2.3 - 11.2 mmol / l ; severe - 11.3 - 22.4 mmol / l; very severe hypertriglyceridemia - >22.5 mmol / L (Berglund L., et al 2012a) The reasons for TG level increase in blood are various and indicate a violation of lipoprotein metabolism. There are primary and secondary dyslipoproteinemias. According to the Frederickson's classification primary (genetic) lipid metabolism abnormalities lead to elevated TG levels lead to lipoproteinemia IV (endogenous hyperlipidemia) and V (familial chylomicronemic syndrome) (Fredrickson D.S. 1965) Alcohol consumption, obesity, insulin resistance, oral estrogen intake are secondary factors in increasing blood TG levels (Carr, R. A., et al 2016a) (Valdivielso, P., Ramírez-Bueno, A., & Ewald, N. 2014a) In addition to the development of AP, disorders of lipid metabolism are the proven risk

factor for cardiovascular disease, diabetes (Ding Y. et al 2019a) (Li X., et al 2018a) In turn, polymorbidity, due to metabolic disorders in patients with AP, has an unfavorable prognostic value as a factor that reduces adaptation to stress. Timely clinical recognition of hypertriglyceride-associated AP is important to identify the group of patients with adverse factors associated with impaired lipid metabolism. The aim of our study was to characterize the clinical course of hypertriglyceride-associated AP and to identify hypotheses for further research.

Materials. Design - single-center observational study of a series of cases. The course and results of treatment of hypertriglyceride-associated AP were evaluated. Criteria for inclusion - patients who were hospitalized for surgical indications with urgent indications with abdominal pain and increased serum amylase more than three times (90 U / l and more) and hypertriglyceridemia. Hypertriglyceridemia was considered to be a serum TG level greater than 1.7 mmol / l. The blood TG level was determined in all patients with AP on the day of hospitalization. The study was conducted on the basis of the Department of Surgery of Liver, Pancreas and Bile Ducts named after VS Zemskov in the period from 2018 to 2019. Exclusion criteria: patients with AP who were transferred from other medical institutions later than 7 days or more after the onset of the disease. Exclusion criteria: patients with AP with normal TG levels, patients with AP and with elevated TG levels who were not treated (refused treatment or transferred to other medical institutions).

During hospitalization, all patients with hypertriglyceride-associated pancreatitis evaluated variables that potentiate the severity of the disease, namely: their comorbid condition, body weight, age, sex of patients, the fact of alcohol

consumption and recurrent course of AP. The comorbid state was determined by the Charlson comorbidity index, body weight - by body mass index (BMI). If a blood glucose level of 7 mmol / l or more was recorded during hospitalization and subsequently, which required correction, in the absence of a history of diabetes mellitus, this condition was assessed as previously diagnosed with diabetes mellitus. The severity of the disease, according to the Atlant 2012 criteria, was determined by the presence of persistent (more than 48 hours) or transient (less than 48 hours) multiorgan failure (MOF), which indicated respiratory, cardiovascular, cerebral, renal, hepatic dysfunction, which were assessed by Marshall scale. Local complications were diagnosed using instrumental imaging methods - ultrasonography and computed tomography. Acute peripancreatic fluid and acute necrotic accumulations indicated the presence of pancreatic necrosis in the first 4 weeks of the disease, after the 4th week such indicators were limited to necrosis (walled-off necrosis) and pseudocysts. Mild disease was characterized by the absence of local and systemic complications, moderate disease had local complications and transient organ dysfunction, severe - in addition to local complications, had systemic complications, manifested by persistent MOF. Infectious complications were diagnosed based on the results of a positive culture obtained by bacteriological examination of the substrate of local complications of AP (aspirate of liquid parapancreatic clusters, pseudocysts or removed pancreatic necrosis). Basic therapy was performed for all patients, and for signs of MOF - treatment in the intensive care unit, with the development of infectious complications used the technique of «step up». All patients were monitored throughout inpatient treatment, from hospitalization to discharge to home or death. The end point of the study was the discharge of the patient from the hospital after the elimination of the manifestations and complications of AP or the death of the patient.

Results. There were 234 patients who were hospitalized and treated with a diagnosis of AP during this period, hypertriglyceridemia had 27 patients (11.5%), 3 patients were excluded from the study due to refusal of treatment and inability for definitive analyze its results. So, 24 patients

participated in the study. The median time from the time of illness start was 28 hours (interquartile range of 22 - 48 hours). The median level of amylasemia was 142 U / l (interquartile range 120 - 170 U / l), (reference value up to 30 U / l). The average level of triglycerides in the research group was 10.1 ± 2.4 mmol / L. The interval was 5.8 - 13.6 mmol / l. Severe triglyceridemia had 6 patients (25%), moderate - 18 (75%), mild triglyceridemia was not recorded. The median age of patients was 32 years (interquartile range 31.5 - 35 years). There were 18 men (75%) and 6 women (25%). Alcohol consumption preceded the development of AP in 17 (70.8%) patients with hypertriglyceridemia. In 7 (29.2%) AP, was not associated with alcohol consumption. The median BMI was $28.9 \text{ kg} / \text{m}^2$ (interquartile range 22.7 - $31.9 \text{ kg} / \text{m}^2$). According to BMI, patients with hypertriglyceride-associated AP were distributed as follows: 8 patients (33%) were normal weight, 6 (25%) were overweight, 7 were I stage obesity (29%), 2 were II stage obesity (8%), and III stage -1 (4%). The range of Charleson's comorbidity index ranged from 0 to 5 points, of which in 1 patient it was 5 points, in 3 patients - 2 points, in 3 patients - 1 point and in 19 patients - 0 points. Metabolic syndrome was observed in 5 patients with hypertriglyceride-associated AP, of which 2 women had sclerocystic ovary syndrome. Six patients had diabetes mellitus, 2 of them were diagnosed for the first time. And 14 out of 24 patients (58.3%) had a recurrent course of the disease, with 4 patients having one case of pancreatitis, 10 patients having 2 cases of AP. According to the severity of the disease in 17 patients there was a mild course of the disease, in 6 - AP of moderate severity and in 1 patient had severe pancreatitis.

Patients with mild AP were hospitalized in a general surgical hospital, the average level of TG was 10.7 ± 2.1 mmol / l, moderate hypertriglyceridemia was observed in 13 of 17 patients, severe in 4 of 17. All patients underwent conservative basic therapy. Hypertriglyceridemia normalized on 3 - 5 days of inpatient treatment under the influence of infusion therapy. The comorbidity index ranged from 0 to 1 (1 point due to diabetes mellitus), BMI averaged $28.2 \pm 4.9 \text{ kg} / \text{m}^2$. The median duration of inpatient treatment was 6 bed-days (interquartile interval 4 - 8 bed-days).

In patients with moderate hypertriglyceride-associated AP, the average time of hospitalization was 29.3 ± 6.5 hours after the disease. The median BMI was $28.9 \text{ kg} / \text{m}^2$ (interquartile range $22.7 - 31.9 \text{ kg} / \text{m}^2$). All patients had alcohol-induced AP with an average TG level of $9.5 \pm 2.4 \text{ mmol} / \text{L}$. Moderate hypertriglyceridemia was observed in 4 of 6 patients, severe - in 2 of 6. All patients with moderate hypertriglyceride-associated AP had local complications and transient MOF (Marshall scale from 2 to 4 points). Necrotic complications were observed in all 7 patients, of which pancreatic necrosis was complicated by infection in 4 patients, all of them underwent operation, using the technique of «step-up», on the 4th week of the disease performed a single-stage necrosectomy, in 3 patients - «open» in 1 - combined laparoscopic and retroperitoneoscopically assisted necrosectomy. One patient developed a low-flow duodenal fistula after the operation, the treatment of which required the installation of a nasojunal probe after the area of the internal fistula opening and tube feeding. Duodenal fistula was eliminated by conservative measures on the 14th day of the postoperative period. All patients with moderate pancreatitis recovered. The duration of inpatient treatment averaged 23.2 ± 11.8 days.

One patient died on the 14th day of the disease, a 32-year-old patient with a BMI of $36.7 \text{ kg} / \text{m}^2$, from the admission department was hospitalized in the intensive care unit 48 hours after the onset of the disease with a diagnosis of acute severe pancreatitis. An attack of pancreatitis was associated with alcohol consumption. In a laboratory study in the first 24 hours, lipemia was determined. The patient underwent 5 sessions of plasmapheresis, the level of blood TG after the first session was $7.9 \text{ mmol} / \text{L}$, after the third session - $1.2 \text{ mmol} / \text{L}$. On the 3rd day of the disease in connection with the syndrome of intra-abdominal hypertension of the II degree (intra-abdominal pressure 19 mm Hg) were drained acute peripancreatic fluid accumulations. Against the background of the progression of respiratory distress syndrome (respiratory index - 98) from the 5th day of the disease was transferred to artificial lung ventilation. The cause of death was generalized complications - MOF 12 points for the Marshall scale (respiratory, cardiovascular, renal, hepatic failure).

The autopsy revealed total transmural pancreatic necrosis, parapancreatitis with lesions of the paracollar and pararenal spaces, the mesentery of the small intestine and transversal colon, the cellular spaces of the pelvis.

Discussion. Although the connection between hypertriglyceridemia and AP has been proven at the level of experimental and population studies, there is no consensus in the literature on some issues on this problem: the connection between the degree of hypertriglyceridemia and severity of AP, features of hypertriglyceride-associated AP in comparison with pancreatitis of other etiology, features of alcohol-induced AP with the increased level of TG.

According to studies by the Spanish Union for Atherosclerosis, a patient with severe hypertriglyceridemia (blood TG $11.3 - 22.4 \text{ mmol} / \text{L}$) was characterized as a man aged 50-60 with obesity, a smoker who abuses alcohol, suffering from diabetes (frequency of diabetes mellitus is $42.3 - 72\%$ among patients with hypertriglyceride-associated AP). (Scherer J., Singh V., Pitchumoni C.S., Yadav D 2014a)

The level of TG in the blood of more than $11.3 \text{ mmol} / \text{L}$ is associated with a high frequency of AP. (Balachandra, S., et al 2006)

The authors also note that the severity of triglyceride-associated AP correlates with the degree of hypertriglyceridemia. (Zhang X.L. et al 2015b) (Scherer J., Singh V., Pitchumoni C.S., Yadav D. 2014b)

Our study shows that the frequency of AP associated with high levels of TG is 11.5% , with an average level of triglyceridemia of $10.1 \pm 2.4 \text{ mmol} / \text{L}$, 25% of patients had severe hypertriglyceridemia, 75% - moderate, mild and severe hypertriglyceridemia were not observed. Most patients were young (median - 32 years). The incidence was predominant in men (75%) and 71% of hypertriglyceride-associated AP was alcohol-induced. Most patients were overweight (median BMI - $28.9 \text{ kg} / \text{m}^2$).

According to the results of a multicenter study that covered the countries of North America (458 patients), Europe (377 patients), Latin America (232 patients), Asia (351 patients) found that the proportion of men was 53% , the average age was 48 years ($34 - 63$ years), BMI averaged $27.6 \pm$

6.4 kg / m², 17.4% of patients had diabetes mellitus, 49.4% consumed alcohol, 65.7% of patients had mild AP, and 16, 8% required treatment in the intensive care unit (Pothoulakis I., et al 2020)

When comparing the severity of AP on the etiology of X.L. Zhang and co-authors report severe pain in hypertriglycerides of aspirated AP compared to biliary and alcoholic (Zhang X.L., et al 2015b) (Scherer J., Singh V., Pitchumoni C.S., Yadav D. 2014c)

Our study did not compare the severity depending on the etiological differences of the disease, but the study group was significantly dominated by patients with mild AP (17 cases out of 24), moderate AP - 6 cases out of 24, severe AP was observed in one case. At the same time, in patients with mild, moderate and severe AP, moderate hypertriglyceridemia prevailed.

High incidence of hypertriglyceridemia is also associated with diabetes mellitus (including newly diagnosed) (De Pretis N., Amodio A. and Frulloni L. 2018b)

The mechanism of hypertriglyceridemia on the background of insulin resistance occurs under the influence of free fatty acids, from which the liver synthesizes very low density lipoproteins. The incidence of diabetes in our study was 6 cases out of 24 and it is this nosological unit caused the comorbid background in patients with AP.

Regarding the recurrent course, according to the results of our study, the frequency was 58% (14 out of 24 patients), while 10 out of 14 had more than one recurrence of the disease. This cohort was dominated by young patients (median 29 years), with obesity (BMI - 31.5 kg / m²), despite their young age, they had a comorbidity index of 2- 3 points due to diabetes and metabolic syndrome.

The results of the latest multicenter study indicate that recurrent pancreatitis associated with

hypertriglyceridemia had patients with a mean age of 41.9 years, mostly men (66%) who were obese (BMI - 30.9 kg / m²), abused alcohol (67.5 %) and in 51.2% of cases had diabetes (Pothoulakis I., et al 2020)

Given our data and the results of other centers, we believe that the prospects for further research should be focused on dispensary monitoring of patients with hypertriglyceride-associated pancreatitis and long-term prediction of the manifestations of this metabolic disorder.

Financing. This study is a fragment of the research «Development and improvement of methods for diagnosis, treatment of inflammatory and non-inflammatory diseases of the pancreas», state registration number 0117U00262 (2017 - 2019). Financing from the budget.

Conclusions.

1. The frequency of hypertriglyceride-associated acute pancreatitis in the overall structure is 11.5%;
2. Moderate trygliceridemia level leads to mild, moderate and severe AP.
3. Hypertriglyceride-associated acute pancreatitis has no specific complications
4. Hypertriglyceride-associated acute pancreatitis has a tendency to recurrent
5. Patients with impaired lipid metabolism and predisposition to hypertriglyceridemia require constant laboratory monitoring (determination of triglyceride levels), medication correction and dynamic monitoring to prevent the development of acute pancreatitis.

Author's contributions: concept, GA and LL; methodology, GA, LL, S.I. ; formal analysis, LL, GA; research, GA, LL, S.I., M.O., T.I. ; resources, G.A. ; data curation, GA, LL, S.I., M.O., T.U; written - original project of preparation, GA, LL, S.I. ; review and editing, LL, S.I. ;

REFERENCES

- Balachandra, S., Virlos, I. T., King, N. K. K., Siriwardana, H. P. P., France, M. W., & Siriwardena, A. K. (2006). Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *International journal of clinical practice*, 60(2), 156-159.
- Balachandra, S., Virlos, I. T., King, N. K. K., Siriwardana, H. P. P., France, M. W., & Siriwardena, A. K. (2006). Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *International journal of clinical practice*, 60(2), 156-159.
- Berglund, L., Brunzell, J. D., Goldberg, A. C., Goldberg, I. J., Sacks, F., Murad, M. H., & Stalenhoef, A. F. (2012). Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 2969-2989.
- Carr, R. A., Rejowski, B. J., Cote, G. A., Pitt, H. A., & Zyromski, N. J. (2016). Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatology*, 16(4), 469-476.

- de Pretis, N., Amodio, A., & Frulloni, L. (2018). Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European gastroenterology journal*, 6(5), 649-655.
- Ding, Y., Zhang, M., Wang, L., Yin, T., Wang, N., Wu, J., ... & Xiao, W. (2019). Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and severity of acute pancreatitis. *Lipids in health and disease*, 18(1), 93.
- Fredrickson, D. S., & Lees, R. S. (1965). A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 31(3), 321-327.
- Li, X., Ke, L., Dong, J., Ye, B., Meng, L., Mao, W., ... & Li, J. (2018). Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: a retrospective study of 730 patients from a tertiary center. *BMC gastroenterology*, 18(1), 89.
- Pothoulakis, I., Paragomi, P., Archibugi, L., Tuft, M., Talukdar, R., Kochhar, R., ... & Ferreira, M. (2020). Clinical features of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in an international, multicenter, prospective cohort (APPRENTICE consortium). *Pancreatology*.
- Scherer, J., Singh, V., Pitchumoni, C. S., & Yadav, D. (2014). Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(3), 195.
- Valdivielso, P., Ramírez-Bueno, A., & Ewald, N. (2014). Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European journal of internal medicine*, 25(8), 689-694.
- Zhang, X. L., Li, F., Zhen, Y. M., Li, A., & Fang, Y. (2015). Clinical study of 224 patients with hypertriglyceridemia pancreatitis. *Chinese medical journal*, 128(15), 2045.
- Дронов, О. І., Ковальська, І. О., Задорожна, К. О., & Горlach, А. І. (2017). Малоінвазивні хірургічні втручання при гострому некротичному панкреатиті: історія розвитку, сучасні тенденції та власний досвід. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (21, № 1 (1)), 172-177.

Manuscript is received 17.04.2020

Manuscripted is accepted 22.05.2020

UDC 618.3-06-84: 616.33-002.02
DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.53-62

Жеребак Надія

Асистент кафедри акушерства і гінекології №2, НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

Гнатко Олена

Д мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології №2,
НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

ПЕРЕБІГ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ХРОНІЧНИХ ГАСТРИТИВ

Анотація. Переривання вагітності – одна з важливих медико-соціальних проблем в усьому світі. Функціонально-морфологічні зміни в статевій сфері, які супроводжують нормальний ріст і розвиток плода при фізіологічній вагітності обумовлюють в різній мірі участь інших органів і систем материнського організму, сприяють зміні процесів обміну і підтримці гомеостазу в нових умовах для збереження вагітності. Розлади моторики шлунково-кишкового тракту можуть бути провідним патогенетичним чинником, що сприяє розвитку багатьох поширених гастроентерологічних розладів. Під час вагітності відзначається зниження перистальтичної активності кишечника, що може відігравати патогенетичну роль при вагітності як чинника, що призводить до зниження моторно-евакуаторної функції кишечника і, в свою чергу, здійснювати негативний вплив на перебіг вагітності. Метою дослідження було визначення особливостей клінічного перебігу загрози переривання в ранні терміни гестації у жінок з різними типами хронічних гастритів для оптимізації тактики ведення вагітності. Обстежено 67 вагітних із загрозою переривання в терміни 8-12 тижнів гестації, які становили 2 групи: 1 група- 35(52,2%) жінок з хронічними гастритами та 2 група – 32(47,8%) пацієнтки, які не мали гастритів. На початок вагітності всі жінки з хронічними гастритами були в стадії ремісії. Для визначення ролі моторно-евакуаторної функції ШКТ у розвитку загрози переривання у вагітних з гастритами проведена порівняльна оцінка частоти і виразності проявів даного ускладнення в ранні терміни за провідними клінічними ознаками: больовий синдром, кров'янисті виділення, наявність ретрохоріальної гематоми в поєднанні з основними гастроентерологічними проявами (блювання, закрепи) моторно-евакуаторної функції ШКТ при різних типах гастритів. Підтвердження типу гастриту проводилося за визначенням рівня базальної секреції гастрину 17 (G-17) в сироватці крові на тлі стимулюючого тесту. Результати оброблені методами математичного і статистичного аналізу з визначенням середніх величин ($M \pm m$), критерія Стьюдента та показника достовірності (статистично достовірними вважали різницю $p < 0,05$).

Результати. Всі обстежені жінки знаходились в репродуктивному віці, середній вік вагітних в групах не мав статистичної різниці. Аналіз частоти клінічних проявів загрози переривання показав, що серед пацієнток 1 групи 35(100%) мали больову симптоматику, 30(85,7%) – кров'янисті виділення та 10(28,6%) – ретрохоріальну гематому, в 2 групі – відповідно: 32(100%), 12 (37,5%), 5(15,6%). Оцінка інтенсивності симптомів загрози переривання показала, що найчастіше відмічався помірний рівень болю при всіх типах гастритів Слабка інтенсивність мала місце при нормаацидному стані у жінок як 1 групи (11,4%), так і 2 групи (9,4%). Сильний за інтенсивністю біль відмічали 2,9% вагітних 1 групи з гіперацидним станом та 3,1% жінок 2 групи з гіпоацидним станом. Аналіз характеру та інтенсивності кров'янистих виділень показав, що у жінок 1 групи при всіх типах гастритів були мажучі виділення: при гіперацидному типі у 11,4%, нормаацидному – 20,0% та гіпоацидному типі – у 11,4%. У жінок 2 групи мажучі виділення відмічені в 9,4% пацієнток з нормаацидним станом. Наявність помірних кров'янистих

виділень була значно високою (в 7,4 рази вище) при гіперацидному стані у вагітних 1 групи в порівнянні з 2 групою. Ретрохоріальні гематоми реєструвались у вагітних 1 групи і становили 14,3% у пацієнток з гіперацидним типом, 5,7% - при нормаацидному типі і 8,6% - при гіпоацидному типі. Наявність ретрохоріальних гематом в 2,5 рази була вищою при гіперацидному гастриті в порівнянні з жінками з нормаацидним та в 1,7 рази вищою в порівнянні з гіпоацидним гастритом. Оцінка частоти поєднаних клінічних проявів функціональних захворювань ШКТ у вагітних із загрозою переривання вагітності показала, що прояви тільки загрози переривання спостерігались у 65,6% вагітних без гастритів, серед вагітних з гастритами їх відсоток становив лише 5,7%. Різні варіанти поєднаних клінічних проявів функціональних розладів ШКТ і загрози переривання суттєво переважали у жінок з хронічними гастритами: загроза переривання і блювання вагітних в 3 рази, загроза, блювання і закрепи – в 4,3 рази, загроза переривання і закрепи – в 1,6 рази. Найчастіше відмічено поєднання загрози переривання і блювоти вагітних при гіперацидному стані у жінок 1 групи (в 2,7 разів частіше ніж у жінок 2 групи). Варіант співвідношення загрози переривання, блювання вагітних та закрів при гіперацидному стані в 3,6 разів частіше зустрічався серед жінок 1 групи, ніж 2 групи. Варіант загрози переривання із закрепами реєструвався у 17,1% жінок 1 групи при гіперацидному стані, що було в 2,7 разів частіше, ніж у жінок 2 групи. Найчастіше клінічні прояви загрози переривання і функціональні розлади ШКТ проявлялись в вагітних з хронічними гастритами при гіперацидному стані.

Висновки. В клінічному перебігу загрози переривання вагітності важливу роль відіграє дисфункція моторно-евакуаторної діяльності ШКТ в залежності від типу хронічного гастриту, опосередкованого різною кислотоутворюючою функцією шлунку, що свідчить про необхідність оптимізації лікувальної тактики загрози переривання у вагітних з різними типами гастритів.

Ключові слова: вагітність, загроза переривання, хронічні гастрити, типи гастритів.

Вступ: Етіологія переривання вагітності на ранніх термінах різноманітна (Вовк та ін.,2012) Механізми, що зумовлюють розвиток патології в кожному окремому випадку до теперішнього часу продовжують вивчатись. Ранні терміни вагітності є найбільш значущими, оскільки в цей період відбувається ембріогенез, плацентація, формування взаємин між матириносимим і плодовим організмом. Загроза переривання вагітності в I триместрі часто ускладнює нормальний перебіг цих процесів і може обумовити виникнення таких патологічних станів як втрата вагітності, плацентарна недостатність, порушення розвитку плода (Радзинский та ін.,2016)

Переривання вагітності - одне з найбільш частих і серйозних ускладнень, які реєструються в 30% біохімічно підтверджених вагітностей та 11-20% клінічно визначених. Дана проблема - найважливіша медико-соціальна проблема і знаходиться під постійною увагою науковців (Вовк та ін., 2012,). На I триместр вагітності (до 13 тижнів) припадає до 85% викиднів, решта 15% - на другий триместр. (Радзинский та ін., 2016; Xiang та ін., 2014)

При фізіологічній вагітності функціонально-морфологічні зміни в організмі жінки покликані забезпечити нормальний ріст та розвиток плода, обумовлюють в різній мірі участь інших органів і систем материнського організму, сприяють зміні процесів обміну і підтримці гомеостазу в нових умовах для збереження вагітності (Ferstl та ін.,2016).В різній мірі до цього процесу залучаються всі без винятку органи і системи організму, перебудовуються процеси обміну з метою підтримки гомеостазу в нових умовах для збереження вагітності, забезпечення розвитку плода (Body та ін.,2016) .На тлі цих процесів дискоординація функцій якогось одного органу може з'явитися пусковим фактором патологічного перебігу вагітності, розвитку ускладнень під час пологів і в післяпологовому періоді (Кирющенков,2014).

Відомо, що під час вагітності відзначається зниження пеністальтичної активності кишечника, що супроводжується уповільненням пасажу хімусу та його накопичення в просвіті травного тракту. Вплив вагітності на травний канал зводиться до зменшення перистальтики кишечника внаслідок зниження чутливо-

сті хеморецепторів кишечника до серотоніну, гістаміну, зменшення тонузу гладких м'язів кишечника на тлі дії гормонів гестації (London та ін., 2017).

Слід зазначити, що рецептори до статевих гормонів (естрогену, прогестерону), є не тільки в матці і придатках, а й в більшості органів, що не мають прямого відношення до статевої сфери. Шлунково-кишковий тракт також має ці рецептори, які під час вагітності впливають на зміну його функціонального стану (Shin та ін., 2015).

Більшість захворювань травного тракту так чи інакше перебігає з порушеннями моторної функції стравоходу, шлунка, тонкої або товстої кишок. Рухові розлади провокують застій, ретроградний пасаж вмісту, що включає агресивні для верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) компоненти, і можуть формувати основні симптоми захворювання

Ті чи інші розлади моторики шлунково-кишкового тракту можуть виступати провідним патогенетичним чинником, що сприяє розвитку багатьох поширених гастроентерологічних захворювань (Gharehbaghi та ін., 2016)

У більшості пацієнтів із захворюваннями органів травлення є симптоми, які свідчать про порушення моторно-евакуаторної функції шлунку і дванадцятипалої кишки, які грають суттєву роль в генезі багатьох захворювань і здатні виступати як в ролі провідного патогенетичного фактора, так і у вигляді супутніх порушень, які можуть посилювати дію інших агресивних чинників (Body та ін., 2016).

Моторно-евакуаторні розлади провокують застій, ретроградний пасаж вмісту, що включає агресивні для верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) компоненти, і можуть формувати основні симптоми захворювання.

Констипації при вагітності (гестаційні запори) не тільки погіршують якість життя, але і можуть створити реальну загрозу здоров'ю матері і майбутньої дитини. Тривалий стаз в товстій кишці призводить до ряду розладів. Зокрема, це активація умовно-патогенної мікрофлори, транслокація мікробів і їх токсинів через кишечкову стінку, що як мінімум є фак-

тором ризику, а в ряді випадків і безпосередньою причиною ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду (Rocha та ін., 2014). Перебіг вагітності на тлі стази в товстій кишці часто ускладнюється загрозою переривання.

Відповідно, дослідження, спрямовані на вивчення патогенетичних особливостей розвитку порушень моторно-евакуаторної функції кишечника, обумовлених вагітністю, є актуальними і своєчасними.

Мета дослідження: визначити особливості клінічного перебігу загрози переривання в ранні терміни гестації у жінок з різними типами хронічних гастритів.

Матеріал і методи дослідження.

Обстежено 67 вагітних із загрозою переривання в терміни 8-12 тижнів гестації, які становили 2 групи: 1 група - 35(52,2%) жінок з хронічними гастритами та 2 група – 32(47,8%) пацієнтки, які не мали гастритів.

На початок вагітності всі жінки з хронічними гастритами були в стадії ремісії. Діагноз гастриту був підтверджений до вагітності. Тривалість захворювання у жінок 1 групи становила від 1,5 до 3 років.

Критеріями включення в дослідження були: наявність проявів загрози переривання вагітності, відсутність тяжкої екстрагенітальної та ендокринної патології, аномалій розвитку та гострих запальних захворювань статевих органів, одноплідна вагітність.

Критеріями невключення були: тяжка екстрагенітальна та ендокринна патологія, аномалії розвитку та гострі запальні захворювання статевих органів, звичне невиношування, багатоплідна вагітність.

Всі пацієнтки були обстежені відповідно до Протоколу МОЗ України щодо спостереження за вагітними.

Для порівняльної оцінки частоти і виразності проявів загрози переривання вагітності в ранні терміни були визначені провідні клінічні ознаки даного ускладнення: наявність больового синдрому (нижні відділи живота), кров'янисті виділення, наявність ретрохоріальної гематоми.

Для оцінки виразності больового синдрому була розроблена шкала, значення якої ви-

значались в оцінках: 0 – немає болю, 1-слабкий біль, 2-помірний біль, 3-сильний біль.

Кількість і характер кров'янистих виділень оцінювали як М-мажучі, П-помірні, Р-рясні. Ретрохоріальні гематоми оцінювали за їх наявністю.

Підтвердження типу гастриту проводилося за визначенням рівня базальної секреції гастрину 17 (G-17) в сироватці крові на тлі стимулюючого тесту, який дозволяє визначити наявність і ступінь тяжкості атрофії слизової оболонки антрального відділу шлунка. Низький рівень (G-17 < 1 pmol / l) є індикатором високого викиду соляної кислоти та як правило наявності інфікування *Helicobacter pylori*, характеризується гіперацидним станом, який в свою чергу приводить до порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Високий рівень (G-17 > 5 pmol / l) свідчить про зниження кислотності шлунка, характеризується гіпоацидним станом.

Нормальна кислотність рівень гастрину (G-17 1-5 pmol / l).

Отримані результати оброблені методами математичного і статистичного аналізу з визначенням середніх величин ($M \pm m$), критерія Стьюдента та показника достовірності (статистично достовірними вважали різницю $p < 0,05$).

Результати дослідження. Всі обстежені жінки знаходились в репродуктивному віці, середній вік вагітних в групах не мав суттєвої різниці ($p > 0,05$). Але оцінюючи вікові градації вагітних в групах (табл.1) слід відзначити, що в 1 групі переважали жінки більш старшого віку (від 30 років і більше)

Таблиця 1. Розподіл обстежених вагітних за віковими градаціями (абс., %)

| Вік вагітних, роки | Групи вагітних з загрозою переривання | | | | Рівень значимості, p |
|--------------------|---------------------------------------|------|---------------|------|----------------------|
| | 1 група, n=35 | | 2 група, n=32 | | |
| | абс. | % | абс. | % | |
| 19 - 25 | 7 | 20,0 | 8 | 25,6 | < 0,01 |
| 26 - 30 | 6 | 17,1 | 8 | 25,6 | |
| 31 - 35 | 13 | 37,1 | 9 | 28,1 | |
| > 35 | 9 | 25,7 | 7 | 21,8 | |

Серед жінок 1 групи вагітних вперше було 13(37,1%), повторно вагітних - 22(62,9%). В 2 групі ці показники практично не відрізнялись за відсотком і становили відповідно 12(37,5%) і 20(62,5%).

Оцінюючи розподіл вагітних обох груп за віковими градаціями та паритетом слід відзначити, що в 1 групі більшість жінок була повторнонароджуючими і більш старшого віку (градації 31-35 років). В 2 групі теж переважали повторнонароджуючі, але молодшого віку (градації 26-30 років).

Таблиця 2. Розподіл обстежених вагітних за віковими градаціями і паритетом (абс., %)

| Вік вагітних | Групи вагітних (загроза переривання вагітності) | | | | | | | |
|--------------|---|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------|------|
| | 1 група, n=35 | | | | 2 група, n=32 | | | |
| | першовагітні | | повторновагітні | | першовагітні | | повторновагітні | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 19 - 25 | 5 | 14,2 | 2 | 5,7 | 6 | 18,7 | 2 | 6,2 |
| 26 - 30 | 3 | 8,5 | 3 | 8,5 | 3 | 9,3 | 8 | 25 |
| 31 - 35 | 2 | 5,7 | 11 | 31,4 | 2 | 6,2 | 6 | 18,7 |
| > 35 | 3 | 8,5 | 6 | 17,1 | 1 | 3,1 | 4 | 12,5 |

Враховуючи основні клінічні прояви загрози переривання вагітності була проаналізована їх частота у пацієток обох груп. Результати аналізу частоти клінічних проявів загрози переривання у вагітних 1 та 2 групи представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Частота клінічних проявів загрози переривання серед обстежених вагітних (абс.,%)

| Групи вагітних | Кількість вагітних | Клінічні прояви | | |
|----------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | Больова симптоматика | Кров'яністі виділення | Ретрохоріальна гематома |
| 1 група | 35 | 35 (100%) | 30 (85,7%) | 10 (28,6%) |
| 2 група | 32 | 32 (100%) | 12 (37,5%) | 5 (15,6%) |

Як свідчать отримані дані, в обох групах всі жінки (по 100%) мали больову симптоматику, що може підтверджувати ознаку як одну з провідних при загрозі переривання.

Порівнюючи частоту наявності кров'янистих виділень у вагітних обох груп виявлено, що дана ознака більш ніж вдвічі частіше мала місце у вагітних 1 групи в порівнянні з 2 групою.

Наявність ретрохоріальної гематоми серед пацієток 1 групи реєструвалась в 2 рази частіше ніж у вагітних 2 групи.

Представляло клінічний інтерес вивчення не тільки наявності, але й виразності симптомів загрози переривання вагітності при різних типах хронічних гастритів.

За оцінкою інтенсивності болю було визначено, що при всіх типах гастритів найчастіше відмічався помірний за інтенсивністю біль (табл.4). Слід відмітити, що в групі вагітних без хронічних гастритів при різних станах кислотності шлункового вмісту загроза переривання вагітності теж супроводжувалась переважно болем помірної інтенсивності. Слабка інтенсивність мала місце при нормоацидному стані у жінок як 1, так і 2 груп, становлячи відповідно 26,7% та 15,0%. Невеликий відсоток (7,1%) склали вагітні 1 групи з гіперацидним станом, які відмічали сильний за інтенсивністю біль. Таку ж інтенсивність болю відмічали вагітні 2 групи (10,0%) з гіпоацидним станом.

За даними УЗД у всіх жінок з больовим синдромом діагностовано наявність скорочувальної активності матки у вигляді локаль-

ного і рідше тотального гіпертонусу. Звертало увагу, що структурні зміни шийки матки (вкорочення та відкриття зовнішнього вічка) не завжди співпадали із характером ультразвукової картини відносно загального або локального гіпертонусу.

Аналізуючи характер та інтенсивність кров'янистих виділень слід відмітити, що мажучі виділення відмічено у жінок 1 групи при всіх типах гастритів: при гіперацидному типі у 28,6%, нормоацидному – 46,7 % та гіпоацидному типі – у 66,7%. В той же час, у жінок 2 групи такий характер виділень відмічено лише в 15,0% пацієток з нормоацидним станом шлункового вмісту.

Помірні кров'янисті виділення спостерігались при різних типах хронічних гастритів у вагітних 1 групи та різних ацидних станах у жінок 2 групи. Звертає увагу, що наявність помірних кров'янистих виділень переважали у вагітних як 1, так і 2 групи незалежно від типу гастриту. Структурні зміни шийки матки частіше співпадали із ультразвуковою картиною щодо локального або тотального гіпертонусу, особливо у випадках поєднання наявності больової симптоматики і кров'янистих виділень.

Ретрохоріальні гематоми реєструвались у вагітних 1 групи з хронічними гастритами при всіх типах і становили 35,7% у пацієток з гіперацидним типом, 13,3% - при нормоацидному типі і 50,0% - при гіпоацидному типі. Слід зауважити, що наявність ретрохоріальних гематом в 2,7 рази була вище при гіперацидному гастриті в порівнянні з жінками з нормо-

Таблиця 4.

Частота клінічних симптомів загрози переривання вагітності у обстежених пацієток 1 та 2 груп в залежності від рівня G-17

| Симптоми | Інтенсивність | G-17 | | | | | |
|-----------------------|----------------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| | | G-17 < 1 pmol / l (гіперацидний) | | G-17 1-5 pmol / l (нормоацидний) | | G-17 > 5 pmol / l (гіпоацидний) | |
| | | 1 гр n-14 | 2 гр.n-2 | 1 гр. n-15 | 2 гр.n-20 | 1 гр.n-6 | 2 гр.n-10 |
| Біль | слабкий | 0 | 0 | 4 – 26,7 | 3 – 15,0 | 0 | 0 |
| | помірний | 13- 92,9 | 2 – 100,0 | 11 – 73,3 | 17- 85,0 | 6 – 100,0 | 9-90,0 |
| | сильний | 1- 7,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 – 10,0 |
| Кров'янисті виділення | мажучі | 4- 28,6 | 0 | 7 – 46,7 | 3 – 15,0 | 4 – 66,7 | 0 |
| | помірні | 8- 57,1 | 1 – 50,0 | 5 – 33,3 | 6 – 30,0 | 2 – 33,3 | 2- 20,0 |
| Гематоми | Ретрохоріальні | 5- 35,7 | 0 | 2 – 13,3 | 4- 20,0 | 3 – 50,0 | 1-10,0 |

ацидним та в 1, 4 разів нижче ніж у пацієнок з гіпоацидним гастритом. У вагітних 2 групи гематоми були діагностовані в 20,0% при нормоацидному- та в 10,0%- гіпоацидному стані..

Ретрохоріальні гематоми реєструвались при УЗД у випадках наявності гіпертонусу матки.

Отже, оцінюючи клінічні прояви загрози переривання вагітності при хронічних гастритах можна відмітити, що основні прояви даного ускладнення раннього гестаційного періоду частіше мали місце у жінок з хронічними гастритами. Виразність і частота клінічних проявів загрози переривання варіювала в залежності від типу хронічного гастриту.

Для з'ясування можливих причинних чинників загрози переривання вагітності у жінок з різними типами гастритів було оцінено прояви функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту в поєднанні із основними ознаками загрози переривання. Порівняльний аналіз включав такі варіанти проявів: загроза переривання + блювання вагітних, загроза переривання + блювання вагітних + закреп, загроза переривання + закреп, тільки загроза переривання.

Результати аналізу представлені в таблиці 5.

Як свідчать наведені дані прояви тільки загрози переривання спостерігались у 65,6% вагітних без гастритів, в той же час серед вагітних з хронічними гастритами їх відсоток становив лише 5,7%.

Різні варіанти поєднаних клінічних проявів функціональних розладів ШКТ і загрози переривання суттєво переважали у жінок з хронічними гастритами: загроза переривання і блювання вагітних в 3 рази, загроза, блювання та закрепи – в 4,3 рази, загроза переривання і закрепи – в 1,6 рази. Тобто, наявність

хронічного гастриту є фоном, на якому посилюються прояви загрози переривання.

Для з'ясування частоти і характеру поєднання клінічних проявів загрози переривання і функціональних розладів ШКТ у жінок із різними типами гастритів проведена оцінка їх варіантів (табл.6).

Найчастіше відмічено поєднання загрози переривання і блювання вагітних при різних станах ацидності: при гіперацидному стані таке поєднання у жінок 1 групи було в 2,7 разів частіше ніж у жінок 2 групи, при нормоацидному гастриті цей відсоток був невеликим і становив 2,9% у жінок 1 групи, в 2 групі взагалі не було зареєстровано такого співвідношення, а при гіпоацидному гастриті частота такого варіанту була в 2,8 разів частіше ніж у вагітних 2 групи.

Варіант співвідношення таких проявів як загроза переривання і блювання вагітних та закрепи при гіперацидному стані у жінок 1 групи в 3,6 разів частіше зустрічався серед жінок 1 групи ніж 2 групи, при нормоацидному стані такий варіант був зареєстрований у 5,7% вагітних 1 групи, в 2 групі – не було, при гіпоацидному стані в 3,7 разів частіше фіксувався такий варіант у жінок 1 групи в порівнянні з 2 групою.

Поєднаний варіант загрози переривання вагітності із закрепами реєструвався у 17,1% жінок 1 групи при гіперацидному стані, що було в 2,7 разів частіше ніж у жінок 2 групи. Суттєвої різниці в частоті такого варіанту поєднання клінічних проявів при нормоацидному та гіпоацидному станах у жінок в 1 та 2 групі не відмічено.

Отже, найчастіше клінічні прояви загрози переривання і функціональні розлади ШКТ проявлялись у вагітних з хронічними гастритами при гіперацидному стані.

Таблиця 5.

Частота поєднаних клінічних проявів функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту у жінок із загрозою переривання вагітності (абс.,%)

| Варіанти поєднаних клінічних проявів | Групи вагітних | |
|--|----------------|------------|
| | 1 гр.,n-35 | 2 гр.,n-32 |
| Загроза переривання + блювання вагітних | 10 - 28,6 | 3 - 9,4 |
| Загроза переривання + блювання вагітних+закреп | 14 - 40,0 | 3 - 9,4 |
| Загроза переривання + закреп | 9 - 25,7 | 5 - 15,6 |
| Загроза переривання | 2 - 5,7 | 21 - 65,6 |

Таблиця 6. Частота поєднання загрози переривання вагітності і клінічних проявів функціональних розладів ШКТ у обстежених вагітних з різним рівнем G-17 (абс.,%)

| Варіанти поєднаних клінічних проявів | G-17 | | | | | |
|--|-------------------------------|--------|---------------------------------|----------|-------------------------------|--------|
| | G-17<1 рmol /l (гіперацидний) | | G-17 1-5 рmol /l (нормоацидний) | | G-17 >5 рmol /l (гіпоацидний) | |
| | 1гр | 2гр | 1гр | 2 гр | 1 гр | 2 гр |
| Загроза переривання + блювання вагітних | 6-17,1% | 2-6,3% | 1-2,9% | - | 3-8,6% | 1-3,1% |
| Загроза переривання + блювання вагітних+закреп | 8-22,9% | 2-6,3% | 2-5,7% | - | 4-11,5% | 1-3,1% |
| Загроза переривання + закреп | 6-17,1% | 2-6,3% | 1-2,9% | 1-3,1% | 2-5,8% | 2-6,3% |
| Загроза переривання | 1-2,9% | 1-3,1% | - | 20-62,5% | 1-2,9% | - |

Обговорення. Вивчення особливостей перебігу загрози переривання вагітності у жінок з різними типами хронічних гастритів дозволило визначити, що клінічні прояви функціональних розладів ШКТ на тлі вагітності хоча і не представляють загрози життю матері, але суттєво погіршують умови розвитку ембріона, плаценти, в цілому, вагітності, обтяжуючи її перебіг (Shin, 2015). Враховуючи вплив вагітності на функціональний стан органів і систем матері, з'ясовано, що дисфункція моторно-евакуаторної функції ШКТ обумовлює розвиток і посилення клінічних проявів загрози переривання вагітності.

Наявність таких симптомів як нудота та блювання можуть свідчити про порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. Такі прояви дисфункціональних порушень частіше характерні для гіперацидних гастритів. За даними літератури, гіперацидний стан може бути обумовлений посиленням активності залоз фундального відділу шлунка, що призводить до підвищення рівня концентрації водневих іонів. Високий рівень концентрації водневих іонів є достатньо активним внутрішнім фактором, що сприяє ослабленню тону кардіального сфінктера й посиленню дифузії водневих іонів у слизову оболонку стравоходу.

Отримані дані дають можливість вважати, що базальний рівень шлункової секреції впливає на розвиток моторно-евакуаторних порушень сфінктерного апарату шлунка та ДПК (Body, 2016), які посилюють такі клініч-

ні прояви загрози переривання як біль без структурних змін шийки матки.

Ще одним проявом порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ є наявність закрепів.

Під час вагітності закрепи обумовлені впливом гестаційних гормонів на функціональний стан ШКТ, що веде до зниження його перистальтичної активності. З наявністю даного прояву порушення моторно-евакуаторної функції найчастіше був пов'язаний помірної інтенсивності біль, мажучі виділення без структурних змін шийки матки. Частіше закрепи мали місце при гіпоацидному стані шлункової секреції.

Висновки

1. Клінічний перебіг загрози переривання вагітності в поєднанні з моторно-евакуаторною дисфункцією ШКТ пов'язаний з типом хронічного гастриту
2. Різні варіанти поєднання клінічних проявів раннього гестаційного ускладнення та дисфункції ШКТ переважали у вагітних з гастритами: загроза переривання і блювання вагітних в 3 рази, загроза, блювання та закрепи – в 4,3 рази, загроза переривання і закрепи – в 1,6 рази.
3. При різних рівнях кислотності найчастіше спостерігалось поєднання загрози переривання та блювання вагітних, яке у жінок з гіперацидними гастритами було в 2,7 разів частіше ніж у вагітних без гастритів

Отже, наявність хронічного гастриту є фактором, на якому посилюються прояви загрози переривання вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

- Вовк, І. Б., Кондратюк, В. К., Трохимович, О. В., & Коваленко, А. І. (2012). Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури). *Здоров'я жінчини*, (5), 50-56.
- Кирюшенков П.А. (2014). Гематомы на ранних сроках беременности. Диагностика и прогнозирование. IV Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности – социальная проблема, медицинское решение». URL: https://www.youtube.com/watch?v=cCT_5jFrk6E.
- Радзинский, В. Е., & Майскова, И. Ю. (2014). Контраверсии невмешательства. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*, 19(2), 32-37.
- Body, C., & Christie, J. A. (2016). Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterology Clinics*, 45(2), 267-283.
- Ferstl, F. S., Kitay, A. M., Trattning, R. M., Alshaiati, A., & Geibel, J. P. (2016). Secretagogue-dependent and-independent transport of zinc hydration forms in rat parietal cells. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 468(11-12), 1877-1883.
- Gharehbaghi, K., Gharehbaghi, D. R., Wierrani, F., & Sliutz, G. (2016). Treatment of chronic functional constipation during pregnancy and lactation. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 220(1), 9-15
- London, V., Grube, S., Sherer, D. M., & Abulafia, O. (2017). Hyperemesis gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology*, 100(3-4), 161-171.
- Rocha de Matos A.S. (2014). Constipation in pregnancy a systematic review. *Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Covilhã*, (30) p. URL: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4867/1/3314_6714.pdf.
- Shin, G. H., Toto, E. L., & Schey, R. (2015). Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *American Journal of Gastroenterology*, 110(4), 521-529.
- Xiang, L., Wei, Z., & Cao, Y. (2014). Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One*, 9(11).

COURSE OF THREATENED ABORTION IN CHRONIC GASTRITIS OF DIFFERENT TYPES

Zhrebak Nadiia

Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2,
O.O. Bogomolets NMU, Ukraine

Gnatko Olena

Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2, O.O. Bogomolets NMU, Ukraine

Abstract. Abortion is one of the most important medical and social problems in the world. Functional and morphological sexual changes associated with the normal fetal growth and development during physiological pregnancy involve other maternal organs and systems to varying extent, and provide changes in metabolic and homeostasis processes in new conditions to preserve pregnancy. Gastrointestinal motility disorders can be a leading pathogenetic factor that contributes to the development of many common gastrointestinal disorders. During pregnancy, decreased intestinal motility may play a pathogenetic role in pregnancy as a factor leading to decreased intestinal motor and evacuation function and negative impact on pregnancy. The aim of the study was to determine the clinical course of threatened abortion in early gestation in women with different types of chronic gastritis to optimize the management of pregnancy. 67 pregnant women with threatened abortion at 8-12 weeks of gestation were examined. They were divided into 2 groups: Group 1 - 35(52.2%) women with chronic gastritis and Group 2 - 32(47.8%) patients without gastritis. At the beginning of pregnancy, all women with chronic gastritis had remission. A comparative assessment of the frequency and severity of manifestations of this complication at an early stage on the leading clinical signs: pain, bleeding, retrochorial hematoma in combination with major (vomiting, constipation) motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in different types of gastritis was performed to determine the role of motor and evacuation function of the gastrointestinal tract in the development of the risk of abortion in pregnant women with gastritis. The type of gastritis was confirmed according to the level of basal secretion of serum gastrin 17 (G-17) with the stimulation test. The obtained results were processed by mathematical and statistical analysis methods with determination of average values ($M \pm m$), Student's test and confidence index (statistically significant difference was considered as $p < 0,05$).

Results. All women were of reproductive age, the average age of pregnant women in groups had no statistical difference. Analysis of the frequency of clinical manifestations of threatened abortion showed that 35(100%) had pain symptoms, 30(85.7%) had bloody discharge and 10(28.6%) had retrochorial hematoma in Group 1, and 32(100%), 12(37.5%), 5(15.6%), respectively, in Group 2. Assessment of the intensity of threatened abortion symptoms showed that moderate pain was most often observed in all types of gastritis. Mild symptoms were in normoacidic women of Group 1 (11.4%) and Group 2 (9.4%). 2.9% of hyperacidic pregnant women in Group 1 and 3.1% of hypoacidic women in Group 2 reported severe pain. Analysis of the bleeding nature and intensity showed that women in Group 1 with all types of gastritis had spotting: 11.4% of hyperacidic type, 20.0% of normoacidic type and 11.4% of hypoacidic type. Moderate bleeding was observed in different types of chronic gastritis in pregnant women of Group 1 and various acidic conditions in Group 2. Moderate bleeding was significantly more common (7.4-fold) in hyperacidic pregnant women of Group 1 compared with Group 2. Retrochorial hematomas were registered in Group 1 as 14.3% in hyperacidic patients, 5.7% in normoacidic patients and 8.6% in hypoacidic women. Retrochorial hematomas were 2.5-fold more common in hyperacidic gastritis compared with normoacidic and 1.7-fold more common in hypoacidic gastritis. Estimation of the frequency of combined clinical manifestations of functional gastrointestinal diseases in pregnant women with threatened abortion showed that the manifestations of threatened abortion only were observed in 65.6% without gastritis, and only in 5.7% with gastritis.

Different variants of combined clinical manifestations of gastrointestinal functional disorders and threatened abortion significantly prevailed in women with chronic gastritis: threatened abortion and vomiting were 3-fold more common, threatened abortion and vomiting and constipation - 4.3-fold, threatened abortion and constipation - 1.6-fold. The combination of threatened abortion and vomiting with various acidity was most common in hyperacidic condition (2,7-fold more common in Group 1 than in Group 2). The variant of the combination of threatened abortion, vomiting and constipation in hyperacid state was 3.6 times more common in Group 1 than in Group 2. Threatened abortion with constipation was registered in 17.1% of women in Group 1 with hyperacidity, which was 2.7 times more often than in women of Group 2. The most common clinical manifestations of threatened abortion and functional gastrointestinal disorders were seen in pregnant women with chronic hyperacidic gastritis.

Conclusion. Dysfunction of the motor and evacuation gastrointestinal activity is important in the clinical course of threatened abortion based on the type of chronic gastritis, mediated by the different acid-producing gastric function which indicates the need to optimize treatment of threatened abortion in pregnant women with different types of chronic gastritis.

Keywords: pregnancy, threatened abortion, chronic gastritis, types of gastritis.

Manuscript is received 13.04.2020

Manuscript is accepted 19.05.2020

Адреса для кореспонденції:

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

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Видавничий дім «АДЕФ-Україна»
01030, Київ, вул. Б. Хмельницького, 32, оф.40а

тел.:+380442840860, факс:+380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4605 від 28.08.2013р.

Підписано до друку 02.07.2020р.

Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний

Тираж 50, Зам. № Ж-2020/07.07.



Correspondence address:

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

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

«ADEF-Ukraine» Publishing House
01030, Kyiv, B. Khmel'nitskogo str., 32, of 40a
tel.:+380442840860, fax:+380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Certificate of the subject of publishing

ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 02.07.2020

Format 60×84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order № J-2020/07.07.

