

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 21, № 3 (83)

2017

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Іващук (перший заступник головного редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,

В.В. Кривецький (заступник головного редактора), В.П. Польовий,

Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук, В.К. Ташук (відповідальний секретар),

С.С. Ткачук, О.І. Федів (відповідальний секретар)

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Волошин, І.І. Заморський, А.Г. Іфтодій

Чернівці: БДМУ, 2017

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
(протокол № 1 від 29 серпня 2017 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал,
що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997
Published four times annually

Мова видання: українська,
російська, англійська

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну
реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР
від 21.09.2009

Наказом
Міністерства освіти і науки України
від 06 листопада 2014 року № 1279
журнал

“Буковинський медичний вісник”
включено до
Переліку наукових фахових
видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

UDC: 616.248-071-037-055.1/.3-053.67

Original research

GENDER-SPECIFIC DIFFERENCES OF BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN DEPENDING ON PUBERTY STATUS**N.K. Bogutska**

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi, Ukraine)

Key words: asthma phenotypes, children, gender, puberty.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 03-07

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.88

E-mail:
nbogutska@ukr.net

Objective of the study was to evaluate if sex-based differences exist in clinical and epidemiologic characteristics of bronchial asthma (BA) in children before and after puberty.

Material and methods. 120 school-age children with persistent BA (80 of whom – males and 49 – pre-puberty individuals), have been examined in observational study with cross-section design. Inclusion criteria: age from 6 to 18 years old; a diagnosis of BA for at least one year; informed consent of parents and children. Exclusion criteria: orphans; the presence of any other chronic lung disease. The first group included 49 patients before puberty, the second clinical group was formed of 71 patients after puberty onset. The clinical anamnestic, allergologic, spirometric and statistical methods of research were used.

Results. Early onset BA non significantly associated with male gender before puberty and late onset BA phenotype slightly predominated in post-pubertal females (RR=1,3; 95%CI:0,6-3,0). Regardless of gender non-severe BA predominated in pre-puberty period and post-puberty period associated with non significantly increased risk of severe BA phenotype (RR=1,6; 95%CI:0,5-5,1 and RR=1,4; 95%CI:0,8-2,5 in females and males respectively). Atopic BA predominated in males and non-atopic phenotype associated with female gender both in pre- and postpuberty. Phenotype of BA with exercise induced bronchoconstriction was equally distributed among both sexes regardless of puberty status. After puberty risk of hospitalization to emergency department due to BA exacerbation in males significantly decreased (RR=0,6; 95% CI:0,4-0,8), while in females such risk slightly increased (RR=1,4; 95% CI:0,7-2,7).

Conclusion. Male gender slightly associated with atopic phenotype, early onset BA before puberty and significantly reduced risk of hospitalization due to exacerbation after puberty. Female gender slightly associated with non-atopic BA phenotype and elevated risk of hospitalization due to BA exacerbation after puberty

Ключевые слова: фенотипы астмы, дети, пол, половое созревание.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 03-07

ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУБЕРТАТА**Н.К. Богуцкая**

Цель исследования заключалась в оценке различий клинических и эпидемиологических характеристик бронхиальной астмы (БА) у детей в зависимости от пола до и после полового созревания.

Материал и методы. 120 детей школьного возраста с персистирующей БА (80 из которых – мальчики и 49 – пациенты до начала пубертата) были обследованы в наблюдательном исследовании с поперечным дизайном. Критерии включения: возраст от 6 до 18 лет; диагноз БА не менее одного года; информированное согласие родителей и детей. Критерии исключения: сироты; наличие любого другого хронического заболевания легких. Первая группа включала 49 пациентов до начала полового созревания, вторая клиническая группа была сформирована из 71 пациента после начала

Оригінальні дослідження

полового созревания. Использовали клинически-anamnestические, аллергологические, спирометрические и статистические методы исследования.

Результаты. БА раннего начала несущественно ассоциировала с мужским полом до полового созревания, а поздний фенотип БА несколько преобладал у девочек после пубертата (OR=1,3, 95% ДИ: 0,6-3,0). Нетяжелая БА преобладала в препубертате независимо от гендера, а послепубертатный период ассоциировал с незначительно повышенным риском тяжелого фенотипа БА (OR=1,6, 95%ДИ: 0,5-5,1 и OR=1,4; 95%ДИ: 0,8-2,5 у девочек и мальчиков соответственно). Атопическая БА преобладала у мальчиков, а неатопический фенотип чаще был связан с женским полом как в до-, так и в послепубертатном периоде. Фенотип БА с бронхоконстрикцией, индуцированной физической нагрузкой, был равномерно распространен среди обоих полов независимо от половой зрелости. После полового созревания риск госпитализации в отделение неотложной помощи из-за обострения БА у мальчиков значительно снизился (OR=0,6, 95%ДИ: 0,4-0,8), а у девочек – несколько увеличился (OR=1,4; 95%ДИ: 0,7-2,7).

Вывод. У мальчиков несколько чаще наблюдается атопический фенотип, раннее начало бронхиальной астмы до полового созревания и после пубертата значительно снижается риск госпитализации из-за обострения. У девочек несколько чаще диагностируется неатопический и поздний фенотип бронхиальной астмы, а после полового созревания повышается риск госпитализации из-за обострения бронхиальной астмы.

Ключові слова: фенотипи астми, діти, стать, статеве дозрівання.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 03-07

ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФІЧНІ ВІДМІННОСТІ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ПУБЕРТАТУ

Н.К. Богуцька

Мета дослідження полягала в оцінці відмінностей клінічних та епідеміологічних характеристик бронхіальної астми (БА) у дітей залежно від статі до і після статевого дозрівання.

Матеріал і методи. 120 дітей шкільного віку з персистувальною БА (80 з яких – хлопчики і 49 – пацієнти до початку пубертату) були обстежені в описовому дослідженні з поперечним дизайном. Критерії включення: вік від 6 до 18 років; діагноз БА не менше одного року; інформована згода батьків і дітей. Критерії виключення: сироти; наявність будь-якого іншого хронічного захворювання легенів. Перша група включала 49 пацієнтів до початку статевого дозрівання, друга клінічна група була сформована із 71 пацієнта після початку статевого дозрівання. Використовували клінічно-анамнестичні, алергологічні, спірометричні і статистичні методи дослідження.

Результати. БА раннього початку несуттєво асоціювала з чоловічою статтю до статевого дозрівання, а пізній фенотип БА децю переважав у дівчаток після пубертату (BP=1,3, 95%ДІ: 0,6-3,0). Нетяжка БА переважала до початку пубертату незалежно від гендеру, а післяпубертатний період асоціював з незначно підвищеним ризиком важкого фенотипу БА (BP=1,6, 95%ДІ: 0,5-5,1 і BP=1,4; 95%ДІ: 0,8-2,5 у дівчаток і хлопчиків відповідно). Атопічна БА переважала у хлопчиків, а неатопічний фенотип частіше був пов'язаний із жіночою статтю як у до-, так і в

післяпубертатному періоді. Фенотип БА з бронхоконстрикцією, індукованою фізичним навантаженням, однаково часто діагностували в обох статей незалежно від пубертату. Після статевого дозрівання ризик госпіталізації у відділення невідкладної допомоги через загострення БА у хлопчиків значно знизився ($BP=0,6$, $95\%DI: 0,4-0,8$), а у дівчаток – децю збільшився ($BP=1,4$; $95\%DI: 0,7-2,7$).

Висновок. У хлопчиків децю частіше спостерігається атопічний фенотип, ранній початок бронхіальної астми до статевого дозрівання і після пубертату значно знижується ризик госпіталізації через загострення. У дівчаток децю частіше діагностується неатопічний і пізній фенотип бронхіальної астми, а після статевого дозрівання підвищується ризик госпіталізації через загострення бронхіальної астми.

Introduction. The prevalence of bronchial asthma (BA) has increased and asthma currently affects approximately 1-18% of children worldwide [1]. BA has sex-specific differences in prevalence, in particular BA is far more common in boys than girls during early childhood, but the prevalence equalizes between the genders during adolescence and then switches to a female predominance in adulthood [2, 3]. BA comprised of highly heterogeneous clinical phenotypes resulting from complex interplay between genetic and environmental stimuli. The factors related to BA prevalence may differ depending on sex in pre-school and school-aged children [4, 5]. The sex difference in the prevalence of BA is reflected in the sex difference in the hospitalization rate and BA severity [3]. While much focus has been placed on extrinsic environmental stimuli, intrinsic environment such as sex can interact with genes to influence BA risk [6, 7]. The impact of a BA may be different according to gender in terms of different BA clinical phenotypes manifestations in children and adolescents [8-10]. However, only few studies have examined sex-specific effects, especially in childhood [5, 6].

Objective of the study was to evaluate if sex-based differences exist in clinical and epidemiologic characteristics of BA in children before and after puberty.

Material and methods. The research assignments were to study the peculiarities of clinical phenotypes of BA in children depending on gender in and to investigate the detailed data of BA manifestations in males and females before and after puberty onset. 120 children of 6-18 years old of both sexes with at least one year duration of persistent BA were examined. The first (I) group included 49 patients with persistent BA before puberty, the second (II) clinical group was formed of 71 patients with diagnosis of persistent BA after puberty onset. No significant differences by sex, age, and place of residence have been shown due to correctly formed clinical groups of comparison. Methods: questionnaire answers (Alexithymia Questionnaire for Children; the Toronto Alexithymia Scale; The Spielberger State-Trait Anxi-

ety Inventory), familial anamnesis, Tanner scale score, birth weight and body mass index (BMI), allergic skin tests results, total serum IgE, index of bronchial lability, PC₂₀H (bronchial non specific hyperresponsiveness test to histamine inhalations which caused 20% fall of FEV₁). The clinico-anamnestic, allergologic, spirometric and statistical methods of research were used.

Results and their discussion. In the examined cohort late onset BA phenotype (debut after 6 years old) predominated regardless of gender and puberty status, first of all in post-pubertal females as compared to pre-puberty period ($RR=1,3$; $95\%CI:0,6-3,0$). Such association may be explained by tendency of increasing BA prevalence in girls with aging as well as with BA under diagnosing (Yentl syndrome). Early onset BA (up to 3 years old) non significantly associated with male gender before puberty. Non-severe BA diagnosing predominated in pre-puberty period both in girls and boys, but post-puberty period regardless of sex associated with non significantly increased risk of severe BA phenotype as compared to alternative asthma variant ($RR=1,6$; $95\%CI:0,5-5,1$ and $RR=1,4$; $95\%CI:0,8-2,5$ respectively). Atopic (allergic) BA predominated in males regardless of puberty status, as well as non-atopic phenotype associated with female gender both in pre- and postpuberty. Exercise induced asthma (phenotype with exercise induced bronchoconstriction) was almost equally distributed among both sexes regardless of puberty status. Furthermore, such atopic manifestations as max skin papula to one of the epidermal allergens and genealogic index of positive allergic familial anamnesis significantly predominated in males as compared to females in pre – and post-puberty respectively. No any significant differences of the spirometric indices were revealed in groups of children depending on gender and puberty status (see table).

Females tended to have lower birth weight as compared to males regardless of puberty status and no differences of actual BMI in groups of comparison were revealed. Alexithymia significantly associ-

Оригінальні дослідження

Table

Gender differences of atopic characteristics, spirometric indices and weight parameters in groups of children depending on puberty status

Characteristics	Clinical groups	Males	Females	Pt
Max skin papula to one of the epidermal allergens (mm)	I	16,2±4,5	11,4±7,5	<0,03
	II	15,1±8,3	12,8±6,6	=0,34
Total serum IgE (IU/ml)	I	740,6±471,5	493,2±446,6	=0,27
	II	783,9±476,0	619,9±494,0	=0,33
Positive allergic familial anamnesis per person (genealogic index)	I	0,153±0,097	0,151±0,065	=0,92
	II	0,164±0,090	0,117±0,060	<0,03
Bronchial lability index (FEV ₁ , %)	I	12,9±9,8	15,2±13,3	=0,58
	II	17,9±13,9	18,6±13,9	=0,12
PC ₂₀ H (mg/ml) (bronchial hyperresponsiveness to histamine)	I	0,94±1,03	2,28±3,32	=0,18
	II	2,48±4,00	0,75±0,80	=0,24
Birth weight (g)	I	3604,7±546,4	3235,6±701,9	=0,051
	II	3465,0±495,0	3150,0±578,0	<0,03
BMI actual, kg/m ²	I	19,5±6,8	18,9±3,1	=0,32
	II	22,0±5,7	21,2±3,5	=0,56

ated with pre-puberty period regardless of gender ($p<0,04$) and no any sex differences of state or trait anxiety levels were revealed in groups of comparison, but transition from pre- to post-puberty in females was accompanied by significant rise of state anxiety (34,0±13,6 versus 44,6±10,2 points, $p<0,04$). After puberty risk of hospitalization to emergency department due to BA exacerbation significantly decreased as compared to pre-puberty period in males (RR=0,6; 95%CI:0,4-0,8) and such risk slightly increased in post-puberty in females (RR=1,4; 95%CI:0,7-2,7).

Conclusions

1. Late onset BA phenotype with debut after 6 years old non significantly predominated in children regardless of gender and puberty status, first of all in post-pubertal females, while early onset BA (up to 3 years old) associated with male gender before puberty.

2. Non-severe BA diagnosing predominated in pre-puberty period both in girls and boys, but post-puberty period associated with slightly increased risk of severe BA phenotype regardless of gender. After puberty risk of hospitalization to emergency department due to BA exacerbation in boys significantly decreased and in girls such risk slightly increased.

3. Non-atopic a BA phenotype associated with female gender both in pre- and post-puberty, while atopic (allergic) BA predominated in males regardless of puberty status, as well as skin papula to the epidermal allergens and genealogic index of positive allergic familial anamnesis significantly predominated in males as compared to females in pre – and post-puberty respectively. Gender-stratified analyses identified associations with significantly lower birth

weight in females as compared to males regardless of puberty status and no differences of actual BMI in groups of comparison were revealed.

Prospects for further research. Further investigations are needed to examine the effect of gender-specific differences in changes of asthma prevalence and phenotypes in pre- and post puberty taking into account Tanner stages.

References

1. Cho YM, Ryu SH, Choi MS, Tinyami ET, Seo S, Choung JT, et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J. Asthma*. 2014;51(4):373–9.
2. Mersha TB, Martin LJ, Biagini Myers JM, Kovacic MB, He H, Lindsey M, et al. Genomic architecture of asthma differs by sex. *Genomics*. 2015; 106(1):15-22.
3. Protudjer JL, Lundholm C, Bergström A, Kull I, Almqvist C. Puberty and asthma in a cohort of Swedish children. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112(1):78–9.
4. Hong CC, Pajak A, Teitelbaum SL, Vangeepuram N, Galvez M, Pinney SM, et al. Younger pubertal age is associated with allergy and other atopic conditions in girls. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 25(8):773-80.
5. Lieberoth S, Gade E, Kyvik KO, Backer V, Thomsen SF. Early menarche is associated with increased risk of asthma: Prospective population-based study of twins. *Respiratory medicine*. 2015;109(5):565-71.
6. Jang Y, Shin A. Sex-Based Differences in Asthma among Preschool and School-Aged Children in Korea. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0140057. doi:10.1371/journal.pone.0140057
7. Tse SM, Coull BA, Sordillo JE, Datta S, Gold DR. Gender- and age-specific risk factors for wheeze from birth through adolescence. *Pediatr. Pulmonol*. 2015; 50(10):955-62.
8. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B., Lundbäck B, Rönmark E. Remission and persistence of asthma

-
- followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics*. 2013; 132:435-42.
9. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013;14(3):222–31.
10. Wang L, Wang K, Gao X, Paul TK, Cai J, Wang Y. Sex difference in the association between obesity and asthma in U.S. adults: Findings from a national study. *Respir. Med.* 2015; 109(8):955-62.

Відомості про автора:

Богущка Н.К. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Богущкая Н.К. – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Bogutska N.K. – Ph.D., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 11.07.2017
Рецензент – проф. Нечитайло Ю.М.
© N.K. Bogutska, 2017

Оригінальні дослідження УДК: [616.127-005.8-036.11-056.257] – 036.87-037:57.083.3

ВИТРОНЕКТИН ЯК МАРКЕР ПРОГНОЗУ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗА НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ

К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рундіна

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: вітронектин, гострий інфаркт міокарда, ожиріння, маркер.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 08-14

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.89

E-mail:
borovyuk.kateryna@gmail.com

У статті аналізується залежність рівнів вітронектину сироватки крові у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) і супутнім ожирінням, пов'язаних із появою повторних кардіоваскулярних подій протягом шести місяців спостереження.

Мета роботи – дослідження взаємозв'язку між рівнем вітронектину сироватки крові і виникненням повторних кардіоваскулярних подій протягом шести місяців спостереження пацієнтів із гострим інфарктом міокарда залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння.

Матеріал і методи. У ході дослідження обстежено 105 пацієнтів із ГІМ. Перша група складалася з 75 пацієнтів із супутнім ожирінням, друга - 30 пацієнтів із нормальною масою тіла.

Результати. Вітронектин показав найкращі результати для прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у вигляді нестабільної стенокардії та / або ГІМ із високою специфічністю (96 %) і чутливістю (86,7 %) при рівні > 283,27 нг / мл.

Висновки. Виявлено, що гіперактивність маркера тромбозу вітронектину значно погіршує прогнозування несприятливих подій протягом шести місяців після гострого інфаркту міокарда.

Ключевые слова: витронектин, острый инфаркт миокарда, ожирение, маркер.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 08-14

ВИТРОНЕКТИН КАК МАРКЕР ПРОГНОЗА ПОВТОРНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ 6-МЕСЯЧНОГО СРОКА НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ НАЛИЧИИ ОЖИРЕНИЯ

Е.Н. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина

В статье анализируется зависимость уровней витронектина сыворотки крови у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и сопутствующим ожирением, связанных с появлением повторных кардиоваскулярных событий в течение шести месяцев наблюдения.

Цель работы – исследование взаимосвязи между уровнем витронектина в сыворотке и возникновением повторных кардиоваскулярных событий в течение шести месяцев наблюдения пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего ожирения.

Материал и методы. В ходе исследования обследовано 105 пациентов с ОИМ. Первая группа состояла из 75 пациентов с сопутствующим ожирением, вторая - 30 пациентов с нормальной массой тела.

Результаты. Витронектин показал наилучшие результаты для прогнозирования повторных кардиоваскулярных событий в виде нестабильной стенокардии и / или ОИМ с высокой специфичностью (96 %) и чувствительностью (86,7 %) при уровне > 283,27 нг / мл.

Выводы. Обнаружено, что гиперактивность тромбоза маркера витронектина значительно ухудшает прогнозирование неблагоприятных событий в течение шести месяцев после острого инфаркта миокарда.

Key words: vitronectin, acute myocardial infarction, obesity, marker.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 08-14

VITRONECTIN AS A MARKER OF FORECASTING RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENTS WITHIN 6 MONTH OBSERVATION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN OBESE PATIENTS

K.M. Borovyk, P.G. Kravchun, N.G. Ryndina

Abstract. The paper analyzes the relationships of vitronectin levels of blood serum in patients with acute myocardial infarction (AMI) with the concomitant obesity associated with the occurrence of recurrent cardiovascular events within 6 months of observation.

Objective of the study was to investigate the relationship between the level of serum vitronectin and the occurrence of repeated cardiovascular events during 6 months of observation of patients with acute myocardial infarction, depending on the presence or absence of concomitant obesity.

Materials and methods. The study involved 105 patients with AMI. The first group consisted of 75 patients with concomitant obesity, the second one included 30 patients with normal body weight.

Results. Vitronectin demonstrated the best results for the prediction of recurrent cardiovascular events in the form of unstable angina and / or AMI having high specificity (96 %) and sensitivity (86,7 %) at the level > 283,27 ng/ml.

Conclusion. It has been established that hyperactivity of thrombosis marker vitronectin significantly worsens the prognostication of adverse events within six months after acute myocardial infarction.

Вступ. Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) на сьогоднішній день не залишає провідних позицій у структурі загальної смертності від неінфекційних захворювань. За даними, на початок 2017 року кількість померлих від ССЗ сягнула близько 450 тисяч осіб, серед яких більшість – населення працездатного віку [1].

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) нині є найбільш загрозливою формою ішемічної хвороби серця (ІХС) [2, 3]. За статистикою щороку в світі фіксується більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ, а його віддалені наслідки визначаються через місяці і роки. Так, за даними Американської Асоціації Серця, протягом шести років після перенесеного ГІМ 18 % чоловіків і 35 % жінок переносять повторний ІМ, 22 % чоловіків і 46 % жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої серцевої недостатності (СН), а в 30-40 % хворих спостерігається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [4].

Результати великомасштабних міжнародних досліджень, зокрема, дослідження INTERHEART, показали, що в усьому світі, незалежно від регіону проживання, дев'ять чинників впливають на ризик розвитку ГІМ. Це шість факторів, що підвищують ризик розвитку ГІМ: дисліпідемія,

куріння, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, психосоціальні фактори (стрес, соціальна ізоляція, депресія), цукровий діабет і три фактори антиризику: вживання в достатній кількості овочів і фруктів, регулярне вживання дуже малих доз алкоголю та регулярна фізична активність [5, 6].

Доведено, що наявність абдомінального ожиріння прискорює розвиток та прогресування ССЗ, зокрема ГІМ. Синергізм патогенетичних механізмів, що лежать в основі ожиріння та кардіоваскулярної патології, потенціює високу поширеність та тяжкість ураження коронарних судин, а також несприятливий прогноз в осіб, що мають коморбідні стани [7, 8]. Серед механізмів, що визначають підвищений ризик розвитку коронарного атеротромбозу, на сьогоднішній день виділено процеси гіперкоагуляції та зниження фібринолітичної активності крові. З іншого боку, розвиток гострого коронарного синдрому також пов'язаний із системним запаленням, активність якого також підвищена у хворих, що мають супутнє ожиріння [9, 10].

Принципово важливим кроком при обстеженні пацієнтів з ГІМ є визначення вірогідного

Оригінальні дослідження

ризиків виникнення серцево-судинних ускладнень ще в першу добу захворювання. Це надає можливість інтенсифікувати терапевтичну стратегію, спрямовану на профілактику несприятливих подій [11]. На даний час велику наукову зацікавленість представляє вивчення нових біологічних маркерів ураження міокарда, які можуть стати корисним інструментом для моніторингу ефективності фармакотерапії (персоналізованої медицини), ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів і відігравати важливу роль у стратифікації ризику пацієнтів [12]. Одним із таких маркерів сьогодні є вітронектин, значення якого досі є недостатньо вивченим для прогнозування ризику потенційних несприятливих кардіоваскулярних наслідків у хворих на ГІМ в анамнезі.

Мета дослідження. Дослідити зв'язок рівня вітронектину сироватки крові з виникненням повторних кардіоваскулярних подій протягом шести місяців спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння.

Матеріал і методи. Під час дослідження обстежено 105 пацієнтів із ГІМ віком ($64,22 \pm 1,42$) років, які перебували на лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27». Першу групу створили 75 пацієнтів із супутнім ожирінням, другу - 30 осіб із нормальною масою тіла. Пацієнти обох груп були зіставні за віком (середній вік - ($62,28 \pm 1,23$) років та ($66,16 \pm 1,61$) років відповідно, $p < 0,05$). Ожиріння I ст. виявлено в 39 осіб, ожиріння II ст. - у 31 особи, ожиріння III ст. - у 5 осіб. ІМТ у групі хворих на ГІМ із супутнім ожирінням становив $35,43 \pm 0,52$ кг/м², тоді як у групі зіставлення ІМТ був на рівні $24,04 \pm 0,56$ кг/м².

Діагноз ГІМ верифікували згідно з чинними критеріями МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)). Наявність ожиріння встановлювалась згідно з класифікацією ВООЗ, 1997 [13] при ІМТ > 30 кг/м², який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла/(ріст)}^2.$$

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, Q-негативний гострий інфаркт міокарда, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Діагностику ГІМ та його ускладнень проводили за даними клінічних та лабораторно-інструментальних досліджень на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012). Рівень тропоніну I визначали не раніше ніж через 6 годин після початку больового синдрому.

Вітронектин визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем «Human Vitronectin» ELISA Kit (Китай). Галектин-3 визначено за допомогою набору реагентів «Human Galectin-3» ELISA Kit (Китай) методом імуноферментного аналізу.

Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного. Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Стьюдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлені у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера.

Дослідження виконані з дотриманням норм медичної етики та захисту прав пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження виявлено, що у хворих на ГІМ та наявності ожиріння рівні вітронектину перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 25,9 % ($p < 0,05$). Концентрація галектину-3 була вище на 32,4 % у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі супутнього ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ. Подібні результати отримано й у відношенні кількісного тропоніну I, рівні якого були вищими на 56,6 % у хворих на ГІМ з ІМТ > 30 кг/м², ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Аналіз антропометричних параметрів виявив відмінності у групах хворих, що вивчаються. Так виявлено зростання ІМТ на 35,7 % ($p < 0,05$) у хворих на ГІМ та наявності ожиріння при зіставленні з пацієнтами без ожиріння. Отримані дані представлені в таблиці 1.

Тобто, за наявності ожиріння у хворих на ГІМ спостерігається гіперактивність маркера тромбозу вітронектину та маркера ураження міокарда тропоніну I.

Коло наукових інтересів вітчизняних та іноземних учених прикуто до вивчення нових діагностично-прогностичних маркерів, а саме до галектину-3, який виявив тісний зв'язок із розвитком несприятливих наслідків у пацієнтів із гострим коронарним синдромом [3]. Крім того, галектинемія корелює з маркерами некрозу та виразністю гострої серцевої недостатності, що узгоджується з отриманими в нашому дослідженні результатами.

Жирова тканина продукує низку біологічно активних медіаторів - адипокінів, що особливо активно відбувається у вісцеральній жировій тканині. Згідно з результатами Stefano Menini та співав., що більше галектину-3 у сироватці крові, то швидше відбувається проліферація преадипо-

Таблиця 1

Рівні показників, що вивчаються, у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності ожиріння

Показник	Пацієнти з ГІМ		P
	ОЖ+	ОЖ –	
Тропонін I, нг/мл	3,46±0,54	1,5±0,39	<0,05
Вітронектин, нг/мл	460,29±40,07	340,99±20,33	<0,05
Галектин-3, нг/мл	29,30±2,02	19,8±0,67	<0,05
ІМТ, кг/м ²	35,47±0,62	22,78±1,41	<0,05

Таблиця 2

Рівні показників галектину-3, вітронектину та індексу маси тіла згідно з наявністю повторної КВ-події після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння

Показник	Повторна КВ-подія (НС та/або ГІМ), n=24	Без повторної КВ-події, n=51	p
	1	2	
Вітронектин, нг/мл	386,89±32,78	212,93±21,13	p _{1и2} <0,05
Галектин-3, нг/мл	24,56±1,75	16,19±1,51	p _{1и2} <0,05
ІМТ, кг/м ²	34,36±1,09	32,11±1,31	p _{1и2} =0,09

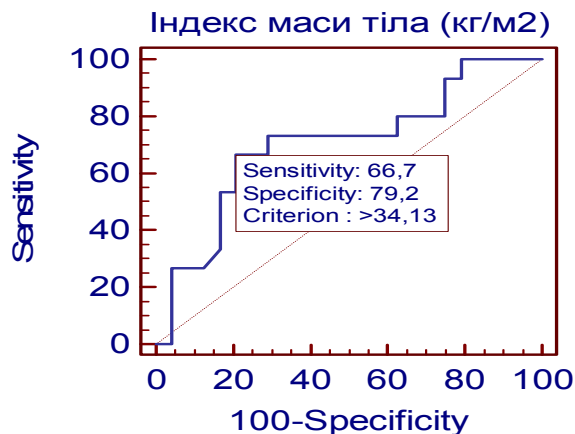


Рис. 1. Прогностична цінність індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної КВ-події протягом 6-місячного терміну

цитів у зрілі адипоцити, тобто прогресування ожиріння залежить від концентрації галектину-3 [13]. У контексті вищенаведеного отримані нами дані щодо вірогідно більш високих концентрацій галектину-3 у хворих на ГІМ за наявності ожиріння можуть допомогти висвітлити зв'язок між високим ризиком гострих коронарних подій та надлишковою масою тіла шляхом залучення галектинопосередкованих механізмів.

У ході нашого дослідження також отримано дані щодо зростання рівнів вітронектину, який виявляє антагоністичну до системи антикоагулянтів дію. Крім того, вітронектин є активатором інгібітора активатора плазміногена-1, що дає змогу розглядати його як маркер тромбоутворення.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження був аналіз перебігу 6-місячного терміну спостереження за хворими після ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності супутнього ожиріння. Виявлено, що 32,38 % хворих мали в анамнезі повторні події у вигляді нестабільної стенокардії (НС) та/або повторного ГІМ. У даній виборці НС виявлено у 73,52 %, а повторний ГІМ – у 26,48 % хворих.

У групі хворих з повторною КВ-подією рівень галектину-3 та вітронектину вірогідно перевищував такий у групі без повторної КВ-події протягом півроку після перенесеного ІМ на тлі ожиріння, а ІМТ виявив тенденцію до зростання,

Оригінальні дослідження

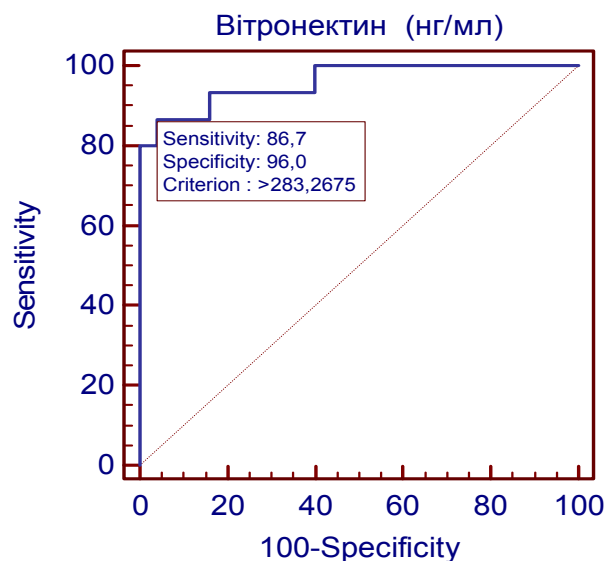


Рис. 2. Прогностична цінність вітронектину у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної КВ-події протягом 6-місячного терміну

Таблиця 3

Характеристика прогностичної цінності показників індексу маси тіла та вітронектину у хворих, що мали повторні КВ-події після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння

Змінна (величина)	Класифікація змінної			
	Площа під кривою (AUC)	Достовірність значення $p(\leq 0,05)$	Чутливість, %	Специфічність, %
ІМТ, кг/м ²	0,704	0,02	66,7	79,2
Вітронектин, нг/мл	0,96	<0,0001	86,7	96,0

Примітка. (Area under the ROC curve – AUC) – шкала значень площі під кривою, яка відображає якість діагностичного тесту; AUC=0,9-1,0 – відмінна якість; AUC=0,8-0,9 – висока якість; AUC=0,7-0,8 – дуже добра якість; AUC=0,6-0,7 – задовільна якість; AUC=0,5-0,6 – незадовільна якість

що не досягала рівня вірогідності ($p=0,09$). Дані представлені у таблиці 2.

Також до дизайну дослідження увійшов етап, присвячений аналізу предикторних властивостей показників. За допомогою ROC-аналізу встановлено прогностичну цінність вітронектину та ІМТ щодо повторних кардіоваскулярних подій у хворих після ГІМ на тлі супутнього ожиріння через півроку.

За даними ROC-кривої, ІМТ володів високою прогностичною цінністю за рахунок чутливості 66,7 % та специфічності 79,2 %, AUC складала 0,704. Дані ROC-аналізу показали, що при ІМТ >34,13 кг/м² можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом шести місяців після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння (рис. 1).

Найкращі результати щодо прогнозу повторних КВ-подій у вигляді НС та/або ГІМ мав вітронектин, який при рівні >283,27 нг/мл володів як високою специфічністю (96 %), так і чутливістю (86,7 %), AUC становила 0,96 (рис. 2).

Дані щодо характеристик прогностичної цінності показників, що вивчаються, у хворих, які мали повторні КВ-події після перенесеного ГІМ на тлі ожиріння, представлені у таблиці 3.

Висновки

1. Встановлено прямий зв'язок гіпервітронектинемії з виникненням повторних кардіоваскулярних подій під час 6-місячного терміну спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда на тлі ожиріння.

2. За допомогою ROC-аналізу виявлено, що при рівні вітронектину сироватки крові >283,27 нг/мл та індексу маси тіла >34,13 кг/м² можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Список літератури

1. Рішення № 1 Вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2016 року [Інтернет]. [Цитовано 24.06.2017 р.]. Доступно: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/scd_20160216.html
2. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ. Алгоритм прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням з урахуванням рівнів копептину, MRproADM, тропоніну I і параметрів ліпідного обміну. Проблеми ендокринної патології. 2015; 2 (52): 28-34.
3. Целуйко ВИ, Лозова ТА, Сасюк ОС. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Медицина неотложных состояний. 2016; 5: 70-74.
4. Біловол ОМ, Кравчун ПП, Кадикова ОІ, Ринчак ПІ, Габісонія ТН. Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням до та після реперфузійної терапії. Пробл. ендокринної патології: Медичний науково-практичний журнал. 2015; 1: 28-35.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1–11.
6. Linda Brookes. INTERHEART: A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. Medscape. Sep 21, 2004.
7. Чубірко КІ. Ожиріння як фактор ризику раптової смерті. Україна: Здоров'я нації. 2016; 1–2 (37–38): 221-26.
8. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 2011; 377 (9765): 557–67.
9. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: Where does the evidence stand in 2010? American Journal of Clinical Nutrition. 2011; 93 (4): 684–88.
10. Січкарук ІМ, Сидор НД, Кияк ЮГ. Поширеність основних факторів ризику у хворих після інфаркту міокарда. Запорозький медичний журнал. 2010; 4 (12): 37–41.
11. Копица НП. Стратифікація ризику острого коронарного синдрому / Практична ангиологія. 2009; 6/2: 12–16.
12. Plow EF. Vitronectin: back into the spotlight. J Thromb Haemost. 2005; 3: 873–74.
13. Stefano Menini, Carla Iacobini, Claudia Blasetti Fantauzzi, Carlo M. Pesce, Giuseppe Pugliese Role of Galectin-3 in Obesity and Impaired Glucose Homeostasis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015. [Інтернет]. [Цитовано 24.06.2017р.]. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684889/>

Відомості про авторів:

Боровик К.М., аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ, м. Харків, Україна.

Риндіна Н.Г., д.мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ, м. Харків, Україна.

Кравчун П.Г., д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ, м. Харків, Україна.

References

1. Rishennya № 1 Vchenoyi medychnoyi rady Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny vid 16 lyutoho 2016 roku [Internet]. [Tsytovano 24.06.2017 r.]. Dostupno: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/scd_20160216.html
2. Yermak OS, Kravchun PH, Ryndina NH. Alhorytm prognovannya rozvytku hostryi seritsevoyi nedostatnosti u khvorykh na hostryi infarkt miokarda iz suputnim ozhyrinnyam iz urakhuvannyam rivniv kopeptynu, MRproADM, troponinu I i parametriv lipidnoho obminu. Problemy endokrynnoyi patolohiyi. 2015; 2 (52): 28-34.
3. Celujko VI, Lozovaja TA, Sasjuk OS. Galektin-3 kak faktor riska neblagoprijatnyh serdechno-sosudistykh sobytij pri dolgosrochnom nabljudenii u bol'nyh s infarktom miokarda pravogo zheludochka na fone Q-infarkta miokarda zadnej stenki levogo zheludochka. Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2016; 5: 70-4.
4. Bilovol OM, Kravchun PP, Kadykova OI, Rynchak PI, Habisoniya TN. Osoblyvosti perebihu hostroro infarktu miokarda u khvorykh iz tsukrovym diabetom 2 typu ta ozhyrinnyam do ta pislya reperfuziynoyi terapiyi. Probl. endokrynnoyi patolohiyi: Medychnyy naukovopraktychnyy zhurnal. 2015; 1: 28-5.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1–11.
6. Linda Brookes. INTERHEART: A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. Medscape. Sep 21, 2004.
7. Chubirko KI. Ozhyrinnya yak faktor ryzyku raptovoyi smerti. Ukrayina: Zdorov'ya natsiyi. 2016; 1–2 (37–38): 221-26
8. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 2011; 377 (9765): 557–67.
9. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: Where does the evidence stand in 2010? American Journal of Clinical Nutrition. 2011; 93 (4): 684–88.
10. Sichkaruk IM, Sydor ND, Kyvak YuH. Poshyrenist' osnovnykh faktoriv ryzyku u khvorykh pislya infarktu miokarda. Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal. 2010; 4 (12): 37–41.
11. Kopica NP. Stratifikacija riska ostrogo koronarnogo sindroma / Praktichna angiologija. 2009; 6/2: 12–16.
12. Plow EF. Vitronectin: back into the spotlight. J. Thromb Haemost. 2005; 3: 873–74.
13. Stefano Menini, Carla Iacobini, Claudia Blasetti Fantauzzi, Carlo M. Pesce, Giuseppe Pugliese Role of Galectin-3 in Obesity and Impaired Glucose Homeostasis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015. [Internet]. [Tsytovano 24.06.2017p.]. Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684889/>

Оригінальні дослідження

Сведения об авторах:

Боровик Е.Н., аспирант кафедры внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ, г. Харьков, Украина.

Рындина Н.Г., д.мед. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ, г. Харьков, Украина.

Кравчун П.Г., д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ, г. Харьков, Украина.

Information about the authors:

Borovyk K.M., Postgraduate at the Department of internal medicine №2 and clinical immunology and allergology KhNMU, Kharkiv, Ukraine.

Ryndina N.H., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of the Department of internal medicine №2 and clinical immunology and allergology KhNMU, Kharkiv, Ukraine.

Kravchun P.H., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of internal medicine №2 and clinical immunology and allergology KhNMU, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.06.2017

Рецензент – проф. Ілащук Т.О.

© К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, 2017

УДК: 618.3:618.344-008.8:618.2

Original research

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА СТАН ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ БАГАТОВОДДЯМ**Н.А. Гайструк, Л.Г. Дубас, С.І. Поніна**

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

Ключові слова: багатоводдя у вагітних, біофізичний профіль плода, кардіотокографічне дослідження, доплерометричні показники кровотоку.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 15-21

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.90

E-mail:
anata21g@gmail.com,
solomiya.ponina@gmail.com

Мета дослідження - оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних із багатоводдям, стан плода, гемодинаміку в системі мати-плацента-плід, а також вид розродження, спектр ускладнень пологів, стан новонароджених, ускладнення післяпологового періоду та захворюваність новонароджених.

Матеріал і методи. Проведено аналіз 30 історій пологів практично здорових вагітних та 80 жінок із багатоводдям, що надійшли до пологового будинку протягом 2014-2016 років у терміні гестації від 30 до 40 тижнів відповідно до історій розвитку новонароджених. Для оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, а також проводили визначення біофізичного профілю плода.

Результати. За даними кардіотокографії при багатоводді спостерігалось погіршення внутрішньоутробного стану плода, виражені зміни фетоплацентарної гемодинаміки, значною мірою поглиблюються зміни гемодинаміки в артеріях пуповини.

У жінок із даною патологією реєструвалися термінові пологи, частіше проводили кесарів розтин. При багатоводді пологи ускладнювалися передчасним відходженням навколоплідних вод, дистресом плода, крововтратою, що більша за фізіологічну норму.

Середня маса тіла доношених дітей, які народилися від жінок із багатоводдям, була меншою, ніж у новонароджених від практично здорових жінок. Під час оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар встановлено, що середня оцінка новонароджених від жінок із багатоводдям була меншою відносно групи здорових вагітних.

Висновки. Багатоводдя супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого. У жінок із багатоводдям реєструється достовірне збільшення показників судинного опору в матковій та пупковій артерії, що супроводжується розвитком порушень стану плода.

Ключевые слова: многоводие у беременных, биофизический профиль плода, кардиотокографическое исследование, доплерометрические показатели кровотока.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 15-21

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С МНОГОВОДИЕМ**Н.Г. Гайструк, Л.Г. Дубас, С.И. Понина**

Цель работы – оценить протекание беременности, родов, послеродового периода у беременных с многоводием, состояние плода, гемодинамику в системе мать-плацента-плод, а также вид родоразрешения, спектр осложненных родов, состояние новорожденных, осложнения послеродового периода и заболеваемость новорожденных.

Материал и методы. Проведен анализ 30 историй родов практически здоровых беременных и 80 женщин с многоводием, которые поступили в родильный дом в период 2014-2016 года с термином гестации от 30 до 40 недель соответственно историй развития новорожденных. Для оценки внутриутробного состояния плода использовали методы ультразвукового сканирования, кардиотоко-

Оригінальні дослідження

графию, а также проводили определение биофизического профиля плода.

Результаты. По данным кардиотокографии при многоводии наблюдалось ухудшение внутриутробного состояния плода, выраженные изменения фетоплацентарной гемодинамики, в значительной степени усугублялись гемодинамические изменения в артериях пуповины.

У женщин с данной патологией отмечались преждевременные роды, чаще проводили кесарево сечение. При многоводии роды осложнялись преждевременным отхождением околоплодных вод, дистрессом плода, кровопотерей, которая больше физиологической нормы.

Средняя масса доношенных детей, рожденных от женщин с многоводием, была меньше, нежели у новорожденных от практически здоровых женщин. Во время оценки состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что средняя оценка новорожденных от женщин с многоводием меньше относительно группы здоровых беременных.

Выводы. Многоводие сопровождается многочисленными осложнениями беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденного. У женщин с многоводием отмечается достоверное увеличение показателей сосудистого сопротивления в маточной и пупочной артерии, что влечет за собой развитие нарушенных состояний плода.

Key words: polyhydramnios in pregnancy, bio-physical profile of fetus, cardiotocographic study, dopplerometric indicators of bloodstream.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 15-21

PECULIARITIES OF PREGNANCY DEVELOPMENT AND CONDITION OF FETUS IN PREGNANT WOMEN DIAGNOSED WITH POLYHYDRAMNIOS

N.A. Haistruk, L.G. Dubas, S.I. Ponina

The objective of the work is to assess development of pregnancy, deliveries, post-natal period of pregnant women with polyhydramnios, the condition of the fetus, hemodynamics in the system mother-placenta-fetus, as well as type of birth, range of childbirth complications, health of newborns, post-natal complications, and morbidity among newborns.

Materials and methods. We have analysed 30 records of deliveries by practically healthy pregnant women, and 80 records of deliveries by women with polyhydramnios who were admitted to the maternity home between 2014-2016 with the term of gestation of 30 - 40 weeks of fetal development respectively. The following methods were applied to assess the intrauterine condition of the embryo: methods of ultrasound scanning, cardiotocography, and specification of the bio-physical profile of the embryo.

Results. According to cardiography data, polyhydramnios causes deterioration of intrauterine state of the embryo and noticeable changes in fetoplacental hemodynamics; hemodynamic changes in arteries of the umbilical cord aggravated to a significant degree. Women with such pathology had premature labor and caesarian section more often. Polyhydramnios resulted in deliveries with premature rupture of the amniotic fluid membrane, fetus distress, blood loss above physiological norm. Average mass of fullterm babies born by women with polyhydramnios was less than the average mass of those born by practically healthy women. During assessment of the state of newborn babies on Apgar score it was determined that average score of infants born by

women with polyhydramnios is lower compared to the group of healthy pregnant women.

Conclusion. Polyhydramnios is accompanied by numerous complications of pregnancy, deliveries, post-natal period and state of health of the newborn. Women with polyhydramnios have increase in indicators of vascular resistance in the uterine arteries and arteries of the umbilical cord, which leads to abnormal fetus development.

Вступ. Багатоводдя – форма акушерської патології, що характеризується збільшенням об'єму амніотичної рідини понад 1500 мл. Розрізняють гостре і хронічне багатоводдя. Гостре багатоводдя виникає на 16-27 тиж. вагітності, як правило, дана патологія спостерігається при монозиготній двійні, інфекційних захворюваннях, особливо вірусних. Частіше трапляється хронічне багатоводдя, що зазвичай вперше діагностується в третьому триместрі вагітності. Число випадків хронічного багатоводдя коливається від 0,17 до 2,2,8 % [1].

Сьогодні встановлена провідна роль амніона в забезпеченні гомеостазу функціональної системи мати-плацента-плід, саме через навколоплідну рідину відбувається живлення і газообмін плода, виведення продуктів метаболізму, створення гормонального та імунного статусу плода. Зміна об'єму амніотичної рідини є причиною різноманітних акушерських ускладнень: гіпоксія, затримка росту плода, плацентарна недостатність, передчасні пологи, несвоєчасне відходження навколоплідних вод, дистрес та антенатальна загибель плода, післяпологові кровотечі [2].

Багатоводдя є одним із найбільш небезпечних у прогностичному плані, яке несприятливо впливає на адаптаційні процеси і розвиток як плода, так і новонародженого [3]. Багатоводдя є одним із маркерів вад розвитку плода, а також є однією із специфічних ознак внутрішньоутробної інфекції, частота якої збільшується і на даний час досягає 3 % [4-7]. Синдром інфекції навколоплідних вод посідає провідне місце в патогенезі внутрішньоутробної інфекції, основним клінічним проявом якого є багатоводдя. Специфічні маркери, які б дозволили за наявності багатоводдя адекватно визначити наявність внутрішньоутробної інфекції, оцінити стан плода до пологів, відсутні. Визначення вмісту окремих гострофазових білків не дає однозначних відповідей, оскільки вони не володіють достатньою чутливістю та специфічністю під час прогнозу внутрішньоутробного інфікування плідного яйця [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз ускладнень вагітності показав, що у вагітних із багатоводдям статистично достовірно частіше реєструвалася загроза переривання вагітності, анемія вагітних, прееклампсія легкого або середнього ступеня тяжкості, плацентарна дисфункція.

Під час дослідження оцінювався внутрішньоутробний стан плода в групах вагітних на

основі результатів кардіотокографічного дослідження. У практично здорових вагітних стан плода розцінювався як задовільний, причому оцінка 8 балів відзначалась у 26,7 %, 9 балів – у 26,7 %, і 10 балів – у 46,6 % вагітних. За наявності багатоводдя погіршення внутрішньоутробного стану плода за даними кардіотокографії, були вираженими. Так, у 45,0 % вагітних із багатоводдям стан плода був оцінений у 7 балів, у 20,0 % – 6 балів, у 25,0 % – 5 балів, а в 10,0 % – 4 бали.

Порівняння середнього бала за шкалою Fischer (1976) показало, що у вагітних з багатоводдям кардіотокографічний показник достовірно менший, ніж у практично здорових вагітних: його падіння становить 34,8 %, відносно практично здорових жінок.

Дослідження біофізичного профілю плода показали, що у вагітних групи контролю розподіл балів за шкалою А.М. Vintzileos (1983) відбувається таким чином: у 13,3 % випадків – 12 балів, у 20,0 % – 11 балів, у 40,0 % – 10 балів та у 26,7 % вагітних – 9 балів. У 50,0 % жінок із багатоводдям цей показник становив 7-8 балів, у 15,0 % – 6 балів, у 35,0 % – 4-5 балів.

Порівняння середнього бала за шкалою Vintzileos показало, що у вагітних із багатоводдям цей показник на 31,0 % менший ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими вагітними. У той же час при багатоводді цей показник біофізичного профілю плода достовірно менший, його зниження становить 38,7 % відносно практично здорових жінок.

У жінок із багатоводдям спостерігаються виражені зміни фетоплацентарної гемодинаміки. Зокрема, збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно 33,0 %, 47,7 %, 38,2 %, порівняно з контрольною групою (див. дані табл. 1).

У групі вагітних із багатоводдям значною мірою поглиблюються зміни гемодинаміки в артеріях пуповини. За цих умов збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно 28,5; 41,9 та 41,0 %, порівняно з контролем (табл. 2).

Аналіз часу виникнення регулярної пологової діяльності, яка призвела до пологів, показав, що у всіх практично здорових вагітних термін пологів становив 39-40 тижнів, тоді як серед жінок із багатоводдям термінові пологи реєструвались у 60,0 % жінок. Водночас передчасні пологи в терміні 35-38 тижнів мали місце у 25,0 % жінок із багатоводдям, а в терміні – 30-34 тижні – у 15,0 % вагітних із вказаною патологією. З'я-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1

Доплерометричні показники кровотоку в маткових артеріях у обстежених вагітних

Групи вагітних	N	СДС	ІР	ПІ
Практично здорові вагітні	30	1,82±0,03	0,65±0,02	0,76±0,02
Багатоводдя	80	2,42±0,07*	0,96±0,01*	1,05±0,03*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно здорових вагітних

Таблиця 2

Доплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини в обстежених вагітних, (M±m)

Групи вагітних	N	СДС	ІР	ПІ
Практично здорові вагітні	30	3,12±0,05	0,62±0,01	0,83±0,02
Багатоводдя	80	4,01±0,07*	0,88±0,03*	1,17±0,05*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно здорових вагітних

Таблиця 3

Структура ускладнень під час пологів у обстежених жінок

Ускладнення в пологах	Практично здорові вагітні, n=30		Багатоводдя, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Передчасне відходження навколоплідних вод	1	3,33	32	40,0*
Дистрес плода	4	13,3	44	55,0*
Аномалії пологової діяльності	1	3,33	24	30,0*
Кровотрата в пологах більша за фізіологічну	-	-	16	20,0*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних

сувалось, що у всіх практично здорових жінок відбулися пологи через природні пологові шляхи в строк 39-40 тижнів. Натомість, у 55,0 % жінок із багатоводдям проводили кесарів розтин.

Згідно з даними табл. 3, у структурі акушерських ускладнень нами відзначено, що серед жінок із багатоводдям у 40,0 % пологи ускладнювались передчасним відходженням навколоплідних вод, на відміну від групи практично здорових вагітних, де цифра становила 3,33 %. Аномалії пологової діяльності у вагітних із багатоводдям відзначались у 30,0 % випадків, а у здорових вагітних – у 3,33 %. У групі жінок із багатоводдям дистрес плода мав місце у 55,0 % випадків, у той час як у групі контролю він становив лише 13,3 % випадків. У вагітних із даною патологією кровотрату під час пологів більшу за фізіологічну мали 20,0 % жінок, тоді як серед контрольної групи така кровотрата не спостерігалась.

Оцінюючи стан новонароджених (дані табл. 4), які народились у результаті передчасних пологів та пологів у терміні 39-40 тижнів вагітності у жінок обох груп, встановлено, що середня маса

тіла доношених дітей, які народилися від жінок із багатоводдям, достовірно була меншою на ,5%, порівняно з новонародженими практично здорових жінок. Під час оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар нами отримано такі дані: середня оцінка новонароджених від жінок із багатоводдям була меншою відносно групи здорових вагітних ($p < 0,05$) на 17,1 %.

Аналізуючи ускладнення в новонароджених, встановлено, що серед практично здорових вагітних відзначалися лише асфіксія легкого ступеня у 3,33 % випадків. Водночас у новонароджених від жінок із багатоводдям відзначалося достовірне зростання частоти асфіксії легкого (у 32,5 %) і середнього ступеня (у 22,5 % випадків).

Крім того, оцінено перебіг післяпологового періоду в жінок досліджуваних груп. Оцінюючи перебіг післяпологового періоду в жінок досліджуваних груп з'ясувалось (див. табл. 5), у вагітних із багатоводдям субінволюція матки спостерігалась у 6,8 раза частіше ($p < 0,05$), лактостаз – у 2,6 раза частіше ($p > 0,05$), субфібрилітет – у 4,75

Таблиця 4

Стан новонароджених у жінок досліджуваних груп

Показники стану новонароджених	Практично здорові вагітні, n=30	Багатоводдя, n=80
Частота народження недоношених, абс. %	-	24 (40,0%)
Маса тіла доношених, г	3520±110	2870±105*
Маса тіла недоношених, г	-	2014±104
Оцінка за шкалою Апгар, бал	8,37±0,13	6,93±0,20*
Частота асфіксії легкого ст. %	3,33	32,5*
Частота асфіксії середнього ст. %	-	22,5*
Частота асфіксії важкого ст. %	-	-
Перинатальна смертність, випадки	-	-

Примітка. 1. * – $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних; 2. # – $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом

Таблиця 5

Структура ускладнень післяпологового періоду у жінок досліджуваних груп

Перебіг післяпологового періоду	Практично здорові вагітні, n=30		Багатоводдя, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Субінволюція матки	1	3,33	16	20,0*
Лактостаз	2	6,67	12	15,0
Субфібрилітет	3	10,0	36	45,0*
Лохіометра	2	6,67	40	50,0*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних

Таблиця 6

Структура захворюваності новонароджених у жінок досліджуваних груп

Захворювання новонароджених	Практично здорові вагітні, n=30		Багатоводдя, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Первинний ателектаз	-	-	16	20,0*
Перинатальне ураження ЦНС	-	-	8	10,0
Синдром ЗРП	-	-	24	30,0*
Гемолітична хвороба	1	3,33	8	10,0
Кон'югаційна жовтяниця	1	3,33	8	10,0

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних

раза, а лохіометра – у 7,5 раза ($p < 0,05$), ніж у практично здорових.

Нами прослідковано перебіг раннього неонатального періоду в новонароджених від жінок досліджуваних груп. Отримані дані представлені в таблиці 6.

Зі структури захворюваності новонароджених найчастіше мав місце синдром ЗРП, який траплявся у 30,0 % випадків серед жінок із багатоводдям. Встановлено, що в новонароджених від жінок із багатоводдям достовірно частіше трапляється первинний ателектаз. Відзначається тенденція до збільшення частоти перинатального

Оригінальні дослідження

ураження ЦНС, кон'югаційної жовтяниці та гемолітичної хвороби новонароджених, порівняно з контрольною групою.

Таким чином, при багатоводді достовірно частіше відзначається ускладнення вагітності: прееклампсія легкого та середнього ступеня тяжкості, загроза переривання вагітності, анемія вагітних, плацентарна дисфункція, порівняно з практично здоровими вагітними. Поряд з цим відзначаються порушення стану плода (за даними кардіотокографії і біофізичного профілю) та зростає опір у судинах фетоплацентарної системи.

У вагітних із даною патологією зростає частка передчасних пологів із виконанням кесарева розтину, частіше трапляються такі ускладнення пологів, як передчасне відходження навколоплідних вод, дистрес плода, аномалії пологової діяльності, крововтрата більша за фізіологічну), післяпологового періоду, а саме субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра. Поряд з цим збільшується частка недоношених новонароджених, достовірно зменшується маса тіла новонароджених, частіше виникає асфіксія легкого та середнього ступеня тяжкості, зростає захворюваність новонароджених (первинний ателектаз та синдром ЗРП).

Висновки

1. Багатоводдя супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності (прееклампсія легкого та середнього ступеня тяжкості – 35,0 %, загроза переривання вагітності – 45,0 %, анемія вагітних – 72,0 %, плацентарна дисфункція – 55,0 %), пологів (передчасне відходження навколоплідних вод – 40,0 %, дистрес плода – 55,0 %, аномалії пологової діяльності – 30,0 %, крововтрата більша за фізіологічну – 20,0 %), післяпологового періоду (субінволюція матки – 20,0 %, субфібрилітет – 45,0 %, лохіометра – 50,0 % відповідно) та стану новонародженого (достовірно збільшується частка недоношених, зменшується маса тіла новонароджених, частіше виникає асфіксія легкого та середнього ступеня тяжкості).

2. У жінок із багатоводдям реєструється достовірне збільшення (на 18,5 % порівняно з практично здоровими вагітними) показників судинного опору в матковій та пуповинній артерії, що супроводжується розвитком порушень стану плода (середні бали за шкалами Fischer та Vintzileos на 31,0 % менші, ніж у практично здорових вагітних).

Перспективи подальших досліджень. Будуть продовжені дослідження у вибраному науковому напрямку.

Список літератури

1. Чечнева МА, Титченко ЮП, Лысенко СН. Клиническое значение ультразвукового исследования околоплодных вод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(1): 12-16.

2. Ботвиньева ИА., Ренге ЛВ., Зорина РМ, Баженова ЛГ, Зорина ВН. Белки острой фазы воспаления в прогнозе состояния новорожденного при беременности, осложненной многоводием, и при риске внутриутробной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;6: 22-25.
3. Малиар ВВ. Особливості адаптаційних процесів у немовлят, народжених матерями у разі ідіопатичного багатоводдя і маловоддя. Проблеми клінічної педіатрії. 2013;3: 26-29.
4. Пустотина ОА, Бубнова НИ, Ежова ЛС, Младковская ТБ. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при много- и маловодии инфекционного генеза. Акушерство и гинекология. 2008;3: 42-46.
5. Цхай ВБ, Фадеев СВ. Взаимосвязь между количественной патологией околоплодной среды и состоянием плода. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2008;4: 18-20.
6. Башмакова НВ, Кравченко ЕН, Лопушанский ВГ. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска. Акушерство и гинекология. 2008;3: 57-61.
7. Парашук ЮС, Покришко СВ. Біофізичний профіль плода при материнській інфекції. Педіатрія, акушерство та гинекологія. 2008; 4: 90-92.
8. Цапок ПИ, Дроздов ВН. Околоплодные воды в системе мать-плацента-плод. Кемерово: Кемеровское книжное издательство; 2007. 106 с.

References

1. Chechneva MA, Titchenko YuP, Lysenko SN. Klinicheskoe znachenie ul'trazvukovogo issledovaniya okoloplodnykh vod. [The clinical significance of ultrasound study of amniotic fluid]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013;13(1): 12-16. (in Russian).
2. Botvin'eva IA, Renge LV, Zorina RM., Bazhenova LG, Zorina VN. Belki ostroy fazy vospaleniya v prognoze sostoyaniya novorozhdennoho pri beremennosti, oslozhnennoy mnogovodiem, i pri riske vnutriutrobnoy infektsii. [the proteins of fast phase of inflammation in prognosis of condition of newborn in case of pregnancy complicated by hydramnion and under the risk of intrauterine infection]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012;6: 22-25. (in Russian).
3. Maliar VV. Osoblyvosti adaptatsiinykh protsesiv u nemovliat, narodzhennykh materiamy u razi idiopatychnoho bahato- i malovoddia. [Features adaptive processes in infants which born of mothers with the idiopathic lot and oligohydramnios]. Problemy klinichnoi pediatrii. 2013;3: 26-29. (in Ukrainian).
4. Pustotina OA, Bubnova NI, Ezhova LS, Mladkovskaya TB. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika fetoplat-sentarnogo kompleksa pri mnogo- i malovodii infektsionnogo geneza. [Clinical and morphological characteristics of the fetoplacental complex in hydramnion and oligohydramnios]. Akusherstvo i ginekologiya. 2008;3: 42-46. (in Russian).
5. Tskhay VB, Fadeev SV. Vzaimosvyaz' mezhdu kolichestvennoy patologiei okoloplodnoy sredy i sostoyaniem ploda. [The relationship between the quantitative pathology of the amniotic fluid and the fetus]. Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov. 2008;4: 18-20. (in Russian).
6. Bashmakova NV, Kravchenko EN, Lopushanskij VG. Rol' prognozirovaniya intranatal'nyh faktorov riska. [The role of forecasting intranatal risk factors]. Akusherstvo i ginekologija. 2008;3: 57-61. (in Russian).
7. Paraschuk IuS., Pokryshko SV. Biofizychnyi profil' ploda pry materyns'kii infektsii. [Biophysical profile of the fetus pry materyns'kii infektsii]. [Biophysical profile of the fetus

- with mother's infection]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*. 2008; 4: 90–92. (in Ukrainian).
8. Сапок ПІ, Дроздов В.Н. Okoloplodnye vody v sisteme mat'-placenta-plod. [The amniotic fluid in the mother-

placenta-fetus system.]. Kemerovo: Kemerovskoe knizhnoe izdatel'stvo; 2007. 106 s. (in Russian).

Відомості про авторів:

Гайструк Н.А. д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Дубас Л.Г. аспірант кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Поніна С.І. студентка 5-го курсу медичного факультету №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Сведения об авторах:

Гайструк Н.А. д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Дубас Л.Г. аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Понина С.И. студентка 5-го курса медицинского факультета №1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Information about the authors:

Gaistruk N.A. Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology №2 of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Dubas L.G. Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology №2 of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Ponina S.I. 5th year student Medical faculty №1 of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції 07.07.2017

Рецензент – проф. Юзько О.М.

© Н.А. Гайструк, Л.Г. Дубас, С.І. Поніна, 2017

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ЦИТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ

М.С. Гараздюк¹, В.Т. Бачинський¹, Н.І. Владковська², О.І. Гараздюк¹

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²Комунальна медична установа «Обласне бюро судово-медичної експертизи» департаменту охорони здоров'я Чернівецької ОДА, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: давність настання смерті, цитологічне дослідження, цереброспинальна рідина.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 22-28

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.91

E-mail: sudmed@
bsmu.edu.ua

Визначення давності настання смерті є одним із ключових і до кінця не вирішених проблемних питань судово-медичної практики.

Мета роботи – визначити інтервал та точність встановлення давності настання смерті шляхом узагальнення часової залежності зміни кількості та морфології клітин цереброспинальної рідини.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були забарвлені препарати плівки цереброспинальної рідини та її центрифугату від 30 трупів обох статей (основна група дослідження) із попередньо відомим часом настання смерті, що становив від 1 до 26 год, та 19 здорових добровольців (група порівняння). Зразки цереброспинальної рідини (як до центрифугування, так і після) забарвлювали реактивом Самсона та досліджували у камері Горяєва для визначення цитозу. Опісля забарвлювали зразки за методом Розіної та досліджували під світловим мікроскопом при збільшенні у 400 разів для виявлення наявних у клітинах морфологічних змін.

Результати. Аналіз даних цитологічного дослідження морфологічних змін клітин цереброспинальної рідини у різні часові проміжки після настання смерті не виявив стабільних взаємозв'язків між змінами у будові клітин і давністю настання смерті. Хоча спостерігається загальна тенденція до збільшення кількості клітин у перші 12-14 год ($\chi^2=8,078$; $df=6$; $P=0,132$), а надалі даний підрахунок стає неможливим через значні дегенеративні зміни клітин.

Висновок. Класична методика цитологічного вивчення біологічних рідин організму людини не є ефективною для визначення давності настання смерті.

Ключевые слова: давность наступления смерти, цитологическое исследование, цереброспинальная жидкость.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 22-28

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

М.С. Гараздюк¹, В.Т. Бачинский¹, Н.И. Владковская², А.И. Гараздюк¹

Определение давности наступления смерти является одним из ключевых и до конца не решенных проблемных вопросов судебно-медицинской практики.

Цель работы – определить интервал и точность определения давности наступления смерти путем обобщения временной зависимости изменения количества и морфологии клеток цереброспинальной жидкости.

Материал и методы. Объектом исследования были окрашенные образцы цереброспинальной жидкости и ее центрифугата от 30 трупов обоего пола (основная группа исследования) с предварительно известным временем наступления смерти от 1 до 26 ч, и 19 здоровых добровольцев (группа сравнения). Образцы цереброспинальной жидкости (как до центрифугирования, так и после) окрашивали реактивом Самсона и исследовали в камере Горяева

для определения цитоза. Потом образцы окрашивали по методу Розиной и исследовали под световым микроскопом при увеличении в 400 раз для изучения морфологических изменений имеющих в образцах клеток.

Результаты. Анализ данных цитологического исследования морфологических изменений клеток цереброспинальной жидкости в разные временные промежутки после наступления смерти не обнаружил стабильных взаимосвязей между изменениями в строении клеток и давностью наступления смерти. Хотя наблюдается общая тенденция к увеличению количества клеток в первые 12-14 ч ($\chi^2=8,078$; $df=6$; $P=0,132$), в дальнейшем данный подсчет становится невозможным из-за значительных дегенеративных изменений клеток.

Вывод. Классическая методика цитологического исследования цереброспинальной жидкости человека не является эффективной для определения давности наступления смерти.

Key words: *post-mortem interval, cytological examination, cerebrospinal fluid.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 22-28

FORENSIC EFFICIENCY OF THE CYTOLOGICAL METHOD OF CEREBROSPINAL LIQUID RESEARCH IN POST-MORTEM INTERVAL ESTIMATION

M.S. Garazdiuk¹, V.T. Bachynskiy¹, N.I. Vladkovska², O.I. Garazdiuk¹

Post-mortem interval estimation is one of the outstanding issues of forensic practice.

Objective: *to estimate interval and accuracy of the post-mortem interval by generalizing the time dependence of the morphology and the number of cerebrospinal fluid cells.*

Materials and methods. *The object of study was stained samples of the cerebrospinal fluid film and its centrifuge from 30 corpses of both sexes (the main study group) with a PMI from 1 to 26 hours and 19 healthy volunteers (a comparison group). Samples of the cerebrospinal fluid (before and after centrifuging) were stained with Samson reagent and investigated in a Goryaev cell counting camera to estimate the cytosis. Subsequently, they were stained by Rosina's method and examined using light microscope to detect morphological changes in cell samples.*

Results. *An analysis of the cytological data on morphological changes in the cells of the cerebrospinal fluid at different time intervals after the death did not reveal stable relationships between changes in cell structure and post-mortem interval. Although there is a general tendency to increase the number of cells in the first 12-14 hours ($\chi^2=8,078$; $df=6$; $P=0,132$), further this calculation becomes impossible due to significant degenerative cell changes.*

Conclusion. *The classic method of cytological study of biological fluids of the human body is not effective in post-mortem interval estimation.*

Вступ. Визначення давності настання смерті (ДНС) є одним із ключових і до кінця не вирішених проблемних питань судово-медичної практики. Воно постає перед експертом ще при огляді трупа на місці події [1-3]. Можливість точно встановити, коли наступила смерть, дозволяє більш якісно і точно проводити розслідування злочинів, тому визначення ДНС охоплює не лише медичні, а й юридичні аспекти.

Усі відомі методи встановлення ДНС ґрунтуються на закономірностях розвитку ранніх та пізніх трупних явищ [3-5]. Поряд із значною кількістю біохімічних та біофізичних методів дослідження даного показника у джерелах літератури трапляється порівняно мало даних з використання гістологічних та цитологічних методик і практично відсутні дані щодо вивчення цитозу цереброспинальної рідини (ЦСР) та морфології його

Оригінальні дослідження

клітин залежно від ДНС [6, 7]. Гістологічні методи застосовуються переважно для діагностики патологічного процесу у тканинах, що спричинив настання смерті та для визначення зажиттєвості ушкоджень, хоча деякі автори вказують на можливість застосування таких методів для встановлення ДНС [5, 8].

Були спроби дослідити кількісний клітинний склад ЦСР, але результати виявилися дуже різнобічними. Так, Platt та його колеги досліджували посмертні зразки ЦСР у дітей із синдромом раптової дитячої смерті та в дорослих і виявили, що в дорослих у середньому виявляли 28 клітин/мм³, тоді як у дітей – 647 клітин/мм³. Причому автори підтверджують відсутність ознак бактеріальної контамінації та запальних змін головного мозку, а наявність плеоцитозу пояснюють виключно післясмертними змінами [9]. На суттєву різницю цитозу ЦСР залежно від місця забору вказують Wuyler D. зі співавторами [6]. Зокрема, вони зазначають, що у здорових осіб ЦСР, отримана шляхом люмбальної пункції, може містити 2-5 клітин/мм³, тоді як цистернальна ЦСР практично не містить клітин. Ці ж науковці досліджували ЦСР при поперекової пункції у дорослих людей при кімнатній температурі (20°C) та в холоді (4°C). Виявлено, що кількість клітин ЦСР підвищувалася зі збільшенням часу після смерті, а динаміка збільшення була більш помітною у трупів, що зберігалися при кімнатній температурі.

На основі проаналізованих джерел та відсутності достовірних даних щодо можливості використання можливостей цитологічного методу дослідження ЦСР з метою визначення ДНС нами було вирішено дослідити клітинний склад ЦСР у померлих, його зміни в процесі танатогенезу та можливість використання даного методу для встановлення ДНС.

Мета дослідження. Визначити інтервал та точність встановлення давності настання смерті шляхом узагальнення часової залежності зміни кількості та морфології клітин цереброспінальної рідини.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були забарвлені препарати плівки ЦСР та її центрифугату. ЦСР була відібрана у 30 трупів обох статей (основна група дослідження) віком від 33 до 78 років із попередньо відомим часом настання смерті, що становив від 1 до 26 год – 33 зразки (у деяких трупів ЦСР відбиралася повторно на різних проміжках ДНС), та 19 здорових

добровольців (група порівняння) – 19 зразків. Усі добровольці були ознайомлені з процедурами дослідження та підписали інформовані згоди щодо участі у дослідженні.

Для проведення дослідження відбиралися трупи померлих від серцево-судинної патології з відомим часом настання смерті. Критеріями виключення були: наявність черепно-мозкової травми, захворювання центральної нервової системи, підозра на інсульт. Всі одержані зразки були розподілені на групи: група 1 – зразки, одержані від здорових осіб, групи 2 – 9 – померлі з різною ДНС. ДНС у годинах та кількість зразків на кожному часовому проміжку наведена у таблиці 1.

Експериментальні цитологічні дослідження часової динаміки посмертної зміни морфології клітин ЦСР виконувалися за таким алгоритмом:

1. Забір ЦСР здійснювався методом суб-окципітальної пункції з великої потиличної цистерни у трупів та при спінальній анестезії за підготовки до оперативних втручань у живих здорових добровольців [10].

2. Плівки ЦСР формувалися в ідентичних умовах шляхом нанесення краплі на оптично однорідне скло одразу після забору рідини та після центрифугування на швидкості 3000 оборотів за хвилину протягом 5 хв з подальшим висушуванням утвореної плівки при кімнатній температурі (t=22°C).

3. Зразки ЦСР (як до центрифугування, так і після) забарвлювали реактивом Самсона та досліджували у камері Горяєва при збільшенні x120 для визначення цитозу. Опісля зразки забарвлювали за методом Розіної [11] та досліджували під світловим мікроскопом при збільшенні x400 для виявлення наявних у зразках клітин морфологічних змін.

4. Вивчення морфології клітин зразків ЦСР проводилося для здорових добровольців (“нульовий” відлік) та ЦСР від трупів у різні часові проміжки ДНС упродовж перших 26 годин.

5. Будувалися часові залежності посмертної зміни морфології клітин до досягнення стабілізації значень та визначалася наявність взаємозв'язків між часовими змінами морфології клітин ЦСР та інтервалом і точністю установа ДНС з подальшою статистичною обробкою отриманих даних за допомогою непараметричного критерію Крускалла-Уолліса. Даний метод аналізу обраний, виходячи з того, що необхідно було врахувати кілька незалежних груп даних.

Таблиця 1

Групи померлих залежно від давності настання смерті та кількість досліджених зразків

Група	2	3	4	5	6	7	8	9
ДНС, год	2±0,5	3±0,6	6±1,0	8±1,0	12±1,0	16±1,0	18±1,0	26±2,0
Кількість зразків ЦСР	4	5	5	5	4	4	4	3

Результати дослідження та їх обговорення. У живих осіб та в перші 4 години після настання смерті в цитологічних препаратах ліквору нами виявлено поодинокі малі лімфоцити та поодинокі гістіоцити, що відповідає клітинному вмісту ліквору у здорових осіб [11]. У зразках із ДНС 3 і 12 год були наявні епендимоцити, що можна пояснити посмертним потраплянням клітин у ЦСР із підпаутинного простору [7]. Починаючи з 5-ї до 17-ї годин у різних препаратах виявлено поряд із цілими незміненими клітинами лімфоцити із пікнотичними, лізованими чи напівзруйнованими

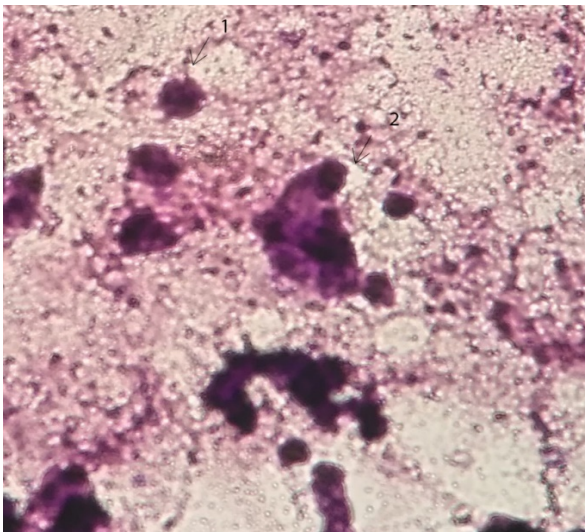


Рис. 1. Цитологічне зображення цереброспінальної рідини через 7 год після настання смерті. Забарвлення за методом Розіної, збільшення мікроскопа 400х, де – 1 – малий лімфоцит, 2 – залишки нейтрофільного лейкоцита

деформованими ядрами, у деяких препаратах збереглися тільки контури даних клітин (рис.1).

У зразках ЦСР при ДНС 7 та 12 год були наявні поодинокі плазматичні клітини, а при ДНС 7 год виявлено гістіоцит, причому в лікворі від цієї ж особи через годину вдалося виявити лише залишки іншого гістіоцитарного елемента.

У трьох препаратах ЦСР були наявні як цілі нейтрофіли через 3 та 8 годин після настання смерті, так і поодинокі нейтрофіли з пікнотичним ядром та ядром з нечіткими, лізисними контурами (рис. 1) при ДНС 7 год. Поява нейтрофілів у зразках зрідка можлива за нормальних умов [10],

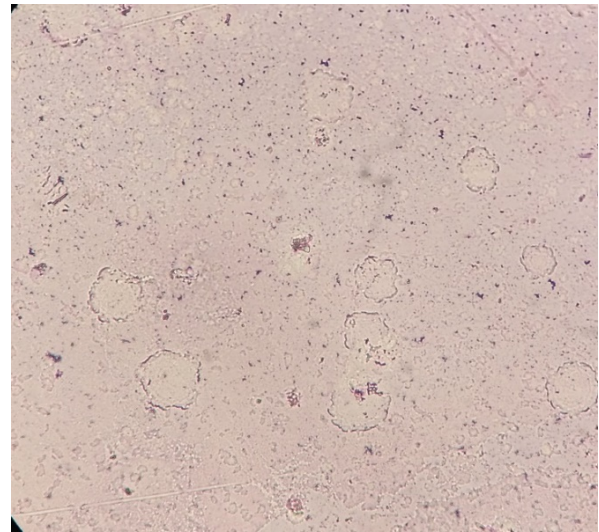


Рис. 2 Цитологічне зображення цереброспінальної рідини через 16 год після настання смерті. Забарвлення за методом Розіної, збільшення мікроскопа 400х. Візуалізуються тіні клітин

Таблиця 2

Часова динаміка посмертної зміни морфології клітин ліквору

Група Види клітини	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цитоз, медіана (мін;макс)	1(0;2)	3(1;6)	5(3;8)	4(3;6)	4(3;16)	7(1;9)	10(2;18)	9(8;20)	18(16;20)
Лімфоцити	+	+ цілі	+ цілі	+ цілі	+ цілі, контури клітин		+ поодинокі цілі, лізис	+ Поодинокі цілі, лізис	
Нейтрофіли			+ цілі	+ пікноз ядра, лізис	+ цілі				
Гістіоцити	+			+	+ лізис				
«Тіні клітин»					+	+++	+	+	+ суцільні тіні
Епендимоцити			+						
Плазматичні клітини						+			

Оригінальні дослідження

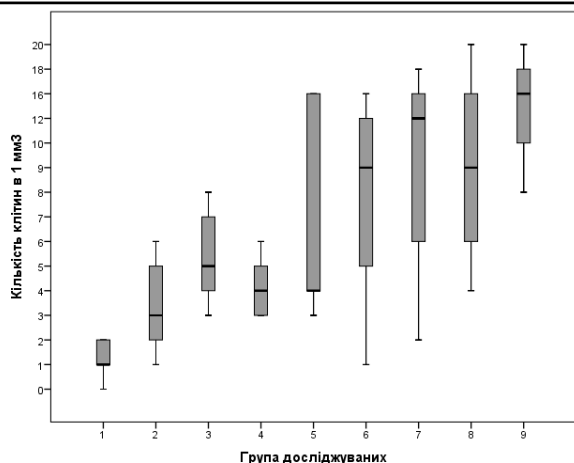


Рис. 3. Залежність плеоцитозу цереброспінальної рідини залежно від давності настання смерті порівняно зі здоровими особами. Групи досліджуваних залежно від давності настання смерті (групи 2-9) наведені у табл. 1

а також може бути пояснена або одномоментною похибкою в техніці відбору, або через можливий давній запальний процес, що передував смерті та не був виявлений при аутопсії.

Поряд із диференційованими клітинними елементами в більшості зразків при ДНС до 10-12 год та майже в усіх зразках із ДНС більше 12-14 год виявлено залишки клітин, морфологію яких не можливо розпізнати через зруйновані ядра, що представлені лише контурами, причому цитоплазма клітини була розірвана або просто відсутня (були наявні "голі" ядра без цитоплазми). Слід також зазначити загальну тенденцію до збільшення кількості клітин залежно від ДНС і появи та збільшення із подовженням посмертного інтервалу кількості клітин-«тіней» у препаратах ЦСР (рис.2), що свідчить про вихід клітин із підпаутинного простору в ЦСР, дегенеративні процеси у клітинах, а також є проявом цитолітичної дії ЦМР [9].

У багатьох (7) невідцентрифгованих зразках будь-які клітини взагалі були відсутні, що можна пояснити низьким цитозом ліквору і, як наслідок, малою ймовірністю потрапляння клітини у відібраний матеріал. Після ДНС 20 год у препаратах спостерігалися лише тіні.

Результати експериментальних досліджень посмертних змін ліквору, що одержані методом цитологічного дослідження, наведені у таблиці 2. Враховуючи використання непараметричного критерію обробки, дані були виражені як медіана кількості клітин (мінімальна кількість клітин; максимальна кількість клітин).

Нами проведено статистичний аналіз плеоцитозу у зразках ліквору залежно від ДНС. При порівнянні плеоцитозу як здорових осіб, так і померлих, виявлено статистично вірогідну різницю ($\chi^2=27,04$; $df=8$; $P=0,001$), що підтверджує збільшення кількості клітин у ЦСР після настання смерті, що пояснюється злущуванням клітин

гематоенцефалічного бар'єру та виходом клітин із підпаутинного простору в ЦСР [7].

Наступним етапом нашої роботи було дослідження встановлення можливості ДНС залежно від кількості клітин в 1 мм³ ЦСР. При проведенні наступного етапу дослідження висунуто «нульову» гіпотезу, що кількість клітин у 1 мм³ ЦСР залежить від давності настання смерті. Статистичний аналіз цитозу показав тенденцію до збільшення клітин у ЦСР при збільшенні давності настання смерті, проте різниця не була вірогідною ($\chi^2=8,078$; $df=6$; $P=0,132$)

Результати досліджень наведені на рис. 3.

Таким чином, немає чіткої вірогідної різниці між ДНС та плеоцитозом ЦСР. Аналіз наведених у табл. 2 та рис.3 даних цитологічного дослідження кількості та морфологічних змін клітин ЦСР у різні часові проміжки після настання смерті не виявив стабільних взаємозв'язків між змінами кількості та будови клітин і ДНС. Відповідні часові залежності не лінійні, а навпаки володіють коливанням власних значень – нерівномірною появою дегенеративних змін клітин із поступовим збільшенням часу після настання смерті. Хоча спостерігається загальна тенденція до збільшення кількості клітин у перші 12-14 год, а надалі даний підрахунок стає неможливим через значні дегенеративні зміни клітин.

Висновок

Класична методика цитологічного вивчення цереброспінальної рідини організму людини не є ефективною для визначення давності настання смерті.

Перспектива подальших досліджень. Проведені дослідження вказують на наявність посмертних змін цереброспінальної рідини. Тому актуальним є продовження пошуку інших, об'єктивних методів дослідження цереброспінальної рідини.

Список літератури

1. Гуров ОМ, Кондратенко ВЛ, Бурчинський ВГ, Гладких ДБ. Сучасний алгоритм судово-медичної діагностики давності настання смерті у ранній постмортальний період. Методичні рекомендації. Київ. 2017. 34 с.
2. Ботезату Г, Тетерчев В, Унгурян С. Диагностика давности смерти в судебной медицине. Кишинев: ШТИИЦ. 1987. 136 с.
3. Бачинський В, Мішалов В, Ванчуляк О, Гараздюк М, Андрійчук А, Саркісова Ю. Сучасні діагностичні можливості судової медицини у вирішенні питання встановлення давності настання смерті. Клінічна та експериментальна патологія. 2015; 14 (2):12-5.
4. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death. Forensic Science International. 2007;165(2-3):182-4.
5. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death in the early post-mortem period. Forensic Science International. 2004;144(2):167-75.
6. Wyler D, Marty W, Bar W. Correlation between the post-mortem cell content of cerebrospinal fluid and time of death. Int J Legal Med. 1994;106(4):194-9.

7. Morris JA, Harrison LM, Telford DR. Postmortem cerebrospinal fluid pleocytosis: a marker of inflammation or postmortem artifact? *International journal of pediatrics*. 2012;2012:1-6. doi:10.1155/2012/964074
 8. Henssge C, Wang H, Hoppe B. Light microscopical investigations on structural changes of skeletal muscle as artifacts after postmortem stimulation. *Forensic Sci Int*. 2002;125(2-3):163-71.
 9. Platt MS, McClure S, Clarke R, Spitz WU, Cox W. Post-mortem cerebrospinal fluid pleocytosis. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 1989;10(3):209-12.
 10. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Sanatinia S. Lumbar puncture: techniques, complications and CSF analyses. *Emergency Medicine-An International Perspective: InTech*. 2012: 43-8.
 11. Марданлы СГ, Первущин ЮВ, Иванова ВН. Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение. *Электрогоск: ЗАО «ЭКОлаб»*. 2011. 72 с.
- References**
1. Hurov OM, Kondratenko VL, Burchyns'kyi VH, Hladkykh DB. Suchasnyy alhorytm sudovo-medychnoyi diahnozykyi davnosti nastannya smerti u ranniy postmortal'nyy period [Contemporary algorithm of forensic diagnostic of the onset of death in the early post-mortem period]. *Metodychni rekomendatsiyi*. - Kyiv.2017. 34 s. (in Ukrainian).
 2. Botezatu G, Teterchev V, Ungurjan S. Diagnostika davnosti smerti v sudebnoj medicine [Estimation the time since death in forensic practice]. *Kishinev: Shtiinca*. 1987.136 s. (in Russian).
 3. Bachyns'kyi V, Mishalov V, Vanchulyak O, Harazdyuk M, Andriychuk A, Sarkisova Yu. Suchasni diahnozychni mozhyvosti sudovoyi medytsyny u vyrishenni pytannya mozhlyvosti sudovoyi medytsyny u vyrishenni pytannya vstanovlennya davnosti nastannya smerti [Modern diagnostic possibilities of forensic medicine in resolving the issue of establishing the time since death]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2015;14(2):12-5. (in Ukrainian).
 4. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death. *Forensic Science International*. 2007;165(2-3):182-4.
 5. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death in the early post-mortem period. *Forensic Science International*. 2004;144(2):167-75.
 6. Wyler D, Marty W, Bar W. Correlation between the post-mortem cell content of cerebrospinal fluid and time of death. *Int. J. Legal. Med*. 1994;106(4):194-9.
 7. Morris JA, Harrison LM, Telford DR. Postmortem cerebrospinal fluid pleocytosis: a marker of inflammation or postmortem artifact? *International journal of pediatrics*. 2012;2012:1-6. doi:10.1155/2012/964074
 8. Henssge C, Wang H, Hoppe B. Light microscopical investigations on structural changes of skeletal muscle as artifacts after postmortem stimulation. *Forensic Sci Int*. 2002;125(2-3):163-71.
 9. Platt MS, McClure S, Clarke R, Spitz WU, Cox W. Post-mortem cerebrospinal fluid pleocytosis. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 1989;10(3):209-12.
 10. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Sanatinia S. Lumbar puncture: techniques, complications and CSF analyses. *Emergency Medicine-An International Perspective: InTech*. 2012: 43-8.
 11. Mardanyl SG, Pervushin JuV, Ivanova VN. Spinnomozgovaja zhidkost', laboratornye metody issledovaniya i ih kliniko-diaagnosticheskoe znachenie [Cerebrospinal fluid, laboratory methods of investigation and their clinical and diagnostic significance]. *Elektrogorsk: ЗАО*

Відомості про авторів:

Гараздюк Марта Славівна, асистент кафедри судової медицини та медичного правознавства ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», судово-медичний експерт комунальної медичної установи «Обласне бюро судово-медичної експертизи» Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації, м. Чернівці, Україна.

Бачинський Віктор Теодосович, д.мед.н., проф., завідувач кафедри судової медицини та медичного правознавства ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», начальник комунальної медичної установи «Обласне бюро судово-медичної експертизи» Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації, м. Чернівці, Україна.

Владковська Наталя Ігорівна, завідувач відділення судово-медичної цитології комунальної медичної установи «Обласне бюро судово-медичної експертизи» Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації, м. Чернівці, Україна.

Гараздюк Олександр Іванович, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Гараздюк Марта Славовна, ассистент кафедры судебной медицины и медицинского правоведения ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», судебно-медицинский эксперт коммунального медицинского учреждения "Областное бюро судебно-медицинской экспертизы" Департамента здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, г. Черновцы, Украина.

Бачинский Виктор Теодосович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского правоведения ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», начальник коммунального медицинского учреждения "Областное бюро судебно-медицинской экспертизы" Департамента здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, г. Черновцы, Украина.

Владковская Наталья Игоревна, заведующая отделением судебно-медицинской цитологии коммунального медицинского учреждения "Областное бюро судебно-медицинской экспертизы" Департамента здравоохранения Черновицкой областной государственной администрации, г. Черновцы, Украина.

Оригінальні дослідження

Гараздюк Александр Иванович, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Garazdiuk Marta Slavivna, assistant professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the HSEE of Ukraine " Bukovinian State Medical University", forensic medical expert of the municipal medical institution "Regional Bureau of Forensic Medical Examination" of the Department of Health of the Chernivtsi Regional State Administration, Chernivtsi, Ukraine.

Bachinsky Viktor Theodosovich, MD, professor, Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of HSEE of Ukraine " Bukovinian State Medical University ", Head of the municipal medical institution "Regional Bureau of Forensic Medical Examination" of the Department of Health of Chernivtsi Oblast State Administration, Chernivtsi, Ukraine.

Vladkovska Natalia Igorivna, head of the department of forensic medical cytology of the communal medical institution "Regional Bureau of Forensic Medical Examination" of the Department of Health of Chernivtsi Regional State Administration, Chernivtsi, Ukraine.

Garazdiuk Oleksandr Ivanovych, Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.08.2017

Рецензент – проф. Давиденко І.С.

© М.С. Гараздюк, В.Т. Бачинський, Н.І. Владковська, О.І. Гараздюк, 2017

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ СУБКЛІНІЧНОЇ СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

М.А. Карлійчук

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична оптична нейропатія, субклінічна стадія, діагностичні критерії.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 29-35

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.92

E-mail:
mari13karli@
gmail.com

Мета – встановлення діагностичних критеріїв субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії за допомогою оптичної когерентної томографії у хворих на цукровий діабет.

Матеріал і методи. Обстежено 575 хворих (1150 очей) на цукровий діабет II типу. Крім стандартних офтальмологічних обстежень, проведено оптичну когерентну томографію сітківки та зорового нерва в ділянці диска зорового нерва та макули з визначенням товщини шару ретинальних нервових волокон (retinal nerve fiber layer – RNFL), аналізом комплексу гангліонарних клітин сітківки (ganglion cell complex - GCC) та загальної товщини сітківки.

Результати. За допомогою стандартного офтальмологічного обстеження симптомів діабетичної оптичної нейропатії не виявили у 77,5 % очей хворих. При проведенні оптичної когерентної томографії у 25,9 % очей хворих із відсутніми симптомами діабетичної оптичної нейропатії хоча б один показник товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки або шару перипапілярних нервових волокон знаходився поза межами норми ($p < 1\%$). Найбільш інформативним для виявлення субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії виявився показник локального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (FLV) – 88,7 %. Проведені дослідження дали можливість виявити субклінічну діабетичну оптичну нейропатію у 25,9 % очей хворих на цукровий діабет за відсутності її клінічних симптомів. Частота субклінічної діабетичної оптичної нейропатії становила 20,1 % від загальної кількості очей хворих на цукровий діабет.

Висновки. 1. Визначено клініко-діагностичні критерії субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії, а саме: відхилення від норми хоча б одного показника товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки або шару перипапілярних нервових волокон ($p < 1\%$) у хворих на цукровий діабет за відсутності симптомів діабетичної оптичної нейропатії після виключення інших причин. 2. Встановлено, що для виявлення субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії дослідження комплексу гангліонарних клітин сітківки є в 1,3 рази більш інформативним, ніж шару перипапілярних нервових волокон, а найбільш інформативним (88,7 %) є визначення показника локального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (FLV).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая оптическая нейропатия, субклиническая стадия, диагностические критерии.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 29-35

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

М.А. Карлійчук

Цель работы – установление диагностических критериев субклинической стадии диабетической оптической нейропатии с помощью оптической когерентной томографии у больных сахарным диабетом.

Материал и методы. Обследовано 575 больных (1150 глаз) сахарным диабетом II типа. Кроме стандартных офтальмологических

Оригінальні дослідження

обследований, проведено оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва в области диска зрительного нерва и макулы с определением толщины слоя ретинальных нервных волокон (retinal nerve fiber layer – RNFL), анализом комплекса ганглионарных клеток сетчатки (ganglion cell complex – GCC) и общей толщины сетчатки.

Результаты. С помощью стандартного офтальмологического обследования симптомов диабетической оптической нейропатии не выявили в 77,5 % глаз больных. При проведении оптической когерентной томографии у 25,9 % глаз больных с отсутствующими симптомами диабетической оптической нейропатии хотя бы один показатель толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки или слоя перипапиллярных нервных волокон находился вне границ нормы ($p < 1\%$). Проведенные исследования дали возможность выявить субклиническую диабетическую оптическую нейропатию в 25,9 % глаз больных сахарным диабетом при отсутствии ее симптомов. Частота субклинической диабетической оптической нейропатии составила 20,1 % от общего количества глаз больных сахарным диабетом.

Выводы. 1. Определены клиничко-диагностические критерии субклинической стадии диабетической оптической нейропатии, а именно: отклонение от нормы хотя бы одного показателя толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки или слоя перипапиллярных нервных волокон ($p < 1\%$) у больных сахарным диабетом при отсутствии симптомов диабетической оптической нейропатии после исключения других причин. 2. Установлено, что для выявления субклинической стадии диабетической оптической нейропатии исследование комплекса ганглионарных клеток сетчатки является в 1,3 раза более информативным, нежели слоя перипапиллярных нервных волокон, а наиболее информативным (88,7 %) является определение показателя локального истончения комплекса ганглионарных клеток сетчатки (FLV).

Key words: diabetes mellitus, diabetic optic neuropathy, subclinical stage, diagnostic criteria.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 29-35

DIAGNOSTIC CRITERIA OF SUBCLINICAL STAGE OF DIABETIC OPTIC NEUROPATHY

M.A. Karlychuk

Objective – to establish the diagnostic criteria of subclinical stage of diabetic optic neuropathy using the optical coherence tomography in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. 575 patients (1150 eyes) with type II diabetes mellitus were examined. Besides the standard ophthalmological examinations, optical coherence tomography in the area of the optic nerve and macula with evaluation of the retinal nerve fiber layer (RNFL), analysis of retinal ganglion cell complex (GCC) and general retinal thickness was performed.

Results. Using the standard ophthalmological examination no symptoms of diabetic optic neuropathy were found in 77,5 % of patients eyes. In carrying out optical coherence tomography in 25,9 % of patients eyes with absent symptoms of the diabetic optic neuropathy at least one index of the retinal ganglion cell complex thickness or peripapillary nerve fiber layer was out of normal limits ($p < 1\%$). The index of focal loss volume of the retinal ganglion cells was the most informative – 88,7 %. Conducted studies have made it possible to detect the subclinical stage of the diabetic optic neuropathy in 25,9 % of eyes of

the diabetic patients in absence of its symptoms. The frequency of sub-clinical stage of the diabetic optic neuropathy was 20,1 % of the total number of eyes of the diabetic patients.

Conclusions. 1. *The clinical and diagnostic criteria of the subclinical stage of the diabetic optic neuropathy were detected: deviation from norma of at least one of an index of the retinal ganglion cell complex thickness or peripapillar nerve fiber layer ($p < 1\%$) in patients with diabetes mellitus after exclusion of the other causes.* 2. *It was established that examination of the retinal ganglion cell complex thickness is 1,3 times more effective for detection of the subclinical stage of the diabetic optic neuropathy as the examination of peripapillar nerve fiber layer, and the detection of focal loss volume of the retinal ganglion cells is the most informative – 88,7 %.*

Вступ. Згідно з відомостями Скрипник Р.Л. (2005 р.), у більшості хворих (66,7 %) діабетичне ураження зорового нерва виявляється на етапі вже незворотної загибелі значної частини нейронів [6]. У 56,4 % випадків діагностика діабетичної оптичної нейропатії (ДОН) на ранній стадії не допомагає уникнути прогресування захворювання та переходу його у наступну, виражену стадію [6]. Виявлення захворювання в асимптоматичній (субклінічній) стадії та вчасне призначення терапії, на нашу думку, допомогло б зупинити його до масивної незворотної загибелі нервових волокон зорового нерва, а тому є важливим завданням.

Для діагностики субклінічної ДОН Недзвєцька О.В. запропонувала використовувати візокотрастопериметрію [4]. Гаврилова Н.А. розробила метод виявлення субклінічної ДОН, оснований на дослідженні активності лужної фосфатази: ДОН виявляють при зниженні її активності менше 110 ОД/л [1]. Іюлева Є.Е. довела ефективність використання колориметричного аналізу диска зорового нерва (ДЗН) для діагностики ДОН [2]. Полякова М.О. субклінічну ДОН пропонує визначати за допомогою ретинофота, цифрової фотокамери та спеціальної комп'ютерної системи на основі методу цифрового аналізу ДЗН. На думку автора, субклінічну ДОН визначають за специфічними колориметричними (якщо кольоровий тон $< 18,3 \pm 0,3$, насиченість $> 47,8 \pm 0,9$, виразність (яскравість) $< 92,9 \pm 0,3$) та морфометричними (співвідношення діаметрів артеріол та венул до діаметра ДЗН) [5]. Однак наведені способи визначення субклінічної ДОН не отримали широкого використання, оскільки потребують спеціального, малорозповсюдженого обладнання.

Розвиток сучасних технологій, а саме поява методу оптичної когерентної томографії (ОКТ), відкриває нові можливості для більш ранньої та вдосконаленої діагностики ДОН, оскільки забезпечує новий підхід для прижиттєвого вивчення структур зорового нерва. Більше того, на сьогодні ОКТ сітківки та зорового нерва є стандартною, широкодоступною процедурою.

Визначення товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки (ГКС) та шару нервових во-

локон увійшло до «золотого стандарту» визначення оптичної нейропатії при глаукомі [11, 15] та ендокринній офтальмопатії [7]. Експериментально доведено, що при цукровому діабеті (ЦД) відзначається пошкодження ретроградного аксонального транспорту в ГКС великого та середнього розміру, що призводить до пошкодження їх аксонів й клітинних тіл та проявляється потоншенням як гангліонарного шару, так і шару нервових волокон сітківки [9, 10, 12, 14]. Логічно припустити можливість виявлення асимптоматичної (субклінічної) ДОН за допомогою оптичної когерентної томографії, але дотепер не розроблено специфічних діагностичних критеріїв цього захворювання.

Мета дослідження. Встановити діагностичні критерії субклінічної стадії ДОН за допомогою ОКТ у хворих на цукровий діабет.

Матеріал і методи. Обстежено 575 хворих (1150 очей) на ЦД II типу з відсутньою глаукомою в анамнезі, у яких показники тонометричного тиску не перевищували 21 мм рт. ст. за Гольдманом. Жінки становили 49,7 % (286 осіб), чоловіки – 50,3 % (289 осіб). Вік хворих коливався від 44 до 69 років, у середньому становив $55,9 \pm 7,8$ року. Тривалість ЦД до п'яти років відзначалася у 71,8 % (413 осіб), від 5 до 10 років – у 16,2 % хворих (93 особи), вище 10 років – у 12,0 % хворих (69 осіб).

Діабетична ретинопатія виявлена на 18,5 % очей хворих на цукровий діабет (213 очей): непроліферативна форма – на 11,7 % очей (135 очей), препроліферативна – на 3,7 % очей (43 ока), проліферативна – на 3,1 % очей (35 очей). Клінічна рефракція 82,7 % очей (951 око) була еметропічною; 8,8 % очей (101 око) – міопічною слабкого ступеня, 8,5 % очей (98 очей) – гіперметропічною слабкого ступеня.

Крім стандартних (візометрія, тонометрія, біомікроскопія, периметрія, рефрактометрія, непряма та пряма офтальмоскопія), методи офтальмологічного дослідження включали ОКТ сітківки та зорового нерва (RTVue-100, Optovue, США) у ділянці ДЗН та макули на фоні медикаментозного мідріазу. Аналіз сканування ДЗН проводили на

Оригінальні дослідження

площі діаметром 3,4 мм. Показники аналізу включали: площу та об'єм ДЗН, його екскавації та обідка, співвідношення площі екскавації ДЗН до його загальної площі, вертикального та горизонтального діаметра екскавації диска до його загального вертикального та горизонтального діаметра, а також середню товщину шару перипапільярних нервових волокон (retinal nerve fiber layer – RNFL) та товщину цього шару у верхній (Superior Hemisphere – SH) і нижній половині (Inferior Hemisphere – IH).

Аналіз загальної товщини сітківки проводили в макулярній ділянці на квадратній площі 5×5 мм. Вимірювали товщину сітківки у фовеолі, парамаккулярно, з діаметром дослідження 1 мм, 3 мм та 5 мм відповідно. Визначали товщину у верхній і нижній половині сітківки, а також у темпоральному, верхньому, назальному і нижньому квадранті парамаккулярної ділянки. Відхилення в товщині були позначені за допомогою кольорів: $p > 99\%$ – червоним, $p > 95\%$ – жовтим, $p > 5\%$ – зеленим, $p < 5\%$ – синім, $p < 1\%$ – темно-синім кольором.

Аналіз комплексу гангліонарних клітин сітківки (ganglion cell complex – GCC) проводився у макулярній ділянці діаметром 6×6 мм з центром 1 мм темпорально від фовеоли, що відповідає 20 градусам на мапі поля зору (10 градусів у верхньому та нижньому напрямку, 7 градусів у назальному та 13 градусів – у темпоральному напрямку). S-I – Superior-inferior difference – показник співвідношення товщини комплексу ГКС у верхній та нижній половині. Аналізували показник локального витончення комплексу ГКС – FLV (Focal loss volume, %) – інтегральний параметр відхилення на ділянці вірогідної втрати комплексу

ГКС; показник загального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки GLV (Global loss volume, %) – сума всіх негативних показників відхилення на досліджувальній площі.

Статистична обробка матеріалу здійснювалась за допомогою програмного комп'ютерного забезпечення Microsoft Excel 2000 з використанням статистичного пакета програм. Для обробки отриманих даних використовували методи варіаційної статистики з оцінкою достовірності різниці результатів за допомогою критерію Фішера та Стьюдента. Розраховували середню арифметичну величину (M), стандартне відхилення (σ), стандартну похибку середнього (m), коефіцієнт варіації (Cv), дисперсію критерію значущої різниці середніх (t), показник достовірності відмінності (p), 95% інтервал довіри (ІД). При порівнянні повторних вимірювань використовували парний критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

За допомогою стандартного офтальмологічного обстеження симптомів ДОН не виявили у 77,5 % очей (891 око) хворих на ЦД. Однак при проведенні ОКТ у 25,9 % очей (231 око) хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН хоча б один показник товщини комплексу ГКС або шару перипапільярних нервових волокон знаходився поза межами норми ($p < 1\%$) та на бланку результатів дослідження був позначений червоним кольором.

Слід вказати, що в більшості очей (88,7 % очей, 205 очей) хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН та наявними змінами на ОКТ були виявлені зміни комплексу ГКС. Локальне його потоншення (підвищення показника FLV) виявлено у 88,7 % очей (205 очей), загальне потоншення (підвищення показника GLV) – у 43,7 %

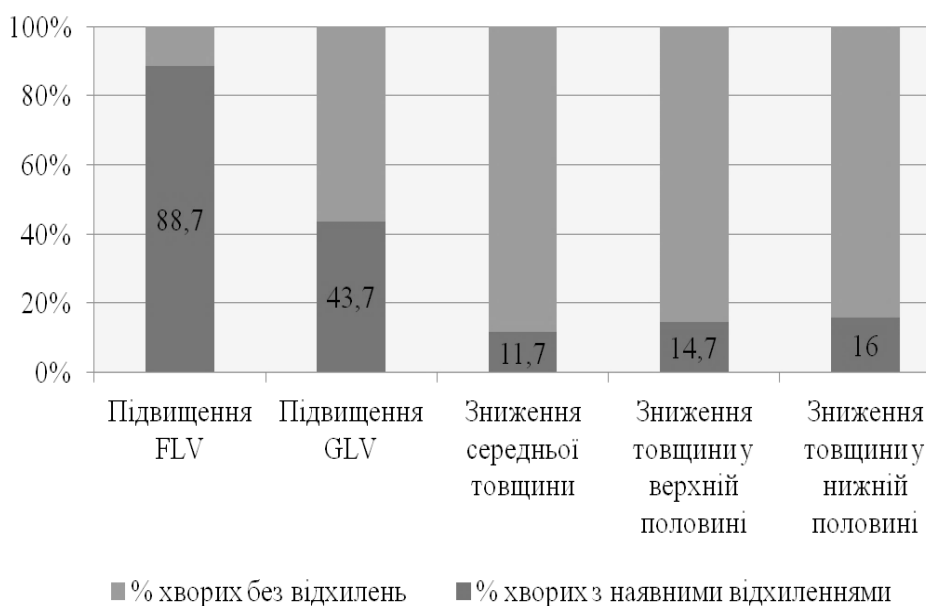


Рис. 1. Частота відхилень від норми показників стану комплексу ГКС у групі хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН та наявними змінами на ОКТ (231 око)

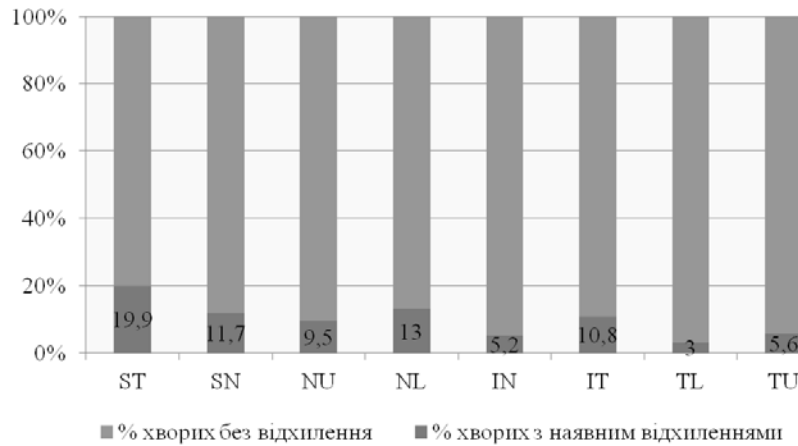


Рис. 2. Частота відхилень від норми показників товщини шару перипапільярних нервових волокон сітківки в різних секторах у групі хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН та наявними змінами на ОКТ (n=231)

очей (101 око), зниження середньої товщини комплексу ГКС – у 11,7 % очей (27 очей), зниження товщини комплексу ГКС у верхній половині – у 14,7 % очей (34 ока) та в нижній половині – у 16,0 % очей (37 очей) хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН та наявними змінами на ОКТ, що зображено на рис. 1.

Потоншення шару перипапільярних нервових волокон сітківки в тих чи інших сегментах виявлено в 67,5 % очей (156 очей) хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН та наявними змінами на ОКТ: у сегменті ST – у 19,9 % очей (46 очей), у сегменті SN – в 11,7 % очей (27 очей), у сегменті NU – у 9,5 % очей (22 ока), у сегменті NL – у 13,0 % очей (30 очей), у сегменті IN – у 5,2 % очей (12 очей), у сегменті IT – у 10,8 % очей (25 очей), у сегменті TL – у 3,0 % очей (7 очей), у сегменті TU – у 5,6 % очей (13 очей), як це показано на рис. 2.

На нашу думку, хворих на ЦД діабет із вірогідним загальним чи локальним витонченням комплексу ГКС або шару перипапільярних нервових волокон сітківки ($p < 1\%$) за відсутньої симптоматики ДОН після виключення інших причин можна класифікувати як хворих на субклінічну ДОН. Частота субклінічної ДОН становила 20,1 % від загальної кількості очей хворих на ЦД.

Слід вказати, що для виявлення субклінічної ДОН дослідження комплексу ГКС виявилось більш інформативним, ніж шару перипапільярних нервових волокон. Так, відхилення від норми показників стану комплексу ГКС у хворих на субклінічну ДОН траплялось у 1,3 раза частіше, ніж показників товщини шару перипапільярних нервових волокон сітківки в різних секторах ($p < 0,05$).

Найбільш інформативним для виявлення субклінічної ДОН виявився показник локального витончення комплексу ГКС (FLV) – 88,7 %. Так, у хворих на асимптоматичну ДОН показник FLV знаходився поза межами норми у 2 рази частіше за показник GLV, у 7,6 раза частіше, ніж показник середньої товщини комплексу ГКС, у 6 та 5,5

раза частіше за показники товщини комплексу ГКС у верхній та нижній половині сітківки відповідно ($p < 0,001$). Крім того, у хворих на субклінічну ДОН показник товщини шару перипапільярних нервових волокон сітківки в сегменті ST знаходився поза межами норми у 4,5 раза, у сегменті SN – у 7,6 раза, у сегменті NU – у 9,3 раза, у сегменті NL – у 6,8 раза, у сегменті IN – у 17,1 раза, у сегменті IT – у 8,2 раза, у сегменті TL – у 29,6, у сегменті TU – у 15,8 раза рідше за показник FLV ($p < 0,001$).

При аналізі результатів, отриманих за допомогою ОКТ, виявлена ще одна група очей (11,9 % очей, 106 очей) хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН, у яких показники товщини комплексу ГКС або шару перипапільярних нервових волокон знаходились на межі норми та на бланку результатів дослідження були позначені жовтим кольором. На нашу думку, даних хворих на ЦД можна віднести до групи ризику розвитку ДОН. Група ризику ДОН становила 9,2 % очей хворих на ЦД.

Таким чином, використання ОКТ сітківки та зорового нерва дало можливість виявити субклінічну діабетичну оптичну нейропатію у 25,9 % очей хворих на ЦД за відсутності симптомів ДОН. Частота субклінічної ДОН становила 20,1 % (231 око) від загальної кількості очей хворих на ЦД. Субклінічна (або асимптоматична) стадія, виявлена за допомогою ОКТ сітківки та зорового нерва, характеризувалась локальним або загальним потоншенням комплексу ГКС та/або секторальним потоншенням шару перипапільярних нервових волокон за відсутності клінічних симптомів.

Визначено критерії субклінічної ДОН, а саме відхилення від норми хоча б одного показника товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки чи шару перипапільярних нервових волокон ($p < 1\%$) у хворих на цукровий діабет за відсутності симптомів ДОН після виключення інших причин. Визначено, що для виявлення субклінічної

Оригінальні дослідження

ДОН дослідження комплексу ГКС було більш інформативним, ніж шару перипапільярних нервових волокон: частота зустрічальності відхилення від норми показників товщини комплексу ГКС у хворих на асимптоматичну ДОН (88,7 %) в 1,3 раза вища, ніж показники товщини шару перипапільярних нервових волокон сітківки в різних секторах (67,5 %) ($p < 0,05$). Найбільш інформативним для виявлення субклінічної ДОН виявився показник локального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (FLV) ($p < 0,001$).

До групи ризику розвитку ДОН можна віднести очі хворих на ЦД із відсутніми симптомами ДОН, у яких показники товщини комплексу ГКС або шару перипапільярних нервових волокон знаходились на межі норми. Група ризику становила 11,9 % очей хворих на ЦД з відсутніми симптомами ДОН та 9,2 % від загальної кількості очей хворих на ЦД.

Використання ОКТ сітківки та зорового нерва дало можливість виявити субклінічну діабетичну оптичну нейропатію у 25,9 % очей хворих на цукровий діабет за відсутності симптомів ДОН. Частота субклінічної ДОН становила 20,1 % від загальної кількості очей хворих на ЦД.

Діабетична оптична нейропатія є частковим проявом генералізованого ураження нервової системи при ЦД [8]. Тобто, гіпотетично за змінами зорового нерва можна судити про діабетичне пошкодження нервових волокон у цілому та навпаки, а сітківку використовувати як «модель» системної діабетичної полінейропатії [8]. Однак відомості в літературі з цього приводу є фрагментарними.

У низці досліджень хворих на ЦД виявлено раннє потоншення шару нервових волокон, гангліонарного шару та інших шарів сітківки, яке відбувалося ще до появи діабетичної ретинопатії. Так, метааналіз відомостей, отриманих за допомогою ОКТ та опублікованих у 2005-2014 роках, виявив потоншення шару перипапільярних нервових волокон сітківки у хворих на ЦД без ретинопатії (-2,88 мкм, 95% CI: -4,44 до -1,32, $P = 0,0003$) [13]. Таким чином, структурні та функціональні зміни сітківки у хворих на цукровий діабет ще до появи діабетичної ретинопатії свідчать про роль діабетичної полінейропатії в їх походженні [3, 12, 14].

Висновки

1. Визначено клініко-діагностичні критерії субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії, а саме: відхилення від норми хоча б одного показника товщини комплексу гангліонарних клітин сітківки чи шару перипапільярних нервових волокон ($p < 1$ %) у хворих на цукровий діабет за відсутності симптомів діабетичної оптичної нейропатії після виключення інших причин.

2. Встановлено, що для виявлення субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії дослі-

дження комплексу гангліонарних клітин сітківки є в 1,3 раза більш інформативним, ніж шару перипапільярних нервових волокон, а найбільш інформативним (88,7 %) є визначення показника локального витончення комплексу гангліонарних клітин сітківки (FLV).

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні особливостей ураження зорового нерва залежно від стадії тяжкості діабетичної полінейропатії та вивченні можливості ранньої діагностики діабетичної полінейропатії за допомогою виявлення ураження зорового нерва методом оптичної когерентної томографії.

Список літератури

1. Гаврилова НА. Патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии, диагностика ранних стадий, прогноз и профилактика развития, дифференцированный подход к лечению [автореферат]. Москва; 2004. 23 с.
2. Иойлева ЕЭ, Волков ДА, Теслер МЭ, Сталь АН. Диагностика патологии зрительного нерва на основе метода колориметрического анализа с применением нейросетевых технологий. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16 (3), Ч. 2.: 86-90.
3. Красавина МИ, Астахов СЮ, Шадринцев ФЕ, Даль НЮ. Офтальмологические маркеры диабетической полинейропатии. Офтальмологические ведомости. 2016; Т. IX(1): 38-46.
4. Недзвецька ОВ. Клінічні прояви і патогенетичні механізми ретинопатії у хворих на ювенільний цукровий діабет, методи лікування (клініко-експериментальне дослідження) [автореферат]. Одеса; 2003. 23 с.
5. Полякова МА. Патогенетические и клинико-диагностические аспекты ранних стадий диабетической оптической нейропатии [автореферат]. Москва; 2016. 25 с.
6. Скрипник РЛ. Пошкодження зорового нерва при цукровому діабеті (патогенез, клініка, діагностика, лікування) [автореферат]. Одеса; 2005. 34 с.
7. Харинцева СВ, Серебрякова ОВ, Харинцев ВВ, Серкин ДМ. Оптическая когерентная томография в диагностике нейропатии у больных с эндокринной офтальмопатией. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 6: 97-99.
8. Цыренжапова РБ, Алифирова ВМ. Новые методы диагностики диабетической невропатии. Бюллетень Сибирской медицины. 2013; 12 (1): 101-108. doi: http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-101-108.
9. van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. Vision Res. 2011 Jan 28;51(2):224-8. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.024.
10. de Moraes G, Layton CJ. Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy. Clin Exp Ophthalmol. 2016 Dec;44(9):838-52. doi: 10.1111/ceo.12795.
11. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. Br J Ophthalmol. 2009 Feb;93(2):139-43. doi: 10.1136/bjo.2008.145540.
12. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Eye (Lond). 2016 May;30(5):673-9. doi: 10.1038/eye.2016.13.

13. Chen X, Nie C, Gong Y, Zhang Y, Jin X, Wei S, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Pre-clinical Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis PLoS One. 2015 May 12; 10(5): e0125919. doi: 10.1371/journal.pone.0125919.
 14. Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. Diabet Med. 2017 Apr;34(4):478-84. doi: 10.1111/dme.13296.
 15. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. Am J Ophthalmol. 2005 Jun;139(6):1010-8.
- References**
1. Gavrilova NA. Patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya diabeticheskoy retinopatii, diagnostika rannikh stadiy, prognoz i profilaktika razvitiya, differentsirovanniy podkhod k lecheniyu [Pathogenetic mechanisms of development of diabetic retinopathy, diagnostics of early stages, prognosis and prophylaxis of development, differentiated approach to treatment] [avtoreferat]. Moskva, 2004. 23 s. (in Russian).
 2. Ioyleva EE, Volkov DA, Tesler ME, Stal' AN. Diagnostika patologii zritel'nogo nerva na osnove metoda kolorimetriceskogo analiza s primeneniem neyrosetevykh tekhnologiy [Diagnosis of the pathology of the optic nerve based on the method of colorimetric analysis using neural network technologies]. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2013. T. 16, № 3, Ch. 2: 86-90. (in Russian).
 3. Krasavina MI, Astakhov SY, Shadrichiev FE, Dal' NY. Oftal'mologicheskie markery diabeticheskoy polineuropatii [Ophthalmic markers of diabetic polyneuropathy]. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2016; IX (1): 38-46. (in Russian).
 4. Nedzvetska OV. Klinichni proiavy i patohenetychni mekhanizmy retinopatii u khvorykh na yuvenil'nyi tsukrovyy diabet, metody likuvannya (kliniko-eksperymental'ne doslidzhennia) [Clinical manifestations and pathogenic mechanisms of retinopathy in patients with juvenile diabetes treatment (clinical research eksperymental'ne)] [avtoreferat]. Odesa, 2003. 23 s. (in Ukrainian).
 5. Polyakova MA. Patogeneticheskie i kliniko-diagnosticheskie aspekty rannikh stadiy diabeticheskoy opticheskoy neyropatii [Pathogenetic and clinical-diagnostic aspects of early stages of diabetic optic neuropathy] [avtoreferat]. Moskva, 2016. 25 s. (in Russian).
 6. Skrupnyk RL. Poshkodzhennia zorovoho nerva pry tsukrovomu diabete (patohenez, klinika, diahnozyka, likuvannya) [Damage to the optic nerve diabetes (pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment)] [avtoreferat]. Odesa, 2005. 34 s. (in Ukrainian).
 7. Kharintseva SV, Serebrycova OV, Kharintzev VV, Serkin DM. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike neyropatii u bol'nykh s endokrinnoy oftal'mopatiey [Optical coherence tomography in optic neuropathy diagnostics in patients with endocrine ophthalmopathy]. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2011; 6: 97-99. (in Russian).
 8. Tsyrenzhapova RB, Alifirova VM. Novye metody diagnostiki diabeticheskoy neyropatii [New methods of diagnosing diabetic neuropathy]. Byulleten' Sibirskoy meditsiny. 2013; 12 (1): 101-108. doi: http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-101-108 (in Russian).
 9. van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. Vision Res. 2011 Jan 28;51(2):224-8. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.024.
 10. de Moraes G, Layton CJ. Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy. Clin Exp Ophthalmol. 2016 Dec;44(9):838-52. doi: 10.1111/ceo.12795.
 11. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. Br J Ophthalmol. 2009 Feb;93(2):139-43. doi: 10.1136/bjo.2008.145540.
 12. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Eye (Lond). 2016 May;30(5):673-9. doi: 10.1038/eye.2016.13.
 13. Chen X, Nie C, Gong Y, Zhang Y, Jin X, Wei S, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Pre-clinical Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis PLoS One. 2015 May 12; 10(5): e0125919. doi: 10.1371/journal.pone.0125919.
 14. Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. Diabet Med. 2017 Apr;34(4):478-84. doi: 10.1111/dme.13296.
 15. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. Am J Ophthalmol. 2005 Jun;139(6):1010-8.

Відомості про автора:

Карлійчук Марина Аксентіївна, к.мед.н., доцент кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Карлійчук Марина Аксентиевна, к.мед.н., доцент кафедры офтальмологии им. Б.Л. Радзиховского Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Maryna Karliychuk, Associate Professor of B.L.Radzihovsky Department of Ophthalmology of Higer State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 02.08.2017

Рецензент – проф. Паньків В.І.

© М.А. Карлійчук, 2017

ВПЛИВ СТРЕСУ НА ОРГАНІЗМ САМЦІВ І САМИЦЬ ЩУРІВ З РІЗНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ**Ю.М. Ординський, М.О. Рябоконт, О.В. Денефіль**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: стрес, гіпоксія, шлунок, автономна регуляція.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 36-43

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.93

E-mail: y.ordinskiy20@gmail.com,
ryabokon_maol@tdmu.edu.ua,
oldenvol@yahoo.com

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між ступенем ураження шлунка, системою антиоксидантного захисту та механізмами регуляції з боку автономної нервової системи (АНС) у високо- і низькостійких до гіпоксичної гіпоксії (ВГ і НГ) щурів різної статі у відповідь на хронічний стрес.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 96 ВГ і НГ самцях і самицях щурів лінії Вістар. Перша група – контрольна, у другій моделювали хронічний стрес (однодобова іммобілізація спинкою донизу через кожні 72 години 4 рази). Евтаназію тварин здійснювали під тіопентал-натрієвим наркозом, забирали кров, де визначали вміст церулоплазміну (ЦП), пероксидазну активність крові (ПАК) і шлунок (у слизовій оболонці (СОШ) визначали макроскопічні зміни, кількість крововиливів, ерозій і виразок, вираховували їх частоту та множинність). Проводили варіаційну кардіоінтервалометрію («Кардіолаб», Україна) з розрахунком варіаційного розмаху (ВР, с); моди (Мо, с); амплітуди моди (АМо, %); індексу напруження (ІН). Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програм «Excel» та «STATISTICA» 6.0. Достовірність різниці значень визначали за критерієм Стьюдента та непараметричних методів.

Результати. У контрольних ВГ тварин, порівняно з НГ, були вищі ЦП і ПАК. При стресі вони зросли, але залишалися більшими у ВГ-самців, порівняно з НГ; у самиць зріс ЦП, змінилася ПАК (у ВГ порівняно з НГ був більшим ЦП, меншою ПАК). У контрольних самців була вищою ПАК, а в самиць – ЦП. При стресі у самців більшими виявилися ЦП, ПАК.

Кардіоінтервалографія виявила більші АМо та ІН у контрольних НГ-тварин порівняно з ВГ. При стресі у самців зростає Мо; АМо та ІН залишалися вищими у НГ, а ВР – у ВГ; у самиць зміни показників були тільки у НГ: зменшилися Мо, ВР, зріс ІН. У НГ самиць Мо, ВР були меншими, а АМо, ІН – більшими порівняно з ВГ. У контрольних ВГ самців порівняно із самицями виявлено меншу Мо, а при стресі більші АМо та ІН, менше – ВР. У контрольних НГ самців була нижчою Мо, а при стресі – більшою АМо, меншим ІН.

Хронічний стрес призвів до розвитку пошкоджень СОШ, найбільше у НГ самиць: стонієність і складчастість слизової, крововиливи були у 75 %, виразки – у 25 % тварин.

Висновки. У високостійких до гіпоксичної гіпоксії тварин обох статей, порівняно з низькостійкими до гіпоксичної гіпоксії, потужніший антиоксидантний захист: вищий вміст церулоплазміну у самиць, пероксидазна активність крові – у самців. У відповідь на стрес у всіх щурів зростає церулоплазмін, зміни ж пероксидазної активності крові залежать від статі (у самців збільшується, у самиць – знижується). У контрольних низькостійких до гіпоксичної гіпоксії самців і самиць щурів, порівняно з високостійкими до гіпоксичної гіпоксії, переважає активність симпатичного відділу автономної нервової системи, напруження регуляторних механізмів. При стресі у самців зменшується активність симпатичного

відділу автономної нервової системи гуморальними каналами, але симпатична регуляція нервовими каналами та напруженість регуляторних механізмів залишається вищою в низькостійких до гіпоксичної гіпоксії, а парасимпатична – у високостійких до гіпоксичної гіпоксії. У низькостійких до гіпоксичної гіпоксії самиць при стресі відзначено зростання симпатичної активності гуморальними каналами та зменшення парасимпатичної активності, більше напруження регуляторних механізмів. У всіх групах тварин, які зазнали хронічного стресу, відзначено макроскопічні пошкодження слизової оболонки шлунка, але найбільш уразливими є низькостійкі до гіпоксичної гіпоксії самиці.

Ключевые слова:
стресс, гипоксия,
желудок, вегета-
тивная регуляция.

Буковинський медичний
вісник. Т.21, № 3
(83). С. 36-43

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ОРГАНИЗМ САМЦОВ И САМОК КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Ю.Н. Ордынский, М.А. Рябоконт, О.В. Денефиль

Цель исследования – изучить взаимосвязь между степенью повреждения желудка, антиоксидантной защитой и механизмами регуляции со стороны вегетативной нервной системы (ВНС) у высоко- и низкоустойчивых к гипоксической гипоксии (ВГ и НГ) крыс разного пола в ответ на хронический стресс.

Материал и методы. Опыты выполнены на 96 ВГ и НГ самках и самцах крыс линии Вистар. Первая группа – контрольная, во второй моделировали хронический стресс (одночасовая иммобилизация спинкой вниз каждые 72 часа 4 раза). Этаназию животных осуществляли под тиопентал-натриевым наркозом, забирали кровь, где определяли содержание церулоплазмينا (ЦП), пероксидазную активность крови (ПАК) и желудок (в слизистой оболочке (СОЖ) определяли макроскопические изменения, количество кровоизлияний, эрозий и язв, вычисляли их частоту и множественность). Проводили вариационную кардиоинтервалометрию («Кардиолаб», Украина) с расчетом вариационного размаха (ВР, с); моды (Мо, с); амплитуды моды (АМо, %); индекса напряжения (ИН). Статистическая обработка цифровых данных выполнена с помощью программ «Excel» и «STATISTICA» 6.0. Достоверность различия значений определяли по критерию Стьюдента и непараметрических методов.

Результаты. В контрольных ВГ животных, по сравнению с НГ, были выше ЦП и ПАК. При стрессе они возросли, но оставались выше у ВГ-самцов, по сравнению с НГ; у самок возрос ЦП, снизилась ПАК (у ВГ, по сравнению с НГ, был большим ЦП, меньшей ПАК). У контрольных самцов была выше ПАК, а у самок – ЦП. При стрессе у самцов выше оказались ЦП, ПАК.

Кардиоинтервалография выявила высшие АМо и ИН у контрольных НГ-животных по сравнению с ВГ. При стрессе у самцов увеличилась Мо; АМо и ИН оставались выше у НГ, а ВР – у ВГ; у самок изменения показателей были только у НГ: уменьшались Мо, ВР, увеличился ИН. У НГ самок Мо, ВР были меньше, а АМо, ИН – больше по сравнению с ВГ. У контрольных ВГ самцов по сравнению с самками выявлено ментию Мо, а при стрессе большие АМо и ИН, меньший – ВР. У контрольных НГ самцов была ниже Мо, а при стрессе – больше АМо, меньше – ИН.

Оригінальні дослідження

Хронический стресс привел к развитию поврежденной СОЖ, больше всего у НГ самок: утоньшение и складчатость слизистой, кровоизлияния была у 75 %, язвы – у 25 % животных.

Выводы. У высокоустойчивых к гипоксической гипоксии животных двух полов, по сравнению с низкоустойчивыми к гипоксической гипоксии, мощнее антиоксидантная защита: выше церулоплазмин у самок, пероксидазная активность крови – у самцов. При стрессе возрастает церулоплазмин, изменения же пероксидазной активности крови зависят от пола (у самцов она увеличивается, у самок – снижается). В контрольных низкоустойчивых к гипоксической гипоксии самцов и самок, по сравнению с высокоустойчивыми к гипоксической гипоксии, преобладает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, напряжение регуляторных механизмов. При стрессе у самцов уменьшается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы гуморальными каналами, но симпатичная регуляция нервными каналами и напряженность регуляторных механизмов остается выше у низкоустойчивых к гипоксической гипоксии, а парасимпатическая – у высокоустойчивых к гипоксической гипоксии. У низкоустойчивых к гипоксической гипоксии самок при стрессе отмечен рост симпатической активности гуморальными каналами и уменьшение парасимпатической активности, выше напряжение регуляторных механизмов. Во всех группах животных, подвергавшихся хроническому стрессу, отмечено макроскопические повреждения слизистой оболочки желудка, но наиболее уязвимыми оказываются низкоустойчивые к гипоксической гипоксии самки.

Key words: stress, hypoxia, stomach, autonomic regulation.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 36-43

STRESS EFFECT ON MALE AND FEMALE RATS' ORGANISMS WITH VARIOUS HYPOXIA RESISTANCE
Yu.M. Ordynskiy, M.O. Riabokon, O.V. Denefil

Objective is to study correlation between the level of stomach lesion, the system of antioxidant protection and regulation mechanisms of autonomous nervous system (ANS) in high-resistant and low-resistant to hypoxic hypoxia (HRH, LRH) rats of both sexes in response to chronic stress.

Materials and methods. The experiments were carried out on 96 high-resistant and low-resistant (HRH, LRH) female and male rats of Wistar line. The first group is control set, in the second group chronic stress was imitated (an hour-long immobilization of animals down of their back in 72 hours interval, four times). Euthanasia of rats was performed under sodium thiopental anesthetic, blood was taken for the determination of ceruloplasmin (CP) content, peroxidase blood activity (PBA) and stomach (macroscopic changes, the amount of hemorrhages, erosions and ulcers were determined in mucous membrane of the stomach (MMS), estimating their rate and multiplicity). Variation cardio intervalometry ("Cardiolab", Ukraine) was carried out, estimating variation range (VR, c); modes (Mo, c); amplitude modes (AMo, %); stress index (SI). Statistical analysis of figures was done with the help of «Excel» and «STATISTICA» 6.0. Reliability of differential values was determined according to Student criterion and distribution-free (nonparametric) methods.

Results. CP and PBA were higher in the control group of HRH animals than in LRH. CP and PBA were increased under the stress, but in HRH males they remained larger than in LRH; CP increased in females,

PBA decreased (CP was larger in HRH than in LRH, PBA was less). In the control group of males PBA was higher, but in females CP was higher. CP and PBA proved to be larger in females under the stress.

Cardio intervalography revealed larger AMo and SI in the control group of LRH animals than in HRH. Mo increased in males under the stress; AMo and SI were higher in LRH animals but VR was higher in HRH ones. Variations of indices were noted in LRH only: Mo and VR were decreased but SI was increased. Mo and VR were less in LRH but AMo and SI were larger than in HRH. The control group of HRH males had less Mo than females, but they had larger AMo and SI, VR was less. The control group of LRH males had lower Mo, but higher AMo and less SI under the stress. Chronic stress caused the lesion of mucous membrane of the stomach. This was more noted in LRH females: thinning and folding of mucous membrane, hemorrhage comprised 75 %, ulcers – 25 % of animals.

Conclusions. *HRH animals of both sex groups have more powerful antioxidant protection than LRH animals: the content of CP is higher in females, PBA is higher in males. CP of all rats increases under the stress, but PBA changes depend on sex group (in males they increase, in females- decrease). The activity of sympathetic part of ANS and tension of regulatory mechanisms predominate in the control group of LRH males and females rats over HRH animals. The activity of sympathetic part of ANS by humoral canals decreases in males under the stress, but sympathetic regulation by nervous canals and the tension of regulatory mechanisms remain higher in LRH, parasympathetic is higher in HRH. The increase of sympathetic activity by humoral canals, the decrease of parasympathetic activity, longer tension of regulatory mechanisms are observed in LRH females under the stress. All groups of animals under chronic stress were noted to have macroscopic lesions of mucous membrane of the stomach, but LRH females were the most vulnerable.*

Вступ. У повсякденному житті нас постійно супроводжують стреси [1]. Один і той же стрес неоднаково впливає на різних людей. Реакція на нього залежить від статі, віку, реактивності організму, стану ендокринної, центральної та автономної нервової систем [2]. Крім появи тривожності, депресій [3], у людей порушується робота внутрішніх органів, зокрема серцево-судинної системи [4] та шлунково-кишкового тракту. Визначення патогенетичних ланок, які б змогли розкрити механізми пошкоджуючого впливу стресу на осіб із різною реактивністю, може сприяти розробці індивідуальних методів їх корекції.

Мета дослідження. Визначити взаємозв'язок між ступенем ураження шлунка, системою антиоксидантного захисту та механізмами регуляції з боку АНС у ВГ і НГ щурів різної статі у відповідь на хронічний стрес.

Матеріал і методи. Досліди виконано на 96 високо- і низькостійких до гіпоксії (ВГ і НГ) щурах лінії Вістар віком 5,5-6 місяців. Тварин розподілено на дві групи – контрольну та дослідну (які зазнали стресу). У кожній з груп було по 12 самців і 12 самок. Виділення із загальної когорти тварин особин

із різною стійкістю до гіпоксії проводили за методикою Березовського В.Я. (1978) [5]. Хронічний стрес моделювали шляхом чотириразової одноденної іммобілізації щурів спинкою донизу з інтервалом у 72 години між окремими стресовими епізодами. Для цього режиму характерним є домінування резистентної стратегії адаптації, він є гомологічним «стресам повсякденного життя» [6].

Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів здійснювали шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг×кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньоочеревинно). Для подальшого експериментального дослідження забирали шлунок і кров. У крові визначали вміст це-

Оригінальні дослідження

рулоплазміну (ЦП) [7], пероксидазну активність крові (ПАК) [8]. При макроскопічному дослідженні слизової оболонки шлунка (СОШ) визначали зміни слизової оболонки, кількість крововиливів, ерозій і виразок у шлунку кожної тварини, вираховували частоту (відсоток тварин із наявністю) та множинність крововиливів, ерозій, виразок (кількість на 1 тварину) [9, 10].

Для дослідження варіабельності серцевого ритму використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [11]. Для реєстрації використовували пристрій «Кардіолаб» (Харків, Україна). Проводили запис 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R. З допомогою комп'ютерної програми проводився розрахунок таких показників: варіаційний розмах кардіоінтервалів (ВР, с); мода (Мо, с); амплітуда моди (АМо, %); індекс напруження (ІН).

Статистичну обробку цифрових даних виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення.

При вивченні ферментативної ланки антиоксидантного захисту (табл. 1) виявлено, що в контролі у ВГ самців порівняно з НГ був вищим на 15,9 % ($p < 0,002$) ЦП, на 18,1 % ($p < 0,001$) – ПАК. При стресі у самців зріс вміст ЦП (у ВГ – у 6,3 раза, $p < 0,001$, НГ – у 6,8 раза, $p < 0,001$), ПАК (у ВГ – у 2,3 раза, $p < 0,001$, НГ – в 1,9 раза, $p < 0,001$). У ВГ, порівняно з НГ, при стресі концентрація ЦП залишалася більшою на 6,5 % ($p < 0,05$), ПАК – на 23,9 % ($p < 0,001$).

У контролі у ВГ самиць, порівняно з НГ, були більшими на 33,1 % ($p < 0,001$) концентрація ЦП, на 4,7 % ($p < 0,01$) – ПАК. При стресі у самиць зріс ЦП (у ВГ – 1,8 раза ($p < 0,001$), у НГ – у 2,4 раза ($p < 0,001$)), зменшилася ПАК (у ВГ – на 65,7 % ($p < 0,001$), у НГ – на 54,7 % ($p < 0,001$)). У ВГ самиць, порівняно з НГ, виявилися більшою на 8,4 % ($p < 0,001$) концентрація ЦП, меншою на 25,8 % ($p < 0,001$) – ПАК.

В інтактних самців, порівняно зі самицями, була вищою ПАК (у ВГ – на 17,3 % ($p < 0,001$), у НГ – на 16,1 % ($p < 0,001$)), а в самиць – більший вміст ЦП (у ВГ – на 54,6 % ($p < 0,001$), у НГ – на 19,8 % ($p < 0,001$)). При стресі у самців вищими виявилися показники ЦП (у ВГ – у 2,3 раза ($p < 0,001$), у НГ – у 2,3 раза ($p < 0,001$)), ПАК (у ВГ – у 8,1 раза ($p < 0,001$), у НГ – у 4,9 раза ($p < 0,001$)).

Отже, в інтактних ВГ тварин, порівняно з НГ, потужніша система антиоксидантного захисту. Відзначено вищий вміст ЦП у самиць, ПАК – у самців. У відповідь на стрес у всіх шурів збільшується концентрація ЦП у крові, зміни ж ПАК залежать від статі: у самців відзначено зростання, у самиць – зниження активності ферменту.

При дослідженні показників кардіоінтервалометрії (табл. 2) виявлено більші показники АМо та ІН у контрольних НГ самців. При стресі як у ВГ, так і в НГ зросла Мо; значення АМо та ІН залишалися вищими у НГ, а ВР – були більшими у ВГ.

У контрольних НГ самиць також виявлено більші показники АМо та ІН. При стресі відзначено зміни показників тільки у НГ: зменшувалася Мо, ВР, та зростав ІН. Порівняно з ВГ у НГ самиць показники Мо, ВР були меншими, а АМо, ІН – більшими.

При порівнянні показників між самцями і самицями виявлено в контрольних ВГ самців менші показники Мо, а при стресі – більші значення АМо та ІН, менше – ВР. У контрольних НГ

Таблиця 1

Зміни показників антиоксидантного стану, викликані стресом, у крові високо- і низькостійких до гіпоксії тварин різної статі (M±m)

Показник	Стать	Група			
		Контроль		Стрес	
		ВГ (n=12)	НГ (n=12)	ВГ (n=12)	НГ (n=12)
Церулоплазмін, мг/л	Самці	2,35±0,09	2,03±0,05**	14,85±0,44*	13,89±0,14**,*
	Самиці	3,63±0,17#	2,43±0,06**,#	6,50±0,07*#	5,95±0,05**,*#
Пероксидазна активність крові, мкмоль/хв·л	Самці	342,90±1,21	322,48±3,38**	788,28±7,99*	599,71±6,99**
	Самиці	283,71±1,97#	270,38±3,76**,#	97,43±2,79*	122,57±5,42**,*#

Примітка. * – показники достовірні, порівняно з контролем; ** – показники достовірні, порівняно з ВГ; # – показники достовірні, порівняно з самицями відповідної групи

Таблиця 2

Зміни показників кардіоінтервалографії, викликані стресом, у серці високо- і низькостійких до гіпоксії тварин різної статі (M±m)

Група	Показник			
	Мода,	Амплітуда моди, %	Варіаційний розмах, $\times 10^{-2}$,	Індекс напруження, $\times 10^3$, ум.од.
Самці				
ВГ (n=12)				
Контроль, (n=12)	0,128±0,002	28,32±1,75	0,69±0,07	18,20±2,70
Стрес, (n=12)	0,138±0,004*	32,03±1,45	0,60±0,05	20,89±2,76
НГ (n=12)				
Контроль, (n=12)	0,129±0,002	48,17±2,27**	0,80±0,03	45,36±5,47**
Стрес, (n=12)	0,140±0,003*	46,20±1,73**	0,47±0,04**	38,52±3,59**
Самиці				
ВГ (n=12)				
Контроль, (n=11)	0,144±0,003#	32,57±1,37	0,57±0,03	20,72±2,05
Стрес, (n=10)	0,138±0,004	24,72±2,98#	0,97±0,12#	12,19±2,48#
НГ (n=12)				
Контроль, (n=10)	0,147±0,003#	45,27±2,80**	0,53±0,06	34,19±5,33**
Стрес, (n=10)	0,123±0,003* ^{*,**,#}	49,20±1,96**	0,40±0,02* ^{*,**}	52,79±4,43* ^{*,**,#}

Примітка. * – показники достовірні, порівняно з контролем; ** – показники достовірні, порівняно з ВГ; # – показники достовірні, порівняно з самцями відповідної групи

Таблиця 3

Макроскопічні зміни слизової оболонки шлунка, викликані стресом, у високо- і низькостійких до гіпоксії тварин різної статі (M±m)

Група	Самці		Самиці	
	ВГ (n=12)	НГ (n=12)	ВГ (n=12)	НГ (n=12)
Контроль				
Зміни	Патологічні зміни відсутні			
Стрес				
Стоншеність стінки шлунка (%)	-	-	-	75
Кількість тварин, із складчастістю слизової	9	6	6	9
Частота крововиливів, %	50	50	50	75
Частота ерозій, %	25	25	-	-
Частота виразок, %	25	30	30	25
Множинність крововиливів	4,5	3,75	2,25	5,25
Множинність ерозій	0,75	1,00	-	-
Множинність виразок	0,25	0,75	0,75	1,50

самців також були нижчими значення Мо, а при стресі – більшим показник АМо та був меншим ІН.

Хронічний стрес супроводжувався розвитком виразок СОШ (табл. 3), спостерігаються суттєві відмінності показників ульцерогенезу, які залежать від статі та стійкості до гіпоксії.

Найбільші зміни СОШ спостерігалися у НГ самиць: стоншеність і складчастість слизової (у щурів свідчать про гастрит) були у 75 %, крово-

виливи – у 75 %, виразки – у 25 % тварин. Отримані дані збігаються з меншими показниками ЦП і зростанням виділення адреналіну наднирковими залозами, значним напруженням регуляторних механізмів. Отже, низький вміст показників антиоксидантної системи, зокрема ПАК, зростання активності симпатичного відділу АНС та напруження регуляторних механізмів у регуляції сер-

Оригінальні дослідження

цевого ритму в самиць сприяють найбільшому ураженню шлунка НГ-самиць.

Висновки

1. У високостійких до гіпоксичної гіпоксії тварин обох статей, порівняно з низькостійкими до гіпоксичної гіпоксії, потужніший антиоксидантний захист: вищий вміст церулоплазміну в самиць, пероксидазна активність крові – у самців. У відповідь на стрес у всіх шурів зростає церулоплазмін, зміни ж пероксидазної активності крові залежать від статі (у самців збільшується, у самиць – знижується).

2. У контрольних низькостійких до гіпоксичної гіпоксії самців і самиць шурів, порівняно з високостійкими до гіпоксичної гіпоксії, переважає активність симпатичного відділу автономної нервової системи, напруження регуляторних механізмів. При стресі в самців зменшується активність симпатичного відділу автономної нервової системи гуморальними каналами, але симпатична регуляція нервовими каналами та напруженість регуляторних механізмів залишається вищою в низькостійких до гіпоксичної гіпоксії, а парасимпатична – у високостійких до гіпоксичної гіпоксії. У низькостійких до гіпоксичної гіпоксії самиць при стресі відзначено зростання симпатичної активності гуморальними каналами та зменшення парасимпатичної активності, більше напруження регуляторних механізмів.

3. У всіх групах тварин, які зазнали хронічного стресу, відзначено макроскопічні пошкодження слизової оболонки шлунка, але найбільш уразливіми є низькостійкі до гіпоксичної гіпоксії самиці.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому буде проведено мікроскопічне дослідження змін слизової оболонки шлунка і автономної регуляції серцевого ритму залежно від різних режимів стресових навантажень.

Список літератури

- Kötter T, Niebuhr F. Resource-oriented coaching for reduction of examination-related stress in medical students: an exploratory randomized controlled trial. *Adv. Med. Educ. Pract.* 2016;7:497–504.
- Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):157–68.
- Rodin R, Bonanno GA, Rahman N, Kouri NA, Bryant RA, Marmar CR, Brown AD. Expressive flexibility in combat veterans with posttraumatic stress disorder and depression. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:236–41. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.027. Epub 2016 Sep 23.
- Pimple P, Shah AJ, Rooks C, Douglas Bremner J, Nye J, Ibeanu I, Raggi P, Vaccarino V. Angina and mental stress-induced myocardial ischemia. *J Psychosom Res.* 2015 May;78(5):433–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.02.007. Epub 2015 Feb 21.
- Березовский ВА. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. К.: Наукова думка; 1978.216 с.
- Кулинский ВИ, Ольховский ИА. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. *Успехи современной биологии.* 1992;112:697–11.
- Клінічна та лабораторна діагностика. Нормативні директивні правові документи. К.: МВЦ «Медінформ»; 2003.856 с.
- Попов Т, Нейковська Л. Метод определения пероксидазной активности крови. *Гигиена и санитария.* 1971;10:89–93.
- Омельченко ОЕ. Патогенетичні механізми розвитку стресорних виразок шлунка залежно від типу реагування організму. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014; 2 (114):161–8.
- Пшенникова МГ. Устойчивость к повреждающим воздействиям и защитные эффекты адаптации у животных разных генетических линий. *Патогенез.* 2012;10 (1):20–6.
- Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskiy PYa, Kukushkin YuA i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem. *Vestn. Aritmol.* 2001;24:65–87.
- Kötter T, Niebuhr F. Resource-oriented coaching for reduction of examination-related stress in medical students: an exploratory randomized controlled trial. *Adv. Med. Educ. Pract.* 2016;7:497–504.
- Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):157–68.
- Rodin R, Bonanno GA, Rahman N, Kouri NA, Bryant RA, Marmar CR, Brown AD. Expressive flexibility in combat veterans with posttraumatic stress disorder and depression. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:236–41. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.027. Epub 2016 Sep 23.
- Pimple P, Shah AJ, Rooks C, Douglas Bremner J, Nye J, Ibeanu I, Raggi P, Vaccarino V. Angina and mental stress-induced myocardial ischemia. *J Psychosom Res.* 2015 May;78(5):433–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.02.007. Epub 2015 Feb 21.
- Berezovskiy V.A. Gipoksiya i individual'nye osobennosti reaktivnosti [Hypoxia and Individual Characteristics of Reactivity] K.: Naukova dumka; 1978.216 s. (in Russian).
- Kulinskiy VI, Ol'khovskiy IA. Dve adaptatsionnye strategii v neblagopriyatnykh usloviyakh rezistentnaya i tolerantnaya. Rol' gormonov i retseptorov [Two Adaptive Strategies in Adverse Conditions: Resistant and Tolerant. Hormones and Receptors Significance]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1992;112:697–11. (in Russian).
- Klinichna ta laboratorna diahnozyka. Normatyvni dyrektyvni pravovi dokumenty [Clinical and Laboratory Diagnostics. Regulatory, Directive and Legal Documents]. K. : MVTs «Medinform»; 2003.856s. (in Ukrainian).
- Popov T, Neykovs'ka L. Metod opredeleniya peroksidaznoy aktivnosti krovi [Estimation Method of Peroxide Blood Activity]. *Gigiena i sanitariya.* 1971;10:89–93. (in Russian).
- Omel'chenko Oe. Patohenetychni mekhanizmy rozvytku stresornykh vyrazok shlunka zalezno vid typu reahuvannya orhanizmu [Pathogenetic Progress Mechanisms of Stress Stomach Ulcers Depending on the Type of Organism Response]. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* – 2014; 2(114):161–8. (in Ukrainian).
- Pshennikova MG. Ustoychivost' k povrezhdayushchim vozdeystviyam i zashchitnye efekty adaptatsii u zhivotnykh raznykh geneticheskikh liniy. *Patogenez.* 2012;10 (1):20–6. (in Russian).
- Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskiy PYa, Kukushkin YuA i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem [Variability Analysis of Cardiac Rhythm in Application of Diverse Electrocardiographic Systems]. *Vestn. Aritmol.* 2001;24:65–87. (in Russian).

Відомості про авторів:

Ординський Юрій Миколайович, здобувач кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна.

Рябоконт Марія Олександрівна, студентка 4-го курсу медичного факультету ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна.

Денефіль Ольга Володимирівна, професор кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна.

Сведения об авторах:

Ордынский Юрий Николаевич, соискатель кафедры патологической физиологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», г. Тернополь, Украина.

Рябоконт Мария Александровна, студентка 4-го курса медицинского факультета ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», г. Тернополь, Украина.

Денефил Ольга Владимировна, профессор кафедры патологической физиологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», г. Тернополь, Украина.

Information about the authors:

Ordynskiy Yurii M., applicant for an academic degree of Pathophysiology Department, SHEI «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MoH of Ukraine», Ternopil, Ukraine.

Riabokon Mariya O., the 4th year student of Medical Faculty, SHEI «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MoH of Ukraine», Ternopil, Ukraine.

Denefil Olha V., Professor of Pathophysiology Department, SHEI «I.Ya.Horbachevsky Ternopil State Medical University of MoH of Ukraine», Ternopil, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.06.2017

Рецензент – проф. Роговий Ю.Є.

© Ю.М. Ординський, М.О. Рябоконт, О.В. Денефіль, 2017

АСОЦІАЦІЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST З ПОЛІМОРФІЗМОМ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА ДО АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ

О.В. Петюніна

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМНУ», м. Харків, Україна

Ключові слова:
GIMnST, поліморфізм
A1166C гена AGT2R1.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 44-50

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.94

E-mail:
o_petyunina@ukr.net

Мета дослідження – вивчити асоціацію поліморфізму гена AGT2R1 з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін міокарда, перебігом госпітального періоду та поширеністю поліморфізмів, що вивчаються, при гострому інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST (GIMnST).

Матеріал і методи. Обстежено 87 пацієнтів із GIMnST, 70 (80%) чоловіків та 17 (20 %) жінок, середнього віку – (58,94±10,16) років. Визначення алельного поліморфізму A1166C гена AGT2R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

Результати та висновки. Доведено, що за наявності генотипу AC+CC вірогідність виникнення GIMnST у 2,57 рази вище за наявності паління (P=0,03), ІМ до 55 років трапляється в 2,51 рази частіше (P=0,04), артеріальна гіпертензія призводить до виникнення GIMnST в 2,93 рази частіше (P=0,03), вірогідність захворіти повторним ІМ підвищується в 5,45 рази (P=0,05), розвиток гострої лівошлуночкової недостатності трапляється в 4,26 рази частіше (P=0,03). Пацієнти з кардіоваскулярною патологією – носії генотипів AC+CC – мають більш високий ризик розвитку ремоделювання лівого шлуночка.

Ключевые слова:
OIMnST, полиморфизм
A1166C гена
AGT2R1.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 44-50

АСОЦІАЦІЯ ІНФАРКТА МІОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST С ПОЛІМОРФІЗМОМ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА К АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРВОГО ТИПА

О.В. Петюнина

Цель - изучить ассоциацию полиморфизма A1166C гена AGT2R1 с факторами сердечно-сосудистого риска, степенью коронарного повреждения, характером структурно-морфологических изменений миокарда, течением госпитального периода и распространенностью изучаемых полиморфизмов при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (OIMnST).

Материал и методы. Обследовано 87 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (GIMnST), 70 (80 %) мужчин и 17 (20 %) женщин, в среднем возрасте (58,94±10,16) лет. Аллельный полиморфизм A1166C гена AGT2R1 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты и выводы. Доказано, что при наличии генотипа AC+CC вероятность возникновения OIMnST в 2,57 раза выше при курении (P=0,03), ИМ до 55 лет случается в 2,51 раза чаще (P=0,04), артериальная гипертензия приводит к возникновению OIMnST в 2,93 раза чаще (P=0,03), развитие острой левожелудочковой недостаточности происходит в 4,26 раза чаще (P=0,03). Пациенты с OIMnST – носители генотипов AC+CC – имеют более высокий риск развития ремоделирования левого желудочка.

Key words: STEMI, single nuclear polymorphism A1166C of AGT2R1.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 44-50

ASSOCIATION OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION WITH A1166C POLYMORPHISM OF AGT2R1 GENE

O.V. Petyunina

Objective – to determine the association of AGT2R1 A1166C gene polymorphism with cardiovascular risk-factors, coronary injury, structure and morphological myocardial changes, hospital period features and different polymorphisms prevalence in STEMI patients.

Materials and methods. 87 STEMI patients, 70 males (80 %) and 18 (20 %) females in average age (58,94±10,16) years were examined. Allele polymorphism A1166C of AGT2R1 gene was determined by polymerase chain reaction (PCR) in real time.

Results and conclusions. It has been proved that AC+CC genotype increases probability of 2,57-fold STEMI emergency with smoking ($P=0,03$), myocardial infarction before 55 years – 2,51-fold more often ($P=0,04$), arterial hypertension leads to 2,93-fold increased STEMI frequency ($P=0,03$), repeated myocardial infarction – 5,45-fold increase ($P=0,05$), acute decompensate heart failure – 4,26-fold increase ($P=0,03$). Patients with STEMI and AC+CC-genotype have increased risk of left ventricular remodeling.

Вступ. Одним з основних механізмів гострого ІМ є розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія, що призводить до формування тромбу та оклюзії вінцевої артерії. Цьому сприяють наявність у хворого гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), дисліпідемії, паління або ожиріння, сімейного анамнезу ішемічної хвороби серця (ІХС), які є факторами ризику виникнення ІМ. Інфаркт міокарда виникає внаслідок взаємодії факторів ризику та генетичною схильністю, у світі проводиться багато досліджень із вивчення нових генетичних можливостей для його виникнення [7, 8].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску та гомеостазі, залучена в патогенез гіпертонічної хвороби, ХСН, ІХС та ІМ. Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може бути пов'язаним з особливостями перебігу ІМ, увагу привертають гени, що визначають активність РААС. Ген рецептора до АГПІ типу R1 (AGT2R1) знаходиться на хромосомі 3q21-q25, його довжина >55 кб, він складається з 5 екзонів та 4 інтронів. A1166C варіант (rs5186) розташований на нетранслюючому 3'-регіоні, де відбувається конверсія А в С, що зумовлює А/С-поліморфізм.

У великомасштабних дослідженнях виявлені протиріччя щодо зв'язку різних поліморфізмів гена з ІХС та ГІМ. Так, згідно з мета-аналізом, проведеному в азійській популяції, С-алель та генотип АС/СС асоціювалися з вірогідно підвищеним ризиком коронарної хвороби серця [13], проте в іранській популяції поліморфізм гена AGT2R1 не асоціює з наявністю гострого коронарного ушкодження [4]. Ашканова Т.М. та співавт., 2015, отримали дані, які дозволяють використати

С-алель та СС-генотип як генетичні предиктори коронарного атеросклерозу та маркери донозологічної діагностики ІХС [2]. Kruzliak P. et al., 2013, виявили, що СС-генотип асоціюється з підвищеним ризиком переднього інфаркту міокарда та незалежно асоціює з раптовою серцевою смертю у хворих на гострий коронарний синдром [5], але в дослідженні Агаїґо М.А. et al. кореляції між поліморфізмом А1166С гена AGT2R1 та ГІМ або тяжкістю коронарної хвороби серця не виявлено [12]. Filippi-Coddaccione E. et al., 2005, спостерігали за хворими з перенесеним інфарктом міокарда протягом 2,5 року, виявили, що СС-генотип гена AGT2R1 був жорстким предиктором серцевої смерті [10]. Недостатньо вивчені особливості клініко-патогенетичних характеристик ГІМпСТ залежно від А1166С поліморфізму гена AGT2R1.

Мета дослідження. Вивчити асоціацію поліморфізму гена AGT2R1 з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін міокарда, перебігом госпітального періоду та поширеністю поліморфізмів, що вивчаються, серед різних груп пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпСТ).

Матеріал і методи. Обстежено 87 пацієнтів на ГІМпСТ, з них 70 (80 %) чоловіків та 17 (20 %) жінок, середнього віку – (58,94±10,16) років. Пацієнти були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» протягом перших трьох діб ГІМпСТ після проведення селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфаркт-залежної артерії, коронарне втручання проводилось у катетерній лабораторії Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева.

Оригінальні дослідження

Діагноз ГІМпСТ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ГІМпСТ (2012р.) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. Дослідження проводилося згідно з положенням Гельсінкської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією за питаннями етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України».

Оцінювали фактори ризику ГІМпСТ: наявність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), паління; обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ); надмірна вага - індекс маси тіла (ІМТ) більш ніж 27 кг/м². Гіперхолестеринемію визначали за наявності ЗХ>5,2 ммоль/л та/або ХСЛПНЩ>3,0 ммоль/л, та/або ТГ>1,7 ммоль/л.

Для об'єктивізації наявності тривожно-депресивних розладів (ТДР), які є факторами ризику інфаркту міокарда, використовували опитувальник HADS (Heart Anxiety and Depression Scale) та опитувальник Teuлог. Тестування хворих дозволило виділити дві групи: 1-ша – з нормальним або граничним проявом тривоги та 2-га – підвищеним її рівнем.

Ехокардіографію здійснювали на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єм ЛШ, кінцево-систолічний (КСР) та кінцево-діастолічний (КДР) розмір ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду (ФВ)

ЛШ за Сімпсоном, діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення А (м/с), їх співвідношення Е/А.

Дослідження алельного поліморфізму А1166С гена AGT2R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням наборів реактивів виробника ООО НПФ "Літех" (РФ кат. №S01121-100). Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили з допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch» (Bio Rad Laboratories Pte. Ltd., Сінгапур) (Зав. № СТ 014-010, 785 BR11304, 2015 р. вип.).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Використовували такі статистичні методи: t-критерій Стьюдента і непараметричні методи дослідження, а саме критерій χ^2 , відношення шансів. Дані представлені у вигляді (M±d). Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно з отриманими даними, генотип АА мали 47 (54 %), генотип АС – 35 (42 %), СС – 5 (4 %) осіб. На підставі поліморфізму А1166С гена AGT2R1 виділені дві групи: 47 пацієнтів (54 %) з АА-генотипом та 40 (46 %) – з АС+СС-генотипом. Аналіз клініко-анамнестичних даних обстежених пацієнтів представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпСТ залежно від частоти поліморфізму А1166С гена AGT2R1 (M±d)

Показник	АА N=47 (54 %)	АС+СС N=40 (46 %)	χ^2 P	OR, 95 % CI
Вік	59,55±10,80	58,00±9,74	0,49	
Стать ч/ж	35 (74,5 %) /12 (25,5 %)	35 (87,5 %) /5 (12,5 %)	2,33 p=0,13	
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	29 (61,7 %)	33 (82,5 %)	4,56 p=0,03	2,93[1,05-7,48]
Цукровий діабет 2-го типу	12 (25,5 %)	7 (17,5 %)	0,82 p=0,37	
Паління	21 (44,9 %)	27 (67,5 %)	4,55 p=0,03	2,57[1,06-5,96]
Обтяжена спадковість	28 (59,6 %)	21 (52,5 %)	0,44 p=0,51	
ІМ до 55 років	20 (42,6 %)	26 (65,0 %)	4,37 p=0,04	2,51[1,04-5,78]
Гіперхолестеринемія	23 (48,9 %)	27 (67,5 %)	3,05 p=0,08	
ІМТ≥27 кг/м ²	16 (34,0 %)	12 (30,0 %)	0,16 p=0,69	
САТ ≥ 140 мм рт.ст.	17 (14,9 %)	23 (57,5 %)	3,96 p=0,047	
ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.	11 (23,4 %)	10 (25,0 %)	0,03 p=0,86	
Стабільна стенокардія в анамнезі	12 (25,5 %)	11(27,5 %)	0,04 p=0,84	
Нестабільна стенокардія до ІМ	16 (34,0 %)	14 (35,0 %)	0,01 p=0,93	
ІМ в анамнезі	2 (4,3 %)	8 (20,0 %)	5,27 p=0,050	5,45[1,05-20,27]
Підвищений рівень ТДР	20 (42,6 %)	17 (42,5 %)	0,00 p=0,996	

Original research

При проведенні порівняльного аналізу у хворих на ГІМпСТ виявлено у групі з генотипом АС+СС порівняно з групою з генотипом АА вірогідно частіше розповсюджені АГ (P=0,03), вищі показники САТ (P=0,047), паління (P=0,03), виникнення ГІМ у віці до 55 років (P=0,04), повторний ІМ (P=0,05), тенденція до більшої частоти гіперхолестеринемії (P=0,08). Достовірно відрізнялись в обох групах значення ХСЛПВЩ – у групі з генотипом АА він становив 1,17±0,44, у групі з АС+СС – 1,01±0,18 (P=0,040), ХСЛПНЩ, який становив при генотипі АА 2,69±1,32 ммоль/л, АС+СС – 3,16±1,18 ммоль/л, (P=0,093), мав тенденцію до відмінностей, що відображує схи-

льність хворих з алелем С до порушень ліпідного обміну.

За розрахованим показником відношення шансів вірогідність виникнення ГІМпСТ у обстежених пацієнтів із генотипом АС+СС підвищується за наявності паління OR=2,57; 95 % СІ [1,06-5,96], P=0,03, молодого віку (до 55 років) OR=2,51; 95 % СІ [1,04-5,78], P=0,04, артеріальної гіпертензії OR=2,93; 95 % СІ [1,05-7,48], P=0,03, ІМ в анамнезі OR=5,45; 95 % СІ [1,05-20,27], P=0,05. Маніфестація ІХС у віці до 55 років корелювала з наявністю генотипів АС+СС ($r=0,22$, P=0,047) та палінням ($r=0,41$, P=0,001). Отримані результати співвідносяться з рядом

Таблиця 2

Клініко-інструментальна характеристика інфаркту міокарда обстежених хворих залежно від поліморфізму А1166С гена АGT2R1 (M±d)

Показник	АА N= 47 (54 %)	АС+СС N =40 (46 %)	χ^2 P	OR, 95 % CI
Передній ІМ	24(51,1 %)	21 (52,5 %)	0,02 p=0,89	
Задній ІМ	23 (48,9 %)	19 (47,5 %)	0,02 p=0,89	
Ускладнення ІМ				
Гостра лівошлуночкова недостатність	3(6,4 %)	9 (22,5 %)	4,72 p=0,030	4,26[1,04-14,18]
Аневризма серця	4(8,5 %)	5 (12,5 %)	0,37 p=0,54	
Порушення ритму і провідності	8(17,0 %)	10 (25,0 %)	0,42 p=0,56	
Атеросклеротичне ураження коронарних артерій за даними СКГ				
Одна КА>50%	8 (17,0 %)	10 (25,0 %)	0,42 p=0,53	
Дві КА>50%	8 (17,0 %)	6 (15,0 %)	0,00 p=0,80	
Три КА>50%	9 (19,1 %)	9 (22,5 %)	0,15 p=0,70	
Тип коронарного кровообігу за даними СКГ				
правий	21 (44,7 %)	17 (42,5 %)	0,04 p=0,84	
лівий	3 (6,4 %)	5 (12,5 %)	0,37 p=0,54	
збалансований	1 (2,1 %)	3 (7,5 %)	0,46 p=0,50	

Таблиця 3

Структурно-функціональні показники міокарда у хворих на ГІМпСТ залежно від поліморфізму А1166С гена АGT2R1 (M±d)

Показник (M±d)	АА N=47 (54 %)	АС+СС N=40 (46 %)	P
КДР ЛШ, см	5,02±0,49	5,32±0,51	0,01
КСР ЛШ, см	3,60±0,56	3,91±0,69	0,02
КДО ЛШ, мл	121,23±34,62	134,90±34,04	0,070
КСО ЛШ, мл	62,27±25,78	68,99±32,03	0,282
ММЛШ, г	236,53±59,65	262,98±63,81	0,049
ФВЛШ, %	50,42±10,95	51,73±8,76	0,544
Е/А	1,04±0,45	1,13±0,48	0,370

Оригінальні дослідження

клінічних досліджень щодо зв'язку ГІМпСТ, молодого віку, паління та генотипів АС+СС поліморфізму А1166С гена АРТ2R1 [9, 14].

У хворих на ГІМпСТ не виявлено зв'язку між генотипом гена АРТ2R1 та віком, статтю, спадковістю, ЦД 2-го типу, ІМТ, ДАТ, анамнезом стабільної або нестабільної стенокардії, вираженістю ТДР. Підставою до включення в аналіз наявності ТДР було доказ їх ролі як провідних факторів ризику ГІМ та їх зв'язок з АП, який здійснюється шляхом прямої стимулюючої дії гормону на секрецію кортикотропін-рилізінг фактора, пускової ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. У даному дослідженні особливостей ТДР у носіїв генотипів АА та АС+СС гена АРТ2R1 не виявлено. Таким чином, поєднання генотипів АС+СС гена АРТ2R1 з АГ, палінням, гіперхолестеринемією можна вважати предикторами розвитку ГІМпСТ у молодому віці (до 55 років) та повторних інфарктів міокарда.

Аналіз перебігу ГІМпСТ залежно від поліморфізму гена АРТ2R1 показав, що в носіїв АС+СС генотипів вірогідно частіше спостерігалася гостра лівошлуночкова недостатність, $OR=4,26$; 95 % СІ[1,04-14,18], $P=0,03$. Разом з цим, локалізація ІМ (передній, задній), ускладнення порушеннями ритму і провідності, аневризмою серця в носіїв генотипу АА та АС+СС не відрізнялись (табл. 2). У ряді досліджень представлені докази зв'язку між поліморфізмом А1166С гена АРТ2R1 та тяжкістю перебігу ІМ: у хворих з ускладненим перебігом частота мутантного алеля С була більшою, ніж у пацієнтів із неускладненим перебігом (38,9 % проти 16,7 % відповідно), наявність С-алеля асоціювала зі збільшенням вірогідності розвитку ускладнень ІМ у 3,18 разів ($P=0,02$) [3]. За даними Kruzliak P. et al., СС-генотип гена АРТ2R1 виявився не тільки незалежним фактором ризику ГКС, ІМ, але і асоціювався з більш тяжким перебігом ІМ та ризиком виникнення раптової смерті [5].

За даними СКГ, у хворих на ГІМпСТ виділено підгрупи з гемодинамічно значущим стенозом >50 % однієї, двох та трьох коронарних артерій, правим, лівим та збалансованим типами коронарного кровообігу. Достовірних відмінностей вираженості коронарного атеросклерозу в носіїв АА та АС+СС не виявлено.

Проведення порівняльного аналізу структурно-функціональних показників лівого шлуночка у хворих на ГІМпСТ показало в носіїв АС+СС генотипів, порівняно з носіями АА-генотипу, збільшення КДРЛШ ($P=0,01$), КСРЛШ ($P=0,02$), ММЛШ ($P=0,049$), тенденцію до збільшення КСОЛШ ($P=0,07$), що свідчить про несприятливий процес раннього післяінфарктного ремоделювання. Дослідження гемодинаміки проводилося протягом 1-3 діб захворювання, тому цілком обґрунтовано вважати, що існує синергізм вихід-

ного стану міокарда в період до ІМ та структурно-функціональних порушень, які були викликані гострою подією. Так, у хворих на АГ, визначали суттєвий вплив поліморфізму гена АРТ2R1 на ремоделювання міокарда – у носіїв АС+СС-генотипів та С-алеля і спостерігалася збільшення товщин задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перегородки, індексу ММЛШ, порушення діастолічної функції [1, 6]. У хворих на ХСН із ФВ≤45 %, частота АС+СС та СС-генотипів була значно вище, ніж у пацієнтів із ФВ>45 %, що поєднувалося зі збільшенням КДР та КСРЛШ [11]. Таким чином, пацієнти з ГІМпСТ – носії генотипів АС+СС, мають більш високий ризик розвитку гіпертрофії та ремоделювання лівого шлуночка.

Підвищення активності АРТ2R1-рецепторів за наявності С-алеля, генотипів АС+СС гена А1166С мають експериментальні та клінічні обґрунтування. МікроРНК-155 у позиції 3'UTR зв'язує мРНК АРТ2R1, наявність С-алеля порушує здатність мікроРНК-155 зв'язувати відповідні ділянки. Як результат, у носіїв С-алеля та СС-генотипу порівняно з АА-генотипом експресія мікроРНК-155 значно знижується, а рівень білка АРТ2R1 у циркулюючій крові значно (на 70 %) підвищується. У результаті посилення експресії рецепторів до АП активуються його чисельні ефекти – вазоконстрикція, формування екстрацелюлярного матриксу, гіпертрофічно-проліферативні процеси, серцево-судинне ремоделювання та інші [11].

Отримані результати свідчать, що перебіг ГІМпСТ має генетично детерміновані складові та асоціюється з наявністю АС+СС генотипів поліморфізму А1166С гена АРТ2R1.

Висновки

1. За наявності генотипів АС+СС вірогідність виникнення ГІМпСТ у 2,57 разів вище за наявності паління ($P=0,03$), дебют інфаркту міокарда до 55 років трапляється в 2,51 разів частіше ($P=0,04$), артеріальна гіпертензія призводить до виникнення ГІМпСТ у 2,93 разів частіше ($P=0,03$), вірогідність захворіти повторним інфарктом міокарда підвищується в 5,45 разів ($P=0,05$), розвиток гострої лівошлуночкової недостатності трапляється у 4,26 разів частіше ($P=0,03$), ніж у групі з генотипом АА.

2. Пацієнти з ГІМпСТ – носії генотипів АС+СС – мають більш високий ризик прогресування структурно-морфологічних порушень лівого шлуночка та патологічного ремоделювання міокарда.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для визначення характеру пізнього післяінфарктного ремоделювання, впливу тривожно-депресивних розладів на перебіг післяінфарктного періоду залежно від несприятливого поліморфізму АС+СС.

Список літератури

1. Жебель ВМ, Старжинська ОЛ, Гефтер ЮО, та ін. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості. *Артеріальна Гіпертензия*. 2009; 1(3): 24-9.
2. Ашканова ТМ, Муженя ДВ, Пшидаток АР, и др. Прогностическая роль A1166C полиморфизмов гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGT2R1) при коронарном атеросклерозе у жителей республики Адыгея. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 10(126): 119-23.
3. Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ, Попова КІ. Фактори, що впливають на перебіг інфаркту міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Ліки України*. 2013; 3-4 (16-17): 19-23.
4. Delshad N, Ghayour-Mobarhan M, Mizaei H, et al. Angiotensin II type I receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an Iranian population. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(11): e23942.
5. Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O, Balogh S. Association between Angiotensin II type I receptor polymorphism and sudden cardiac death in myocardial infarction. *Dis. Markers*. 2013;35(5):287-93.
6. Jin Yu, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(4):472-78.
7. Preuss M, König IR, Thompson JR, et al. Design of the Coronary Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analyses (CARDIoGRAM) Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(5):475-83.
8. Hara M, Sakata Y, Sato H. Genetic Factors in Myocardial Infarction. *Rinsho Byori*. 2013. ;61 (2):176-83.
9. Martinez-Quintana E, Chirino R, Nieto-Lago V, et al. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 3G/5G and GPIIIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction. *Cardiol J*. 2014;21(3):229-37.
10. Filippi-Coddaccione E, Morello., Fradin S, et al. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *Eurointervention*. 2005;1, Suppl.11:38-42.
11. Mishra A, Srivasava A, Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart Journal*. 2015;67:214-21.
12. Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, et al. The A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor in Acute Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;83(5):409-15.
13. Zhang K, Zhou B, Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(2):181-8.

References

1. Zhebel VM, Starzhynska OL, Hefter YuO, ta in. Genotyp receptora do angiotensynu II 1-go typu iak factor vplyvu na strukturu ta funkciu miokarda u hvorykh na hipertoniichnu hvorobu riznoi tiazhkosti. *Arterial'naia Hypertenzia [Hypertension]*. 2009; 1(3): 24-9. (in Ukrainian).
2. Ashkanova TM, Muzhenia DV, Pshidatok AR, Tuguz AR, Smolkov IV, Shumilov DS. Prognosticheskaia rol' A1166C polymorphismov gena receptora 1 typy angiotensina II (AGT2R1) pri coronarnom aterosclerosi u zhitelei respubliky Adygea. *Rossiiski Kardiologicheski Zhurnal*. 2015;10(126): 19-3. (in Russian).
3. Tseluyko VY, Yakovleva LM, Popova KI. Faktory, shcho vplyvayut' na perebih infarktu miokarda u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya. *Liky Ukrayiny [Medications of Ukraine]*. 2013; 3-4 (16-17): C.19-3. (in Ukrainian).
4. Delshad N, Ghayour-Mobarhan M., Mizaei H. et al. Angiotensin II type I receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an Iranian population. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(11):e23942.
5. Kruzliak P., Kovacova G, Pechanova O, Balogh S. Association between Angiotensin II type I receptor polymorphism and sudden cardiac death in myocardial infarction. *Dis. Markers*. 2013;35(5):287-93.
6. Jin Yu, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(4):472-78.
7. Preuss M, König IR, Thompson JR, et al. Design of the Coronary Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analyses (CARDIoGRAM) Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(5):475-83.
8. Hara M, Sakata Y, Sato H. Genetic Factors in Myocardial Infarction. *Rinsho Byori*. 2013;61 (2):176-83.
9. Martinez-Quintana E, Chirino R, Nieto-Lago V, et al. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 3G/5G and GPIIIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction. *Cardiol J*. 2014;21(3):229-37.
10. Filippi-Coddaccione E., Morello R., Fradin S. et al. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *Eurointervention*. 2005;1, Suppl.11:38-42.
11. Mishra A., Srivasava A., Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart Journal*. 2015;67:214-21.
12. Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, et al. The A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor in Acute Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;83(5):409-15.
13. Zhang K, Zhou B, Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(2):181-88.

Відомості про автора:

Петюніна Ольга Вячеславівна, к.мед.н., старший науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків, Україна.

Сведения об авторе:

Петюнина Ольга Вячеславовна, к.мед.н., старший научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний ГУ «Национальный Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина.

Оригінальні дослідження

Information about the author:

Petyunina Olga V., PhD, senior staff of the department of prophylaxis and treatment of emergency conditions, GI "National Therapy institute n.a. L.T. Malaya of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 06.06.2017
Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.
© О.В. Петюніна, 2017

УДК: 616.833.2-005.4-008.9-092

Original research

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНІЙ РАДИКУЛОМІЄЛОПАТІЇ**В.В. Погорелов¹, І.Ю. Багмут¹, В.І. Жуков²**¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: оксид-ергічна регуляція, цитокіни, глутатіон, мелатонін, радикуломієлопатія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 51-58

DOI:

10.24061/2413-0737.

XXI.3.83.2017.95

E-mail:

rogorelovvadim@ukr.net

Мета дослідження – визначити роль оксиду азоту та взаємозв'язки глутатіону, мелатоніну й інтерлейкінів у механізмах розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Матеріал і методи. У дослідженні вивчені патогенетичні взаємозв'язки між оксидом азоту, системою глутатіону, мелатоніном і інтерлейкінами у розвитку та прогресуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії. У сироватці крові 46 хворих та 20 практично здорових пацієнтів вивчали зміни стану оксиду азоту за рівнем його метаболітів (нітратів, нітритів) і його синтази, рівня цитокінів, ферментативної системи глутатіону та показники мелатоніну хворих віком 31-50 років.

Результати. Розвиток компресійно-ішемічної радикуломієлопатії супроводжується підвищенням рівня NO та розвитком нітрозілюючого стресу, пригніченням антиоксидантного захисту. Виявлене вірогідне підвищення рівня окисненого глутатіону та зниження відновленого глутатіону, підвищення вмісту прозапальних ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α, на тлі відносної недостатності протизапального ІЛ-4.

Висновки. Компресійно-ішемічна радикуломієлопатія переважно пов'язана з контрактурою м'язів поперекового відділу хребта, яка викликає компресію і дислокацію спинномозкових корінців, дисциркуляторні судинні порушення з накопиченням токсичних метаболітів та формування аутоімунного запалення. Структурно-метаболическі зміни в нервовій тканині в умовах компресійно-ішемічної радикуломієлопатії тісно поєднані і станом кооперативної взаємодії оксидативних процесів і системи антирадикального, антиперекисного захисту. Динамічні зміни системно-антисистемних процесів дозволяють науково обґрунтувати та довести необхідність застосування лікарських засобів, які впливають на антиоксидантну і NO-ергічну систему регуляції та мають нейропротекторні властивості.

Ключевые слова: оксид-эргическая регуляция, цитокины, глутатион, мелатонин, радикуломиелопатия.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 51-58

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ РАДИКУЛОМИЕЛОПАТИИ**В.В. Погорелов¹, И.Ю. Багмут¹, В.И. Жуков²**

Цель исследования – определить роль оксида азота и взаимосвязи глутатиона, мелатонина и интерлейкинов в механизмах развития компрессионно-ишемической радикуломиелопатии.

Материал и методы. В исследовании изучены патогенетические взаимосвязи между оксидом азота, системой глутатиона, мелатонином и интерлейкинами в развитии и прогрессировании этого заболевания. В сыворотке крови 46 больных и 20 практически здоровых пациентов изучались изменения состояния оксида азота по уровню его метаболитов (нитратов, нитритов) и его синтазы, уровня цитокинов, ферментативной системы глутатиона и показатели мелатонина в возрасте 31-50 лет.

Оригінальні дослідження

Результаты. Развитие компрессионно-ишемической радикуломиелопатии сопровождается повышением уровня NO и развитием нитрозилирующего стресса, угнетением антиоксидантной защиты. Выявлено достоверное повышение уровня окисленного глутатиона и снижение восстановленного глутатиона, повышение содержания провоспалительных интерлейкинов -1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α , на фоне относительной недостаточности противовоспалительного интерлейкина-4.

Выводы. Компрессионно-ишемическая радикуломиелопатия преимущественно связана с контрактурой мышц поясничного отдела позвоночника, которая вызывает компрессию и дислокацию спинномозговых корешков, дисциркуляторные сосудистые нарушения с накоплением токсических метаболитов и формирование аутоиммунного воспаления. Структурно-метаболические изменения в нервной ткани в условиях компрессионно-ишемической радикуломиелопатии тесно связаны с состоянием кооперативного взаимодействия оксидативных процессов и системы антирадикальной, антиперекисной защиты. Динамические изменения системно-антисистемных процессов позволяют научно обосновать и доказать необходимость применения лекарственных средств, которые влияют на антиоксидантную и NO-эргическую систему регуляции и имеют нейропротекторные свойства.

Key words: *oxide-ergic regulation, cytokines, glutathione, melatonin, radiculomyelopathy.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 51-58.

PATHOGENETIC FACTORS OF NEUROMETABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH COMPRESSION-ISCHEMIC RADICULOMYELOPATHY

V.V. Pogorelov¹, I.Y. Bagmut¹, V.I. Zhukov²

Objective – Determination of the role of nitric oxide and the relationship between glutathione, melatonin and interleukins in the mechanisms of development of compression-ischemic radiculomyelopathy.

Material and methods. The study examined the pathogenetic relationships between nitric oxide, the glutathione system, melatonin and interleukins in the development and progression of this disease. In the blood serum of 46 patients and 20 practically healthy patients, the changes in the state of nitric oxide by the level of its metabolites (nitrates, nitrites) and its synthase, the level of cytokines, the enzyme system of glutathione and melatonin indices at the age of 31-50 years were studied.

Results. The development of compression-ischemic radiculomyelopathy is accompanied by an increase in the level of NO and develops nitrosylating stress, oppression of antioxidant protection. A significant increase in the level of oxidized glutathione and a decrease in reduced glutathione, an increase in the content of pro-inflammatory interleukins -1 β , -6, and tumor necrosis factor- α , against a background of relative insufficiency of anti-inflammatory interleukin-4 have been revealed.

Conclusions. Compression-ischemic radiculomyelopathy is primarily associated with contracture of the muscles of the lumbar spine, which causes compression and dislocation of the spinal roots, discirculatory vascular disorders with the accumulation of toxic metabolites and the formation of autoimmune inflammation. Structural and metabolic changes in the nervous tissue under conditions of compression-ischemic radiculomyelopathy are closely related to the state of cooperative interaction of oxidative processes and the system of anti-

radical, anti- peroxide protection. Dynamic changes in system-antisystem processes allow scientifically to substantiate and prove the necessity of using drugs that affect the antioxidant and NO-regulatory regulatory system and have neuroprotective properties.

Вступ. Більшість життєво важливих метаболічних процесів в організмі людини тісно пов'язані з процесами вільнорадикального окиснення. Надлишок вільних радикалів (ВР) спонукає до структурних і метаболічних ушкоджень клітинних мембран. Доведено, що вивільнення активних форм кисню та гіперсекреція оксиду азоту (NO) сприяють артеріовенозному порушенню кровообігу в спинномозкових корінцях та іригаторно-рефлекторному, м'язово-фасціальному і м'язово-невральному прогресуванню, наслідком чого є компресійно-ішемічна радикуломієлопатія (КРМІ) [1-4]. Відомо, що NO переважно синтезується в ендотеліальних клітинах, нейронах, глії, макрофагах під дією трьох різних ізоформ ферменту NO-синтаз (NOS), які знаходяться у кавеолах клітинних мембран. Білок кавеолін-1 зв'язується з кальмодуліном, інгібує ендотеліальну NOS (eNOS), у той час як кальцій зв'язується з кальмодуліном і виштовхує кавеолін-1, що призводить до активації eNOS і підвищенню синтезу NO. Крім того, ацетилхолін, брадикінін, тромбін, серотонін та деякі фізичні явища, які стимулюють підвищення кальцію у клітинах, спонукають eNOS до секреції NO. Кофакторами виступають відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат (NADPH) і тетрагідробіоптерин. Але окиснення тетрагідробіоптерину призводить до зниження утворення NO. Відомо, що активність нейрональної NOS (nNOS) і eNOS цілком залежить від вмісту кальцію, тоді як індукційна NOS (iNOS) не залежить від кальцію і не знаходиться у клітинах постійно, а синтезується при патологічних станах, тобто під впливом імунігенних і прозапальних стимулів та продукує NO у тисячі разів більше від норми. У гладеньком'язових клітинах ендотелію судин NO активує гуанілциклазу (ГЦ) з утворенням циклічного 3,5 гуанозинмонофосфату (цГМФ), який спонукає судини до релаксації та пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів і адгезію еритроцитів. Набряк та загострення запалення пов'язані з надмірною експресією nNOS та iNOS і надлишком продукції NO, що свідчить про зниження резистентності тканин до пошкодження та утворення ангіотромбозу. Підвищення адгезії тромбоцитів і активації факторів коагуляції сприяють оклюзії судин та прогресуванню ішемії, яка викликає сповільнення як антероградного, так і ретроградного аксонального транспорту, необхідного для ресинтезу та зворотнього захоплення нейротрансмітерів. В умовах оксидативного і нітрозілюючого стресу порушення функції ендотелію судин зумовлене зниженою продукцією NO. У свою

чергу, зниження продукції NO пов'язано з пониженою експресією eNOS або його руйнуванням, що негативно впливає на кровообіг у судинах, тому що взаємодія NO із супероксидрадикалом йде у 3 рази швидше, ніж реакція дисмутації його супероксиддисмутазою. Утворений пероксинітрир є фактором руйнування ендотеліальних клітин [3, 5, 6].

Відомо, що розвиток та ступінь активності запалення у спинномозкових корінцях пов'язаний із нітрозілюючим стресом, який підвищує експресію iNOS. Гіперпродукція iNOS супроводжується зниженням активності eNOS, що пов'язано з впливом прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) і ендотоксинів. Високі концентрації NO викликають токсичну дію на нервові тканини та спонукають до розвитку фіброзу. Альтернативним шляхом у цьому процесі є відновлення нітрат-нітрир-аніонів до NO гемовмісними та молібден-вмісними білками за умов гіпоксії, біотрансформації нітратів до ·NO за умов тканинного ацидозу. Залежно від умов утворення NO та ВР, виявляють його регуляторні або цитотоксичні ефекти. Цитотоксична дія цих речовин полягає у пригніченні активності ферментів внаслідок нітрозілювання функціональних груп білків, пошкодження дихального ланцюга мітохондрій, розщеплення ДНК і РНК. NO відіграє важливу роль в імунному захисті організму. У відповідь на дію прозапальних ІЛ, таких, як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , клітини судин продукують фактор росту ендотелію судин, який є ключовим медіатором активації ангіогенезу. Відомо, що активація iNOS і надлишок NO проявляють як захисні, так і цитотоксичні властивості, а вірогідне підвищення активності iNOS і нітрир-аніонів сприяє експресії трансформуючого фактору росту β -1, який стимулює синтез колагену.

Порушення кровообігу в системі епідуральних венозних сплетень (ЕВС) [7] призводить до подальшої хвилі утворення ВР, які пригнічують електронний транспорт у мітохондріях та призводить до генерації супероксиду та пероксинітриру. Синтез пероксинітриру відзначається внаслідок підвищеної активності eNOS і ферментів ксантинокінази, NADN-оксидоредуктази та інших. Мішенями окиснювальної та нітрозілюючої атаки пероксинітриру є тіоли, металопротеїди, нуклеїнові кислоти, метаболітогрозні трасмітери і ліпіди. Співвідношення NO і тіол-дисульфідної рівноваги є фактором, від якого залежить стабільність стану нейрона. Тому, перепективним напрямком гальмування порушень ендотелію і підвищення вазо- і нейропротекції є фармакологічна

Оригінальні дослідження

регуляція співвідношень NO-NOS, тіолдисульфідної рівноваги і підвищення антиоксидантного захисту, направлено на процеси гальмування гемокоагуляції, окиснювального метаболізму та підвищення кровообігу в системі ЕВС.

Останнім часом з'явилися публікації, які свідчать про наявність спондилогенного фактору у формуванні патологічного кола судинної патології внаслідок дисбалансу різних ендогенних систем [4]. Ключову роль у продукції вазоактивних речовин та їх кооперативної взаємодії відіграє пептид ендотелін-1 (Davenport A., 2016). Проте залишаються відкриті та невивчені питання які віддзеркалюють кооперативну взаємодію інтегративних систем, що контролюють судинний гомеостаз та стан обміну речовин і енергії з урахуванням їх динамічних змін.

Велика кількість NO утворюється в ендотелії судин нервової тканини. Зв'язує та інактивує NO нейрогормон мелатонін. Мелатонін представляє собою 5-метокси-N-ацетильований дериват серотоніну, а ключовим ферментом його синтезу є N-ацетилтрансфераза і гідроксиіндол-0-метилтрансфераза та входить у природну систему захисту нейронів від агресії NO, накопичення якого підсилює нейротоксичність [8]. Підвищення продукції NO пов'язана з активністю iNOS, продукцією прозапальних ІЛ, ендотоксинами. Головними регуляторами iNOS є мелатонін, ІЛ та індуктори нітрозилуючого стресу. Зниження активності NO під впливом мелатоніну, за рахунок пригнічення iNOS, запобігає апоптозу нейронів. Негативні явища виникають тоді, коли його сумарна кількість різко знижується або підвищується, що є наслідком структурних змін клітин [1, 3, 5, 6, 9]. Мелатонін зв'язує найбільш токсичні гідроксильні радикали, пероксинітрид, NO, синглетний кисень та пероксидний радикал. Поряд із прямим антиоксидантним ефектом він стимулює активність глутатіонпероксидази (ГП), що перетворює перекис водню на воду та зв'язує іони металів з перемінною валентністю, які мають прооксидантні властивості [1, 5, 10–12]. Він стимулює активність ГП, глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонтрансферази та пригнічує активність iNOS і продукцію NO. Синтез і секреція його підсилюється в нічні часи, тому можливо припустити, що зниження рівня мелатоніну в ранковий час призводить до збільшення NO, який здатен інгібувати ГЦ, що, у свою чергу, призводить до зменшення 3, 5 цГМФ у м'язових волокнах та підвищує рівень внутрішньоклітинного кальцію, що є механізмом розвитку нервово-м'язової контрактури [3, 12].

Відомо, що провідна роль у формуванні антиоксидантного захисту в нейронах належить відновленому глутатіону (GSH) та його ферментам, які забезпечують регенерацію GSH з його окисненої форми (ГО) та здійснюють детоксикацію перекисів, гідроперекисів [1, 10, 12, 13]. У

літературі недостатньо висвітлений антиоксидантний захист при КІРМП. Виходячи з цього, ми вважаємо за доцільне проаналізувати деякі його ланки та знайти взаємозв'язки між глутатіоном, NO, iNOS і мелатоніном, ІЛ у розвитку та прогресуванні радикуломієлопатії [9, 11-14].

Мета дослідження. Визначити роль оксиду азоту та взаємозв'язки глутатіону, мелатоніну й інтерлейкінів у механізмах розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Метеріал і методи. У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» у 2016-2017 рр. під спостереженням перебували 46 хворих на КІРМП у період загострення захворювання та 20 практично здорових пацієнтів (група контролю). Всі пацієнти основної і контрольної групи були розподілені порівно за віком (31-49 і 41-50 років). Середній вік хворих становив 43 ± 7 років. Досліджувалася сироватка крові. Безпосередньо NO за участю кисню швидко перетворюється на нітрати (NO_3) і нітриди (NO_2). Тому стан NO оцінювався за рівнем його метаболітів NO_3 і NO_2 [14]. Вміст GSH і ГО та активність специфічних ферментів ГП, ГР визначали у цільній крові загальноприйнятими методами. Мелатонін у сироватці крові та рівень ІЛ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва ВАР "Протеїновий контур" – Росія та виробництва "Diacalone" – Франція.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel і Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження доведено, що активація iNOS та вивільнення стабільних метаболітів NO (NO_3 і NO_2) супроводжувалося різними клінічними ознаками порушення кровотоку в системі ЕВС, як спондилогенного, так і екстраспондилогенного походження. Біль у нижній частині поперекового відділу хребта був одним з основних проявів нейронального, нейросудинного і м'язовофасціального синдрому, оскільки позачергове скорочення м'язів спини спонукає до руху венозної крові в системі ЕВС і артеріовенозних анастомозах. Аналіз показників проведеного дослідження показав, що вивільнення надлишку продукції NO можуть бути пов'язані з індукцією нітрозилуючого стресу, який викликав нейротоксичність, про що свідчать дані джерел літератури [15]. Тобто, має місце пряме пригнічення ферментів антиоксидантного захисту, енергетичного обміну і вивільнення ВР та утворення пероксинітрид аніонів. Мелатонін і прозапальні ІЛ беруть активну участь у механізмах автоімунного запалення та підсилюють цитотоксичність цих процесів. Крім того, після проникнення у м'язи NO, він зв'язується з ГЦ відповідальної за

синтез 3,5-цГМФ. Активність м'язових клітин прямо пропорційна концентрації цитозольного кальцію, а збільшення його рівня сприяє з'єднанню актину з міозином, що забезпечує скорочення волокон м'язів. Розслаблення або скорочення м'язів цілком залежить від рівня вивільнення NO з нейронів. Проведене дослідження показало підвищення рівня метаболітів NO у хворих на КІРМП порівняно з контролем, що представлено на рис. 1.

Крім того, у хворих на КІРМП порівняно з контролем мав місце дисбаланс у системі глутатіону, тобто концентрація ГО була істотно підвищеною, а GSH – зниженою. Співвідношення ГО / GSH мало тенденцію до підвищення. Дослідження виявили, що на фоні підвищення окисненого глутатіону мало місце вірогідне зниження ферме-

нтів ГР і ГП порівняно з контролем, що представлено на рис. 2, 3.

Представлені на рис. 2, 3 дані свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів обмінної системи глутатіону. Виходячи з цього, можна вважати, що таке зниження GSH пов'язане зі збільшенням його споживання, необхідного до нейтралізації ВР, які утворюються внаслідок активації процесів пероксидації при виникненні оксидативного стресу у хворих на КІРМП. Зниження активності ферментів системи глутатіону супроводжувалося підвищенням рівня прозапальних ІЛ, про що свідчать показники змін ІЛ, представлені на рис. 4.

У сироватці крові хворих на КІРМП було виявлено дисбаланс в системі ІЛ, тобто вірогідне підвищення вмісту прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , на тлі відносної недостатності протиза-

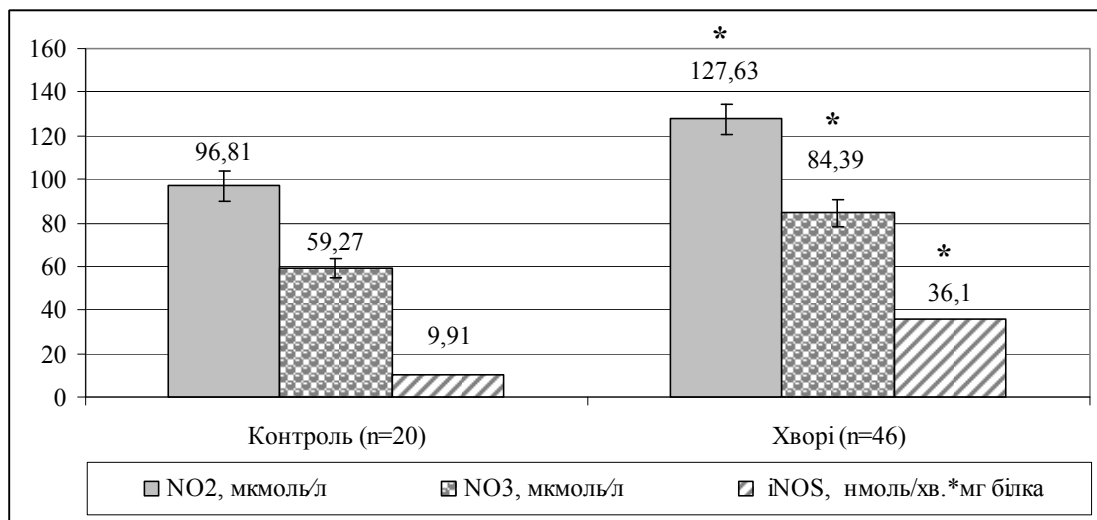


Рис. 1. Динаміка змін стану метаболітів оксиду азоту і індукцибельної NO-синтази у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $p < 0,05$

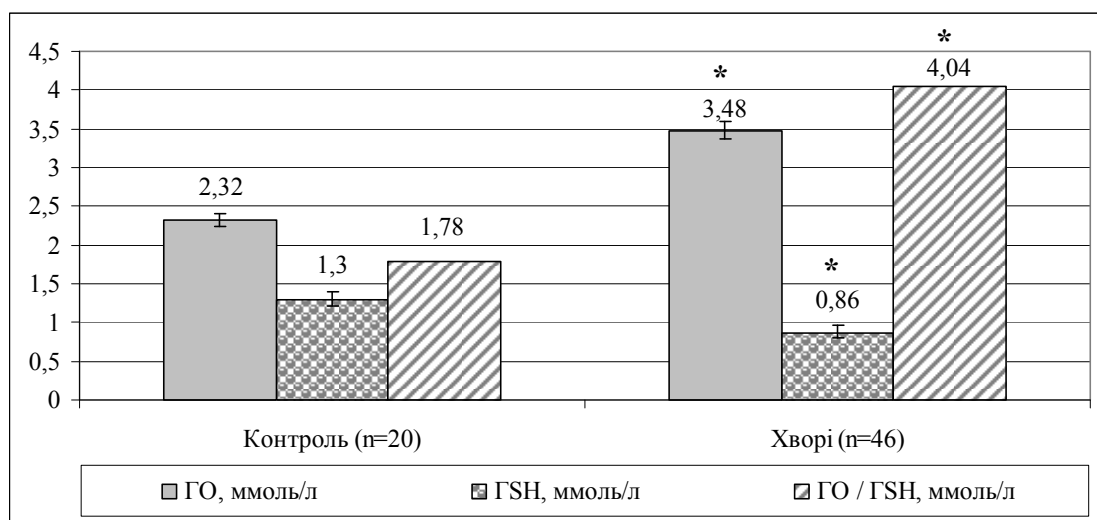


Рис. 2. Динаміка змін стану системи глутатіону у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Оригінальні дослідження

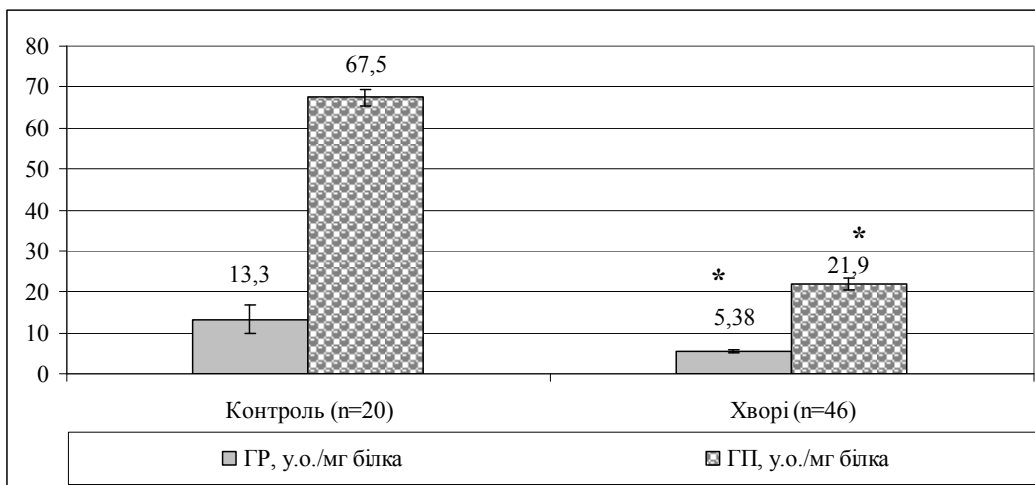


Рис. 3. Динаміка змін стану ферментів глутатіону у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, p<0,05

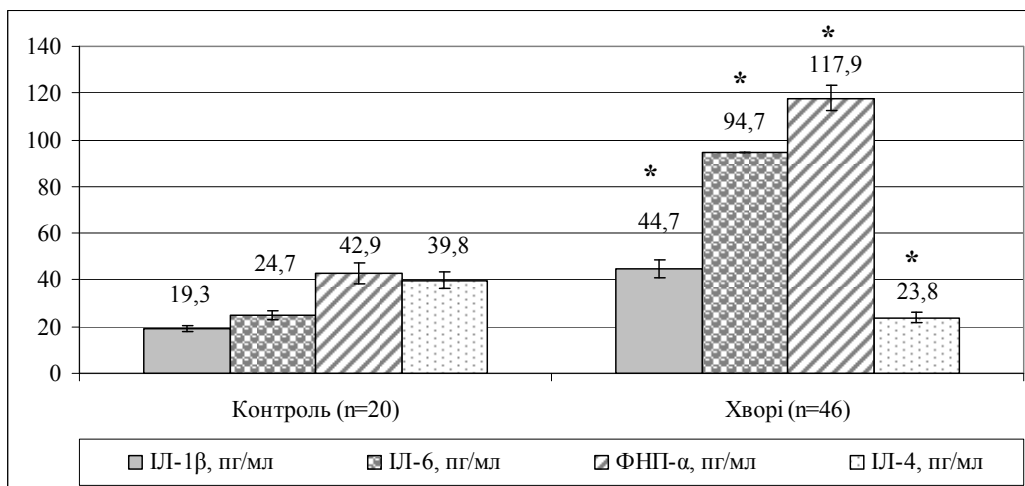


Рис. 4. Динаміка змін стану інтерлейкінів і фактору некрозу пухлин-α у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, p<0,05

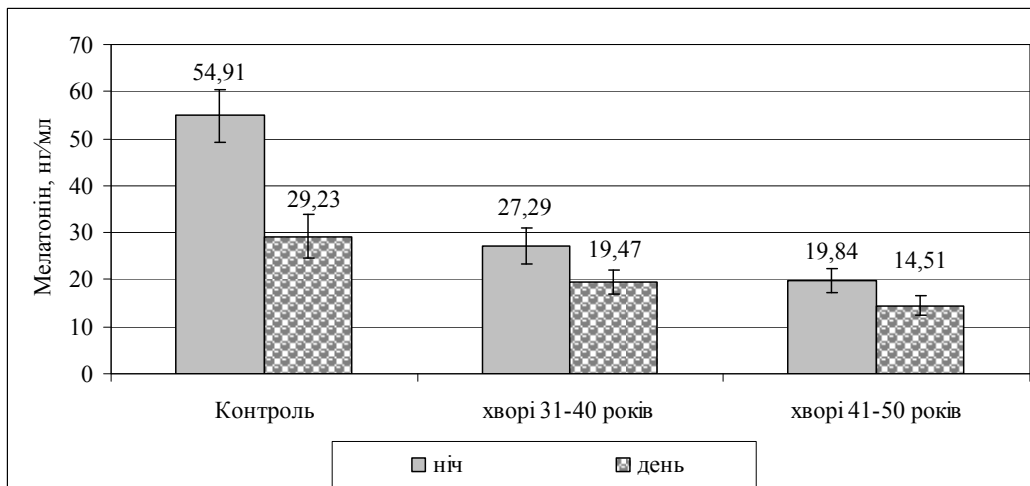


Рис. 5. Динаміка зміни мелатоніну в сироватці крові хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію залежно від віку і добових коливань

пального ІЛ-4, що свідчить про взаємозв'язок активного запального процесу з активацією іNOS та вивільнення NO, що є одними з основних механізмів розвитку оксидативного і нітрозилуючого стресу, від активності якого залежить розвиток та прогресування КІРМП.

Відомо, що з віком у людини рівень мелатоніну значно змінюється. Отримані показники дослідження вмісту мелатоніну в підгрупах за роками показали достовірне зниження рівня мелатоніну у хворих середнього віку, що представлено на рис. 5.

Результати проведених досліджень свідчать про динамічні зміни мелатоніну і метаболітів NO, які знаходяться у прямій залежності один від одного. Зниження рівня мелатоніну у хворих на КІРМП супроводжувалося зниженням рівня метаболітів NO та іNOS незалежно від віку, що представлено на рис. 1 та 5.

Висновки

1. Компресійно-ішемічна радикуломієлопатія переважно пов'язана з контрактурою м'язів поперекового відділу хребта, яка викликає компресію і дислокацію спинномозкових корінців, дисциркуляторні судинні порушення з накопиченням токсичних метаболітів та формування автоімунного запалення.

2. Структурно-метаболічні зміни в нервовій тканині в умовах компресійно-ішемічної радикуломієлопатії тісно поєднані зі станом кооперативної взаємодії оксидативних процесів і системи антирадикального, антиперекисного захисту. Динамічні зміни системно-антисистемних процесів дозволяють науково обґрунтувати та довести необхідність застосування лікарських засобів, які впливають на антиоксидантну і NO-ергічну систему регуляції та мають нейропротекторні властивості.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені структурно-метаболічні взаємозв'язки оксидантно-антиоксидантних змін дозволять визначити їх прогностичне значення в патогенетичній терапії радикуломієлопатії та науково обґрунтувати застосування препаратів з антиоксидантною та нейропротекторною дією.

Список літератури

1. Біленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Коваленко СІ. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації. *Совр. пробл. токсикології.* 2002; 4: 9–18.
2. Горчева МВ, Шумахер ГИ, Сенчева НА, Травникова ТЮ, Костюченко ЛА. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения. *Мануальная терапия.* 2013; 1 (49): 42–8.
3. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol.* 2008; 49(4-6): 134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
4. Goryacheva M, Shumakher G, Kostyuchenko L, Tsybironova L, Veselovsky P, Fedyanin S et al. Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients

- with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase. *Advances in Biochemistry.* 2014; 2(6): 95–102. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13.
5. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):1–25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197.
 6. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Reviews Neuroscience.* 2004; 5: 18–25. doi: 10.1038/nrn1434.
 7. Шумахер ГИ, Маликов МС, Осинцева ЛВ. Состояние эпидурального венозного кровотока у больных с поясничными радикулопатиями. *Мануальная терапия.* 2006; 1 (21): 35–9.
 8. Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res.* 2002; 56: 482–90.
 9. Бахтияров Р З. Современные методы исследования функции эндотелия. *Российский кардиологический журнал.* 2004; 2: 76–9.
 10. Процаев КИ, Ильницький АН, Кветная ТВ, Князькин ИВ, Голубицкая ЕС, Антропов АВ и др. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине. *Мед. акад. ж.* 2007; 7(2): 95–105.
 11. Каладзе НН, Соболева ЕМ, Скоромная НН. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка.* 2010; 2 (23): 156–66.
 12. Мешишен І.Ф. Глутатионова система організму за умов норм та патології: Актова промова. Чернівці: Медична академія; 1999. 26 с.
 13. Метельская ВА, Гуманова НГ. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клин. лаб. диагност.* 2005; 6: 15–17.
 14. Ковальова ОМ, Деміденко ГВ, Горбач ТВ. Діагностика ендотеліальної функції-оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту. *Методичні рекомендації.* Київ; 2007. 16 с.
 15. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: consider rations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–46. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12.

References

1. Bilenichev I.F., Levyts'kyi Ye.L., Kovalenko S.I. Produkt-y vil'noradykal'noho perekysnoho okyslennia ta metody yikh identyfikatsii [Free radical peroxide oxidation products and methods for their identification]. *Sovr. probl. toksykologiy.* 2002; 4: 9–18. (in Ukrainian).
2. Gorcheva MV, Shumakher GI, Sencheva NA, Travnikova TYu, Kostyuchenko LA. Korreksiya endotelial'noy disfunktsii v kompleksnoy terapii poynasнично-kresttsovykh radikulopatyy v stadii obostreniya [Correction of endothelial dysfunction in the complex therapy of lumbosacral radiculopathy in the acute stage]. *Manual'naya terapiya.* 2013; 1 (49): 42–8. (in Russian).
3. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol.* 2008; 49(4-6): 134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
4. Goryacheva M, Shumakher G, Kostyuchenko L, Tsybironova L, Veselovsky P, Fedyanin S et al. Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase. *Advances in Biochemistry.* 2014; 2(6): 95–102. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13.
5. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide

Оригінальні дослідження

- function in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):1-25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197.
6. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Reviews Neuroscience.* 2004; 5: 18–25. doi: 10.1038/nrn1434.
 7. Shumakher GI, Malikov MS, Osintseva LV. Sostoyanie epidural'nogo venoznogo krovotoka u bol'nykh s chnymi radikulopatiyami [The state of epidural venous blood flow in patients with lumbar radiculopathy]. *Manual'naya terapiya.* 2006; 1 (21): 35–9. (in Russian).
 8. Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res.* 2002; 56: 482-90.
 9. Bakhtiyarov R Z. Sovremennyye metody issledovaniya funktsii endoteliya [Modern methods of endothelial function research]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2004; 2: 76–9. (in Russian).
 10. Proshchaev KI, Il'nitskiy AN, Kvetnaya TV, Knyaz'kin IV, Golubitskaya ES, Antropov AV i dr. Znachenie melatonina v diagnostike nekotorykh zabolevaniy vnutrennikh organov i perspektivy ego primeneniya v prakticheskoy meditsine [The importance of melatonin in the diagnosis of certain diseases of internal organs and the prospects for its use in practical medicine]. *Med. akad. zh.* 2007; 7(2): 95–105. (in Russian).
 11. Kaladze NN, Soboleva EM, Skoromnaya NN. Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektov melatonina [Results and prospects of studying the physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin]. *Zdorov'e rebenka.* 2010; 2 (23): 156–66. (in Russian).
 12. Meschyshen IF. Hlutationova sistema orhanizmu za umov norm ta patolohii [Glutathione system of the organism in conditions of norm and pathology]: Aktova promova. Chernivtsi: Medychna akademiia; 1999. 26 s. (in Ukrainian).
 13. Metel'skaya VA, Gumanova NG. Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi [Screening method for determining the level of metabolites of nitric oxide in blood serum]. *Klin. lab. diagn.* 2005; 6: 15–17. (in Russian).
 14. Koval'ova OM, Demidenko HV, Horbach TV. Diahnostyka endotelial'noi funktsii-otsinka vazo aktyvnoho pulu oksydu azota [Diagnosis of endothelial function-evaluation of a vasoactive pool of nitric oxide]. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv; 2007. 16 s. (in Ukrainian).
 15. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considate rations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–136. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12.

Відомості про авторів:

Погорелов В. В., к.мед.н., асистент кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

Багмут І. Ю., д.мед.н., доцент, завідувач кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

Жуков В. І., д.мед.н., д.біол.н., професор кафедри біохімії Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Погорелов В. В., к.мед.н., асистент кафедры клинической патофизиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина.

Багмут И. Ю., д.мед.н., доцент, заведующая кафедры клинической патофизиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина.

Жуков В. И., д.мед.н., д.биол.н., профессор кафедры биохимии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Information about the authors:

Pogorelov V. V., PhD, assistant, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

Bagmut I. Y., MD, associate professor, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

Zhukov V. I., MD, professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 12.07.2017

Рецензент – проф. Пашиковський В.М.

© В.В. Погорелов, І.Ю. Багмут, В.І. Жуков, 2017

УДК: 616.248-056.7:612.014.4

Original research

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ФЕНОТИПУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**Л.Н. Приступа, А.М. Бондаркова**

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми, Україна

Ключові слова: бронхіальна астма, Gln27Glu поліморфізм, фенотип, ген β_2 -адренорецепторів.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 59-67

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.96

E-mail:
therapiasumdu@
ukr.net,
ban041211@gmail.com

Мета роботи – визначення фенотипів бронхіальної астми (БА) за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції.

Матеріал і методи. Обстежено 195 хворих на БА. Діагноз БА встановлений на основі рекомендацій GINA (2016) та наказу №868 від 08.10.2013 р. МОЗ України. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник ACQ-5. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіо-плюс” (Україна) та результати оцінювали згідно з вітчизняними рекомендаціями. Всім пацієнтам проведена проба на зворотність із використанням чотирьох інгаляцій сальбутамолу (400 мкг). Для проведення кластерного аналізу використані 24 перемінні – клініко-інструментальні, анамнестичні та генетичні параметри. Для проведення кластерного аналізу використовувалася програма SPSS-21. Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Групу контролю для генетичного дослідження створили 95 практично здорових осіб без алергопатології.

Результати. За допомогою кластерного аналізу нами виявлено три фенотипи БА: 1-й фенотип (кластер А, n=81) – алергічна БА, яка виникає у молодому віці з частково контрольованим перебігом та хорошою відповіддю на інгаляційні глюкокортикостероїди (іГКС) та β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД); 2-й фенотип (кластер В, n=38) – неалергічна БА, більшість жінок із надлишковою масою тіла, для яких характерний початок у молодому віці із неконтрольованим перебігом та неадекватною відповіддю на середні дози іГКС та БАТД; 3-й фенотип (кластер С, n=76) – неалергічна БА, яка асоційована з ожирінням, діагностується переважно у жінок та має частково контрольований перебіг.

Висновки. Носії Gln27Glu генотипу частіше траплялися у хворих на бронхіальну астму з кластеру В, Gln27Glu генотипу – у хворих на бронхіальну астму з кластеру А та С, а Gln27Gln генотипу – у хворих на бронхіальну астму з кластеру А. У носіїв Gln алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ із кластеру В ризик виникнення бронхіальної астми був вищим у 5,5 раза порівняно з носіями Gln алеля.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Gln27Glu полиморфизм, фенотип, ген β_2 -адренорецепторов.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 59-67

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**А.Н. Бондаркова, Л.Н. Приступа**

Цель работы – определение фенотипов бронхиальной астмы (БА) с помощью кластерного анализа на основе клинических и генетических признаков в украинской популяции.

Материал и методы. Обследовано 195 больных БА. Диагноз БА установлен на основе рекомендаций GINA (2016) и приказа №868 от 08.10.2013 г. МОЗ Украины. Для оценки контроля БА применяли опросник ACQ-5. Функцію внешнего дыхания (ФВД) изучали с помощью диагностического комплекса “Кардиоплюс” (Украина) и результаты оценивали согласно отечественных рекомендаций.

Оригінальні дослідження

Всем пациентам проведена проба на обратимость с использованием четырех ингаляций сальбутамола (400 мкг). Для проведения кластерного анализа были использованы 24 переменные - клинико-инструментальные, анамнестические и генетические параметры. Для проведения кластерного анализа использовалась программа SPSS-21. Определение Gln27Glu (rs1042714) полиморфизма гена ADRB₂ проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. Группу контроля для генетического исследования составили 95 практически здоровых лиц без аллергопатологии.

Результаты. С помощью кластерного анализа нами выделено три фенотипа БА: 1-ый фенотип (кластер А, n=81) – аллергическая БА, которая возникает в молодом возрасте с частично контролируемым течением и хорошим ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и β₂-агонисты длительного действия (БАДД); 2-ой фенотип (кластер В, n=38) – неаллергическая БА, большинство женщин с избыточной массой тела, для которых характерно начало в молодом возрасте с неконтролируемым течением и неадекватным ответом на средние дозы ИГКС и БАДД; 3-ий фенотип (кластер С, n=76) – неаллергическая БА, которая ассоциирована с ожирением, диагностируется преимущественно у женщин и имеет частично контролируемое течение.

Выводы. Носители Gln27Glu генотипа чаще встречались у больных бронхиальной астмой с кластера В, Gln27Glu генотипа – у больных бронхиальной астмой с кластера А и С, а Gln27Gln генотипа – у больных БА с кластера А. У носителей Gln аллеля за Gln27Glu полиморфизмом гена ADRB₂ с кластера В риск возникновения бронхиальной астмы был выше в 5,5 раза по сравнению с носителями Gln аллеля.

Key words: bronchial asthma, Gln27Glu polymorphism, phenotype, β₂-adrenergic receptor gene.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 59-67

CLINICAL-GENETIC PHENOTYPING BRONCHIAL ASTHMA

L.N. Prystupa, A.N. Bondarkova

Objective – to determine BA phenotypes using cluster analysis based on clinical and genetic traits in the Ukrainian population.

Materials and methods. The study involved 195 patients with asthma. The diagnosis of asthma was made on the basis of the recommendations of GINA (2016) and order № 868 of 08.10.2013 of the Ministry of Health of Ukraine. To assess the control of asthma, an ACQ-5 questionnaire was used. The function of external respiration (FVD) was studied by means of the diagnostic complex "Cardioplus" (Ukraine) and the results were evaluated according to national recommendations. All patients underwent a reversibility test using 4 inhalations of salbutamol (400 µg). For the cluster analysis, 24 variables were used – clinical and instrumental, anamnestic and genetic parameters. For the cluster analysis, the SPSS-21 program was used. Gln27Glu (rs1042714) polymorphism of the ADRB₂ gene was determined using the polymerase chain reaction method. The control group for the genetic study was 95 practically healthy persons without allergopathology.

Results. Using the cluster analysis, we identified 3 phenotypes of BA: the 1-st phenotype (cluster A, n=81) – allergic asthma which occurs at a young age with a partially controlled course and a good response to inhaled glucocorticoids (IGCC) and β₂-agonists long-acting (LABA); the 2-nd phenotype (cluster B, n=38) – non-allergic asthma, most of the women with overweight are characterized by an onset of BA at

young age with uncontrolled course and inadequate response to medium doses of IGCC and LABA; the 3-d phenotype (cluster C, n=76) – non-allergic asthma which is associated with obesity diagnosed predominantly in women and has a partially controlled course.

Conclusions. Carriers of the Glu27Glu genotype were more frequent among BA patients from cluster B, Gln27Glu genotype – in BA patients from cluster A and C, and Gln27Gln genotype – in BA patients from cluster A. The risk of BA was 5.5 times higher in carriers of Glu allele in comparison with carriers of the Gln allele of Gln27Glu polymorphism of ADRB₂.

Вступ. Поширеність бронхіальної астми (БА) неоднакова в різних країнах і регіонах та за даними анкети ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) досягає 2-25 % у різних популяціях із чіткою тенденцією до зростання. На сьогоднішній день на БА страждає близько 300 млн осіб, причому в більшості пацієнтів вона погано або взагалі не контролюється, що вимагає пошуку нових підходів до лікування. Однією з причин відсутнього контролю вважається гетерогенність БА [1, 2]. Тому сучасне ведення хворих на БА вимагає урахування її гетерогенності та глибокого аналізу факторів, відповідальних за прогресування захворювання і розвиток загострень, розробки цільової терапії з урахуванням клінічних і біологічних фенотипів хвороби. Фенотип – видимі характеристики організму, зумовлені взаємодією його генетичної складової і факторів зовнішнього середовища. Клінічними ознаками, за якими проводиться фенотипування БА, є вік пацієнта, час виникнення хвороби (БА, що виникла в дитинстві; БА, що з'явилася ув дорослому віці) [3, 4]. Останнім часом з'явилися спроби виділити БА, яка вперше діагностована в осіб старшого віку [5]. Крім того, із клінічних ознак для фенотипування використовують стать хворих, тривалість хвороби та наявність ожиріння. Встановлено, що контроль БА є гіршим у хворих із ожирінням [6]. Запальні характеристики та особливості дихальної функції свідчать про те, що БА з ожирінням представляє собою окремий фенотип. Ще однією ознакою, яку використовують для фенотипування, є відповідь на лікування, яка враховує покращення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

У роботах W.C. Моог із співавторами (2010) [7] виділено п'ять кластерів (фенотипів) БА, які відрізняються за клінічними проявами, показниками ФЗД, наявністю і/або відсутністю атопії та ефективністю проведеної терапії: атопічну БА легкого, середнього і тяжкого ступеня тяжкості та неатопічну БА із пізнім розвитком із фіксованою обструкцією. П'ятий кластер БА характеризувався низьким вмістом загального IgE в сироватці крові, високою лабільністю бронхів за даними тесту із метахоліном, переважанням нейтрофілів над еозинофілами в мокротинні, використанням вищих доз іГКС та наявністю неконтрольованого перебігу захворювання. Akdis С. А. із

співавторами (2011) на підставі клінічних та патогенетичних характеристик виділяють клінічні варіанти БА, такі, як передменструальна, БА у курців, БА фізичного навантаження та професійна, БА асоційована із непереносимістю аспірину та ожирінням. Важливим моментом верифікації варіантів БА є аналіз відповіді на проведену терапію іГКС або пероральними ГКС, комбінованими препаратами, антилейкотриєновими та антиIgE препаратами. Вже за перерахованими факторами можна дійти висновку, що в кожного хворого на БА перебіг хвороби індивідуальний та для підвищення ефективності лікування необхідно враховувати дані особливості у виборі методу терапії. Akdis С. А. та співавтори дійшли висновку, що фенотипи БА визначаються різними патогенетичними механізмами й потребують диференційних підходів у лікуванні [8]. У дослідженні Сергієва Г. та співавторів (2015) показано, що значну частину пацієнтів становлять жінки з надмірною масою тіла або ожирінням і з пізнім початком симптомів, більш ніж половина пацієнтів із тяжкою БА, незважаючи на проведену терапію, мають неконтрольований перебіг захворювання з еозинофільним запаленням дихальних шляхів [9].

Багато авторів [10, 11] вказують на той факт, що фенотип БА формується на основі генотипу, поєднуючись із впливом факторів зовнішнього середовища індивідуально в кожного пацієнта. У зв'язку з різноманітними клінічними проявами БА вивчення поліморфізмів генів, як предикторів захворювання, має актуальне значення в прогнозуванні не лише захворювання та фенотипів, а й відповіді на проведену терапію. Одним із найбільш важливих вважають Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів (ADRB₂), який може призвести до аномальної регуляції активності даного рецептора.

Тому нами проведено клініко-генетичне фенотипування з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Мета дослідження – визначення фенотипів БА за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції.

Матеріал і методи. Обстежено 195 хворих на БА віком від 21 до 71 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному

Оригінальні дослідження

відділенні КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», серед них – 129 жінок та 66 чоловіків. Групу контролю для генетичного дослідження створили 95 практично здорових осіб без алергопатології.

Діагноз БА встановлений на основі рекомендацій GINA (2016) та наказу №868 від 08.10.2013 р. МОЗ України. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник ACQ-5. Загальний бал вираховували як середнє арифметичне для п'яти відповідей: < 0,5–0,75 – хороший контроль; 0,75–1,5 – частковий контроль; >1,5 – відсутній контроль. ФЗД вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (Україна) та результати оцінювали згідно з вітчизняними рекомендаціями. Для оцінки бронхіальної обструкції використані такі спірометричні параметри: об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), функціональна життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁/ФЖЄЛ. Всім пацієнтам проведена проба на зворотність бронхіальної обструкції із використанням 400 мг салбутамолу. Постбронходилатативна спірометрія проводилася через 15 хвилин від початку інгаляції салбутамолу. Критерієм зворотньої бронхіальної обструкції вважали наявність приросту ОФВ₁ \geq 12 % та \geq 200 мл при виконанні тесту.

Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-21. Для проведення кластерного аналізу використані 24 перемінні – клініко-інструментальні та анамnestичні параметри (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла, тривалість та початок захворювання, використання іГКС та БАТД або комбінації іГКС із БАТД або оральні ГКС, дані спірометрії (ОФВ₁ %, ФЖЄЛ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ до та після інгаляції салбутамолу), генотипи (C/C – Gln27Gln; C/G – Gln27Glu; G/G – Glu27Glu). Для проведення кластерного аналізу використовувалася програма SPSS-21. Ієрархічний кластерний метод Уорда із мінімальною варіацією був проведений із використанням агломеративного підходу та зв'язку Уорда. На кожному етапі кластеризації, пацієнти об'єднувалися в кластери, щоб мінімізувати внутрішньокластерну суму квадратів або максимізувати міжкластерну суму квадратів. Для визначення відмінностей між кластерами були використані методи ANOVA за Краскала-Уоллісом. За допомогою цього методу перевірялась нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність різниці значення медіан у групах підтверджувалась. Якщо ж $p < 0,05$, то нульова гіпотеза не підтверджувалась і, відповідно, приймалась альтерна-

тивна гіпотеза, яка свідчила про наявність відмінностей показників медіани у групах. У цьому випадку проводилося попарне порівняння груп з використанням непараметричного методу Манна – Уїтні. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень із 95 % довірчим інтервалом (ДІ) для параметричних методів і медіани. Достовірність відмінностей між групами визначали за χ^2 -критерієм Пірсона (значення $p < 0,05$ вважали достовірним). Для встановлення розподілу генотипів відповідно до закону Харді–Вайнберга використовували точний тест Фішера. Для визначення різниці частоти генотипів та алелів у хворих на БА використана логістична регресія за допомогою on-line калькулятора (http://www.genexp.ru/calculator_or.php).

Результати дослідження та їх обговорення. Під фенотипом розуміють сукупність характеристик індивідуума, які властиві йому на певній стадії розвитку захворювання. Кожен пацієнт може мати свій власний специфічний фенотип БА, але виділення "фенотипу БА" включає групу або підгрупу хворих, які об'єднані спільними клінічними та / або біологічними ознаками захворювання. Пацієнт, що страждає на БА, може мати кілька фенотипів одночасно, більше того, один фенотип трансформується в інший. До теперішнього часу не отримано епідеміологічних даних щодо стабільності фенотипів. Недостатньо інформації ні про клінічну значущість, ні про особливості фармакотерапії більшості фенотипів БА [12].

За результатами проведеного статистичного аналізу ідентифіковано три кластери (А, В і С). Основні клінічні та спірометричні характеристики кластерів, а також дані щодо лікування обстежених хворих представлені в таблицях 1 та 2.

Кластер А склали 81 хворі на БА (жінки – 59,3 %, чоловіки – 40,7 %), більшість з яких мали нормальну масу тіла. Для даного кластеру характерний початок у молодому віці (21,87 – 24,93 року) та тривалість захворювання (11,19 – 14,67 року). Обтяжений алергічний анамнез спостерігався у 89 % хворих на БА. За даними спірометрії, у хворих спостерігається незначне зниження ОФВ₁ (71,75 % – 74,55 %), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ (77,24 % – 81,38 %). Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та 93,8 % хворих отримували низькі дози іГКС та БАТД.

В ідентифікованому кластері В було 38 хворих на БА (жінки – 63,2 %, чоловіки – 36,8 %), більшість – із надлишковою масою тіла. Для даного кластеру характерний початок у молодому віці (20,21 – 24,71 року) та тривалість захворювання (24,92 – 30,89 року). Обтяжений алергічний анамнез спостерігався у 8,4 % хворих на БА. За даними спірометрії, у пацієнтів показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ були менше 60 % від належного. Більшість пацієнтів мали неконтрольований перебіг захворювання та

Таблиця 1

Клінічні та спірометричні параметри кластерів хворих на бронхіальну астму

Параметри	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76	Р
Стать (Ж/Ч)	48/33	24/14	57/19	0,005
Вік (95% ДІ)	35,86 (33,83 – 37,73)	50,44 (47,18 – 53,71)	54,33 (52,87 – 55,87)	0,01
Вік початку БА	23,57 (21,87 – 24,93)	22,52 (20,21 – 24,71)	42,17 (40,24 – 43,92)	0,001
Тривалість БА (95% ДІ)	12,98 (11,19 – 14,67)	28,90 (24,92 – 30,89)	12,44 (10,74 – 14,45)	0,001
ІМТ (95% ДІ)	24,86 (23,41 – 25,91)	26,62 (25,09 – 28,68)	33,12 (31,18 – 34,05)	0,001
АСQ-5 (95% ДІ)	0,84 (0,77 – 0,91)	1,67 (1,53 – 1,80)	0,81 (0,75 – 0,87)	0,001
ОФВ ₁ % до, (95% ДІ)	73,15 (71,75 – 74,55)	53,47 (51,16 – 55,94)	73,42 (71,81 – 75,03)	0,001
ОФВ ₁ % після, (95% ДІ)	84,64 (83,37 – 85,91)	68,13 (65,53 – 70,73)	84,75 (83,26 – 86,24)	0,001
ФЖЄЛ % до, (95% ДІ)	76,75 (75,48 – 78,03)	59,18 (56,53 – 61,84)	77,17 (75,82 – 78,53)	0,001
ФЖЄЛ % після (95% ДІ)	88,07 (87,04 – 89,11)	72,53 (70,06 – 74,99)	88,51 (87,39 – 89,63)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ % до, (95% ДІ)	79,92 (77,24 – 81,38)	57,83 (56,12 – 59,33)	78,54 (77,14 – 80,93)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ % після, (95% ДІ)	88,17 (86,72 – 89,94)	71,41 (70,31 – 73,58)	87,44 (85,98 – 89,24)	0,001
Δ ОФВ ₁ %	15,21 (14,33 – 16,74)	12,78 (11,45 – 13,52)	17,01 (14,20 – 21,23)	0,001

Таблиця 2

Базисне лікування хворих на бронхіальну астму

Параметри	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76
Низькі дози іГКС + БАТД (n, %)	76 (93,8 %)	17 (44,7 %)	71 (93,4 %)
Середні дози іГКС + БАТД (n, %)	4 (4,9 %)	18 (47,4 %)	3 (3,9 %)
Оральні ГКС (n, %)	1 (1,3 %)	3 (7,9 %)	2 (2,7 %)
р	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблиця 3

Частота розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β₂-адренорецепторів у групі контролю та у хворих на бронхіальну астму у різних кластерах

Генотип	Контроль n=95	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76
Gln27Gln (C/C)	65 (68,4 %)	48 (47 %)	9 (8,8 %)	45 (44,2 %)
Gln27Glu (C/G)	22 (23,2 %)	31 (42,5 %)	14 (19,2 %)	28 (38,3 %)
Glu27Glu (G/G)	8 (8,4 %)	2 (10 %)	15 (75 %)	3 (15 %)
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Оригінальні дослідження

47,4 % хворих отримували середні дози іГКС та БАТД.

Кластер С склали 76 хворих на БА (жінки – 75 %, чоловіки – 25 %) із ожирінням. Для даного кластеру характерний початок у середньому віці (40,24 – 43,92 року) та тривалість захворювання (10,74 – 14,45 року). За даними спірометрії, у пацієнтів показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 80 % від належного. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та 93,4 % хворих отримували низькі дози іГКС та БАТД.

Частоту розподілу генотипів, алелів та відношення шансів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ залежно від кластерів представлено в таблицях 3, 4, 5.

Частота Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ у хворих А, В, С кластерів достовірно відрізнялася від контролю (p<0,05). Носії Glu27Glu

генотипу частіше траплялися серед хворих на БА із кластеру В – 75 % (p<0,05), Gln27Glu генотипу – у хворих на БА із кластеру А та С – 42,5 % та 38,3 % (p<0,05), а Gln27Gln генотипу – у хворих на БА із кластеру А – 47 % (p<0,05).

У хворих на БА із кластеру А Gln27Gln генотип був у 59,3 % хворих, Gln27Glu – у 38,4 %, Glu27Glu – у 2,3 %; у кластері В частота Gln27Gln генотипу становила 23,7 %, Gln27Glu – 36,8 %, Glu27Glu – 39,5 %, а у кластері С – 59,2 %, 36,8 % та 4% (p<0,05) (рис. 1).

У хворих на БА із кластеру А Gln алель за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ був у 78,4 % хворих, а Glu алель – у 21,6 %; у кластері В частота Gln алеля становила 42,1 %, а Glu алеля – у 57,9 %; а в кластері С – 77,6 % та 22,4 %. Аналіз ризику розвитку БА із використанням Gln алеля як референтного не виявив статистично вірогідного його зростання у кластерах А та С (ВШ = 1,10 ДІ – 95 % 0,66 – 1,85, p=0,71;

Таблиця 4

Частота розподілу алелів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у групі контролю та у хворих на бронхіальну астму в різних кластерах

Алелі/генотип	Контроль n=95	Кластер А n=50	Кластер В n=136	Кластер С n=9
Gln С	152 (80 %)	127 (78,4 %)	32 (42,1 %)	118 (77,6 %)
Glu G	38 (20 %)	35 (21,6 %)	44 (57,9 %)	34 (22,4 %)

Таблиця 5

Відношення шансів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у хворих на бронхіальну астму залежно від кластерів

Кластер	ВШ	ДІ	p
А	1,10	0,66-1,85	p=0,71
В	5,50	3,09-9,80	p<0,05
С	1,15	0,68-1,94	p=0,59

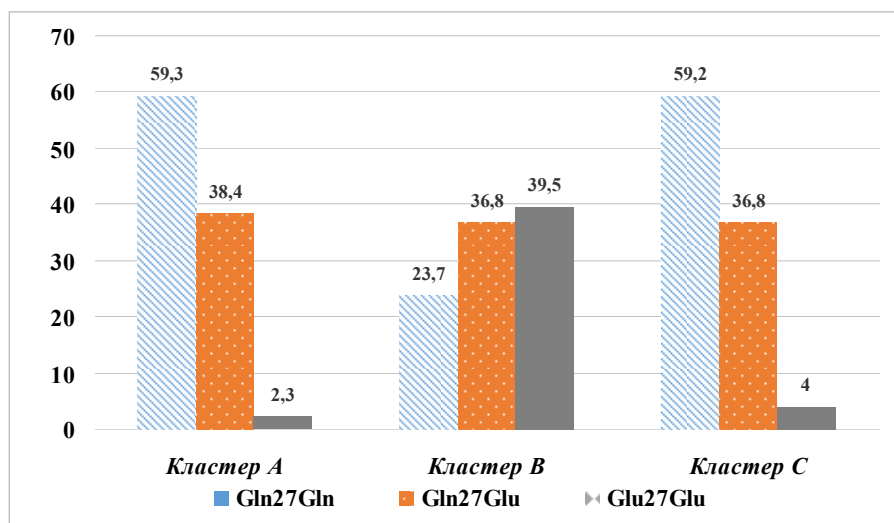


Рис. 1. Частота розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у хворих на бронхіальну астму в різних кластерах

ВШ = 1,15 ДІ – 95 % 0,68 – 1,94, $p=0,59$). У кластері В у носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ підвищувався ризик виникнення БА у 5,5 раза (ВШ = 5,50 ДІ – 95 % 3,09 – 9,80, $p<0,05$).

GINA (2016) виділяє фенотипи БА, які найбільш часто трапляються, а саме: алергічна БА, неалергічна БА, БА із пізнім початком, БА з фіксованим обмеженням повітряного потоку та асоціація БА і ожирінням [13]. Алергічна БА зазвичай починається в дитячому віці, характеризується еозинофільним запаленням та хорошою відповіддю на ІГКС. У нашому дослідженні виділений кластер А відповідає алергічній БА за GINA (2016), оскільки дебют БА у пацієнтів даного кластеру в молодому віці та менша тривалість захворювання порівняно з пацієнтами інших кластерів. Обтяжений алергічний анамнез відзначався в більшості хворих, а також незначне зниження ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та отримували низькі дози ІГКС та БАТД. У хворих із даного кластеру частіше визначався Gln27Gln генотип (59,3 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

В ідентифікованому нами кластері В – більшість жінок із надлишковою масою тіла, для яких характерний початок у молодому віці, більша тривалість захворювання порівняно з пацієнтами інших кластерів. Обтяжений алергічний анамнез спостерігався в 10,5 % хворих. За даними спірометрії показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 60% від належного. Більшість пацієнтів мали неконтрольований перебіг захворювання та отримували середні дози ІГКС та БАТД, які не давали адекватної відповіді та були носіями Gln27Glu та Glu27Glu генотипів (36,8 % та 39,5 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Асоціація БА з ожирінням характеризується вираженими респіраторними симптомами та незначним еозинофільним запаленням [26]. У нашому дослідженні кластер С склали жінки з ожирінням, у яких початок зафіксовано в середньому віці, та менша тривалість захворювання порівняно із пацієнтами кластерів А та В. За даними спірометрії, у хворих показники ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 80 % від належного. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання, отримували низькі дози ІГКС та БАТД та були носіями Gln27Gln генотипу (59,2 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂. Даний фенотип відповідав БА, яка асоційована з ожирінням за GINA (2016).

У роботі Позднякової О. Ю. та ін. (2015) кластерний аналіз пацієнтів із неконтрольованою БА дозволив ідентифікувати патогенетичні та клінічні особливості перебігу захворювання, виявити чотири клінічні фенотипи, які необхідні для формування персоналізованих схем діагно-

тики і фармакотерапії. Багатофакторний дисперсійний аналіз встановив, що прогностичними факторами, що сприяють формуванню неконтрольованого перебігу БА, є: жінки з обтяженою спадковістю, коморбідною патологією, малоефективною базисною терапією, із грибковою, бактеріальною і харчовою сенсibilізацією, нейтрофільним запаленням та поліморфізмом генів атопії та БГР [14].

У роботі Бисюка Ю. А. та ін. (2015) було проведено кластерний аналіз на основі з використанням клініко-генетичних параметрів та виявлено три фенотипи БА: 1-й фенотип (кластер А) – неконтрольована, переважно атопічна БА; 2-й фенотип (кластер В) – неконтрольована, переважно атопічна із фіксованою обструкцією та підвищеним ризиком розвитку БА (ВШ = 1,709, $p = 0,013$) за наявності мутантного алеля G (Asp299Gly) гена TLR-4; 3-й фенотип (кластер С) – неконтрольована, переважно неатопічна нейтрофільна БА з фіксованою обструкцією [15]. У нашому дослідженні виділено також три фенотипи, а саме для кластеру В характерний неконтрольований перебіг, неалергічна природа та підвищений ризик розвитку БА у носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ у 5,5 раза (ВШ = 5,50 ДІ – 95% 3,09 – 9,80, $p<0,05$).

Висновки

1. За допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції нами визначено три фенотипи бронхіальної астми, а саме:

кластер А – алергічна бронхіальна астма, яка виникає в молодому віці з частково контрольованим перебігом та хорошою відповіддю на інгаляційні глюкокортикостероїди та β_2 -агоністи тривалої дії; кластер В – неалергічна бронхіальна астма, більшість жінок із надлишковою масою тіла для якого характерний початок у молодому із неконтрольованим перебігом та неадекватною відповіддю на середні дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів тривалої дії, та кластер С – неалергічна бронхіальна астма, яка асоційована з ожирінням, діагностується переважно у жінок та має частково контрольований перебіг.

2. Носії Glu27Glu генотипу частіше траплялися у хворих на бронхіальну астму із кластеру В, Gln27Glu генотипу – у хворих на бронхіальну астму із кластеру А та С, а Gln27Gln генотипу – у хворих на бронхіальну астму із кластеру А.

3. У носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ із кластеру В ризик виникнення бронхіальної астми був вищим у 5,5 раза порівняно з носіями Gln алеля.

Перспективи подальших досліджень. Після визначення фенотипів БА за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції доцільним є

Оригінальні дослідження

подальше вивчення асоціації Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ із супутньою патологією у хворих на БА.

Список літератури

1. Перцева ТА. Диагностическая трактовка понятия бронхиальной астма. Фенотипы и уровни контроля над заболеванием. Новая медицина и фармакология. 2010; 5: 3–5.
2. Demoly P. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European Respiratory Journal*. 2012; 21: 66–74.
3. Крючко ТА, Вовк ЮА, Ткаченко ОЯ. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье Ребенка*. 2012; 40: 58–62.
4. Alves R de S, Vianna F de A, Pereira C A. Clinical phenotypes of severe asthma. *The Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 34: 646–53.
5. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: 54–59.
6. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127: 1486–93.
7. Moore WC. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013; 10: 118–24.
8. Akdis CA. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2015; 5 (01): 19.
9. Сергеева Г. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский сонет*. 2015; 16: 43–49.
10. Contopoulos-Ioannidis DG. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–72.
11. Fedorova Yu. Issledovanie associatsii polimorphich variantov gena β_2 -adrenoreceptora s bronhialnoyu astmoy [Study of the association of polymorphic variants of the β_2 adrenergic receptor gene with bronchial asthma]. *Practic medicine*. 2013; 5: 18–25.
12. Ненашева НМ. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. *Фарматека*. 2013; 4: 41–46.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update).
14. Позднякова ОЮ. Клинико-фенотипическая характеристика неконтролируемой бронхиальной астмы и персонализированный подход к диагностике и лечению в амбулаторно-поликлинических условиях [диссертация]. Ставрополь; 2015. 290с.
15. Бисюк Ю.А. Идентификация фенотипов астмы с помощью кластерного анализа клинических и иммуногенетических параметров эндотоксинзависимого воспаления. *Иммунология и аллергология. Наука и практика*. 2015; 1: 5–17.
1. Perceva TA. Diagnosticheskaja traktovka ponjatija bronhial'naja astma. Fenotipy i urovni kontrolja nad zaboлевaniem [Diagnostic interpretation of the concept of bronchial asthma. Phenotypes and levels of disease control]. *Novaja medicina i farmakologija*. 2010; 5(1):3–5. (in Russian).
2. Demoly P. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European Respiratory Journal*. 2012; 21: 66–74.
3. Krjuchko TA, Vovk JuA, Tkachenko OJa. Rol' geneticheskikh faktorov v razvitii tjazhelej atopicheskoj bronhial'noj astmy u detej [The role of genetic factors in the development of severe atopic bronchial asthma in children]. *Zdorov'e Rebenka*. 2012; 40(1):8–62. (in Russian).
4. Alves R de S, Vianna F de A, Pereira CA. Clinical phenotypes of severe asthma. *The Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 34: 646–53.
5. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: P. 54–59.
6. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127: 1486–93.
7. Moore WC. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013; 10: 118–24.
8. Akdis CA. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2015; 5 (01):19.
9. Sergeeva G, Emel'janov A, Leshenkova E. Klinicheskaja harakteristika pacientov s tjazhelej bronhial'noj astmoy [Clinical characteristics of patients with severe bronchial asthma]. *Medicinskij sonet*. 2015; 16(3):43–49. (in Russian).
10. Contopoulos-Ioannidis DG. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–72.
11. Fedorova Yu. Issledovanie associatsii polimorphich variantov gena β_2 -adrenoreceptora s bronhialnoyu astmoy [Study of the association of polymorphic variants of the β_2 adrenergic receptor gene with bronchial asthma]. *Practic medicine*. 2013; 5(2):18–25. (in Russian).
12. Nenashева NM. Sovremennoe predstavlenie o fenotipah bronhial'noj astmy [Modern understanding of the phenotypes of bronchial asthma]. *Farmateka*. 2013; 4(1):41–46. (in Russian).
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update).
14. Pozdnjakova OJu. Kliniko-fenotipicheskaja harakteristika nekontroliruemoj bronhial'noj astmy i personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniju v ambulatorno-poliklinicheskikh uslovijah [Clinical and phenotypic characteristics of uncontrolled bronchial asthma and a personalized approach to diagnosis and treatment in outpatient settings][dissertacija]. *Stavropol'*; 2015. 290 s. (in Russian).
15. Bisjuk JuA, Kurchenko AI, Dubovoj AI. Identifikacija fenotipov astmy s pomoshh'ju klasterного analiza klinicheskikh i immunogeneticheskikh parametrov jendotoksинzависимого vospalenija [Identification of asthma phenotypes using a cluster analysis of clinical and immunogenetic parameters of endotoxin-dependent inflammation]. *Immunologija i allergologija. Nauka i praktika*. 2015; 1(6):5–17. (in Russian).

References

1. Perceva TA. Diagnosticheskaja traktovka ponjatija bronhial'naja astma. Fenotipy i urovni kontrolja nad zaboлевaniem [Diagnostic interpretation of the concept of bronchial asthma. Phenotypes and levels of disease control]. *Novaja medicina i farmakologija*. 2010; 5(1):3–5. (in Russian).

Відомості про авторів:

Приступа Л.Н. – доктор медичних наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту, СумДУ, м. Суми, Україна.

Бондаркова А.М. – Аспірант кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту, СумДУ, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах:

Приступа Л.Н. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры внутренней медицины последипломного образования медицинского института, СумГУ, г. Сумы, Украина.

Бондаркова А.М. – аспирант кафедры внутренней медицины последипломного образования медицинского института, СумГУ, г. Сумы, Украина.

Information about the authors:

Prystupa L.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of internal medicine of postgraduate education of medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Bondarkova A.M. – PhD student of the department of internal medicine of postgraduate education of medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.07.2017

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© Л.Н. Приступа, А.М. Бондаркова, 2017

Оригінальні дослідження

УДК: 615.281.9:547.781/.783

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛІВ ТРЬОХ ПОКОЛІНЬ**В.К. Свіжак**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: похідні імідазолів, антимікробна дія, антикандидозна та антибактеріальна активність, кандиди, грампозитивні та грамнегативні бактерії.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 68-74

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.97

E-mail:
svizhak@bsmu.edu.ua

Мета роботи – провести порівняльні експрес-дослідження *in vitro* антимікробної активності препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь.

Матеріал і методи. Експрес-оцінку антимікробної дії серійних промислових зразків шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь (Біфоналу, Клотримазолу, Мікогелю, Еконазолу, Ломексину та Кетодину) проведено *in vitro* з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі. При цьому встановлювали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні і мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні концентрації препаратів групи похідних імідазолів щодо референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Результати. Досліджені препарати групи похідних імідазолів трьох поколінь проявляють противірогову та антибактеріальну активність стосовно грампозитивних мікроорганізмів вищу порівняно з їх антибактеріальною дією щодо грамнегативних мікроорганізмів. Встановлено, що мінімальні бактеріостатичні/фунгіостатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів стосовно референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в межах від 0,97 мкг/мл до 15,62 мкг/мл, *E.coli* ATCC 25922 – від 62,5 мкг/мл до 125 мкг/мл, а щодо референс-штаму *S.albicans* ATCC 885-653 – від 0,48 мкг/мл до 15,62 мкг/мл.

Висновки. Досліджені препарати групи похідних імідазолів трьох поколінь (Біфонал, Клотримазол, Мікогель, Еконазол, Ломексин та Кетодин) проявляють як антикандидозну, так і антибактеріальну активність стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Найвищу антикандидозну дію виявлено в препараті третього покоління Кетодину, найактивнішими щодо *S. aureus* ATCC 25923 були Клотримазол та Ломексин. Стосовно референс-штаму грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) досліджені препарати проявили значно меншу антибактеріальну дію – на рівні 62,5 мкг/мл – 125 мкг/мл.

Ключевые слова: производные имидазола, антимикробное и антикандидозное действие, антибактериальная активность, кандиды, грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 68-74

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА ТРЕХ ПОКОЛЕНИЙ**В.К. Свіжак**

Цель работы – провести сравнительные экспрес-исследования *in vitro* антимикробной активности препаратов группы производных имидазола трех поколений.

Материал и методы. Экспрес-оценка антимикробного действия серийных промышленных образцов шести лекарственных средств группы производных имидазола трех поколений (Бифонала, Клотримазола, Микогеля, Эконазола, Ломексина и Кетодина) проведено *in vitro* с использованием общепринятой методики двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. При этом

устанавливали минимальные бактериостатические или фунгистатические и минимальные бактерицидные или фунгицидные концентрации препаратов группы производных имидазола по отношению референс-штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 25922), а также дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Результаты. Исследованные препараты группы производных имидазола трех поколений проявляют противогрибковую и антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов выше по сравнению с их антибактериальным действием в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Установлено, что минимальные бактериостатические/ фунгистатические концентрации препаратов группы производных имидазола относительно референс-штаммов *S. aureus* ATCC 25923 находились в пределах от 0,97 мкг/мл до 15,62 мкг/мл, *E. coli* ATCC 25922 – от 62,5 мкг/мл до 125 мкг/мл, а по отношению референс-штамма *C. albicans* ATCC 885-653 – от 0,48 мкг/мл до 15,62 мкг/мл.

Выводы. Исследованные препараты группы производных имидазола трех поколений (Бифонал, Клотримазол, Микогель, Эконазол, Ломексин и Кетодин) проявляют как антикандидозную, так и антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Наивысшее антикандидозное действие выявлено у препарата третьего поколения Кетодина, самыми активными по отношению к *S. aureus* ATCC 25923 были Клотримазол и Ломексин. Относительно референс-штамма грамотрицательных бактерий (*E. coli* ATCC 25922) исследованные препараты проявили значительно меньшее антибактериальное действие – на уровне 62,5 мкг/мл – 125 мкг/мл.

Key words: antimicrobial action, imidazole derivatives, anti-candidal action, antibacterial action, candida, gram-positive and gram-negative bacteria.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 68-74

COMPARATIVE ANTIMICROBIAL CHARACTERISTICS OF DRUGS FROM IMIDAZOLE GROUP DERIVATIVES OF THREE GENERATIONS

V.K. Svizhak

Objective – to carry out comparative express-studies in vitro of antimicrobial activity of the drugs from imidazole group derivatives of the third generation.

Materials and methods. Express-assessment of antimicrobial action of production samples of six medicines from imidazole group derivatives of the third generation (Bifonalum, Clotrimazole, Mycogel, Econazole, Lomexin, and Ketodion) was carried out in vitro with application of general methods of two-phase serial dilution in liquid nutrient medium. In the course of the study minimal bacteriostatic or fungistatic and minimal bactericidal or fungicidal concentrations of imidazole derivatives concerning reference-strains of gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922) and yeast-like fungi (*Candida albicans* ATCC 885/653) were investigated.

Results. The examined drugs from imidazole group derivatives of the third generation are found to manifest higher antifungal action and antibacterial activity concerning gram-positive microorganisms as compared to their antibacterial action concerning gram-negative microorganisms. Minimal bacteriostatic/fungistatic concentrations of imi-

Оригінальні дослідження

dazole derivatives concerning reference-strain S. aureus ATCC 25923 were found to be within the range from 0,97 mkg/ml to 15,62 mkg/ml, concerning reference-strain E.coli ATCC 25922 – from 62,5 mkg/ml to 125 mkg/ml, and concerning reference-strain C.albicans ATCC 885-653 – from 0,48 mkg/ml to 15,62 mkg/ml.

Conclusions. *The examined medicines of imidazole derivatives of the third generation (Bifonalum, Clotrimazole, Mycogel, Econazole, Lomexin, and Ketodion) manifest both anti-candidal and antibacterial activity concerning gram-positive and gram-negative microorganisms. Ketodion, a drug of the third generation, manifests the highest anti-candidal action, Clotrimazole and Lomexin were the most active against S. aureus ATCC 25923. Concerning reference-strain gram-negative bacteria (E. coli ATCC 25922) the examined drugs manifested considerably less antibacterial action – within the range 62,5 mkg/ml – 125 mkg/ml.*

Вступ. З моменту відкриття імідазолу ще в 40-х роках минулого століття розробки та дослідження сполук, що містять імідазол, досить швидко та активно розвиваються внаслідок їх широкого застосування як лікарських препаратів, агрохімікатів, синтетичних матеріалів, штучних акцепторів, супрамолекулярних ліганд, біоміметичних каталізаторів та ін. [1]. Особливого прогресу досягало застосування фармакологічних похідних імідазолу. Численні сполуки імідазолу з високою терапевтичною ефективністю широко використовуються в клініці при лікуванні різних видів захворювань як протигрибкові, антибактеріальні, протипухлинні, протипаразитарні, протитуберкульозні, протизапальні, гіпотензивні, антиневропатичні, антигістамінні, протівірусні лікарські засоби, хоча є необхідним пошук більш активних і менш токсичних лікарських препаратів на основі імідазолу [1].

Останнім часом зроблено багато зусиль для виявлення нових антибактеріальних засобів імідазолу з новими структурами і виявлено велику кількість імідазолів, що мають антибактеріальну активність широкого спектра. [2, 3]. Азольні з'єднання, такі, як імідазоли та триазоли, є першим класом синтетичних протигрибкових агентів. Проте поряд із широкомасштабним застосуванням сучасних протигрибкових препаратів, збільшення стійкості мікроорганізмів значною мірою вплинуло на їх терапевтичні ефекти (4, 5). Стійкість мікроорганізмів до антибіотиків, яка виникла в більшості мікробів, є глобальною проблемою [6-8] і становить загрозу для здоров'я та життя людей у всьому світі [9, 10]. Множинна лікарська стійкість є великою клінічною проблемою при лікуванні інфекційних захворювань і досягнула тривожних масштабів в останні роки [4]. Така тенденція становить серйозну загрозу життю пацієнтів [11].

Для боротьби з лікарською стійкістю патогенних мікроорганізмів необхідні нові антибіотики або розробки методів лімітації антибіотикоре-

зистентності нових антимікробних препаратів [12, 13]. Для пошуку останніх надзвичайно перспективною групою хімічних сполук є саме похідні імідазолів, які можна розглядати як один з основних класів біологічно активних сполук із широким спектром дії, у т.ч. антимікробним. У зв'язку з чим, у багатьох країнах світу здійснюється не лише синтез нових представників похідних імідазолу, але й досліджуються численні біологічні властивості, у т.ч. протибактеріальні і протигрибкові в наявних лікарських препаратів.

Мета роботи. Провести порівняльні експрес-дослідження *in vitro* антимікробної активності препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь.

Матеріал і методи. Для проведення порівняльного експрес-дослідження антимікробної активності препаратів групи похідних імідазолів відібрано серійні промислові зразки шести лікарських засобів трьох поколінь: I покоління імідазолів - Біфонал (діюча речовина біфоназол), Клотримазол (діюча речовина клотримазол), Мікогель (діюча речовина міконазол), II покоління імідазолів – Еконазол (діюча речовина еконазол), Ломексин (діюча речовина фентиконазол) та III покоління імідазолів – Кетодин (діюча речовина кетоконазол). Для приготування розчинів препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь використовували 0,1 мл ДМСО і стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин до 1000 мкг/мл.

Експрес-оцінку антимікробної дії досліджуваних препаратів проведено *in vitro* з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [14]. При цьому встановлювали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) і мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації препаратів групи похідних імідазолів щодо референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC

25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Експерименти *in vitro* проводилися тричі з кожною концентрацією препарату та досліджуваною культурою мікроорганізмів з метою отримання достовірних результатів, усі досліді супроводжували відповідними контролями.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати дослідження мінімальних бактеріостатичних концентрацій препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 наведено на рис. 1.

Мінімальні бактеріостатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в межах від 0,97 мкг/мл до 15,62 мкг/мл. Найактивнішими щодо цього референс-штаму були Клотримазол та Ломексин (їх МБсК встановлено на рівні 0,97 мкг/мл). Мікогель та Еконазол проявили дещо меншу бактеріостатичну дію – їх МБсК були відповідно 1,95 мкг/мл та 3,9 мкг/мл. Найнижчі мінімальні бактеріостатичні концентрації (15,62 мкг/мл) стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 встановлено в Біфоналу та Кетодину.

Мінімальні бактерицидні концентрації досліджених препаратів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в більш широких межах - від 7,81 мкг/мл (Мікогель) до 62,5 мкг/мл (Ломексин) (рис. 2).

При цьому МБцК Клотримазолу та Еконазолу встановлено на рівні 15,62 мкг/мл, а Біфоналу та Кетодину - 31,25 мкг/мл.

Щодо референс-штаму грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) досліджені препарати групи похідних імідазолів проявили значно меншу порівняно з референс-штамом грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) антибактеріальну дію (рис. 3-4).

Так, МБсК Мікогелю стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 встановлено на рівні 125 мкг/мл, а решти досліджених препаратів – 62,5 мкг/мл (рис. 3). МБцК препаратів групи похідних імідазолів щодо цього референс-штаму були в два рази більшими їх МБсК і знаходилися в межах від 125 мкг/мл до 250 мкг/мл (рис. 4).

При вивченні антикандидозної активності препаратів групи похідних імідазолів встановлено наступне. Найвищу фунгістатичну дію виявлено в препараті третього покоління Кетодину. Його мінімальна фунгістатична концентрація стосовно

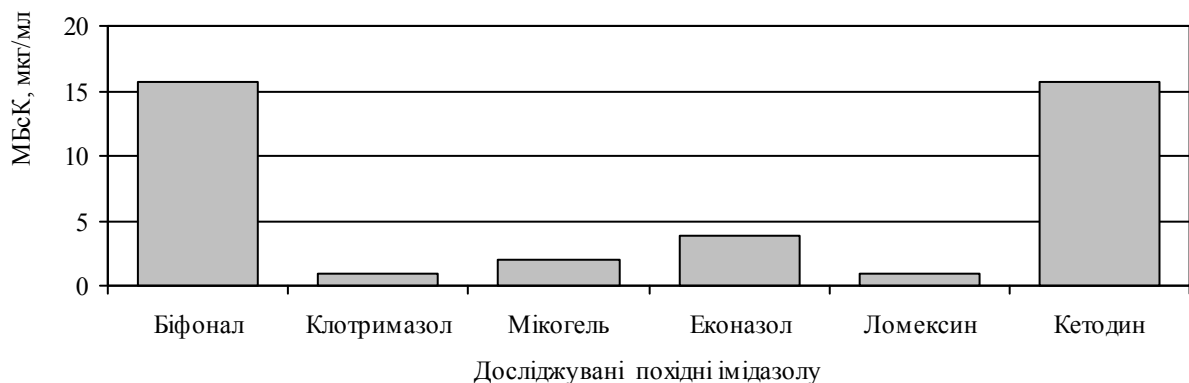
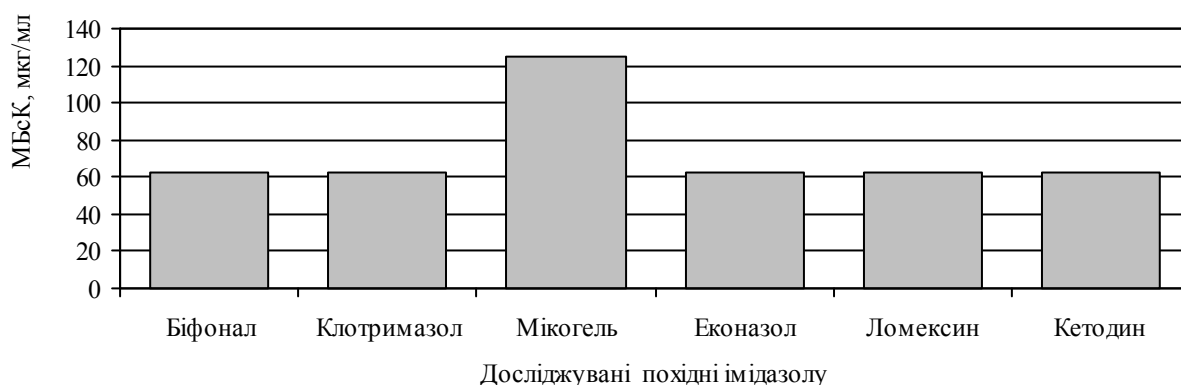
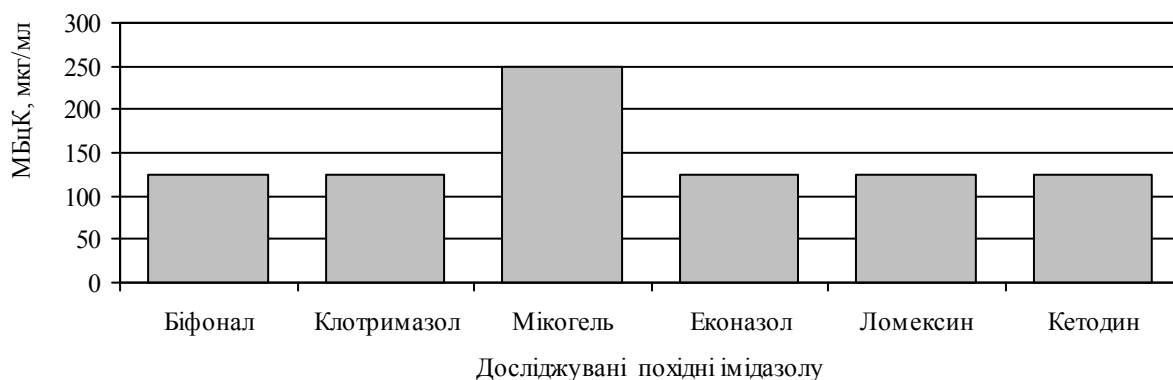
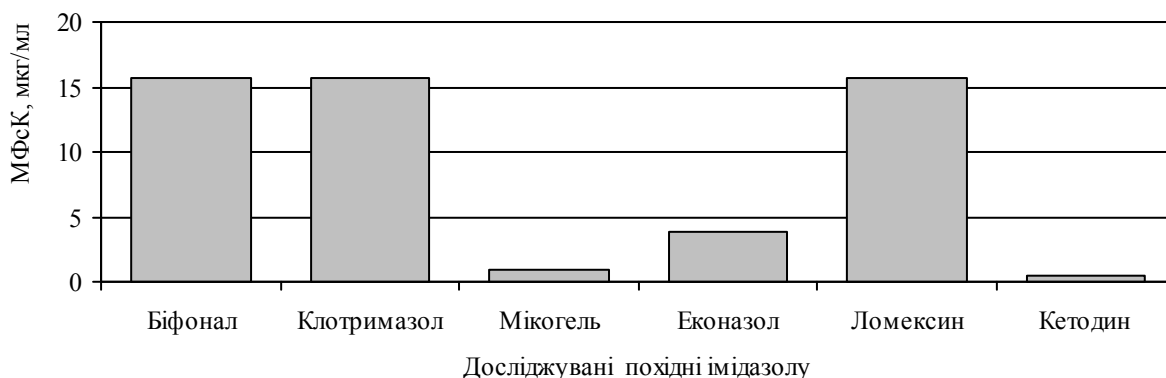


Рис. 1. Мінімальні бактеріостатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (мкг/мл)



Рис. 2. Мінімальні бактерицидні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (мкг/мл)

Оригінальні дослідження

Рис. 3. Мінімальні бактериостатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 (мкг/мл)Рис. 4. Мінімальні бактерицидні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 (мкг/мл)Рис. 5. Мінімальні фунгістатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 (мкг/мл)

вно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 становила 0,48 мкг/мл (рис. 5).

Децю меншу фунгістатичну дію виявлено в Мікогелю та Еконазолу – їх мінімальні фунгістатичні концентрації стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 встановлено на рівні 0,97 мкг/мл та 3,9 мкг/мл. Біфонал, Клотримазол та Ломексин володіють ще меншою фунгістатич-

ною активністю – їх МФсК були рівними 15,62 мкг/мл.

Найбільшу фунгіцидну дію виявлено знову ж таки в препараті третього покоління – Кетодину (рис. 6). Його мінімальна фунгіцидна концентрація стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 у два рази перевищувала мінімальну фунгістатичну концентрацію та становила 0,97 мкг/мл.

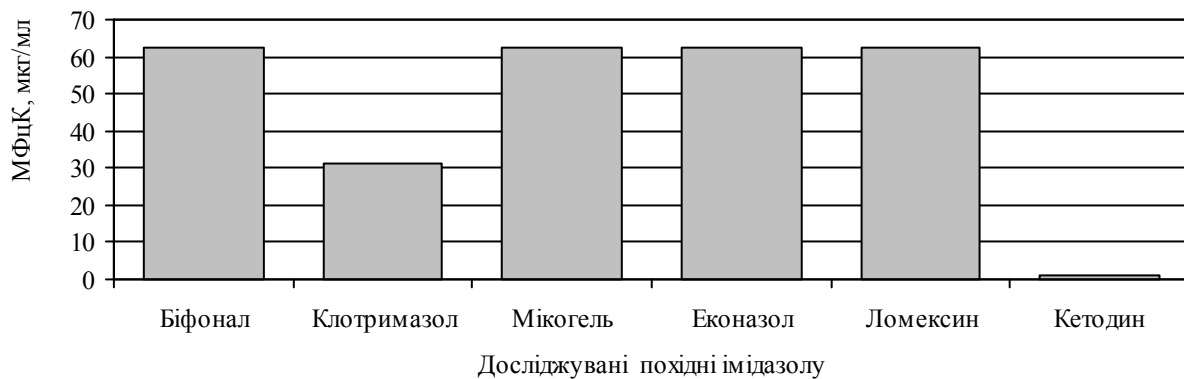


Рис. 6. Мінімальні фунгіцидні концентрації препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 (мкг/мл)

Мінімальна фунгіцидна концентрація Клотримазолу стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 встановлена на рівні 31,25 мкг/мл, а решти досліджених препаратів групи похідних імідазолів – 62,5 мкг/мл (рис. 6).

Проведений аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що досліджені препарати групи похідних імідазолів трьох поколінь проявляють, у цілому, протигрибкову (антикандидозну) дію та антибактеріальну активність стосовно грам-позитивних мікроорганізмів вищу порівняно з їх антибактеріальною дією щодо грам-негативних мікроорганізмів. Так, наприклад, середні значення МФСК усіх досліджених препаратів стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 становили 8,70 мкг/мл, середні значення МБСК усіх досліджених препаратів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 – 6,51 мкг/мл, тоді як їх середні значення МБСК стосовно *E. coli* ATCC 25922 – 72,91 мкг/мл. Подібні закономірності виявлено і стосовно фунгіцидних та бактерицидних концентрацій досліджених препаратів – середні їх значення були відповідно 47,03, 27,34 та 145,83 мкг/мл.

Висновки

1. Досліджені шість препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь (Біфонал, Клотримазол, Мікогель, Еконазол, Ломексин та Кетодин) проявляють як протигрибкову (антикандидозну) дію, так і антибактеріальну активність стосовно грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів. При цьому вказані препарати проявляють, у цілому, протигрибкову дію та антибактеріальну активність стосовно грам-позитивних мікроорганізмів вищу порівняно з їх антибактеріальною дією щодо грам-негативних мікроорганізмів.

2. Мінімальні бактериостатичні/фунгіостатичні концентрації препаратів групи похідних імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в межах від 0,97 мкг/мл до 15,62 мкг/мл, стосовно референс-

штаму *E. coli* ATCC 25922 – від 62,5 мкг/мл до 125 мкг/мл, а щодо референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 – від 0,48 мкг/мл до 15,62 мкг/мл.

3. Найвищу антикандидозну дію виявлено в препараті третього покоління Кетодину (мінімальна фунгістатична концентрація стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 становила 0,48 мкг/мл). Найактивнішими щодо *S. aureus* ATCC 25923 були Клотримазол та Ломексин (їх мінімальні бактериостатичні концентрації встановлено на рівні 0,97 мкг/мл). Стосовно референс-штаму грам-негативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) досліджені препарати групи похідних імідазолів проявили значно меншу антибактеріальну дію – для Мікогелю встановлено мінімальну бактериостатичну концентрацію на рівні 125 мкг/мл, а для решти досліджених препаратів – 62,5 мкг/мл.

Перспективи подальших досліджень.

Дослідження антимікробних властивостей препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь щодо розширеного спектра музейних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Список літератури

- Zhang L, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Med Res Rev.* 2014;34(2):340-37.
- Khabnadideh S, Rezaei Z, Ghasemi Y, Montazeri-Najafabady N. Antibacterial activity of some new azole compounds. *Anti Infect Agents.* 2012;10:26-33.
- Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Prog Polym Sci.* 2012;37:281-39.
- Costa C, Pires C, Cabrito TR, Renaudin A, Ohno M, Chibana H, et al. *Candida glabrata* drug: H⁺ antiporter CgQdr2 confers imidazole drug resistance, being activated by transcription factor CgPdr1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3159-167.
- Tommasi R, Brown DG, Walkup GK. ESCAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:529-42.
- Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks E, Johnston M, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE.* 2012;7(4):1-11.

Оригінальні дослідження

7. Amabile-Cuevas CF. Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment. Mexico; 2015. 121 p.
8. Pei R, Joyner M, Knisley J. Revised Model for Antibiotic Resistance in a Hospital. East Tennessee state university; 2015. 39 p.
9. Berendonk T, Manaia C, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. Nature Reviews Microbiology. 2015;13:310-17.
10. Willems R. EVOTAR-Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance-FP7 Project. Impact. 2016;1:28-30.
11. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The penières antibiotic resistance call to action. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2012;1(1):11.
12. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. Springer Berlin Heidelberg. ;211:121-33.
13. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart H-P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Frontiers in microbiology. 2013;4(47):1-13.
14. Guidelines 9.9.5-143-2007 "Determination of the ity of microorganisms to antibiotics». Kyiv: MOZ Ukraïny, 2007. 63 p.

Відомості про автора:

Свіжак В.К., аспірант кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Свижак В.К., аспирант кафедры микробиологии и вирусологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Svizhak V.K., postgraduate student of Department of microbiology and virology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.08.2017

Рецензент – проф. Сидорчук І.Й.

© В.К. Свіжак, 2017

СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ БЕЗ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В АНАМНЕЗІ**І.А. Свінцицький**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, коронарний атеросклероз, стать, вік.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 75-82

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.98

E-mail:
igor.svintsitskyi
@nmu.ua

Мета роботи – визначити статеві-вікові особливості стану вінцевого русла в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі.

Матеріал і методи. В одноцентровому крос-секційному дослідженні проаналізовано дані обстеження 118 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (чоловіків – 70 (59,3 %), жінок – 48 (40,7 %), медіана віку – 65 років), яких за статевим принципом було розподілено на дві групи. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні, антропометричні, лабораторні обстеження і коронарографію.

Результати. У чоловіків відзначалися більш виражені зміни вінцевого русла (за кількістю уражених судин і показником Gensini score) порівняно із жінками, причому це твердження було справедливе в обох вікових категоріях: до і понад 65 років. У них частіше спостерігався множинний коронарний атеросклероз (28,6 % vs 8,3 %, $p < 0,01$), тоді як в осіб жіночої статі – інтактні судини (39,6 % vs 10 %, $p < 0,001$). За локалізацією гемодинамічно вагомих змін вінцевих артерій статистично значущих відмінностей серед представників обох статей не відзначалося: і в чоловіків, і в жінок найчастіше обструкція виникала в передній міжшлуночкової гілці лівої вінцевої артерії, переважно в проксимальній її частині.

Висновок. Жіночий патерн стабільної ішемічної хвороби серця характеризується частою відсутністю обструктивного ураження вінцевих артерій, поступовим прогресуванням атеросклеротичних змін вінцевого русла з віком, однак локалізація гемодинамічно вагомих звужень не відрізняється від такої у хворих чоловічої статі.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, пол, возраст.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 75-82

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА БЕЗ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ**И.А. Свинцицкий**

Цель работы – изучить возрастные и половые особенности состояния коронарного русла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца без перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

Материал и методы. В одноцентровом кросс-секционном исследовании проанализированы данные обследования 118 больных стабильной ишемической болезнью сердца (мужчин – 70 (59,3 %), женщин – 48 (40,7 %), медиана возраста – 65 лет), которые по половому принципу были разделены на две группы. Все пациенты прошли общеклиническое обследование с проведением антропоме-

Оригінальні дослідження

трических измерений, лабораторных исследований, а также коронарографии.

Результаты. У мужчин отмечались более выраженные изменения коронарного русла (по количеству пораженных сосудов и по показателю Gensini score) по сравнению с женщинами, причем это утверждение было справедливо в обеих возрастных категориях: до и свыше 65 лет. У них чаще регистрировался множественный коронарный атеросклероз (28,6 % vs 8,3 %, $p < 0,01$), тогда как у лиц женского пола – интактные сосуды (39,6 % vs 10 %, $p < 0,001$). По локализации гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий статистически значимых различий среди представителей обоих полов не отмечалось: и у мужчин, и у женщин чаще всего обструкция возникала в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, преимущественно в проксимальной ее части.

Вывод. Женский паттерн стабильной ишемической болезни сердца характеризуется частым отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий, постепенным прогрессированием атеросклеротических изменений коронарного русла с возрастом, однако локализация гемодинамически значимых сужений не отличается от таковой у больных мужского пола.

Key words: stable ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, sex, age.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 75-82

AGE AND SEX-RELATED FEATURES OF CORONARY ATHEROSCLEROTIC LESIONS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND NO HISTORY OF MYOCARDIAL INFARCTION

I.A. Svintsitskyi

The objective of this study was to determine age and sex-related features of coronary atherosclerotic lesions in patients with stable ischemic heart disease and no history of myocardial infarction.

Material and methods. We performed a single-center cross-sectional study of 118 patients with stable ischemic heart disease (70 (59,3 %) men and 48 (40,7 %) women, median age – 65 years) who were divided into two groups according to sex criterion. All patients underwent complete evaluation including anthropometric/clinical assessment, laboratory tests and coronary angiography.

Results. More severe atherosclerotic changes in the epicardial coronary arteries (greater number of affected vessels and higher Gensini score) were detected in men, this statement was true in both age categories: under and over 65 years. They were more likely to have multivessel disease (28,6 % vs 8,3 %, $p < 0,01$), while normal coronary arteries were more common in women (39,6 % vs 10 %, $p < 0,001$). There were no statistically significant differences among the representatives of both sexes in the topography of significant coronary stenoses: in both men and women obstruction usually occurred in the left anterior descending artery, mainly in its proximal part.

Conclusion. The female pattern of stable ischemic heart disease is characterized by frequent absence of obstructive coronary lesions, age-related gradual progression of atherosclerotic changes, but the localization of coronary stenoses does not differ in men and women.

Вступ. Актуальність проблеми ішемічної хвороби серця (ІХС) не викликає жодних сумнівів як в Україні, так і в багатьох країнах світу, адже саме вона вже протягом багатьох років незмінно залишається головною причиною інвалідності та смертності працездатного населення [1].

Проведення широкомасштабних профілактичних заходів, раннє виявлення захворювання та своєчасне ефективне лікування є ключем до успіху в боротьбі з ним, при цьому неодмінно мають враховуватися статеві-вікові особливості розвитку і перебігу ІХС [2, 3]. Сьогодні вже став очевидним той факт, що наявні раніше уявлення про цю патологію, що базувалися на результатах клінічних досліджень за участю пацієнтів переважно чоловічої статі, не віддзеркалюють реальної клінічної практики [4, 5]. Жінки становлять особливу групу хворих, в яких ознаки ІХС, як багатфакторного захворювання, представлені найбільш чітко [6, 7]. Крім того, у них спостерігається варіативність клінічної картини, вираженіше зниження працездатності та більш несприятливий порівняно з чоловіками прогноз [8, 9]. Все вищенаведене обґрунтовує необхідність подальшого глибокого та всебічного вивчення жіночого патерну вказаної патології [10].

Мета роботи. Визначити статево-вікові особливості стану вінцевого русла в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі.

Матеріал і методи. В одноцентровому кросекційному дослідженні, проведеному на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України», проаналізовано дані обстеження 118 хворих на стабільну ІХС (чоловіків – 70 (59,3 %), жінок – 48 (40,7 %)), яких за статевим принципом було розподілено на дві групи. Медіана віку пацієнтів становила 65 (IQR: 58-70) років.

Критерії залучення до дослідження: вік ≥ 18 років, наявність документованої стабільної ІХС.

Критерії вилучення із дослідження: перенесений інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, хронічна серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, гостре порушення мозкового кровообігу, ревматична лихоманка, міокардит, перикардит, природжені та набуті вади серця, гостре пошкодження нирок, тяжка печінкова недостатність, автоімунні системні хвороби, злоякісні онкологічні захворювання, виражені ментальні порушення, а також інша патологія, яка могла б суттєво вплинути на результати дослідження.

Діагноз ІХС встановлювали на основі відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [11] і Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [12].

У всіх пацієнтів виявлено стабільну стенокардію напруження: I функціонального класу

(ФК) – в 1 (0,8 %) особи, II ФК – у 74 (62,8 %), III ФК – у 41 (34,7 %), IV ФК – в 1 (1,7%). У 117 (99,2 %) обстежених зареєстровано хронічну серцеву недостатність (I ст. – у 43, ІІА ст. – у 74), у 116 (98,3 %) – гіпертонічну хворобу, у 33 (28 %) – фібриляцію передсердь (пароксизмальну – у 12, персистивну – у 8, постійну – у 13), у 46 (39 %) – цукровий діабет, у 69 (58,5 %) – ожиріння (I ст. – у 48, II ст. – у 15, III ст. – у 6), у 39 (33,1 %) осіб – надлишкову масу тіла.

Усім пацієнтам виконували загальноклінічні, антропометричні та лабораторні (загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі) обстеження.

Коронарографію проводили за допомогою двопланової рентгенівської ангиографічної системи з плоскими детекторами «Axiom Artis dBC» (Siemens, Федеративна Республіка Німеччина) за методикою М. Judkins (1967). При аналізі даних оцінювали локалізацію, ступінь і кількість звужень вінцевих артерій (ВА). Гемодинамічно значущим (обструктивним) ураженням вважали стенозування основного стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА) розцінювали як ураження двох ВА. У 26 (22 %) пацієнтів було виявлено інтактні ВА, у 18 (15,3 %) – гемодинамічно незначущі стенози, у 29 (24,6 %) – односудинне ураження, у 21 (17,8 %) – двосудинне ураження, у 24 (20,3 %) – багатосудинне ураження ВА.

Кількісне оцінювання ступеня ураження вінцевого русла здійснювали за допомогою інтегрального показника – Gensini score (GS), що є сумою добутків індексу тяжкості стенозу й індексу функціонального значення кожного сегмента ВА:

- індекс тяжкості стенозу визначається відповідно до відсотка звуження просвіту ВА в місці бляшки (1-25 % – 1 б., 26-50 % – 2 б., 51-75 % – 4 б., 76-90 % – 8 б., 91-99 % – 16 б., 100 % – 32 б.);
- індекс функціонального значення визначається за локалізацією стенозу: основний стовбур (ОС) ЛВА – 5 б., проксимальні сегменти передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) і огинальної гілки (ОГ) ЛВА – по 2,5 б., середні сегменти ПМШГ ЛВА і ОГ ЛВА – по 1,5 б., права вінцева артерія (ПВА), дистальні сегменти ПМШГ ЛВА і ОГ ЛВА, крайова гілка огинальної артерії (КГОА), перша діагональна гілка (ДГ) ЛВА, задня міжшлуночкова гілка (ЗМШГ) ПВА – по 1 б., інші сегменти – по 0,5 б. [13].

Значення GS від 1 до 32 балів свідчили про помірне ураження вінцевого русла, а понад 32 бали – про тяжке.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програмного середовища R (версія 3.3.2). Перевірку нормальності розподілу досліджуваних параметрів оцінювали візуально

Оригінальні дослідження

при побудові гістограм, а також за допомогою W-критерію Шапіро-Віллка. Порівняння більшості безперервних значень у двох незалежних групах здійснювали за допомогою U-критерію Манна-Вітні, оскільки їх розподіл відрізнявся від нормального, а порівняння абсолютної та відносної частот номінальних і порядкових ознак – за таблицями спряження з оцінкою критерію χ^2 , у випадках його математичної нестійкості – за таблицями формату «2×2» та оцінкою значущості точного критерію Фішера. Кількісні дані представлено як Me (IQR), де Me – медіана, IQR – міжквартильний інтервал (перший і третій квартилі), а якісні – n (%).

Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювали при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% – $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз демографічних, антропометричних, клініко-анамнестичних і лабораторних даних у порівнюваних групах хворих на стабільну ІХС без перенесеного ІМ в анамнезі виявив, що вони не відрізнялися за більшістю показників, окрім статистично значуще вищих рівнів індексу маси тіла ($p=0,022$) у жінок і ФК стенокардії напруження ($p=0,006$) у чоловіків (табл. 1).

За даними коронарографії, у чоловіків відзначалося більш тяжке ураження вінцевого русла порівняно із жінками. Так, у них статистично значуще частіше реєструвався множинний коронарний атеросклероз (28,6% vs 8,3%, $p < 0,01$),

тоді як у осіб жіночої статі ангіографічні зміни переважно були відсутні (39,6% vs 10%, $p < 0,001$) (табл. 2). Загалом у чоловічій популяції обструктивне звуження ВА спостерігалось суттєво частіше, ніж у жіночій (78,6% vs 39,6%, $p < 0,001$), що цілком узгоджується з даними зарубіжних авторів [14, 15].

Підсумком кількісного оцінювання ступеня ураження вінцевого русла за допомогою індексу GS стало підтвердження висновку про більш виражений коронарний атеросклероз у чоловіків (13 (5-44) vs 4 (0-16), $p < 0,001$). Так, саме у них тяжке ураження виявлялося майже втричі частіше (28,6% vs 10,4%, $p=0,02$), ніж у жінок (табл. 3).

Нами також були досліджені вікові особливості коронаросклерозу. Встановлено, що чоловіки порівняно з жінками мали більш виражене ураження ВА (за значенням GS) як у віці до 65 років ($p < 0,001$), так і після 65 років ($p < 0,01$). У чоловічій популяції превалювали обструктивні ураження (до 65 років – 1 ВА, після 65 років – ≥ 3 ВА), у жіночій – інтактні судини (як до, так і після 65 років) (табл. 4). В обох групах хворих спостерігалось поступове прогресування коронарного атеросклерозу зі збільшенням віку: у чоловіків GS підвищився з 10 (3,5-26) до 23 (9-55), $p=0,045$, а у жінок – з 0 (0-5) до 0 (0-20) балів, $p=0,046$.

За локалізацією гемодинамічно вагомих стенозів ВА у хворих на стабільну ІХС без перенесеного ІМ в анамнезі статистично значущих відмінностей серед представників обох статей не відзначалося. Так, в обох групах ВА за частотою

Таблиця 1

Демографічні, клінічні та лабораторні показники у порівнюваних групах

Показники	Чоловіки (n=70)	Жінки (n=48)	p
Вік, років	63 (58 – 71)	66 (60 – 70)	нз
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,73 (26,26 – 32,11)	31,6 (29,05 – 34,5)	0,022
Ожиріння, n (%)	36 (51,4)	33 (68,6)	нз
Гіпертонічна хвороба, n (%)	69 (98,6)	47 (97,9)	нз
ФК стабільної стенокардії, n (%)	I	0	0,006
	II	38 (54,3)	
	III	32 (45,7)	
	IV	0	
Серцева недостатність, n (%)	70 (100)	47 (97,9)	нз
Серцева недостатність (за стадіями), n (%)	I	24 (34,3)	нз
	IIA	46 (65,7)	
Цукровий діабет, n (%)	29 (41,4)	17 (35,4)	нз
Глікемія натще, ммоль/л	6,2 (5,4 – 7,7)	5,9 (5,2 – 6,8)	нз
Загальний холестерин, ммоль/л	4,9 (4,1 – 5,8), n = 64	5,4 (4,3 – 6,1), n = 45	нз
Швидкість клубочкової фільтрації (розрахована за формулою СКД-EPI), мл/(хв × 1,73 м ²)	77,20 (62,92 – 86,73)	70,95 (62,52 – 85,45)	нз

Примітка. нз – різниця показників статистично незначуща ($p > 0,05$)

Таблиця 2

Стан вінцевого русла у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі залежно від статі

Стан вінцевого русла	Чоловіки (n=70)	Жінки (n=48)	p
Інтактні ВА, n (%)	7 (10)	19 (39,6)	<0,001
Гемодинамічно незначущі стенози ВА, n (%)	8 (11,4)	10 (20,8)	
Односудинне ураження, n (%)	19 (27,1)	10 (20,8)	
Двосудинне ураження, n (%)	16 (22,9)	5 (10,4)	
Багатосудинне ураження, n (%)	20 (28,6)	4 (8,3)	

Таблиця 3

Тяжкість ураження вінцевого русла у пацієнтів різних статевих груп зі стабільною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі

Тяжкість ураження ВА	Чоловіки (n=70)	Жінки (n=48)	p
Відсутнє (GS=0), n (%)	7 (10)	19 (39,6)	<0,001
Помірне (GS=1-32), n (%)	43 (61,4)	24 (50)	
Тяжке (GS>32), n (%)	20 (28,6)	5 (10,4)	
GS, б.	13 (5 – 44)	4 (0 – 16)	<0,001

Таблиця 4

Стан вінцевого русла в пацієнтів чоловічої та жіночої статей зі стабільною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі віком до і понад 65 років

Стан вінцевого русла	Чоловіки		Жінки	
	< 65 років (n=39)	≥ 65 років (n=31)	< 65 років (n=19)	≥ 65 років (n=29)
Інтактні ВА, n (%)	5 (12,8)	2 (6,5)	10 (52,6)	9 (31)
Гемодинамічно незначущі стенози ВА, n (%)	5 (12,8)	3 (9,7)	3 (15,8)	7 (24,1)
Односудинне ураження, n (%)	12 (30,8)	7 (22,6)	3 (15,8)	7 (24,1)
Двосудинне ураження, n (%)	8 (20,5)	8 (25,8)	2 (10,5)	3 (10,3)
Багатосудинне ураження, n (%)	9 (23,1)	11 (35,5)	1 (5,3)	3 (10,3)
GS, б.	10 (3,5 – 26)	23 (9 – 55)	0 (0 – 5)	5 (0 – 20)

Таблиця 5

Локалізація стенозів вінцевих артерій у пацієнтів з обструктивною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі залежно від статі

Назва ВА	Чоловіки (n=55)	Жінки (n=19)	p
ОС ЛВА, n (%)	9 (16,4)	2 (10,5)	нз
ПМШГ ЛВА, n (%)	42 (76,4)	13 (68,4)	нз
ОГ ЛВА, n (%)	25 (45,5)	8 (42,1)	нз
ПВА, n (%)	34 (61,8)	8 (42,1)	нз

Примітка. ОС ЛВА – основний стовбур лівої вінцевої артерії, ПМШГ ЛВА – передня міжшлуночкова гілка лівої вінцевої артерії, ОГ ЛВА – огинальна гілка лівої вінцевої артерії, ПВА – права вінцева артерія, нз – різниця показників статистично незначуща (p > 0,05)

Оригінальні дослідження

Таблиця 6

Статеві особливості локалізації уражень сегментів вінцевих артерій у хворих на обструктивну ішемічну хворобу серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі

Уражені сегменти ВА	Чоловіки (n=55)	Жінки (n=19)	p
ПМШГ ЛВА, n (%)			
– проксимальний	28 (50,9)	10 (52,6)	нз
– середній	21 (38,2)	7 (36,8)	нз
– дистальний	4 (7,3)	2 (10,5)	нз
ДГ ЛВА, n (%)	7 (12,7)	2 (10,5)	нз
ОГ ЛВА, n (%)			
– проксимальний	18 (32,7)	5 (26,3)	нз
– середній	6 (10,9)	2 (10,5)	нз
– дистальний	5 (9,1)	3 (15,8)	нз
КГОА, n (%)	4 (7,3)	1 (5,3)	нз
ПВА, n (%)			
– проксимальний	13 (23,6)	5 (26,3)	нз
– середній	19 (34,5)	5 (26,3)	нз
– дистальний	10 (18,2)	1 (5,3)	нз
ЗЛГ ПВА, n (%)	1 (1,8)	0	нз
ЗМШГ ПВА, n (%)	4 (7,3)	1 (5,3)	нз

Примітка. ПМШГ ЛВА – передня міжшлуночкова гілка лівої вінцевої артерії, ДГ ЛВА – діагональна гілка лівої вінцевої артерії, ОГ ЛВА – огинальна гілка лівої вінцевої артерії, КГОА – крайова гілка огинальної артерії, ПВА – права вінцева артерія, ЗЛГ ПВА – задня латеральна гілка правої вінцевої артерії, ЗМШГ ПВА – задня міжшлуночкова гілка правої вінцевої артерії, нз – різниця показників статистично незначуща ($p > 0,05$)

ураження розташувалися таким чином: найчастіше виникала обструкція в ПМШГ ЛВА, за нею – ПВА та ОГ ЛВА (табл. 5). Варто підкреслити, що в чоловіків спостерігалася тенденція до більш частого порівняно з жінками ураження ПВА, однак вона не досягла рівня статистичної значущості ($p = 0,18$).

Не менш важливим є вивчення особливостей локалізації гемодинамічно вагомих стенозів за сегментами ВА, адже від цього залежать площа ішемізованого міокарда і вираженість клінічних проявів. Нами виявлено, що розташування обструктивних уражень сегментів ВА у чоловіків і жінок зі стабільною ІХС без перенесеного ІМ в анамнезі не відрізнялося. У ПМШГ ЛВА і ОГ ЛВА вони найчастіше реєструвалися у проксимальній частині судини, тоді як у ПВА – у середній (табл. 6).

Результати нашого дослідження не суперечать даним світової медичної літератури. У низці робіт було виявлено статеві відмінності щодо основних анатомічних і патофізіологічних аспектів коронарного атеросклерозу. Так, наприклад, у великому ретроспективному дослідженні [14] за участі 14 450 осіб, яким виконували коронарографію, показано, що гемодинамічно вагомі стенози ВА статистично значуще більш часто реєструвалися у чоловіків (86 % vs 64 %, $p < 0,001$), тоді як інтактні ВА – у жінок (30,4 % vs 5,6 %, $p < 0,001$). Також у представниць жіночої статі рідше було

наявне обструктивне ураження ПВА (55,6 % vs 61,9 %, $p < 0,001$) і ОГ ЛВА (46,7 % vs 50 %, $p < 0,01$), однак фактична різниця у показниках становила лише кілька відсотків.

Дослідження Ezhumalai B. і Jayaraman B. [15], що охоплювало 500 жінок, яким виконували коронарографію, виявило, що в більшості з них (54,6 %) були відсутні значущі звуження судин вінцевого русла. Найчастіше ураження локалізувалося в ПМШГ ЛВА, що цілком узгоджується з результатами нашої роботи.

Певними обмеженнями отриманих нами даних є виконання дослідження в одному високоспеціалізованому центрі, відносно невелика кількість учасників, неможливість поширення результатів на інші групи хворих на ІХС, зокрема на пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом.

Висновок

Жіночий патерн стабільної ішемічної хвороби серця характеризується частою відсутністю обструктивного ураження вінцевих артерій, поступовим прогресуванням атеросклеротичних змін вінцевого русла з віком, однак локалізація гемодинамічно вагомих звужень не відрізняється від такої у хворих чоловічої статі.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні стать-специфічних маркерів атеросклеротичного ураження ВА у хворих на стабільну ІХС, що дозволить удосконалити алгоритми раннього виявлення захворювання, страти-

фікації ризику та проведення своєчасних і належних профілактичних та лікувальних заходів.

Подяка. Успішному проведенню дослідження сприяло укладання угоди про науково-технічне співробітництво між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця та ДУ «Інститут серця МОЗ України». Вважаємо своїм приємним обов'язком висловити щирю вдячність колективу ДУ «Інститут серця МОЗ України» за плідну співпрацю і цінну практичну допомогу.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Джерела фінансування. Дослідження не отримало жодної фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

Список літератури

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (аналітично-статистичний посібник). Київ; 2014. 280 с.
2. Оганов РГ, Масленикова ГЯ. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;4:101-4.
3. Lawton JS. Sex and gender differences in coronary artery disease. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011;23(2):126-30.
4. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. Eur Heart J. 2010;31:1677-81.
5. Wenger NK. Are we there yet? Closing the gender gap in coronary heart disease recognition, management and outcomes. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(11):1447-50.
6. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! J Am Coll Cardiol. 2012;60(11):951-6.
7. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. J Am Coll Cardiol. 2015;66(17):1918-33.
8. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. J Cardiol. 2013;62(1):4-11.
9. Бугаенко ВВ. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца. Український кардіологічний журнал. 2015;6:100-12.
10. Janion-Sadowska A, Sadowski M, Janion M. A female pattern of ischemic heart disease – a new look at an old problem. Przegl Lek. 2012;69(2):76-9.
11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». [Інтернет].

[Цитовано 1 серпня 2017]. Доступно: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160302_0152dod.rar.

13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.
14. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Dampopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE. Sex-related differences in the angiographic results of 14,500 cases referred for suspected coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2008;19(1):9-14.
15. Ezhumalai B, Jayaraman B. Angiographic prevalence and pattern of coronary artery disease in women. Indian Heart J. 2014;66(4):422-6.

References

1. Kovalenko VM, Kornatskyi VM, editors. Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilnopolitychna problema (analytychno-statystychnyi posibnyk) [Cardiovascular diseases as a medical, social and political problem (analytical and statistical manual)]. Kyiv; 2014. 280 p. (in Ukrainian).
2. Oganov RG, Maslennikova GJa. Gendernye razlichija kardiovaskuljarnoj patologii [Gender differences in cardiovascular pathology]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2012;4:101-4. (in Russian).
3. Lawton JS. Sex and gender differences in coronary artery disease. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011;23(2):126-30.
4. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. Eur Heart J. 2010;31:1677-81.
5. Wenger NK. Are we there yet? Closing the gender gap in coronary heart disease recognition, management and outcomes. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(11):1447-50.
6. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! J Am Coll Cardiol. 2012;60(11):951-6.
7. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. J Am Coll Cardiol. 2015;66(17):1918-33.
8. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. J Cardiol. 2013;62(1):4-11.
9. Bugaenko VV. Gendernye osobennosti diagnostiki, techenija i lechenija ishemicheskoj bolezni serdca [Gender features of diagnosis, clinical course and treatment of ischemic heart disease]. Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal. 2015;6:100-12. (in Russian).
10. Janion-Sadowska A, Sadowski M, Janion M. A female pattern of ischemic heart disease – a new look at an old problem. Przegl Lek. 2012;69(2):76-9.
11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». [Інтернет]. [Cited on 1

Оригінальні дослідження

- Aug 2017]. Available from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160302_0152dod.rar. (in Ukrainian).
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):606.
14. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Dampopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE. Sex-related differences in the angiographic results of 14,500 cases referred for suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008;19(1):9-14.
15. Ezhumalai B, Jayaraman B. Angiographic prevalence and pattern of coronary artery disease in women. *Indian Heart J.* 2014;66(4):422-6.

Відомості про автора:

Свінціцький Ігор Анатолійович – аспірант кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Сведения об авторе:

Свинцицкий Игорь Анатольевич – аспирант кафедры внутренней медицины №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина.

Information about the author:

Igor Svintsitskyi – PhD student, 3rd Department of Internal Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 02.09.2017

Рецензент – проф. Федів О.І.

© І.А. Свінціцький, 2017

СЕЛЕКЦІЯ СТІЙКИХ ВАРІАНТІВ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА ВИКОРИСТАННЯ ЕТОНІЮ В КЛІНІЧНИХ УМОВАХ ПРОТЯГОМ 40 РОКІВ

Л.І. Сидорчук, І.П. Бурденюк, С.Є. Дейнека, К.І. Яковець, І.Й. Сидорчук, В.І. Бурденюк¹, К.Г. Тащук

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
¹Обласна комунальна установа «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: етоній, умовно-патогенні мікроорганізми, антибактеріальна активність, противірусна активність, хронічний катаральний гінгівіт.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 83-90

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.99

E-mail:
leonidsyd@gmail.com

Мета роботи – встановити мінімальну бактеріостатичну і бактерицидну концентрації етонію стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), у порівняльному аспекті з чутливістю до етонію еталонних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у 1974-76 роках.

Матеріал і методи. Первинні матеріали 1974-76 рр. з чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію використанні з дисертаційних робіт співавторів (І.П. Бурденюк, І.Й. Сидорчук) для порівняння даних, одержаних у 2014-2016 рр.

Мікробіологічні обстеження проведено в 30 учнів віком 11-13 років, хворих на катаральний гінгівіт з цукровим діабетом I типу.

Забір матеріалу для мікробіологічного обстеження проведений стерильними тампонами на слизовій оболонці порожнини рота з подальшим висівом на сектори оптимального для кожного таксона твердого середовища з отриманням чистих культур. Для визначення чутливості мікробів до етонію використовували метод послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі.

Результати. Показано, що чутливість еталонних штамів мікроорганізмів за 40 років зберігання в лабораторних умовах у напіврідкому поживному середовищі практично не змінюється. Бактерицидна концентрація етонію стосовно *S. faecalis* ATCC 29212 підвищилась на 1,96 %. Показано, що бактеріостатична і бактерицидна активність етонію за 40 років понизилась стосовно клінічних штамів і це зниження (зростання резистентності) залежить від мікроорганізмів, їх морфологічних, тинкторіальних та інших властивостей. У грампозитивних та грамнегативних клінічних штамів мікроорганізмів понизилась чутливість від 1,21 до 2,56 раза.

Висновок. Розвиток стійких варіантів мікроорганізмів іде шляхом поступової селекції з поширенням у клініках. Перед використанням етонію необхідно виділити та ідентифікувати умовно-патогенний мікроб та встановити бактеріостатичну і бактерицидну концентрацію етонію з подальшим вирішенням питання про його можливе ефективне використання.

Ключевые слова: этоний, условно-патогенные микроорганизмы, антибактериальная активность, противогрибковая активность, хронический катаральный гингивит. Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 83-90

СЕЛЕКЦІЯ УСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТОВ УСЛОВНО - ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТОНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ В ТЕЧЕНИЕ 40 ЛЕТ

Л.И. Сидорчук, И.П. Бурденюк, С. Е. Дейнека, К.И. Яковец, И.И. Сидорчук, В.И. Бурденюк¹, К.Г. Тащук

Цель работы – установить минимальную бактериостатическую и бактерицидную концентрации этония относительно условно-патогенных микроорганизмов, выделенных и идентифицированных из верхних дыхательных путей детей возрастом 11-13 лет,

Оригінальні дослідження

больных хроническим катаральным гингивитом при коморбидном состоянии (сахарный диабет I типа), в сравнительном аспекте с чувствительностью к этонию эталонных и клинических штаммов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных в 1974-76 годах.

Материал и методы. Первичные материалы 1974-76 гг. по чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к этонию использованы из диссертационных работ соавторов (И.П. Бурдениук, И.И. Сидорчук) для сравнения данных, полученных в 2014-2016 гг.

Микробиологические обследования проведены у 30 учащихся возрастом 11-13 лет, больных катаральным гингивитом с сахарным диабетом I типа.

Забор материала для микробиологического обследования проведен стерильными тампонами на слизистой оболочке полости рта с последующим посевом на секторы твердой оптимальной для каждого таксона среды с получением чистых культур. Для определения чувствительности микробов к этонию использовали метод последовательных двукратных разведений в жидкой питательной среде.

Результаты. Показано, что чувствительность эталонных штаммов микроорганизмов за 40 лет хранения в лабораторных условиях в полужидкой питательной среде практически не меняется. Бактерицидная концентрация этония относительно *S. faecalis* ATCC 29212 повысилась на 1,96 %. Показано, что бактериостатическая и бактерицидная активность этония за 40 лет понизилась относительно клинических штаммов и это снижение (рост резистентности) зависит от микроорганизмов, их морфологических, тинкториальных и других свойств. У грамположительных и грамотрицательных клинических штаммов микроорганизмов понизилась чувствительность от 1,21 до 2,56 раз.

Вывод. Развитие устойчивых вариантов микроорганизмов идет путем постепенной селекции с распространением в клиниках. Перед использованием этония необходимо выделить и идентифицировать условно-патогенный микроб и установить бактериостатическую и бактерицидную концентрацию этония с последующим решением вопроса о его возможном эффективном использовании.

Key words: aethonium, conditionally pathogenic microorganisms, antibacterial activity, antifungal activity, chronic catarrhal gingivitis.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 83-90

THE SELECTION OF RESISTANT VARIANTS OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS USING AETHONIUM IN CLINICS FOR 40 YEARS

L.I. Sydorchuk, I.P. Burdeniuk, S.E. Deineka, K.I. Yakovets, I.Y. Sydorchuk, V.I. Burdeniuk¹, K.G. Tashchuk

Objective: To establish the minimum bacteriostatic and bactericidal concentration of aethonium in relation to conditionally pathogenic microorganisms isolated and identified from the upper respiratory tract of children aged 11-13 years with chronic catarrhal gingivitis with a comorbid state (type I diabetes mellitus) in a comparative sense with sensitivity to aethonium of reference and clinical strains of conditionally pathogenic microorganisms isolated in 1974-1976.

Materials and methods. Primary materials of 1974-1976 years of the sensitivity of conditionally pathogenic microorganisms to aethonium were used from dissertational works of co-authors (I.P. Burdeniuk, I.Y. Sydorchuk) for comparison of data obtained in 2014-2016.

Microbiological examinations were performed in 30 pupils aged 11-13 years with catarrhal gingivitis with type I diabetes mellitus.

The sampling of the material for microbiological examination was carried out with sterile tampons on the oral mucosa, following by seeding the sectors of solid nutrient media optimal for each taxon to obtain pure cultures. To determine the sensitivity of microbes to aethonium, the method of serial two-fold dilutions in a liquid nutrient medium was used.

Results. *It is shown that the sensitivity of the reference strains of microorganisms for 40 years of storage under laboratory conditions in a semi-solid nutrient medium remains practically unchanged. The bactericidal concentration of aethonium relative to *S. faecalis* ATCC 29212 increased by 1,96 %. It was shown that the bacteriostatic and bactericidal activity of aethonium decreased over 40 years relative to clinical strains and this decrease (resistance growth) depends on microorganisms, their morphological, tinctorial and other properties. Gram-positive and gram-negative clinical strains of microorganisms have decreased sensitivity from 1,21 to 2,56 times.*

Conclusions. *The development of resistant variants of microorganisms proceeds by gradual selection with dissemination in clinics. Before using aethonium, it is necessary to isolate and identify conditionally pathogenic microbes and to establish the bacteriostatic and bactericidal concentration of aethonium with the subsequent solution of the question of its possible effective use.*

Вступ. В останні 50 років відкриті та впроваджені в медичну практику нові групи хіміотерапевтичних препаратів, значно розширилися знання механізму їх антимікробної дії на молекулярному рівні, встановлена генетична природа формування резистентності мікроорганізмів, удосконалені методи визначення чутливості мікроорганізмів щодо хіміотерапевтичних препаратів, визначається кінетика всмоктування і поширення та використання хіміопрепаратів за умов різних патогенетичних станів [1, 2].

Накопичений великий досвід використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, що дало підставу до перегляду принципів їх призначення, щоб найефективніше використовувати різні групи хіміопрепаратів і, разом з тим, запобігти або знизити побічні явища та дію.

Ідеальною вимогою для раціональної, цілеспрямованої хіміотерапії бактеріальних інфекцій є ретельна бактеріологічна діагностика захворювань з виділенням та ідентифікацією збудника і визначенням його чутливості до хіміопрепарату. Оправдання такого підходу диктується необхідністю вибору найефективнішого хіміопрепарату серед багатьох близьких за спектром дії, а також можливою резистентністю збудника до призначеного хіміопрепарату. У зв'язку з широким поширенням антибіотико-резистентних або стійких до хіміопрепаратів мікроорганізмів, що суттєво погіршує ефективність хіміопрепарату, є особливо важливою проблемою сучасності [3, 4, 5, 6].

Однією із причин підвищеного поширення в клінічних умовах стійких варіантів мікроорганізмів є постійний відбір у процесі використання хіміопрепаратів стійких клонів, які швидко контамінують і колонізують біотоп хворих, а також навколишнє середовище хворого (інших хворих, обслуговуючий персонал, предмети навколишнього вжитку). Ці клони (штами) стають госпітальними і небезпечними для пацієнтів лікарень.

Відомо, що резистентність мікроорганізмів до антибіотиків або до хіміотерапевтичних препаратів формується за двома видами: стійкість за стрептоміциновим типом - шляхом одноступеневої мутації, коли мутанти з високою резистентністю pojawiaються після швидкого двократного контакту мікроба з хіміопрепаратом або антибіотиком. Інший вид розвитку резистентності розвивається поступово шляхом багатоступеневих мутацій. При цьому селекція стійких штамів у популяції мікроорганізмів проходить повільно, ступенеподібно. У клінічних умовах може відбуватися по-різному формування стійких варіантів до антибіотиків або хіміопрепаратів [7].

Етоній – хіміотерапевтичний засіб, антисептик, що вивчений у Буковинському державному медичному університеті (тоді Чернівецькому медінституті) професором Г.Т. Писько, синтезований професором В.П. Денисенко. У клінічних умовах проходив випробування і використовувався для місцевого застосування в різних відділеннях обласної та міських лікарень і продовжує використовуватися дотепер. Тому вивчення дина-

Оригінальні дослідження

міки зміни чутливості регіональних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до етонію має як теоретичний інтерес, так і практичне значення.

Мета дослідження. Встановити мінімальну бактериостатичну і бактерицидну концентрації етонію стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), у порівняльному аспекті з чутливістю до етонію еталонних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у 1974-76 роках.

Матеріал і методи. Первинні матеріали 1974-1976 рр. з чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію використанні з дисертаційних робіт співавторів (І.П. Бурденюк, І.Й. Сидорчук) для порівняння даних, одержаних у 2014-2016 рр. авторами статті.

Мікробіологічні обстеження проведено в 30 учнів віком 11-13 років, хворих на катаральний гінгівіт (ХКГ), у мікробіологічній лабораторії кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Діти проживають у м. Чернівці та в ближніх районах Чернівецької області. Діагноз цукрового діабету I типу встановлений в ендокринологічному центрі Чернівецької області.

Забір матеріалу для мікробіологічного (бактеріологічного і мікологічного) обстеження проведений шляхом фрикційних рухів стерильних тампонів виробництва FL-medical/CE0546 (Італія) на слизовій оболонці порожнини рота в кількості трьох тампонів на одне дослідження. Із тампонів у стерильних пробірках вичавлювали слиз, із яких робили розведення 1:10 (10^{-1}). Із цієї суміші готували титраційний ряд із розведенням матеріалу від $1:10^{-2}$ до $1:10^{-8}$. Із кожної пробірки проводили висів 0,01 мл на сектори оптимального для кожного таксону твердого середовища і ретельно розтирали на поверхні стерильним скляним шпателем для отримання ізольованих колоній, із яких отримували чисті культури, і за кількістю колоній визначали популяційний рівень у Іг КУО/мл. Ентеробактерії вирощували на диференційно-діагностичних середовищах; грам-позитивні коки – на кров'яному МПА і жовтково-молочному агарі; дріжджоподібні гриби роду *Candida* – на середовищі Сабуро.

Для визначення чутливості умовно-патогенних бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* щодо етонію використовували метод послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі, який відповідає світовим стандартам і використовується в оцінці антимікробної активності антибіотиків та інших лікарських засобів. Відомо, що визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів *in vitro* проводиться в умовах, які значно відрізня-

ються від тих, в яких хіміопрепарат діє в організмі.

Статистичну оброботку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Для розкриття механізму зміни чутливості виділених штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до етонію через 40 років використання цього препарату проводили трикратні дослідження антимікробної активності етонію щодо еталонних штамів умовно-патогенних організмів. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Показано, що чутливість еталонних штамів, наведених у таблиці 1, мікроорганізмів за 40 років зберігання у лабораторних умовах у напіврідкому поживному середовищі практично не змінюється. Тільки штами *S. faecalis* ATCC 6783 проявили бактериостатичну резистентність на 1,92 % ($P < 0,05$) за збереження бактерицидної концентрації в лабораторних умовах протягом 40 років. Бактерицидна концентрація етонію стосовно *S. faecalis* ATCC 29212 підвищилась за 40 років зберігання в лабораторних умовах на 1,96 % ($P < 0,05$).

Результати дослідження зміни чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), до етонію залежно від терміну його використання в клінічних умовах протягом 40 років наведені у таблиці 2.

Цілеспрямована експериментальна резистентність різних штамів стафілокока була вивчена в лабораторних умовах із постійно зростаючими концентраціями етонію співробітниками кафедри мікробіології і фармакології Чернівецького державного медичного інституту (Сидорчук І.Й., Волянський Ю.Л., Кучер В.І.-1966-1974рр.). Доведено, що в лабораторних умовах набута стійкість до етонію стафілококів, ешерихій і кандид розвивається поступово, шляхом багатоступеневих мутацій за пеніциліновим типом, і за 30 діб резистентність не досягла високих цифр (у 16-32 рази). Тому що за цим типом розвитку стійкості до хіміотерапевтичних препаратів потрібні численні послідовні пасажі на середовищах, які містять зростаючі концентрації препарату.

Розвиток стійкості регіональних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, що персистують у ротовій порожнині, відрізняється від розвитку стійкості в лабораторних умовах. Показано, що бактериостатична і бактерицидна активність етонію за 40 років понизилась стосовно клінічних штамів і це зниження (зростання резистентності) залежить від мікроорганізмів, їх морфологічних,

Таблиця 1

Чутливість еталонних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію (мкг/мл)

Еталонні штами мікроорганізмів	МБСК			МБЦК		
	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	3,55±0,35	3,25±0,31	>0,05	8,03±0,12	8,12±0,14	>0,05
<i>S. aureus</i> ATCC 9341	3,12±0,21	3,47±0,30	>0,05	7,11±0,31	7,57±0,29	>0,05
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3,42±0,17	3,17±0,18	>0,05	7,81±0,12	7,99±0,09	>0,05
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 29212	57,03±0,18	57,41±0,21	>0,05	147,14±0,91	150,03±0,87	<0,05
<i>S. faecalis</i> ATCC 6783	58,29±0,19	59,41±0,21	<0,05	150,17±0,47	151,04±0,36	>0,05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15,47±0,32	16,14±0,29	>0,05	34,13±0,47	35,07±0,36	>0,05
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	42,91±0,21	43,11±0,24	>0,05	64,91±0,49	66,17±0,57	>0,05
<i>S. pyogenes</i> ATCC 9341	5,51±0,16	5,42±0,17	>0,05	12,97±0,31	13,21±0,27	>0,05
<i>C. albicans</i> ATCC ВКПГ 815	3,97±0,14	4,15±0,15	>0,05	11,12±0,12	11,49±0,15	>0,05

Примітка. МБСК – мінімальна бактериостатична концентрація; МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація

Таблиця 2

Динаміка змін рівня чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану, до етонію (мкг/мл)

Мікроорганізми	Мінімальна бактериостатична концентрація				Мінімальна бактерицидна концентрація			
	Кількість штамів	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P	Кількість штамів	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P
<i>S. aureus</i>	20	3,82±0,29	7,68±0,41	<0,01	20	8,00±0,37	17,45±0,31	<0,01
<i>S. epidermidis</i>	20	3,02±0,24	6,43±0,31	<0,01	20	7,80±0,20	17,37±0,27	<0,01
<i>S. haemolyticus</i>	10	5,07±0,17	8,97±0,38	<0,01	10	7,80±0,22	17,55±0,24	<0,01
<i>S. pyogenes</i>	10	5,46±0,21	12,09±0,17	<0,01	10	13,26±0,31	40,60±0,31	<0,01
<i>S. anginosus</i>	10	3,94±0,25	10,92±0,12	<0,01	10	7,80±0,17	31,20±0,22	<0,01
<i>S. faecalis</i>	10	56- 25±0,83	11- 8,75±0,87	<0,01	10	15- 0,00±1,83	27- 5,06±1,87	<0,01
<i>E. coli</i>	20	16- 39±0,18	40,23±0,64	<0,01	20	33,59±0,71	15- 1,56±1,63	<0,01
<i>P. mirabilis</i>	5	50- 00±0,57	12- 8,12±0,77	<0,01	5	11- 8,75±0,81	26- 2,51±1,79	<0,01
<i>P. aeruginosa</i>	5	43- 75±0,31	53,13±0,49	<0,01	10	62,50±0,73	17- 5,02±1,83	<0,01
<i>C. albicans</i>	20	4,68±0,22	10,73±0,22	<0,01	20	10,14±0,42	23,87±1,17	<0,01

тинкторіальних та інших властивостей. Так, бактериостатична активність етонію понизилась стосовно *S. aureus* у 2,01 раз, *S. epidermidis* – у 2,13 раз, *S. haemolyticus* – на 76,92 %, *S. pyogenes* – у 2,21 раз, *S. anginosus* – у 2,77 раз, *S. faecalis* – у 2,11 раз. Підвищилась за 40 років використання етонію стійкість у грамнегативних бактерій та

дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Стійкість *E. coli* до етонію зросла у 2,45 раз, *P. mirabilis* – у 2,56 раз, *P. aeruginosa* – тільки на 21,44 %, *C. albicans* – у 2,29 раз.

Одержані та наведені результати клініко-лабораторних обстежень динаміки змін чутливості до етонію клінічних штамів мікробіоти ротової

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Зміни чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану, до синтезованої в 1972 р. бісчетвертинної сполуки похідної димедролу (мкг/мл)

Мікроорганізми	Мінімальна бактеріостатична концентрація				Мінімальна бактерицидна концентрація			
	Кількість штамів	1974-76 рр. M±m	2014-16 рр. M±m	P	Кількість штамів	1974-76 рр. M±m	2014-16 рр. M±m	P
<i>S. aureus</i>	20	0,51±0,06	0,81±0,09	<0,05	20	1,62±0,25	2,11±0,27	>0,05
<i>S. epidermidis</i>	20	0,46±0,11	0,59±0,07	<0,05	20	2,92±0,24	2,62±0,26	>0,05
<i>S. haemolyticus</i>	10	0,46±0,12	0,61±0,09	<0,05	10	5,52±0,31	5,37±0,41	>0,05
<i>S. pyogenes</i>	10	5,36±0,32	5,72±0,37	<0,05	10	10,72±0,73	10,83±0,81	>0,05
<i>S. anginosus</i>	5	1,46±0,10	1,37±0,11	<0,05	10	5,85±0,43	6,02±0,49	>0,05
<i>S. faecalis</i>	10	41- ,67±0,47	40,91±0,49	<0,05	10	10- 4,17±0,91	11- 2,07±0,97	<0,05
<i>E. coli</i>	20	31- ,23±0,49	32,01±0,41	<0,05	20	10- 4,67±0,82	10- 5,27±0,81	>0,05
<i>P. mirabilis</i>	5	62- ,97±0,43	64,11±0,87	<0,05	10	12- 6,71±0,77	12- 5,17±0,97	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	5	93- ,75±0,67	96,12±1,31	<0,05	10	18- 7,50±0,87	18- 9,64±1,12	>0,05
<i>C. albicans</i>	20	2,60±0,19	2,78±0,28	<0,05	20	6,50±0,32	7,09±0,52	>0,05

порожнини у хворих на хронічний катаральний гінгівіт показали, що в грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів за 40 років використання етонію понизилась чутливість від 1,21 до 2,56 раз до цього антимікробного хімотерапевтичного препарату. Розвиток резистентності практично всіх, наведених у табл. 2 умовно-патогенних та автохтонних факультативних мікроорганізмів розвивається поступово шляхом багатоступеневих мутацій і селекції стійких варіантів. Таким чином, за помірного використання етонію в клінічних умовах проходить поступовий розвиток і селекція стійких штамів мікроорганізмів, що належать до 10 таксономічних груп.

Нами також вивчена чутливість клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до синтетичної сполуки (синтезована в 1972 року), що належить до бісчетвертинних похідних димедролу, у 1974-1976 роках і повторно до клінічних штамів, ізольованих у 2014-2016 рр., що мали понижено чутливість до етонію (табл. 3).

Показано, що чутливість клінічних штамів, наведених у таблиці 3, за 40 років не змінилась, оскільки дана сполука ніколи не використовувалась у клінічній практиці, і вона не впливала на формування резистентності до сполуки, і не відбувалась селекція стійких варіантів. Разом з тим, бактерицидна активність сполуки понизилась на 7,58 % (P<0,01) стосовно *S. faecalis*, який має природну резистентність не тільки до цієї сполуки, але і до етонію.

Ці дослідження були необхідні для виявлення можливої перехресної резистентності етонію-резистентних штамів до бісчетвертинних похідних димедролу, що мають деяку хімічну подібність. Ці дані засвідчують про відсутність перехресної стійкості, і пошук нових сполук з антимікробною активністю серед цієї групи бісчетвертинних сполук є перспективними.

Висновки

1. Використання протягом 40 років синтетичного препарату етонію у клінічній практиці призводить до формування резистентних варіантів умовно-патогенних грампозитивних (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S. faecalis*), грамнегативних (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Розвиток стійких варіантів розвивається шляхом поступової їх селекції серед тих, що поширюються в клініках.

2. За сучасних умов для успішної терапії етонієм перед його використанням необхідно виділити та ідентифікувати умовно-патогенний мікроб і встановити бактеріостатичну і бактерицидну концентрацію етонію з подальшим вирішенням питання про його можливе ефективне використання.

Перспективи подальших досліджень полягають у використанні наведених у статті результатів для розробки методів лімітації розвитку резистентності мікроорганізмами стосовно етонію.

Список літератури

1. Блажеєвський НЕ, Бойко НН. Изучение противомикробной активности комбинированных препаратов на основе пероксида водорода и этония. *Анали Мечниковського Інституту*. 2015;2:139–44.
2. Іванчик ЛБ, Бутко ЯО, Гербіна НА, Осолодченко ТП. Вивчення протимікробної активності нової комбінованої мазі з етонієм в умовах *in vivo*. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2013;1:25–7.
3. Камаева СС. Этоний как лекарственное средство и перспективы его применения. *Нижегородский мед. журнал*. 2006;4:82–4.
4. Кобзар ГЛ. Застосування іонометрії для аналізу декаметоксину, мірамістину й етонію та їх лікарських форм [автореферат]. Харків; 2005. 20 с.
5. Максименя ГГ. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для обработки ран. *Военная медицина*. 2014;2:105–14.
6. Палій ГЛ, Назарчук ОА, Бобир ВВ, Гончар ОО, Гридіна ТЛ, Палій ДВ, та ін. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2015;4:67–74. doi: 10.18524/2307-4663.2015.4(32).57465.
7. Палій ДВ, Стукан ОК. Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:54–7.
2. Ivantsyk LB, Butko YaO, Herbina NA, Osolodchenko TP. Vyvchennia protymikrobnoi aktyvnosti novoi kombinovanoi mazi z etoniem v umovakh *in vivo* [Study of antimicrobial activity of a new combined ointment with aethonium *in vivo* conditions]. *Aktualni pytannia farmatsychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*. 2013;1:25–7. (in Ukrainian).
3. Kamaeva SS. Jetonij kak lekarstvennoe sredstvo i perspektivy ego primenenija [Aethonium as a medicine and perspectives of its use]. *Nizhegorodskij med. Zhurnal*. 2006;4:82–4. (in Russian).
4. Kobzar HL. Zastosuvannia ionometrii dlia analizu dekametoksynu, miramistynu i etoniiu ta yikh likarskykh form [avtoreferat] [Application of ionometry for the analysis of decamethoxin, myramistin and aethonium and their medical forms]. Kharkiv; 2005. 20 s. (in Ukrainian).
5. Maksimenja GG. Kliniko-farmakologicheskaja charakteristika preparatov dlja obrabotki ran [Clinical-pharmacological characteristics of drugs for the treatment of wounds]. *Voennaja medicina*. 2014;2:105–14. (in Russian).
6. Palii HK, Nazarchuk OA, Bobyr VV, Honchar OO, Hrydina TL, Palii DV, et al. Otsinka antybakterialnykh ta protyhyrbkovykh vlastyvostei suchasnykh antyseptykiv [Evaluation of antibacterial and antifungal properties of modern antiseptics]. *Mikrobiolohiia i biotekhnolohiia*. 2015;4:67–74. doi: 10.18524/2307-4663.2015.4(32).57465. (in Ukrainian).
7. Palii DV, Stukan OK. Doslidzhennia antyseptykiv v umovakh formuvannia rezystentnosti u mikroorhanizmv [Investigation of antiseptics in conditions of formation of resistance in microorganisms]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:54–7. (in Ukrainian).

References

1. Blazheevskij NE, Bojko NN. Izuchenie protivomikrobnoj aktivnosti kombinirovannyh preparatov na osnove peroksida vodoroda i jetonija [Study of antimicrobial activity of combined preparations on a base of hydrogen peroxide and aethonium]. *Analy Mechnikovskoho Instytutu*. 2015;2:139–44.2:54–7. (in Russian).

Відомості про авторів:

Сидорчук Леонід Ігорович, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бурденюк Іван Павлович, кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дейнека Святослав Євгенович, доктор медичних наук, професор, зав. кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Яковець Кароліна Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сидорчук Ігор Йосипович, доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бурденюк Володимир Іванович, лікар-уролог Обласної комунальної установи «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна.

Ташук Корній Григорович, кандидат хімічних наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сидорчук Леонид Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Бурденюк Иван Павлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Оригінальні дослідження

Дейнека Святослав Євгенєвич, доктор медичинських наук, професор, зав. кафедри мікробіології та вірусології Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Яковець Кароліна Іванівна, кандидат медичинських наук, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Сидорчук Ігорь Йосифович, доктор медичинських наук, професор кафедри мікробіології та вірусології Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Бурденюк Володимир Іванович, врач-уролог Обласного комунального закладу «Больница скорой медичинської допомоги», г. Чернівці, Україна.

Ташчук Корней Григорьевич, кандидат хімічних наук, доцент кафедри біоорганічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Information about the authors:

Sydorchuk Leonid Igorovych, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Burdeniuk Ivan Pavlovych, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Deineka Sviatoslav Yevhenovych, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Deineka Sviatoslav Yevhenovych, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Yakovets Karolina Ivanivna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk Igor Yosypovych, doctor of medical sciences, professor of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Burdeniuk Volodymyr Ivanovych, urologist of the Regional communal establishment «Emergency hospital», Chernivtsi, Ukraine.

Tashchuk Korniy Hrygorovych, candidate of chemical sciences, associate professor of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.06.2017

Рецензент – проф. Заморський І.І.

*© Л.І. Сидорчук, І.П. Бурденюк, С.Є. Дейнека, К.І. Яковець,
І.Й. Сидорчук, В.І. Бурденюк¹, К.Г. Ташчук, 2017*

УДК: 616.724-089.23-073.97

Original research

ЕМГ-АКТИВНІСТЬ ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ПАЦІЄНТІВ НА ПОЧАТКУ СТАДІЇ РЕТЕНЦІЇ**Л.В. Смаглиук¹, К.О. Соловей², А.В. Ляховська¹**¹Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава, Україна²Комунальне некомерційне підприємство "Центр первинної медико-санітарної допомоги "Русанівка", м. Київ, Україна

Ключові слова:
ЕМГ-активність,
жувальні м'язи, ор-
тодонтичне ліку-
вання, ретенція.

Буковинський медич-
ний вісник. Т.21, № 3
(83). С. 91-97

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.100

E-mail:
anvitatali@gmail.com

Мета роботи – визначити ЕМГ-активність жувальних м'язів у пацієнтів після завершення активної стадії лікування за допомогою брекет-техніки на початку стадії ретенції.

Матеріал і методи. Групу обстеження створили 55 осіб, на початку стадії ретенції за стандартною методикою. Середній вік пацієнтів становив $26,4 \pm 0,83$ року. Для визначення функціонального стану зубощелепної ділянки всім пацієнтам проводили ЕМГ скроневих та жувальних м'язів у пробах: стиснення зубів з лівого та правого боків, максимального стиснення зубів з обох боків, висунення нижньої щелепи вперед (протрузія) і зміщення назад (ретрузія) із визначенням максимальної та середньої амплітуди, симетричності активності жувальних м'язів з лівого та правого боків у кожного пацієнта. Вірогідність відмінностей отриманих результатів визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента за ймовірності похибки $p < 0,05$. Обчислення проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2003" та "SPSS for Windows. Release 13.0".

Результати. У пацієнтів на початку ретенційного періоду нами визначено гіперактивність жувальних м'язів в усіх проведених пробах напруження; асиметричну роботу жувальних і скроневих м'язів у пробах однобічного (справа, зліва) та максимального стиснення зубів, протрузії, ретрузії нижньої щелепи.

Висновок. В обстежених пацієнтів на початку стадії ретенції визначений функціональний дисбаланс у діяльності жувальних м'язів.

Ключевые слова:
ЭМГ-активность,
жевательные мышцы,
ортодонтическое ле-
чение, ретенция.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.21, № 3
(83). С. 91-97

ЭМГ-АКТИВНОСТЬ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ В НАЧАЛЕ СТАДИИ РЕТЕНЦИИ**Л.В. Смаглиук, К.А. Соловей, А.В. Ляховская**

Цель работы – определить ЭМГ-активность жевательных мышц у пациентов после завершения активной стадии лечения с помощью брекет-техники в начале стадии ретенции.

Материал и методы. В группу обследования вошли 55 человек в начале стадии ретенции по стандартной методике. Средний возраст пациентов составил $26,4 \pm 0,83$ лет. Для изучения функционального состояния зубочелюстной системы всем пациентам проводили ЭМГ височных и жевательных мышц в пробах: сжатие зубов с левой и правой сторон, максимальное сжатие зубов с обеих сторон, выдвигание нижней челюсти вперед (протрузия) и смещение назад (ретрузия) с определением максимальной и средней амплитуды, симметричности активности жевательных мышц с левой и правой сторон у каждого пациента. Достоверность различий полученных результатов определялась с помощью t-критерия надежности Стьюдента при вероятности ошибки $p < 0,05$. Вычисления проводили на персональном компьютере с использованием программ "Microsoft Excel 2003" и "SPSS for Windows. Release 13.0".

Результаты. У пациентов в начале ретенционного периода нами определены гиперактивность жевательных мышц во всех прове-

Оригінальні дослідження

денных пробах напряжения; асимметричная работа жевательных и височных мышц в пробах одностороннего (справа, слева) и максимального сжатия зубов, протрузии, ретрузии нижней челюсти.

Вывод. В обследованных в начале стадии ретенции определен функциональный дисбаланс в деятельности жевательных мышц.

Key words: *bronchial asthma, Gln27Glu polymorphism, phenotype, β_2 -adrenergic receptor gene.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 91-97

EMG-ACTIVITY OF CHEWING MUSCLES IN PATIENTS AT THE BEGINNING OF THE RETENTION STAGE

L. Smahliuk, K. Solovei, A. Liakhovska

Objective of the study is to determine EMG activity of masticatory muscles in patients after the active phase of treatment with braces at the beginning of retention.

Material and methods. The study group formed by the standard method included 55 people being at the beginning of the retention stage. The average age of patients was $26,4 \pm 0,83$ years. To determine the functional state of the dento-facial region, all the patients underwent EMG of anterior temporal and masseter muscles in tests: clenching teeth on the left and right, the maximum voluntary clenching, shifting the lower jaw forward (protrusion) and back (retrusion) intending the maximum and average amplitude, symmetry of left and right masticatory muscles activity. The distributions of the clinical variables were compared using Student *t*-test of $p < 0,05$. The data were analyzed using Microsoft Excel 2003 and SPSS for Windows. Release 13,0.

Results. We determined hyperactivity of masticatory muscles in all tests of the patients at the beginning of the retention period; asymmetrical activity of masseter and temporal muscles in clenching on the right and left sides and maximum voluntary clenching, protrusion, retrusion of the lower jaw.

Conclusion. Functional imbalance in the activity of masticatory muscles was observed in patients at the beginning of the retention stage after active orthodontic treatment.

Вступ. Важливу роль у забезпеченні стабільного довготривалого результату ортодонтичного лікування відіграє досягнення рівноваги між морфологічними змінами в оклюзії та функціональною адаптацією до цих змін організму людини. За даними ряду авторів, факторами, що призводять до нестабільності результатів ортодонтичного лікування, є функціональні розлади в зубощелепній ділянці – порушення діяльності жувальних м'язів за рахунок формування зон гіперактивності [1, 2]. Так, напруження (тонус) жувальних м'язів може викликати зміни оклюзії і рецидиву ортодонтичної патології [3, 4].

Тому діагностування неправильної роботи жувальних м'язів є першим кроком до запобігання серйозним патологічним змінам функціонування зубощелепної ділянки та стабільності оклюзійних взаємовідношень [5].

Таким чином, незаперечною є актуальність проведення досліджень, що сприятимуть підвищенню ефективності ретенційного періоду ортодонтичного лікування, забезпечення нормального функціонування зубощелепного апарату і балан-

су організму в цілому після ортодонтичного лікування шляхом вивчення особливостей біоелектричної активності жувальних м'язів на початку ретенційного періоду.

Мета роботи. Визначити ЕМГ-активність жувальних м'язів у пацієнтів після завершення активної стадії лікування за допомогою брекет-техніки на початку стадії ретенції.

Матеріал і методи. До групи дослідження увійшли 55 осіб, які закінчували ортодонтичне лікування брекет-системою та розпочинали стадію ретенції за стандартною методикою. Середній вік пацієнтів становив $26,4 \pm 0,83$ року. Критеріями виключення із дослідження були наявність дефектів зубних рядів, клінічних проявів симптомів дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Для визначення біоелектричної активності скроневих та жувальних м'язів проводили електроміографію відповідно до рекомендацій Sforza та ін. і Tartaglia та ін. [6, 7]. ЕМГ-активність м'язів реєструвалася з використанням комп'ютеризованого електроміографа Synapsis фірми

“Нейрософт” з програмним забезпеченням “Нейротех” (Російська Федерація).

Для проведення дослідження біоелектричної активності скроневих та жувальних м'язів у пацієнтів нами обрано проби: стиснення зубів з лівого та правого боку, максимального стиснення зубів з обох боків, висунення нижньої щелепи вперед (протрузія) і зміщення назад (ретрузія). При проведенні даних проб ми оцінювали максимальну та середню амплітуди активності, симетричність активності жувальних м'язів з лівого та правого боку в кожного пацієнта.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та похибок середніх значень (m). Вірогідність відмінностей отриманих результатів визначалася за допомогою t -критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при імовірності похибки $p < 0,05$. Обчислення проводили на персональному комп'ютері з використанням програм “Microsoft Excel 2003” та “SPSS for Windows. Release 13.0”.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати ЕМГ жувальних м'язів у пробі стиснення зліва представлені в таблиці 1.

Результати показників ЕМГ-активності м'язів основної та контрольної груп при стисненні зубів справа представлені в таблиці 2.

Так, при аналізі показників ЕМГ-активності жувальних м'язів у пробах стиснення зубів зліва і справа встановлено, що в обстежених пацієнтів на початку стадії ретенції максимальна амплітуда скроневих і жувальних м'язів була більшою на робочому боці, ніж балансуєчому, але різниця в показниках була недостовірною ($p > 0,05$). Хоча, за деякими даними наукових джерел, при фізіологічному функціонуванні жувальних м'язів при проведенні таких проб активність м'язів робочого боку повинна перевищувати показники балансуєчого [6, 7].

Наводимо приклад запису ЕМГ у пробах стиснення зубів з лівого та правого боку в пацієнтів групи дослідження на рисунках 1 та 2.

Показники ЕМГ-активності жувальних м'язів при проведенні проби максимального стиснення зубів (бруксизм) в осіб на початку стадії ретенції наведені у таблиці 3.

У пробі максимального стиснення зубів з обох боків у пацієнтів спостерігалися зміни фізіологічної активності жувальних м'язів. Так, у всіх спостереженнях відзначалося перевищення значень максимальної амплітуди і середньої амплітуди скорочень жувальних м'язів, на відміну від скроневих ($p < 0,01$). У той же час відбувалася несиметрична активність жувальних м'язів справа і зліва ($p < 0,01$). Щодо скроневого м'яза, дисбаланс в їх роботі траплявся рідко і тому різниця в

Таблиця 1

ЕМГ-активність жувальних м'язів у пробі стиснення зубів зліва у пацієнтів групи дослідження (n=55)

Показники	Жувальні м'язи			
	m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra
Максимальна амплітуда, мкВ	1392,3±62,52	1425,3±72,17	1916,6±107,43	2095,4±118,62
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p>0,05	
Середня амплітуда, мкВ	334,5±27,63	353,2±28,19	389,6±28,01	402,3±27,64
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p>0,05	

Таблиця 2

ЕМГ-активність жувальних м'язів у пробі стиснення зубів справа у пацієнтів групи дослідження (n=55)

Показники	Жувальні м'язи			
	m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra
Максимальна амплітуда, мкВ	1431,3±63,29	1354,4±59,81	2045,3±109,87	1923,5±98,34
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p>0,05	
Середня амплітуда, мкВ	324,1±25,09	302,7±23,09	398,531,02	367,3±27,08
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p>0,05	

Оригінальні дослідження

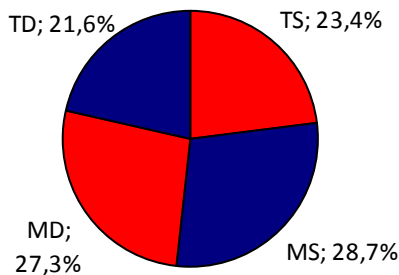
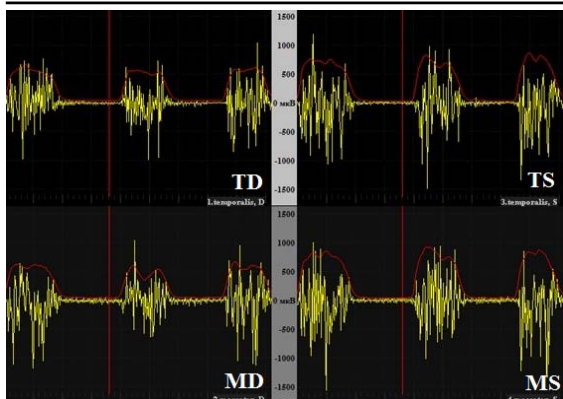


Рис. 1. Фрагмент електроміограми у пробі стиснення зубів зліва у пацієнта групи дослідження, 27 років. Підвищена активність м’язів із балансуєчого боку (справа)

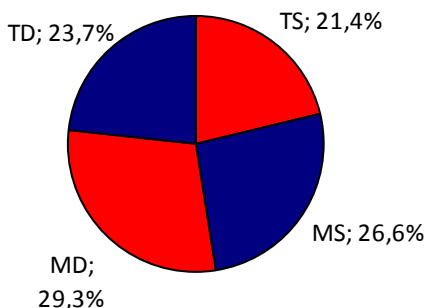
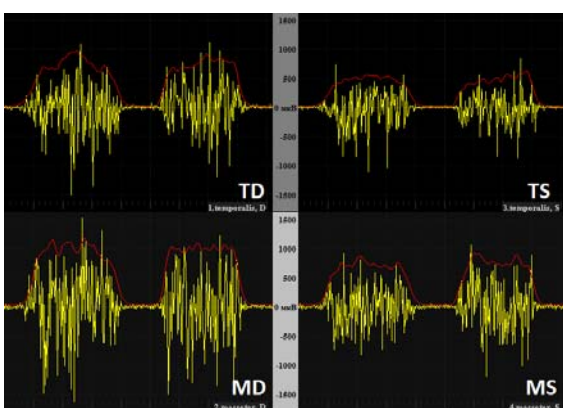


Рис. 2. Фрагмент електроміограми у пробі стиснення зубів справа у пацієнта групи дослідження, 28 років. Підвищена активність м’язів із балансуєчого боку (зліва)

Таблиця 3

ЕМГ-активність жувальних м’язів у пробі максимального стиснення зубів (бруксизм) у пацієнтів групи дослідження (n=55)

Показники	Жувальні м’язи			
	m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra
Максимальна амплітуда, мкВ	1356,9±78,29	1341,3±75,21	2165,8±121,82	1853,3±97,32
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p<0,01	
Середня амплітуда, мкВ	325,9±27,38	329,7±29,81	496,5±34,24	423,2±31,31
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p<0,01	

ЕМГ-активності в середньому значенні була статистично недостовірною (p>0,05). Також необхідно відзначити, що біоелектрична активність жувальних м’язів при максимальному стисненні мала високі показники (більше 2000 мкВ), що говорить про їх гіперактивність.

Наводимо приклад запису ЕМГ у пробі максимального стиснення зубів у пацієнтів групи дослідження на рисунках 3 і 4.

Результати ЕМГ досліджуваних м’язів у пробі зміщення нижньої щелепи вперед і повернення її в положення центрального співвідношення

(протрузії) у пацієнтів групи дослідження представлені в таблиці 4.

Таким чином, при висуванні нижньої щелепи вперед також спостерігався дисбаланс у роботі жувальних м’язів, який характеризувався асиметричністю ЕМГ-активності жувальних м’язів порівняно лівого та правого боку. Так, відзначається достовірна різниця в показниках максимальної амплітуди жувальних м’язів справа і скроневих зліва (p<0,05).

При проведенні проби зміщення нижньої щелепи назад відзначається збільшення ампліту-

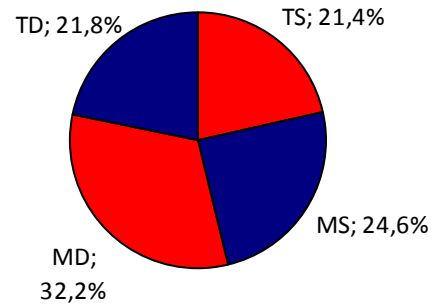
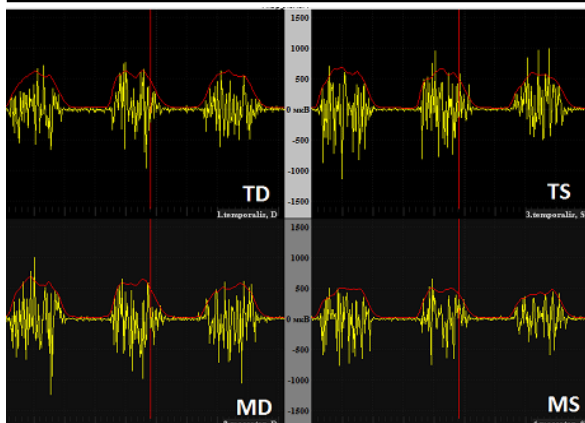


Рис. 3. Фрагмент електроміограми у пробі максимального стиснення зубів у пацієнта групи дослідження, 24 роки. Підвищена активність жувального м'яза з правого боку

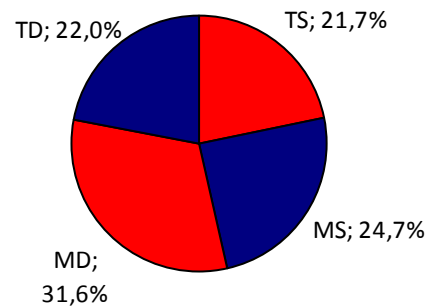
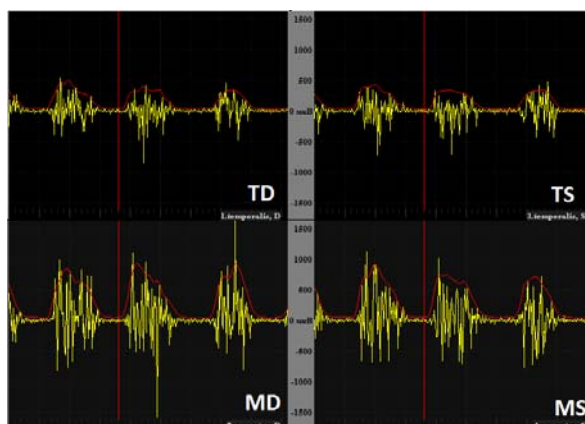


Рис. 4. Фрагмент електроміограми у пробі максимального стиснення зубів у пацієнта групи дослідження, 26 років. Підвищена активність жувального м'яза з правого боку

Таблиця 4

ЕМГ-активність жувальних м'язів у пробі зміщення нижньої щелепи вперед (протрузії) у пацієнтів групи дослідження (n=55)

Показники	Жувальні м'язи			
	m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra
Максимальна амплітуда, мкВ	604,3±31,12	698,7±32,55	809,5±47,13	711,5±37,88
Рівень достовірності (p)	p<0,05		p<0,05	
Середня амплітуда, мкВ	129,3±11,28	187,3±17,88	287,5±21,67	198,5±19,28
Рівень достовірності (p)	p<0,05		p<0,05	

Таблиця 5

ЕМГ-активність жувальних м'язів у пробі зміщення нижньої щелепи назад (ретрузії) у пацієнтів групи дослідження (n=55)

Показники	Жувальні м'язи			
	m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra
Максимальна амплітуда, мкВ	819,1±48,92	822,5±48,76	598,8±29,54	689,5±31,09
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p<0,05	
Середня амплітуда, мкВ	247,9±18,78	251,3±18,92	162,3±13,02	212,2±16,79
Рівень достовірності (p)	p>0,05		p<0,05	

Оригінальні дослідження

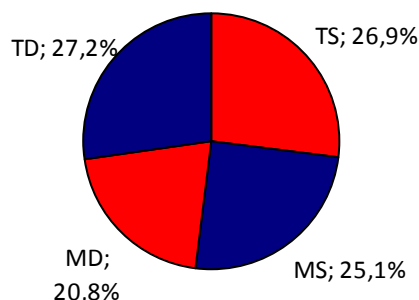


Рис. 5. Діаграма співвідношення активності скроневих і жувальних м'язів у пробі зміщення нижньої щелепи назад. Порушення симетричності роботи жувальних м'язів з превалюванням зліва

ди скорочення скроневих м'язів у всіх обстежених пацієнтів, на відміну від попередніх проб. У той же час спостерігається та ж тенденція до порушення симетричності в роботі жувальних м'язів зліва і справа. Дані ЕМГ-активності жувальних м'язів пацієнтів на початку стадії ретенції у пробі зміщення нижньої щелепи назад наведені в таблиці 5.

Також на рисунку 5 наводимо діаграму, яку ми найчастіше спостерігали при проведенні такої проби в цих обстежених.

Висновок

Таким чином, на підставі електроміографії жувальних м'язів пацієнтів на початку ретенційного періоду нами визначено:

- 1) гіперактивність жувальних м'язів в усіх проведених пробах дослідження;
- 2) асиметрична робота жувальних і скроневих м'язів у пробах однобічного (справа, зліва) та максимального стиснення зубів, протрузії, ретрузії нижньої щелепи;
- 3) підвищена активність м'язів балансуємого боку в пробах однобічного стиснення.

Все вищевикладене підтверджує функціональний дисбаланс у діяльності жувальних м'язів, який потребує розробки і запровадження функціональної стадії адаптації роботи жувальних м'язів до новоствореної оклюзії.

Перспективами подальших досліджень є розробка і запровадження алгоритму функціональної адаптації роботи жувальних м'язів на початку стадії ретенції та оцінка його ефективності шляхом аналізу даних ЕМГ у визначені терміни.

Список літератури

1. Fukumoto A, Otsuka T, Kawata T. Simple Myofunctional Therapy Using Ready-made Mouthpiece Device before and after Orthodontic Treatment. *Chin. J. Dent. Res.* 2016;19(3):165-9.
2. Masci C, Ciarrocchi I, Spadaro A, Necozone S, Marci MC, Monaco A. Does orthodontic treatment provide a real functional improvement? a case control study. *BMC Oral Health.* 2013 Oct;13:52-7.
3. Mapelli A, Tartaglia GM, Connelly ST, Ferrario VF, De Felicio CM, Sforza C. Normalizing surface electromyographic measures of the masticatory muscles: Comparison

of two different methods for clinical purpose. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2016 Oct;30:238-42.

4. Hugger S, Schindler HJ, Kordass B, Hugger A. Surface EMG of the masticatory muscles (part 2): fatigue testing, mastication analysis and influence of different factors. *Int. J. Comput Dent.* 2013;16(1):37-58.
5. Смаглюк ЛВ, Ляховська АВ. Електроміографія жувальних м'язів як метод об'єктивізації результатів лікування пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба. *Світ ортодонції.* 2016;1:10-6.
6. Sforza C, Montagna S, Rosati R, De Menezes M. Immediate effect of an elastomeric oral appliance on the neuromuscular coordination of masticatory muscles: a pilot study in healthy subjects. *J. Oral Rehabil.* 2010;37:840-7.
7. Tartaglia GM, Lodetti G, Paiva G, De Felicio CM, Sforza C. Surface electromyography assessment of patients with long lasting temporomandibular joint disorder pain. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2011;21: 659-64.

References

1. Fukumoto A, Otsuka T, Kawata T. Simple Myofunctional Therapy Using Ready-made Mouthpiece Device before and after Orthodontic Treatment. *Chin. J. Dent. Res.* 2016;19(3):165-9. doi: 10.3290/j.cjdr.a36682.
2. Masci C, Ciarrocchi I, Spadaro A, Necozone S, Marci MC, Monaco A. Does orthodontic treatment provide a real functional improvement? a case control study. *BMC Oral Health.* 2013 Oct;13:52-7. doi: 10.1186/1472-6831-13-57.
3. Mapelli A, Tartaglia GM, Connelly ST, Ferrario VF, De Felicio CM, Sforza C. Normalizing surface electromyographic measures of the masticatory muscles: Comparison of two different methods for clinical purpose. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2016 Oct;30:238-42. doi: 10.1016/j.jelekin.2016.08.004.
4. Hugger S, Schindler HJ, Kordass B, Hugger A. Surface EMG of the masticatory muscles (part 2): fatigue testing, mastication analysis and influence of different factors. *Int. J. Comput Dent.* 2013;16(1):37-58.
5. Smahlyuk LV, Lyakhovs'ka AV. Elektromiografiya zhuval'nykh m'yaziv yak metod ob'yektivizatsiyi rezul'tativ likuvannya patsiyentiv iz dysfunksiyeyu skronevo-nyzhn'oshchelepnoho suhlobu [EMG of masticatory muscles as a method of objectivizing the results of treatment of patients with temporomandibular joint dysfunction]. *Svit ortodontiyi.* 2016;1:10-6. (in Ukrainian).
6. Sforza C, Montagna S, Rosati R, De Menezes M. Immediate effect of an elastomeric oral appliance on the neuromuscular coordination of masticatory muscles: a pilot study in healthy subjects. *J. Oral Rehabil.* 2010;37:840-7.
7. Tartaglia GM, Lodetti G, Paiva G, De Felicio CM, Sforza C. Surface electromyography assessment of patients with long lasting temporomandibular joint disorder pain. *J. Electromyogr Kinesiol.* 2011;21: 659-64.

Відомості про авторів:

Смаглюк Л.В., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри ортодонції Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава, Україна.

Соловей К.О., стоматолог-ортодонт Комунального некомерційного підприємства "Центр первинної медико-санітарної допомоги "Русанівка", м. Київ, Україна.

Ляховська А.В., аспірант кафедри ортодонції Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава, Україна.

Сведения об авторах:

Смаглюк Л.В., доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой ортодонтии Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Соловей К.А., стоматолог-ортодонт Коммунального некоммерческого предприятия «Центр первичной медико-санитарной помощи «Русановка», г. Киев, Украина.

Ляховская А.В., аспирант кафедры ортодонтии Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Information about the authors:

Smahliuk L.V., DMS, Professor and Head of Orthodontics department of The Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine.

Solovei K.O., orthodontist of Communal non-profit enterprise "Center of primary health care "Rusanivka", Kyiv, Ukraine.

Liakhovska A.V., postgraduate student of The Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine.

Надійшла до редакції 22.07.2017

Рецензент – проф. Бєліков О.Б.

© Л.В. Смаглюк, К.О. Соловей, А.В. Ляховська, 2017

Оригінальні дослідження

УДК: 616.24-006-079-073.576.8-085.849.12

МАРКЕРИ ЧИННИКІВ РИЗИКУ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЛЕГЕНІВ**О.Ю. Столярова**

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Ключові слова: рак, легені, перебіг, чинники ризику, маркери.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 98-102

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.101

E-mail:
oncologdopc
@gmail.com

Мета роботи – оцінка значущості окремих маркерів у контексті діагностики та прогнозування перебігу раку легенів (РЛ), визначення їх ролі в патогенетичних побудовах захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому 58 років), серед яких було 78 % чоловіків і 22 % жінок. Жодний з приводу РЛ раніше не був прооперований і до обстеження не отримував радіохіміотерапії. Дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання встановлено у 17 % від числа хворих, недрібноклітинний (аденокарциному, плоскоклітинну та великоклітинну карциному) – у 83 %. У сироватці крові вивчали рівні трансформуючого b1 та судинного ендотеліального факторів зростання, гомоцистеїну, ендотеліну-1, E- й P-селектину, циклічного гуанозинмонофосфату, фібронектину, C-реактивного протеїну і a2-макроглобуліну.

Результати. Окрім E-селектину, виявлено достовірне збільшення концентрацій всіх показників, що встановлено в 34-100 % випадків РЛ, а їх вміст був пов'язаний із формою захворювання (центральною, периферійною), гістологічним варіантом, інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (ексудативний плеврит, компресійний синдром, обтураційний ателектаз) і з особливістю метастазування, при цьому параметри трансформуючого фактора зростання b1, судинного ендотеліального чинника зростання й фібронектину прямо корелюють між собою і мають певну негативну прогностичну значущість.

Висновок. Отримані дані диктують необхідність вивчення в крові хворих на РЛ концентрацій перерахованих маркерів, що буде корисним для оцінки тяжкості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень його перебігу та вибору оптимальної методології лікування, а також контролю за ефективністю радіохіміотерапії.

Ключевые слова: рак, легкие, течение, факторы риска, маркеры.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 98-102

МАРКЕРЫ ФАКТОРОВ РИСКА ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ**О.Ю. Столярова**

Цель работы – оценка значимости отдельных маркеров в контексте диагностики и прогнозирования течения рака легких (РЛ), определения их роли в патогенетических построениях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем 58 лет), среди которых было 78 % мужчин и 22 % женщин. Ни один больной по поводу РЛ ранее не был прооперирован и до обследования не получал радиохимиотерапию. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания установлен в 17% от числа больных, немелкоклеточный (аденокарцинома, плоско- и крупноклеточная карцинома) – в 83 %. В сыворотке крови изучали уровни трансформирующего b1 и сосудистого эндотелиального факторов роста, гомоцистеина, ендотелина-1, E- и P-селектина, циклического гуанозинмонофосфата, фибронектина, C-реактивного протеина и a2-макроглобулина.

Результаты. Кроме E-селектина, выявлено достоверное увеличение концентраций всех показателей, что установлено в 34-100 %

случаев РЛ, а их содержимое было связано с формой заболевания (центральная, периферическая), гистологическим вариантом, интегральной тяжестью опухолевого процесса, характером осложнений первичной опухоли (экссудативный плеврит, компрессионный синдром, обтурационный ателектаз) и с особенностью метастазирования, при этом параметры трансформирующего фактора роста b1, сосудистого эндотелиального фактора роста и фибронектина прямо коррелируют между собой и имеют определенную неблагоприятную прогностическую значимость.

Вывод. Полученные данные диктуют необходимость изучения в крови больных РЛ концентраций перечисленных маркеров, что будет полезным для оценки тяжести течения заболевания, прогнозирования осложнений его течения и выбора оптимальной методологии лечения, а также для контроля за эффективностью радиохимиотерапии.

Key words: cancer, lungs, course, risk factors, markers.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 98-102

RISK FACTORS MARKERS OF LUNG CANCER

O.Yu. Stoliarova

Objective – to evaluate significance of individual markers in the context of diagnosis and prediction of lung cancer course (LC), determination of their role in pathogenetic constructs of the disease.

Materials and methods. 115 LC patients aged from 24 to 80 (average age – 58 years old) including 78 % of men and 22 % of women have been examined. None of the patients had been operated for LC previously or had undergone radiochemotherapy before the examination. Small-cell histological variant of the disease was found in 17 % of the patients, non-small cell (adenocarcinoma, squamous cell and large cell-carcinoma) – in 83 %. Levels of transforming b1 and vascular endothelial growth factors, homocysteine, endothelin-1, E and P-selectin, cyclic guanosine monophosphate, fibronectin, C-reactive protein, and a2-macroglobulin were studied in serum.

Results. In addition to E-selectin, a significant increase in the concentrations of all values was detected, which was found in 34-100 % of LC cases, and their contents were associated with the form of the disease (central, peripheral), histological variant, integral severity of the tumor process, nature of primary tumor complications (exudative pleurisy, compression syndrome, obstructive atelectasis) and with the peculiarity of metastasis, herewith the values of transforming growth factor b1, vascular endothelial growth factor and fibronectin directly correlate with each other and have a certain unfavorable prognostic significance.

Conclusion. The data obtained dictate necessity of studying the concentrations of these markers in the blood of LC patients. It will be useful for assessing the severity of the course of the disease, predicting the complications of its course and selecting the optimal treatment methodology, and also for monitoring the effectiveness of radiochemotherapy.

Вступ. Рак легенів (РЛ) посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності [1-3], причому його поширеність серед чоловіків сягає 65 на 100 тис. населення, а серед жінок – 30 на 100 тис., до того ж ці показники постійно зростають [4]. Щорічна смертність від РЛ серед чолові-

ків збільшується на 5-10 %, а серед жінок – на 15-20 % [5, 6].

Прогноз перебігу РЛ та його ускладнень є актуальним завданням сучасної онкології [7]. Потрібно подальше удосконалення лабораторних прогностичних критеріїв діагностики РЛ [8, 9] та надійних маркерів ускладнень захворювання [10,

Оригінальні дослідження

11], у тому числі внаслідок радіохіміотерапії [12, 13].

Мета роботи. Оцінити значущість окремих маркерів у контексті діагностики та прогнозування перебігу РЛ, визначити їх роль у патогенетичних побудовах захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому $57,9 \pm 1,09$ року), серед яких було 78,3 % чоловіків і 21,7 % жінок. Виконано поперечне суцільне дослідження, а в роботу увійшли пацієнти, які з приводу РЛ раніше не були прооперовані і до обстеження не отримували радіохіміотерапії. Дрібноклітинний гістологічний варіант РЛ встановлено у 16,5 % від числа хворих, недрібноклітинний – у 83,5 %, у тому числі аденокарциному – у 40,0 %, плоскоклітинну карциному – у 38,3 %, великоклітинну карциному – у 5,2 %. Індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) дорівнював $3,97 \pm 0,056$ в.о., який оцінювали за формулою: $\ln[T+N^2+(SM)^2]$, де \ln – десятковий логарифм, T – міжнародний показник характеру первинної пухлини, N – міжнародний показник метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів, SM – сума зон метастазів у віддалених органах.

Імуноферментним аналізом (ридер «PR 210-0-Sanofi diagnostic pasteur», Франція, набори «Immunodiagnostik», Німеччина, «IBL», Німеччина, «DRG», США, «ProCon», Росія) вивчали в сироватці крові показники трансформуючого фактора зростання (TGF) b1, судинного ендотеліального чинника зростання (VEGF), гомоцистеїну (HCys), ендотеліну-1 (ET1), E- й P-селектину (ESel, PSel), циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP) і фібронектину (FN), а використавши аналізатор «Olympus-AU640» (Японія), вивчено в крові концентрації С-реактивного протеїну (CRP) й а2-макроглобуліну (a2MG). Як контроль лабо-

раторні параметри вивчено у 40 практично здорових людей віком від 18 до 62 років.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» та «Statistica-StatSoft», США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (m) та відхилення (SD), коефіцієнти кореляції Пірсона (r), критерії дисперсії Брауна-Форсайта (D) й Уїлкоксона-Пао (WR), відмінностей Стьюдента (t) та вірогідність статистичних показників (p). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали за такий, що дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Якщо у здорових осіб параметри TGFb1 склали $53,4 \pm 0,56$ нг/мл, VEGF – $90,0 \pm 5,28$ пг/мл, CRP – $1,8 \pm 0,15$ мг/л, FN – $715,1 \pm 8,24$ мкг/мл і a2MG – $2,8 \pm 0,12$ г/л, то у хворих на РЛ вони виявилися відповідно більшими ($p < 0,001$) у 8,0 ($t=27,50$), 5,7 ($t=35,39$), 4,7 ($t=18,78$), 1,1 ($t=3,67$) і 1,3 ($t=5,24$) рази, що ($>M+SD$ здорових) виявлено в 100,0 %, 100,0 %, 99,1 %, 33,9 % і 42,6 % випадків (рис. 1 і 2). У здорових осіб такі ендотеліасоційовані показники в крові, як ET1 складали $4,0 \pm 0,10$ пг/мл, HCys – $9,3 \pm 0,48$ мкмоль/л, cGMP – $11,2 \pm 0,20$ пмоль/мл, ESel – $241,6 \pm 12,93$ нг/мл, PSel – $40,8 \pm 1,60$ нг/мл. РЛ супроводжувався підвищенням в 1,9 рази ET1 ($t=9,00$, $p < 0,001$), на 68 % HCys ($t=7,69$, $p < 0,001$), на 23 % cGMP ($t=4,89$, $p < 0,001$), на 17 % PSel ($t=3,52$, $p=0,001$). Зміни цих показників відповідно виявлено в 90 %, 76 %, 71 % та 53 % випадків.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Пао, на інтегральний стан

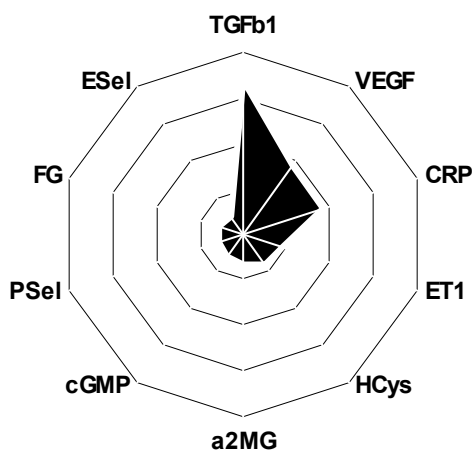


Рис. 1. Відмінності показників пухлинних маркерів у крові хворих на РЛ і здорових, яких прийнято за 100%

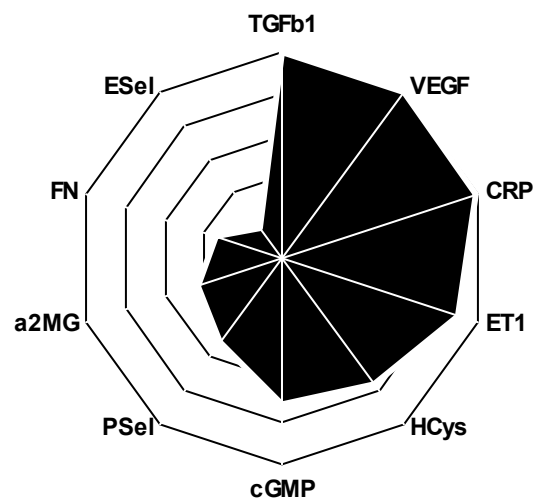


Рис. 2. Частота змін показників пухлинних маркерів ($X > 2$ в.о.) у крові хворих на РЛ (%)

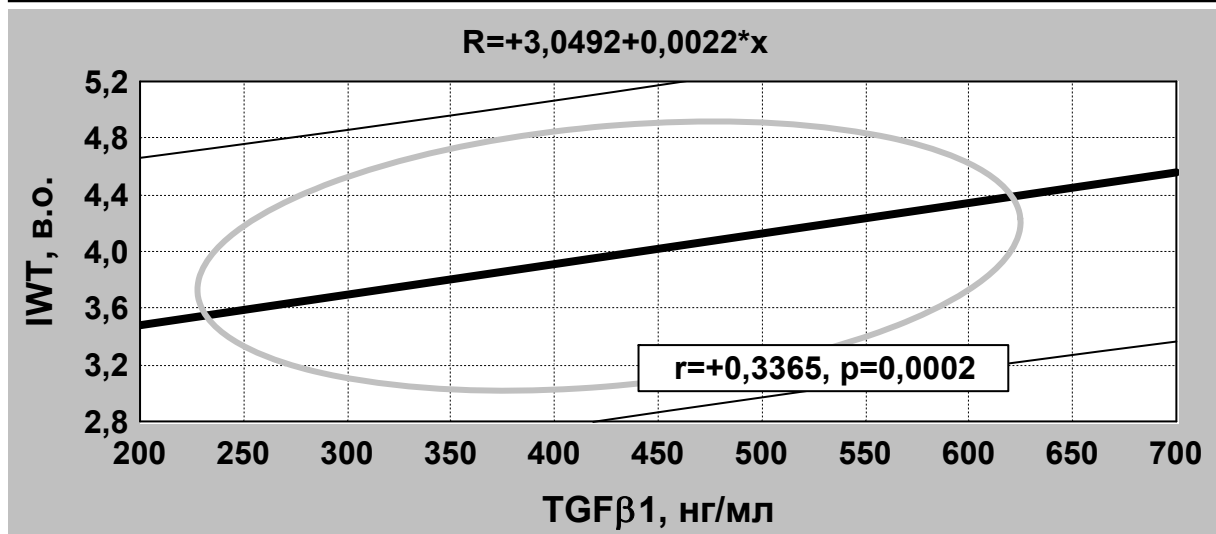


Рис. 3. Достовірні прямі кореляційно-регресійні зв'язки рівня TGFβ1 з показником IWT у хворих на РЛ

пухлинних маркерів чинять вплив форма РЛ (WR=2,11, $p=0,049$), дрібноклітинний гістологічний його варіант (WR=2,91, $p=0,008$), аденокарцинома (WR=2,34, $p=0,029$) і великоклітинна карцинома (WR=2,65, $p=0,015$), проростання пухлини в стравохід (WR=2,67, $p=0,014$) та число груп лімфатичних вузлів із метастазами (WR=1,59, $p=0,013$).

Як свідчить однофакторний аналіз Брауна-Форсайта, на параметри TGFβ1 впливає метастатичне ураження печінки ($D=2,49$, $p=0,021$), на рівень VEGF – розвиток обтураційного ателектазу ($D=1,90$, $p=0,009$), проростання пухлини в трахею ($D=1,80$, $p=0,015$) і ребра ($D=1,62$, $p=0,036$), наявність метастазів у надключичних ($D=1,83$, $p=0,013$), біфуркаційних ($D=1,57$, $p=0,047$) і зачервних ($D=4,07$, $p<0,001$) лімфатичних вузлах, на показники CRP – плоско- й великоклітинна карциноми (відповідно $D=2,09$, $p=0,032$ і $D=3,97$, $p<0,001$), метастазування «легеня в легню» ($D=2,07$, $p=0,034$), у нирки ($D=4,14$, $p<0,001$) та підшлункову залозу ($D=3,64$, $p<0,001$), на FN – наявність аденокарциноми ($D=1,88$, $p=0,035$), на a2MG – метастазування в головний мозок ($D=2,49$, $p=0,027$).

Стадія захворювання чинить дію на вміст у крові ET1 ($D=2,44$, $p=0,038$). Виконаний регресійний аналіз показує пряму залежність від віку хворих, показників ET1 ($R=+2,39$, $p=0,024$) і cGMP ($R=+2,09$, $p=0,046$), від тривалості захворювання – значень HCys ($R=+2,12$, $p=0,044$), від стадії патологічного процесу – параметрів VEGF ($R=+2,53$, $p=0,017$) і ET1 ($R=+2,19$, $p=0,037$). Аналіз множинної регресії дозволив встановити прямі залежності від кількості зон метастазів рівнів CRP ($R=+5,33$, $p<0,001$), FN ($R=+2,14$, $p=0,034$), a2MG ($R=+4,86$, $p<0,001$). Виявлено прямі кореляційні зв'язки (рис 3) значень TGFβ1 з IWT ($r=+0,337$, $p<0,001$), числом зон метастазів у лім-

фатичних вузлах ($r=+0,192$, $p=0,047$) і віддалених органах ($r=+0,204$, $p=0,029$).

Як свідчить ANOVA/MANOVA, рівень змін пухлинних маркерів у крові впливає на інтегральні клінічні ознаки РЛ (WR=2,43, $p=0,010$). За результатами ANOVA, від вмісту TGFβ1 залежать центральна форма РЛ ($D=6,42$, $p=0,013$), розвиток дрібноклітинного гістологічного варіанта хвороби ($D=5,03$, $p=0,027$), ступінь диференціації пухлинного процесу ($D=4,21$, $p=0,021$) і його інтегральній тяжкості ($D=16,65$, $p<0,001$), від концентрації VEGF – формування або аденокарциноми ($D=9,61$, $p=0,002$), або плоскоклітинної карциноми ($D=4,70$, $p=0,032$), від a2MG – великоклітинної карциноми ($D=4,02$, $p=0,047$), від CRP і FN – кількість зон метастазів у лімфатичних вузлах (відповідно $D=3,22$, $p=0,006$ і $D=2,63$, $p=0,020$).

Слід зазначити, що рівень фібронектинемії при РЛ прямо корелює з показниками VEGF ($r=+0,620$, $p<0,001$) і Esel ($r=+0,483$, $p=0,002$), TGFβ1 – прямо з VEGF ($r=+0,352$, $p=0,030$) і обернено з Psel ($r=-0,378$, $p=0,019$). Таким чином, у хворих на РЛ існують щільні взаємозв'язки білкових маркерів пухлинного процесу зі станом ендотеліальної дисфункції судин.

У процесі виконаного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізу зроблено укладення, що має певну практичну спрямованість: до ознак відносно негативного перебігу РЛ належать показники в крові TGFβ1 > 520 нг/мл, VEGF > 600 пг/мл і FN > 800 мкг/мл (>M+SD хворих).

Висновки

1. У хворих на рак легень зростають у крові показники таких вивчених пухлинних маркерів, як TGFβ1, VEGF, CRP, ET1, HCys, cGMP, Psel, a2MG, FN, що спостерігається відповідно в 10-0 %, 100 %, 99 %, 90 %, 76 %, 71 %, 50 %, 43 % і 34 % випадків.

Оригінальні дослідження

2. Рівень маркерів пов'язаний із формою захворювання (центральна, периферична), гістологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна і великоклітинна карцинома), з інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (ексудативний плеврит, компресійний синдром, обтураційний ателектаз) і з особливістю метастазування.

3. Показники в сироватці крові TGFb1, VEGF і FN прямо корелюють між собою і мають певну негативну прогностичну значущість.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані диктують необхідність вивчення в крові хворих на рак легень концентрацій TGFb1, VEGF, CRP, ET1, Hcys, cGMP, PSeI a2MG і FN, що буде корисним задля оцінки тяжкості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень його перебігу та, можливо, вибору оптимальної методології лікування й контролю за ефективністю радіохіміотерапії.

Список літератури

1. Gradalska-Lampart M, Karczmarek-Borowska B, Radziszewska AU. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(2):109-19. doi: 10.5603/PiAP.2015.0018.
2. Kukulj S, Popović F, Budimir B, Drpa G, Serdarević M, Polić-Vižintin M. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):485-9.
3. Ceniceros L, Aristu J, Castanon E, Rolfo C, Legaspi J, Olarte A, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015;55(8):213-9. doi: 10.1186/s13014-015-0417-5.
4. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(5):270-9. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.09.01.
5. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Tan JY. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;19(5):007881.
6. Qu HM, Bai YN, Cheng N, Dai M, Zheng TZ, Wang D, et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001-2010. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(5):364-9. doi: 10.3967/bes2015.050.
7. Fan X, Jia C, Yang J, Li G, Mao H, Jin Q. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron.* 2015;71(15):380-6. doi: 10.1016/j.bios.2015.04.080.
8. Neal JW, Gainor JF, Shaw AT. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(3):135-46. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.222.
9. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1213-20. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.
10. Zhang H, Xia H, Zhang L, Zhang B, Yue D, Wang C. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg.* 2015;111(1):150-60. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.
11. Wallerek S, Sorensen JB. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):340-55. doi: 10.1183/16000617.00005814.
12. Oh JH, Craft JM, Townsend R. A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data. *J Proteome Res.* 2011;10(3):1406-15. doi: 10.1021/pr101226q.
13. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, Farr KP, Knap MM. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015;22(7):1-7. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061216.

Відомості про автора:

Столярова Оксана Юріївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник Національного інституту раку МОЗ України, м. Київ, Україна.

Сведения об авторе:

Столярова Оксана Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Национального института рака МЗ Украины, г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Stoliarova Oksana Yuriivna, candidate of medical sciences, scientific associate of the National Institute of Cancer of MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

*Надійшла до редакції 08.08.2017
Рецензент – д.мед.н. Бодяка В.Ю.
© О.Ю. Столярова, 2017*

УДК: 615.36:615.275:616.61-002

Original research

ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС У КРОВІ ТА ТКАНИНІ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК**Т.М. Унгурян, І.І. Заморський**Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, оксидативний стрес, антиоксиданти, церулоплазмін.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 103-107

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.102

E-mail:
tania.farmacia@ukr.net

Мета роботи – з'ясувати вплив одноразового введення церулоплазміну на процеси пероксидації ліпідів та білків у крові та тканині нирок за умов гострого пошкодження нирок.

Матеріал і методи. В експерименті на білих статевозрілих щурах вивчено вплив церулоплазміну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у нирках та крові за умов гострого пошкодження нирок, індукованого 50 % розчином гліцеролу.

Результати. У результаті моделювання гострого пошкодження нирок виникли глибокі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Одноразове введення церулоплазміну призвело до покращення антиоксидантного захисту та зменшення пероксидації ліпідів та білків. Спостерігалось зниження рівня малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків. При цьому антиоксидантний захист посилювався за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази і каталази в нирках та рівня церулоплазміну в плазмі крові.

Висновок. Одноразове застосування церулоплазміну відновлює прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, за рахунок зменшення вмісту продуктів ліпідної і білкової пероксидації та підвищення активності антиоксидантних ферментів.

Ключевые слова: острое повреждение почек, оксидативный стресс, антиоксиданты, церулоплазмін.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 103-107

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В КРОВИ И ТКАНИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
Т.М. Унгурян, И.И. Заморский

Цель работы – выяснить влияние однократного введения церулоплазмина на процессы пероксидации липидов и белков в крови и ткани почек в условиях острого повреждения почек.

Материал и методы. В эксперименте на белых половозрелых крысах изучено влияние церулоплазмина на прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках и крови в условиях острого повреждения почек, индуцированного 50 % раствором глицерина.

Результаты. В результате моделирования острого повреждения почек возникли глубокие нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Однократное введение церулоплазмина привело к улучшению антиоксидантной защиты и уменьшению пероксидации липидов и белков. Наблюдалось снижение уровня малонового альдегида и окислительно-модифицированных белков. При этом антиоксидантная защита усилилась за счет повышения активности глутатионпероксидазы и каталазы в почках и уровня церулоплазмина в плазме крови.

Вывод. Однократное применение церулоплазмина восстанавливает прооксидантно-антиоксидантное равновесие, за счет уменьшения содержания продуктов липидной и белковой пероксидации и повышения активности антиоксидантных ферментов.

Оригінальні дослідження

Key words: acute kidney injury, oxidative stress, antioxidants, ceruloplasmin.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 103-107

THE INFLUENCE OF SINGLE ADMINISTRATION OF CERULOPLASMIN ON THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BLOOD AND KIDNEY TISSUE OF UNDER THE CONDITIONS OF ACUTE KIDNEY INJURY

T.M. Unhurian, I.I. Zamorskyi

Objective – to determine the influence of a single administration of ceruloplasmin on the processes of peroxidation of lipids and proteins in the blood and kidney tissue under the conditions of acute kidney injury.

Materials and methods. The influence of ceruloplasmin on the prooxidant-antioxidant balance in the kidneys and blood was studied in an experiment on white rats under the conditions of glycerol acute kidney injury.

Results. As a result of acute kidney injury, there was deep disturbance of prooxidant-antioxidant balance. A single administration of ceruloplasmin improved antioxidant protection and reduced peroxidation of lipids and proteins. There was a decreasing of levels of malondialdehyde and oxidative modification of proteins. At the same time, the antioxidant protection intensified due increasing of the activity of glutathione peroxidase and catalase in the kidneys and the level of ceruloplasmin in plasma.

Conclusions. A single administration of ceruloplasmin proves prooxidant-antioxidant balance, by reducing the content of products of lipid and protein peroxidation and increasing the activity of antioxidant enzymes.

Вступ. Проблема лікування та запобігання гострому пошкодженню нирок (ГПН), незважаючи на досягнення сучасної медицини, залишається актуальною. Смертність за цієї патології становить 40-50 %, а якщо порушення функцій нирок досягають ступеня тяжкості, коли необхідна ниркова заміна терапія, рівень смертності підвищується до 60 % [1]. Отож, очевидним є подальше вивчення та розробка нових нефропротекторних засобів.

Один із перспективних напрямів лікування ГПН – антиоксиданти, які гальмують вільнорадикальні процеси та запобігають руйнуванню клітинних мембран та іншим патологічним процесам. Пероксидне окиснення ліпідів лежить в основі патогенезу ГПН[2-4], що призводить до порушення балансу між прооксидантами та антиоксидантною системою на користь оксидантів - розвивається «оксидативний стрес». Зростання утворення активних форм кисню (АФК) в організмі може змінити структуру ДНК, призводить до модифікації білків і ліпідів, активації індукованих стресом факторів транскрипції і продукції прозапальних і протизапальних цитокінів [5-7].

У цьому зв'язку нашу увагу привернув антиоксидант плазми крові – церулоплазмін, який є основним позаклітинним ферментом, що здійснює антиоксидантний захист. Основна його фізіологічна роль – участь в окисно-відновних реакціях, діючи як фероксидаза, окиснює Fe²⁺ у Fe³⁺, що робить можливим включення заліза в трансферин без утворення токсичних продуктів

[8-12]. Церулоплазмін проявляє декілька видів оксидансної активності [10], каталізує окиснення міді, сприяє окисненню біогенних амінів (норадреналіну, серотоніну), проявляє активність NO-оксидази та супероксиддисмутизи, пригнічує прооксидантні властивості мієлопероксидази, демонструє мембранопротекторні ефекти як внаслідок покращення прооксидантно-антиоксидантного балансу, так і в результаті прямої взаємодії з фосfolіпідами біологічних мембран [9]. Такі властивості церулоплазміну характеризують його як ефективний антиоксидант, здатний запобігти ушкодженню білків, ДНК і ліпідів. Також він зменшує ендогенну інтоксикацію та проявляє радіозахисну дію, стимулює кровотворення, імунні процеси та покращує реологічні властивості крові [11]. Однак даних про дію церулоплазміну за умов пошкодження нирок недостатньо.

Мета доослідження. З'ясувати вплив одноразового введення церулоплазміну на процеси пероксидації ліпідів та білків у крові та тканині нирок за умов гострого пошкодження нирок.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на білих лабораторних статевозрілих щурах масою 200-280 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Тварин розподілили на три групи: першу групу становили інтактні тварини, другу – тварини з ГПН, яке викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг [4]. Третю групу становили тварини, яким після моделювання ГПН одноразово через 30 хв вводили внутрішньоочеревинно препарат церу-

Вплив одноразового введення церулоплазміну на стан процесів вільнорадикального окиснення за умов гліцерової моделі гострого пошкодження нирок ($M \pm m$, $n=8$)

Показник	Контроль	Моделльний патологічний процес	ГПН + церулоплазмін
Вміст МА, мкмоль/г	36,25±3,13	58,01±1,04*	41,38±2,11**
Вміст ОМБ, од. опт.густ./мл	13,69±0,44	22,03±0,36*	16,03±1,08**
Активність ГП, нмоль/(хв·мг тканини)	343,62±13,38	246,10±18,47*	284,96±13,10**
Активність КТ, мкмоль H ₂ O ₂ /(хв·мг тканини)	7,47±0,29	5,88±0,24*	7,80±0,47**
Вміст ЦП, мг/л	97,30±16,22	75,47±12,38*	120,23±6,41**

Примітка. Статистично значущі відмінності: порівняно з даними групи інтактного контролю – *($p < 0,01$); з даними групи моделної патології (ГПН) - ** ($p < 0,01$). МА – малоновий альдегід, КТ – каталаза, ГП – глутатіонпероксидаза, ОМБ – окисна модифікація білків, ЦП – церулоплазмін, n – кількість тварин у групі

лоплазміну (Біоцерулін виробництва Біофарма, Україна) у дозі 7 мг/кг [13]. Евтаназію проводили на 24 год після уведення гліцеролу шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях».

Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) та окисно-модифікованих білків (ОМБ) у крові та їх вмістом у тканині нирок, активністю каталази та глутатіонпероксидази в плазмі крові та тканині нирок, вмістом церулоплазміну в плазмі крові за стандартними біохімічними методиками [14].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою Excel 7. Достовірність різниці показників між показниками оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента (за нормального розподілу даних) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (за невідповідності нормальному розподілу).

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті моделювання ГПН встановлено, що при цьому в організмі тварин виникають глибокі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що відповідає даним літератури [3-4]. Виявлено підвищення пероксидації ліпідів та білків, що характеризується зростанням вмісту МА в 1,6 раза, продуктів ОМБ – в 1,6 раза. Спостерігається пригнічення антиоксидантного захисту: активність ГП у нирках знизилась в 1,4 раза, каталази – в 1,4 раза, рівень ЦП у плазмі крові знизився в 1,3 раза порівняно з показниками інтактних тварин.

Одноразове введення церулоплазміну при ГПН характеризувалося покращенням антиоксидантного захисту та зменшенням продуктів пероксидації ліпідів та білків. Так, рівень МА знизився в 1,4 раза, ОМБ – в 1,3 раза. При цьому антио-

ксидантний захист посилювався за рахунок підвищення активності ГП у нирках в 1,2 раза, каталази – в 1,3 раза, рівень ЦП у плазмі крові підвищився в 1,6 раза в порівнянні з нелікованими тваринами.

На основі отриманих даних можна відзначити, що застосування природного антиоксиданту плазми крові – церулоплазміну при експериментальному ГПН зменшує порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі тварин.

Висновки

За гліцерової моделі гострого пошкодження нирок відбувається активація прооксидантних процесів за рахунок підвищення вмісту малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків у тканині нирок, а також пригнічення активності антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази, каталази в нирках та вмісту церулоплазміну в плазмі крові.

Одноразове застосування церулоплазміну в дозі 7 мг/кг через 30 хв після початку моделювання гострого пошкодження нирок призводить до відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, за рахунок зменшення вмісту продуктів ліпідної і білкової пероксидації та підвищення активності антиоксидантних ферментів.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані в результаті дослідження дані свідчать про покращення прооксидантно-антиоксидантного балансу в крові та нирках під впливом церулоплазміну вже на першу добу гострого пошкодження нирок. У подальших дослідженнях доцільно вивчити вплив цього ферменту на антиоксидантну систему та морфофункціональний стан нирок за умов гострого пошкодження в динаміці.

Список літератури

- Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Грушка МА, Авчинникова ТО, та ін. Гостре ниркове

Оригінальні дослідження

- пошкодження в структурі урологічної та нефрологічної патології. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;3(39):150-4.
2. Сас ПА. Патогенетична роль пероксидного окиснення ліпів у пошкодженні нирок при гострому ураженні легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;2:162-4.
 3. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. Afr. J. Tradit Complement Altern Med. 2013;10(4):88-93.
 4. Zamorskii II, Drachuk VM, Horoshko OM. The nephroprotective effects of taurine in acute kidney injury due to rhabdomyolysis. Biophysics. 2016;6(61):1036-38.
 5. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ, Гута ЗА, Іванків ЛБ, Паладійчук ОР, та ін. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2016;2(66):100-111.
 6. Резников АГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ, Полумбрик МО. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісн. НАН України. 2014;10: 12-29.
 7. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal. 2012; 5:10-19.
 8. Куценко ЛА, Кайдашев ИП. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. Лабораторна діагностика. 2011;3(57):59-68.
 9. Ляхов ОМ, Гуніна ЛМ, Олійник СА. Дослідження механізмів взаємодії церулоплазміну з моношаровими плівками з дистеароїлфосфатидилхоліну. Укр. біохім. журн. 2007;3(79):97-100.
 10. Соколов АВ, Пулина МО, Агеева КВ, Черкалина ОС, Захарова ЕТ, Васильев ВБ. Идентификация комплексов церулоплазмينا с матриксными металлопротеиназами 2 и 12. Биохимия. 2009;12(74):1703 – 1708.
 11. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Petoukhov MV, Pulina MO, Zakharova ET, et al. Ceruloplasmin: Macromolecular Assemblies with Iron Containing Acute Phase Proteins. PLOS ONE. 2013;7(8):12 p.
 12. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. Nutrients. 2013;5:2313-25.
 13. Нечай АВ. Антиоксидант церулоплазмин та підбір його дози при гострій нирковій недостатності в експерименті. Медична хімія. 2007;4(9): 80-81.
 14. Магальяс ВМ, Міхеев АО, Роговий ЮС, Щербініна АВ, Турчинець ТГ, Чіпко ТМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Навч.-мет. посібн. Чернівці; 2001. 42 с.
- the kidney damage with acute lung injury]. Zdobutky klinichnoii eksperymentalnoi medytsyny. 2013;2:163-4. (in Ukrainian).
3. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. Afr. J. Tradit Complement Altern Med. 2013;10(4):88-93.
 4. Zamorskii II, Drachuk VM, Horoshko OM. The nephroprotective effects of taurine in acute kidney injury due to rhabdomyolysis / I.I. Zamorskii et al. Biophysics. 2016;6(61):1036-38.
 5. Lavryshyn IuL., Varkholiak IS, Martyshuk TV, Huta ZA, Ivankiv LB, Paladiichuk OR ta in. Biologichne znachennia systemy antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu tvaryn [The biological significance of the system of antioxidant protection of an animal organism]. Naukovyivisnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhytskoho. 2016;2(66):100-11. (in Ukrainian).
 6. Reznikov AH, Polumbryk OM, Balon Ia H, Polumbryk MO. Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny. [Pro- and antioxidant systems and pathological processes in the human body]. Visn. NAN Ukrainy. 2014;10:18-29.(in Ukrainian).
 7. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal. 2012; 5:10-19.
 8. Kucenko LA, Kajdashev IP. Mesto ceruloplazmina sredi belkov ostroj fazy kak markera sistemnogo vospalenija. [The location of ceruloplasmin among proteins of the acute phase as a marker of systemic inflammation]. Laboratorna diagnostika. 2011;3(57):59-68.(in Russian).
 9. Liakhov OM, Hunina LM, Oliinyk SA. Doslidzhennia mekhanizmiv vzaiemodii tseruloplazminu z monosharovymy plivkamy z dystearoil fosfatydylkholinu [Investigation of the mechanisms of interaction of ceruloplasmin with monolayer films of dysteroyilfosfatydylholin]. Ukr. biokhim. zhurn. 2007;3(79):97-100.(in Ukrainian).
 10. Sokolov AV, Pulina MO, Ageeva KV, Cherkalina OS, Zaharova ET, Vasil'ev VB. Identifikacija kompleksov ceruloplazmina s matriksnymi metalloproteinazami 2 i 12 [Identification of complexes of ceruloplasmin with matrix metalloproteins 2 and 12]. Biohimija. 2009;12(74):1703 – 08. (in Russian).
 11. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Petoukhov MV, Pulina MO, Zakharova ET, et al. Ceruloplasmin: Macromolecular Assemblies with Iron Containing Acute Phase Proteins. Plos one. 2013;7(8):12 p.
 12. Vashchenko G, MacGillivray RTA Multi-copper oxidases and human iron metabolism. Nutrients. 2013;5:2313-25.
 13. Nechai AV. Antyoksydant tseruloplazmin ta pidbiryoho dozy pry hostrii nyrkovii nedostatnosti v eksperymenti [Antioxidant ceruloplasmin and selection of the dose for acute renal failure in the experiment]. Medychna khimiia. 2007;4(9): 80-81. (in Ukrainian).
 14. Mahalias VM, Mikhieiev AO, Rohovyi Iule, Shcherbinina AV, Turchynets TH, Chipko TM. Suchasni metodyki eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen tsentralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii Bukovynskoi derzhavnoi medychnoi akademii. [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovina State Medical Academy]. Navch.-met. posibn. Chernivtsi; 2001. 42 s.

References

1. Lisovyi VM, Andon'ieva NM, Huts OA, Dubovyk MІa, Hrushka MA, Avchynnykova TO, ta in. Hostre nyrkove poshkodzhennia v strukturі urolohichnoi ta nefrolohichnoi patolohii [Acute kidney injury in the structure of urological and nephrological pathology]. Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu. 2013;3(39):150-4.(in Ukrainian).
2. Sas PA. Patohenetychna rol peroksydnoho okysnennia lipiv v poshkodzhenni nyrrok pry hostromu urazhenni lehen [The pathogenetic role of the peroxide oxidation in

Відомості про авторів:

Унгурян Тетяна Миколаївна – аспірант кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Заморський Ігор Іванович – професор, зав. кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Унгурян Татьяна Николаевна – аспирант кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Заморский Игорь Иванович – профессор, зав. кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Unguryan Tatiana Nikolaiivna – postgraduate student of Pharmacology department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Zamorskii Igor Ivanovich – professor, chief of Pharmacology department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.08.2017

Рецензент – проф. Роговий Ю.С.

© Т.М. Унгурян, І.І. Заморський, 2017

Оригінальні дослідження

УДК: 616.36-056.5-053.7+613.2

ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ВМІСТ АДИПОКІНІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ*О.І.Федів¹, Т.П. Цинтар², В.І.Ушаков²*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці¹, Україна
Обласна комунальна установа «Чернівецька обласна клінічна лікарня»², Україна

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, адипокіни, цитокіни.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 108-113

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.103

E-mail:
o.fediv@gmail.com

Мета роботи – дослідити вміст цитокінів і адипокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал і методи. В одноцентровому крос-секційному дослідженні проаналізовано дані обстеження 10 хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня, 10 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальним індексом маси тіла та 35 хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні, антропометричні, імуноферментні та інструментальні дослідження.

Результати. Неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, супроводжується змінами рівнів адипокінів, що проявляється в істотному зростанні рівня лептину (у 5 разів) та резистину (у 2,7 раза) за суттєвого зниження вмісту адипонектину (в 1,4 раза) у сироватці крові. Водночас при зазначеній коморбідній патології спостерігається істотніше, ніж за відсутності хронічного обструктивного захворювання легень, підвищення вмісту фактора некрозу пухлин α (в 1,4 раза), трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (у 2,15 раза) та С-реактивного білка (у 3,9 раза) у сироватці крові.

Висновок. Поєднаний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень характеризується розвитком дисбалансу адипокінів на тлі вираженого запального процесу, який має системний характер.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, адипокины, цитокины.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 108-113

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ*А.И. Федив, Т.П. Цинтарь, В.И. Ушаков*

Цель работы – исследовать содержание цитокинов и адипокинов у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Материал и методы. В одноцентровом кросс-секционном исследовании проанализированы данные обследования 10 больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения I степени, 10 больных хроническим обструктивным заболеванием легких с нормальным индексом массы тела и 35 больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим обструктивным заболеванием легких. Всем пациентам проводили общеклинические, антропометрические, иммуноферментные и инструментальные исследования.

Результаты. Неалкогольный стеатогепатит, сочетанный с хроническим обструктивным заболеванием легких, сопровождается существенным повышением уровня лептина (в 5 раз) и резистина

(в 2,7 раза) и одновременным снижением содержания адипонектина (в 1,4 раза) в сыворотке крови. В то же время при указанной коморбидной патологии наблюдается более существенное, чем при отсутствии хронического обструктивного заболевания легких, повышение содержания фактора некроза опухолей α (в 1,4 раза), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (в 2,15 раза) и С-реактивного белка (в 3,9 раза) в сыворотке крови.

Вывод. Сочетание неалкогольного стеатогепатита и хронического обструктивного заболевания легких характеризуется развитием дисбаланса адипокинов на фоне выраженного воспалительного процесса, который имеет системный характер.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, adipokines, cytokines.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 108-113

CYTOKINE PROFILE AND THE CONTENT OF ADIPOKINES IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.I. Fediv, T.P. Tsyntar, V.I. Ushakov

The objective of this study was to investigate the content of cytokines and adipokines in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. We performed a single-center cross-sectional study of 10 patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of the I degree obesity, 10 patients with chronic obstructive pulmonary disease with normal body mass index and 35 patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. All the patients underwent general-clinical, anthropometric, immuno-enzymatic and instrumental examination.

Results. Non-alcoholic steatohepatitis combined with chronic obstructive pulmonary disease is accompanied by changes in the levels of adipokine, which is manifested in a significant increase in the level of leptin (5 times) and resistin (2,7 times), with a significant decrease adiponectin (1,4-fold) in serum. At the same time, the indicated comorbidity is more significant than in the absence of a chronic obstructive pulmonary disease, an increase in the content of tumor necrosis factor α (1,4 fold), a transforming growth factor $\beta 1$ (2,15 times), and a C-reactive protein (3,9 times) in serum.

Conclusion. The combined course of non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease is characterized by the development of the imbalance of adipokines against the background of a marked system inflammatory process.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням. Згідно з епідеміологічними дослідженнями поширеність НАЖХП у популяції становить 10-40 %. Дослідження останніх років свідчать про зростання кількості хворих на НАЖХП [1, 2, 3], а так само її ускладнень і можливою трансформацією в цироз печінки [4, 5, 6]. НАСГ є причиною 5-8 % трансплантацій печінки, виконаних у США і в країнах Європейського союзу [7]. В Україні статистичних даних, які достовірно відображають поширеність НАЖХП, немає, проте, за даними російських учених, НАЖХП виявляється у 10-15 % «здорових» осіб і в 70-80 % страждаючих ожирінням [8].

За останніми даними ВООЗ, спостерігається невідповідне зростання захворюваності на ХОЗЛ, що пов'язано зі старінням населення та дією шкідливих чинників, зокрема куріння [9]. Відомо також, що серед хворих на ХОЗЛ, частою супутньою патологією є ожиріння [10]. Оскільки одною із причин розвитку НАСГ є ожиріння, можливо передбачати часте поєднання даних нозологій. Проте в літературі є тільки поодинокі дані щодо особливостей поєднаного перебігу НАСГ та ХОЗЛ [11].

Мета роботи – дослідити вміст цитокінів і адипокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи. В одноцентровому крос-секційному дослідженні, проведеному на базі ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», проаналізовано дані обстеження 10 хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня (група 1), 10 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальним індексом маси тіла (група 2) та 35 хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (група 3).

Критерії включення в дослідження: вік пацієнтів на момент скринінгу старше 40 років, хворі на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I ступеня, у тому числі із супровідним ХОЗЛ, підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вагітність, бронхіальна астма, дефіцит α 1-антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих серцево-судинних, неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитовидної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі зловживанням новотворенням, які не перебували у повній ремісії впродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність, а також вірусні, алкогольні, медикаментозно-індуковані стеатогепатити, автоімунні гепатити, цирози печінки різної етіології.

Діагноз НАСГ ґрунтувався на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультрасонографії.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р., наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року. Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2008: стадія I (легка) – $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$, стадія 2 (середня) – $\text{ОФВ}_1 50-79\%$, стадія 3 (важка) – $\text{ОФВ}_1 30-49\%$, стадія 4 (дуже важка) – $\text{ОФВ}_1 < 30\%$.

Діагноз ожиріння встановлювали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: $\text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{см}^2)$. Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – $\text{ІМТ } 19-24,9 \text{ кг/м}^2$, надмірна маса тіла – $\text{ІМТ } 25-29,9 \text{ кг/м}^2$, ожиріння I ступеня – $\text{ІМТ } 30-34,9 \text{ кг/м}^2$, II ступеня – $\text{ІМТ } 35-39,9 \text{ кг/м}^2$, III ступеня – $\text{ІМТ } \geq 40 \text{ кг/м}^2$. Тип ожиріння визначали за співвідношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС)

та рівнем вісцерального жиру (біоімпендансометрія). За наявності абдомінального ожиріння (АО) ОТ/ОС перевищував 1,0 (у чоловіків) та 0,8 (у жінок), а рівень вісцерального жиру був більшим за 12.

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали рівень лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектину (Assay, США) та резистину (Mediagnost, Німеччина). Рівень ФНПа та ТФР β 1 визначали у сироватці крові, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія). Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США). Рівень СРБ у сироватці крові визначали згідно з інструкцією (Humatec CRP «HUMAN», Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми BioStat 2009 Professional. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз рівня лептину в сироватці крові у досліджуваних зразках встановив, що при поєднаному перебігу НАСГ та ХОЗЛ спостерігалось найвища його концентрація, яка в 5 разів була вищою, ніж за контроль та в 3,9 раза порівняно із групою хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (табл. 1).

В осіб із НАСГ на тлі ожиріння I ступеня рівень лептину був вищим за контроль у 4 рази. У хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ даний показник був у 3,1 раза нижчим, ніж у осіб із ожирінням.

Рівень резистину в сироватці крові порівняно зі здоровими особами вірогідно зростав у всіх досліджуваних групах. Вірогідно вищою його концентрацією виявилась у групі хворих на НАСГ, поєднаний із ХОЗЛ (у 2,7 раза порівняно із групою практично здорових осіб та у 33,8 і 34,1 % – у хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня та хворих на ХОЗЛ відповідно). У пацієнтів з НАСГ на тлі ожиріння даний показник був на 43,5 % вищим за контроль. У хворих на ХОЗЛ із

Таблиця 1

Показники вмісту лептину, резистину, адипонектину в сироватці крові в осіб із нормальною функцією зовнішнього дихання та хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєданого із хронічним обструктивним захворюванням легень

Показники	Здорові особи n=10	Хворі на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (група 1) n=10	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (група 2) n=11	Хворі на НАСГ, поєданого із ХОЗЛ (група 3) n=35
Лептин, нг/мл	10,22±4,54	41,17±6,98 p<0,05	13,38±2,37 p ₁ <0,05	51,61±4,79 p<0,05 p ₂ <0,05
Резистин, нг/мл	4,92±0,31	8,71±0,64 p<0,05	8,67±0,56 p<0,05	13,16±0,83 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Адипонектин, нг/мл	6,79±0,43	3,92±0,31 p<0,05	11,72±1,24 p<0,05 p ₁ <0,05	4,95±0,30 p<0,05 p ₂ <0,01

Примітка. p – вірогідність відмінностей порівняно з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групою осіб із ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла

Таблиця 2

Показники вмісту ФНПа, ТФРβ₁, С-реактивного білка в сироватці крові при поєданому перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень

Показники	Здорові особи n=10	Хворі на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (група 1) n=10	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (група 2) n=11	Хворі на НАСГ, поєданого із ХОЗЛ (група 3) n=35
ФНПа, пг/мл	40,66±5,31	414,22±59,19 p<0,05	333,82±60,58 p<0,05	573,33±47,39 p<0,05 p ₂ <0,05
ТФРβ ₁ , пг/мл	5510,33±724,06	7389,79±1048,48	12169,74±1759,50 p<0,05 p ₁ <0,05	15859,47±965,60 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
СРБ, мг/мл	1,26±0,09 n=20	2,06±0,10 n=20	6,55±0,70 n=29 p<0,05 p ₁ <0,05	7,94±0,50 n=52 p<0,05 p ₁ <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей порівняно з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групою осіб з ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла

нормальним ІМТ рівень резистину в сироватці крові на 43,3 % перевищував за значення у практично здорових осіб.

При аналізі вмісту адипонектину в сироватці крові встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ спостерігався його найвищий рівень (на 42,1 % вищий за здорових осіб та в 3 рази вищий, ніж у другій групі). В осіб із НАСГ на тлі ожиріння та при поєданому перебігу НАСГ та ХОЗЛ спостерігалось вірогідне його зниження порівняно із контролем та з групою хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ. Так, у хворих на НАСГ даний показник був нижчим за контроль на 73,2 %. При поєданому перебігу НАСГ

та ХОЗЛ рівень адипонектину в сироватці крові був на 37,2 % нижчим порівняно із практично здоровими особами та у 2,4 раза – порівняно із хворими на ХОЗЛ.

Отже, поєднаний перебіг НАСГ та ХОЗЛ характеризується дисбалансом адипокінів, який проявляється у зростанні рівня лептину та резистину при зниженні вмісту адипонектину в сироватці крові.

Відомо, що для хронічного запального процесу притаманним є зростання рівня прозапальних факторів у сироватці крові, тому одним із завдань нашого дослідження стало вивчення рівня ФНПа, ТФРβ₁, С-реактивного білка в сироватці

Оригінальні дослідження

ці крові при поєднаному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень.

При аналізі показників, які характеризують хронічний запальний процес, встановлено істотне зростання вмісту ФНП α , ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові при поєднаному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень (табл. 2). Так, рівень ФНП α у сироватці крові був на 41,8 % вищим порівняно із хворими на ХОЗЛ із нормальним ІМТ.

ТФР β_1 також виявився вірогідно вищим у групі хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень (на 53,4 % порівняно з особами з ожирінням та на 23,3 % – порівняно з третьою групою). У хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ даний показник був на 54,7 % вищим за контроль та на 39,3 % – за осіб із ожирінням.

Рівень С-реактивного білка вірогідно був вищим у другій та третій групі.

Отримані дані свідчать про те, що при поєднаному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень спостерігається найбільший виражений запальний процес, який має системний характер, що підтверджується суттєвим підвищенням вмісту ФНП α , ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові.

Висновок

Поєднаний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень характеризується розвитком дисбалансу адипокінів на тлі вираженого запального процесу, який має системний характер.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку неалкогольного стеатогепатиту, поєданого з хронічним обструктивним захворюванням легень, що дозволить удосконалити ранню діагностику та оптимізувати лікування значеної коморбідної патології.

Список літератури

1. Вдовиченко ВІ, Аксентійчук ХБ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2-го типу. Сучасна гастроентерологія. 2013;1: 41-6.
2. Ягмур ВБ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. Гастроентерологія. 2013;3:138-47.
3. Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 29;18(8). pii: E1649. doi: 10.3390/ijms18081649.
4. Чумак АА, Овсяннікова ЛМ, Саркісова ЕО, Гасанова ОВ. Клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013;18: 277-88.
5. Огнева ОВ. Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин α й лептину та їхній вплив на функцію печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Сучасна гастроентерологія. 2012;4:15-8.

6. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Viridis F, Pai M, Habib N, Spalding D. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism.* 2017 Jul;72:94-108.
7. Cholanteril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, Younossi ZM, Harrison SA, Ahmed A. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2017; Jul 25. doi: 10.1007/s10620-017-4684-x. [Epub ahead of print].
8. Комшилова КА, Трошина ЕА. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(2): 35-9.
9. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1931-40.
10. Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23(2):149-53.
11. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016. Print 2017 Jun.

References

1. Vdovychenko VI, Aksentiichuk KhB. Poshyrenist nealkoholnoi zhyrovoy khvoroby pechinky sered pomerylykh, yaki strazhdaly na tsukrovyy diabet 2 typu [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the deceased, who suffered from type 2 diabetes]. *Suchasna gastroenterologhiia.* 2013;1: 41-6. (in Ukrainian).
2. Iahmur VB. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: suchasnyi pohliad na patohenez, diahnozyku ta likuvannya [Non-alcoholic fatty liver disease: a modern look at pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Hastroenterologhiia.* 2013;3:138-47. (in Ukrainian).
3. Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 29;18(8). pii: E1649. doi: 10.3390/ijms18081649.
4. Chumak AA, Ovsyannikova LM, Sarkisova EO, Hasanova OV. Klinichne znachennia nealkoholnoi zhyrovoy khvoroby pechinky (ohliad literatury) [Clinical significance of non-alcoholic fatty liver disease (review)]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii.* 2013;18: 277-88. (in Ukrainian).
5. Ohnieva OV. Vzaiemozvyazok faktora nekrozu pukhlyn α i leptynu ta yikhniy vplyv na funktsiiu pechinky u khvorykh z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky u poiednanni z tsukrovym diabetom 2 typu [Interconnection of factor of necrosis of α and leptin tumors and their influence on liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes]. *Suchasna gastroenterologhiia.* 2012;4:15-8. (in Ukrainian).
6. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Viridis F, Pai M, Habib N, Spalding D. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism.* 2017 Jul;72:94-108.
7. Cholanteril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, Younossi ZM, Harrison SA, Ahmed A. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2017; Jul 25. doi: 10.1007/s10620-017-4684-x. [Epub ahead of print].
8. Komshilova KA, Troshina EA. Ozhirenie i nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni: metabolicheskie riski i ih korrakcija [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2015;12(2): 35-9. (in Russian).
9. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1931-40.

10. Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23(2):149-53.
11. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic

fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016. Print 2017 Jun.

Відомості про авторів:

Федів О.І., д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Цинтар Т.П., лікар пульмонологічного відділення Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна.

Ушаков В.І., головний лікар Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Федив А.И., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Цинтар Т.П., врач пульмонологического отделения Областного коммунального учреждения «Черновицкая областная клиническая больница», г. Черновцы, Украина.

Ушаков В.И., главный врач Областного коммунального учреждения «Черновицкая областная клиническая больница», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Fediv O.I., MD, professor, Head of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Tsyntar T.P., doctor of the Department of Pulmonology of Regional Communal Institution «Chernivtsi Regional Clinical Hospital», Chernivtsi, Ukraine.

Ushakov V.I., Head Doctor of Regional Communal Institution «Chernivtsi Regional Clinical Hospital», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.09.2017

Рецензент – д. мед.н. Ступницька Г.Я.

© О.І.Федів, Т.П. Цинтар, В.І.Ушаков, 2017

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ОСІБ ІЗ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ

Н.В. Черепій

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

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, рання діагностика, поширеність ХОЗЛ, кашель, задихка.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 114-122

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.104

E-mail:
cherepiin@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем, яка характеризується широкою поширеністю, високими показниками смертності, інвалідності та значним економічним збитком.

Мета роботи – встановити клініко-функціональні особливості перебігу ХОЗЛ у осіб із вперше виявленим захворюванням залежно від статі та віку.

Матеріал і методи. У ході дослідження за допомогою оригінальної анкети, створеної на основі опитувальників GOLD (2012, 2015 рр.) та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., залежно від вираженості клінічних проявів респіраторних симптомів та факторів ризику виникнення ХОЗЛ, ми відібрали групу пацієнтів із високим ризиком розвитку ХОЗЛ. До групи увійшли 216 осіб (41,1 %), що вважали себе здоровими та регулярно, двічі на рік, проходили медичні огляди, серед них було 115 жінок (53,2 %) та 101 чоловік (46,8 %).

Результати. Встановлено, що серед обстежених у 79 (58,1 %) пацієнтів за результатами спірографії виявлено зниження індексу Тифно(ОФВ₁/ЖЕЛ) менше 70 %, на підставі чого діагностовано вперше виявлений ХОЗЛ. Порівнявши групи пацієнтів з виявленим ХОЗЛ та без нього можна сказати, що достовірність різниці між кількістю чоловіків та жінок, віком обстежених відзначалися лише у групі осіб з виявленим ХОЗЛ віком 61-79 років. У цій групі чоловіків було 9 (28,1 %), достовірно більше ніж жінок – 2 (4,3 %, $p=0,001$).

Порівнювалася також частота основних факторів ризику розвитку ХОЗЛ. На респіраторні захворювання хворіли всі опитані. Достовірної різниці між чоловіками та жінками в обох групах не було. У групі з ХОЗЛ обтяжений алергічний анамнез відзначали децю частіше жінки (71,9 %), ніж чоловіки (61,7 %). У групі без ХОЗЛ цей фактор ризику теж частіше відзначали жінки (91,7 %), ніж чоловіки (72,7 %). В осіб із вперше діагностованим ХОЗЛ чоловіків, що палили, було 34 (72,3 %) та жінок – 8 (25 %, $p=0,001$). Серед осіб без діагностованого ХОЗЛ палили 21 чоловік (63,6 %) та 2 жінки (8,3 %), ($p=0,001$). Статева структура пацієнтів із вперше виявленим ХОЗЛ залежно від ступеня тяжкості була такою: із GOLD 1 було 15 чоловіків (19,0 %) та 6 жінок (7,6 %); із GOLD 2 було 14 чоловіків (17,7 %) та 12 жінок (15,2 %); із GOLD 3 було 16 чоловіків (20,2 %) та 12 жінок (15,2 %); із GOLD 4 було 2 чоловіків (2,5 %) та 2 жінки (2,5 %).

Висновки. Встановлено, що серед обстежених у 79 (58,1 %) пацієнтів за результатами спірографії виявлено зниження індексу Тифно (ОФВ₁/ЖЕЛ) менше 70 %, на підставі чого вперше встановлений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ранняя диагностика, распространенность ХОЗЛ, кашель, одышка.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 114-122

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

Н.В. Черепий

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем, которая характеризуется широкой распространенностью, высокими показателями смертности, инвалидности и значительным экономическим ущербом.

Цель работы – установить клиничко-функциональные особенности течения ХОЗЛ у лиц с впервые выявленным заболеванием в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы. В ходе исследования с помощью оригинальной анкеты, созданной на основе опросников GOLD (2012, 2015) и приказом МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г., в зависимости от выраженности клинических проявлений респираторных симптомов и факторов риска возникновения ХОЗЛ, мы отобрали группу пациентов с высоким риском развития ХОЗЛ. В группу вошли 216 человек (41,1 %), которые считали себя здоровыми и регулярно, дважды в год, проходили медицинские осмотры, среди них было 115 женщин (53,2 %) и 101 мужчина (46,8 %).

Результаты. Установлено, что среди обследованных в 79 (58,1 %) пациентов по результатам спирометрии выявлено снижение индекса Тифно (ОФВ1 / ЖЕЛ) менее 70% и диагностировано впервые обнаруженное ХОЗЛ. Сравнив группы пациентов с выявленным ХОЗЛ и без него, установлено, что достоверная разница между количеством мужчин и женщин в возрасте обследованных отмечалась только в группе лиц с выявленным ХОЗЛ в возрасте 61-79 лет. В этой группе мужчин было 9 (28,1 %), достоверно больше чем женщин – 2 (4,3 %, $p=0,001$). Сравнивалась также частота основных факторов риска развития ХОЗЛ. Респираторными заболеваниями болели все опрошенные. Достоверной разницы между мужчинами и женщинами в обеих группах не было. В группе с ХОЗЛ отягощенный аллергический анамнез отмечали несколько чаще женщины (71,9 %), чем мужчины (61,7 %). В группе без ХОЗЛ этот фактор риска тоже чаще отмечали женщины (91,7 %), чем мужчины (72,7 %). У лиц с впервые диагностированным ХОЗЛ курящих мужчин было 34 (72,3 %) и женщин – 8 (25 %, $p=0,001$). Среди лиц без диагностированного ХОЗЛ курили 21 мужчина (63,6 %) и 2 женщины (8,3 %, $p=0,001$). Половая структура пациентов с впервые выявленным ХОЗЛ в зависимости от степени тяжести была следующей: с GOLD 1 было 15 мужчин (19,0 %) и 6 женщин (7,6 %); с GOLD 2 было 14 мужчин (17,7 %) и 12 женщин (15,2 %); с GOLD 3 было 16 мужчин (20,2 %) и 12 женщин (15,2 %); с GOLD 4 было 2 мужчин (2,5 %) и 2 женщины (2,5 %).

Выводы. Установлено, что среди обследованных в 79 (58,1 %) пациентов по результатам спирометрии было выявлено снижение индекса Тифно (ОФВ1 / ЖЕЛ) менее 70 % и на основании этого впервые установлен диагноз хронического обструктивного заболевания легких.

Оригінальні дослідження

Key words: *Chronic obstructive pulmonary disease, early diagnosis, COPD prevalence, cough, dyspnea.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 114-122

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF NEWLY DIAGNOSED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COURSE IN PATIENTS, DEPENDING ON GENDER AND AGE

N.V. Cherepii

Abstract. Introduction: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the most challenging medical and social problems, characterized by large-scale prevalence, high mortality rates, disability and significant economic losses.*

Objective: *to establish the special features of clinical and functional course of COPD in individuals with the first established diagnosis of the disease, depending on their gender and age.*

Materials and methods: *During the study, we screened a group of patients at high risk of developing COPD with the help of original questionnaire, created on the basis of GOLD questionnaires (2012, 2015) and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 of June 27, 2013 [6, 7], depending on the severity of clinical manifestations of respiratory symptoms and COPD risk factors. The group consisted of 216 individuals (41,1 %) including 115 female (53,2 %) and 101 male (46,8 %) subjects, who considered themselves healthy and regularly passed medical examinations twice a year.*

The results: *We found that among 79 (58,1 %) examined patients, according to spirometry reports, the Tifno index (FEV1/FVC) was decreased by at least 70% which showed that they had newly diagnosed COPD. Having compared the groups of patients with and without COPD, we can definitely say about statistically significant difference between the number of male and female individuals, and age differences only in a group of 61-79 individuals with COPD. This group consisted of significantly more males 9 (28,1 %) than females – 2 (4,3 %), ($p=0,001$). We compared the incidence of major COPD risk factors. All respondents had a history of respiratory diseases. There was no statistically significant difference between men and women in both groups. In the COPD group, an allergic-burdened history was reported rather by women (71,9 %) than men (61,7 %). In the non-COPD group, this risk factor was also more often reported by women (91,7 %) than men (72,7 %). Among individuals with newly diagnosed COPD, 34 (72,3 %) male individuals and 8 (25 %) female ones were smokers, ($p=0,001$). Among non-COPD individuals, 21 male subjects (63,6 %) and 2 female subjects (8,3 %), ($p=0,001$) were smokers. The gender ratio of patients with newly diagnosed COPD, depending on the disease severity, was as follows: GOLD 1 presented 15 men (19,0 %) and 6 women (7,6 %); GOLD 2 – 14 men (17,7 %) and 12 women (15,2 %); GOLD 3 – 16 men (20,2 %) and 12 women (15,2 %); and GOLD 4 – 2 men (2,5 %) and 2 women (2,5 %).*

Conclusions: *It was found that among the examined patients in 79 (58,1 %) patients, spirometry revealed a decrease of Tifno index (FEV1/FVC) by less than 70 % and was considered as the first diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease.*

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем, яка характеризується широкою поширеністю, високими показниками смертності, інвалідності та значним

економічним збитком [1, 2]. За даними Європейського респіраторного товариства (ERS), прогнозується зростання смертності від ХОЗЛ до 2020 року, коли вона вийде на 4-те місце після таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС),

цереброваскулярна патологія, рак легень. Така тенденція характерна як для Східної, так і для Західної Європи. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозує, що до 2030 року ХОЗЛ стане третьою найбільш поширеною причиною смертей після інсульту та інфаркту міокарда [1, 3].

До факторів ризику ХОЗЛ належать паління, несприятливі умови професійної діяльності та життя, інфекційні чинники, обтяжений сімейний та алергологічний анамнез, погодні умови і кліматичні чинники (туман та підвищена вологість) [4].

Захворювання спостерігається значно частіше у курців і колишніх курців, ніж у осіб, що не курять; в осіб старше 40 років порівняно з більш молодими; частіше у чоловіків, ніж у жінок; серед міських жителів майже вдвічі частіше, ніж у жителів сільської місцевості [5]. Однозначно всі науковці та клініцисти наголошують на низький рівень діагностики ХОЗЛ. Так, за даними популяційних скринінгових досліджень, серед осіб із вперше виявленим ХОЗЛ тільки у 20 % був поставлений цей діагноз раніше [6].

Враховуючи, що ХОЗЛ діагностують частіше в осіб старше 40 років, перебіг захворювання, як правило, проходить на фоні інших хронічних захворювань внутрішніх органів. Таке поєднання зумовлює подібність симптомів та пізню діагностику захворювання. У той же час існують особливості клінічного перебігу ХОЗЛ серед чоловіків та жінок. Відомо, що захворювання має різний вплив на параметри якості життя (ЯЖ) залежно від статі [2, 7]. Таким чином, проблема ранньої діагностики ХОЗЛ є однією з актуальних та потребує розроблення методичних підходів.

Мета роботи. Встановити клініко-функціональні особливості перебігу ХОЗЛ у осіб із вперше виявленим захворюванням залежно від статі та віку.

Матеріал і методи. У ході дослідження за допомогою оригінальної анкети, створеної на основі опитувальників GOLD (2012, 2015 рр.) та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [8, 9], залежно від вираженості клінічних проявів респіраторних симптомів та факторів ризику виникнення ХОЗЛ, ми відібрали групу пацієнтів із високим ризиком розвитку ХОЗЛ. До групи увійшли 216 осіб (41,1 %), що вважали себе здоровими та регулярно, двічі на рік, проходили медичні огляди, серед них було 115 жінок (53,2 %) та 101 чоловік (46,8 %) [5, 7] (рис. 1).

Найбільш численною групою пацієнтів із високим ступенем вірогідності ХОЗЛ є особи активного працездатного віку (до 60 років). У віковій групі до 40 років пацієнтів із високим ризиком розвитку ХОЗЛ було всього 72 особи (33,3 %), практично однаково чоловіків та жінок, відповідно 35 (34,7 %) та 37 (32,2 %). У групі обстежених 41-49 років було 55 осіб (25,5 %) – 30 чоловіків (29,7 %) та 25 жінок (21,7 %) та в групі

50-59 років – 57 осіб (26,4 %), а саме 26 чоловіків (25,7 %) та 31 жінка (27,0 %) (рис. 1).

Пацієнтам із високим ризиком виникнення ХОЗЛ проведена спірографія з бронходилатаційним тестом із використанням 400 мкг сальбутамолу та проведено опитування за модифікованою анкетною оцінкою задишки медичної дослідницької ради (мМДР) та тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) для визначення клінічної групи ХОЗЛ, що регламентовано наказом МОЗ України № 555 від 27.05.2013 р. [8, 9].

Параметри якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з високим ризиком ХОЗЛ, досліджували за допомогою Української версії (переклад та адаптація до України) Міжнародного опитувальника з якості життя Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36). Він користується найбільшою популярністю саме завдяки тому, що дає змогу оцінити ЯЖ респондентів із різними нозологіями та порівняти показники із популяцією здорових осіб віком від 14 років та старше.

Опитувальник орієнтований на визначення восьми комплексних параметрів ЯЖ, які найбільш часто використовуються в популяційних дослідженнях та найбільш чутливі до змін стану здоров'я людини. Досліджували такі критерії оцінки ЯЖ: фізична активність (ФА); роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ); біль (Б); загальне здоров'я (ЗЗ); життєздатність (ЖЗ); соціальна активність (СА); роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ); психічне здоров'я (ПЗ); порівняння самовідчуття з попереднім роком (ПС). ФА, РФ та Б – відповідають фізичному компоненту здоров'я, СА, РЕ та ПЗ – характеризують психологічний компонент, ЖЗ та ЗЗ – корелюють з обома компонентами, ПС дає змогу прослідкувати динаміку здоров'я протягом року [4].

У процесі дослідження аналізували розподілення параметрів ЯЖ залежно від статі, віку, ступеня тяжкості ХОЗЛ, вираженості клінічних симптомів захворювання.

Обстежено 136 пацієнтів віком від 38 до 77 (середній вік – 51,5±0,8 року). Віковий розподіл обстежених продемонстрував, що достовірно найбільша частка обстежених була віком до 50 років ($p < 0,0001$) і найменша частка – віком старше 70 років ($p < 0,006$). Серед обстежених 81 (59,6 %) чоловік і 55 (40,4 %) жінок. Співвідношення чоловіків до жінок 1,5 до 1,0 демонструє, що в дослідженні суттєво переважали пацієнти чоловічої статі.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Microsoft Excel 2003 iStatSoft „Statistica” v. 6.1, (Ліцензійна версія №BXXR901E246022FA належить медико-діагностичному центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова), згідно з рекомендаціями [11]. Вірогід-

Оригінальні дослідження

ними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що серед обстежених у 79 (58,1 %) пацієнтів за результатами спірографії виявлено зниження індексу Тифно (ОФВ₁/ЖЕЛ) менше 70 % та діагностовано вперше ХОЗЛ.

Порівнявши групи пацієнтів із встановленим ХОЗЛ та без нього, можна дійти висновку, що

достовірність різниці між кількістю чоловіків та жінок, віком обстежених відзначалися лише у групі осіб із виявленим ХОЗЛ віком 61-79 років. У цій групі чоловіків було 9 (28,1 %), достовірно більше, ніж жінок – 2 (4,3 %), ($p=0,001$).

Ми порівняли частоту основних факторів ризику розвитку ХОЗЛ у цих же групах (табл. 1).

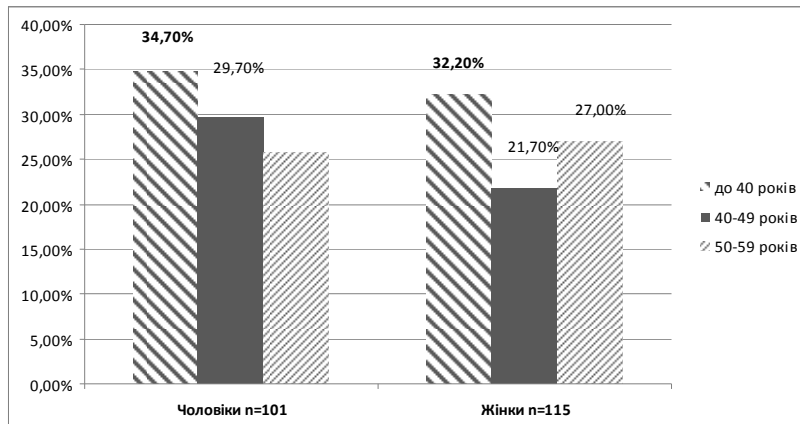


Рис. 1. Статеві-вікова характеристика проанкетованих пацієнтів із високим ризиком розвитку хронічного обструктивного захворювання легень

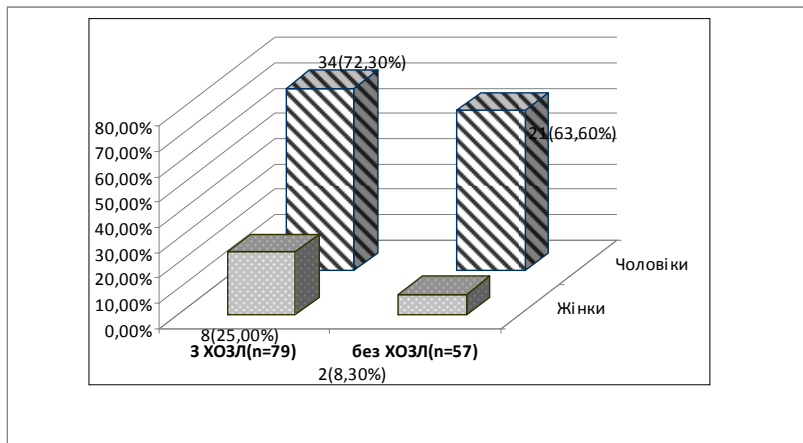


Рис. 2. Частка осіб, що палять, серед чоловіків та жінок у групі пацієнтів із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без нього

Таблиця 1

Оцінка факторів ризику хронічного обструктивного захворювання легень серед пацієнтів у групах із вперше виявленим захворюванням та пацієнтами без хронічного обструктивного захворювання легень

	З ХОЗЛ		P	Без ХОЗЛ		P
	Чоловіки (n=47)	Жінки (n=32)		Чоловіки (n=33)	Жінки (n=24)	
Паління	34 (72,3 %)	8 (25,0 %)	0,0002	21 (63,6 %)	2 (8,3 %)	0,0001
Респіраторні захворювання	47 (100 %)	32 (100 %)		33 (100 %)	24 (100 %)	
Алергологічний анамнез	29 (61,7 %)	26 (71,9 %)	0,64	24 (72,3 %)	22 (91,7 %)	0,20

Примітка. 1. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 . 2. Порівняння величин загального бала між групами проведено за Mann-Whitney U test. 3. Різниця достовірна при $p < 0,05$

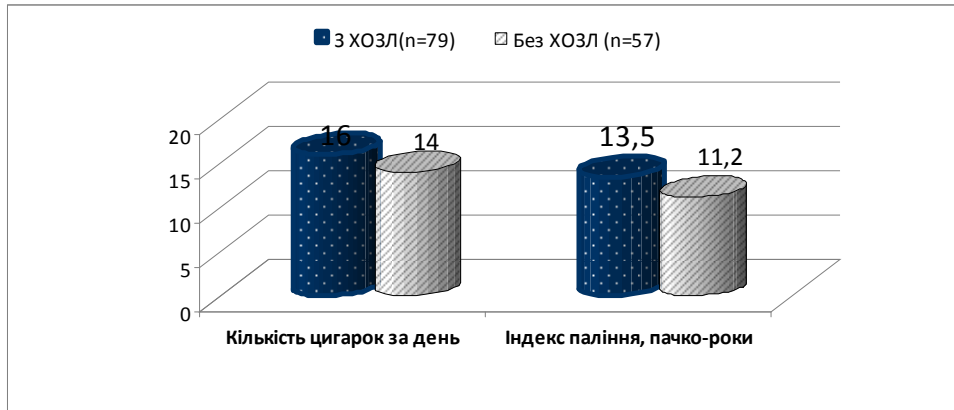


Рис. 3. Кількість цигарок за день та індекс паління в осіб з вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без нього

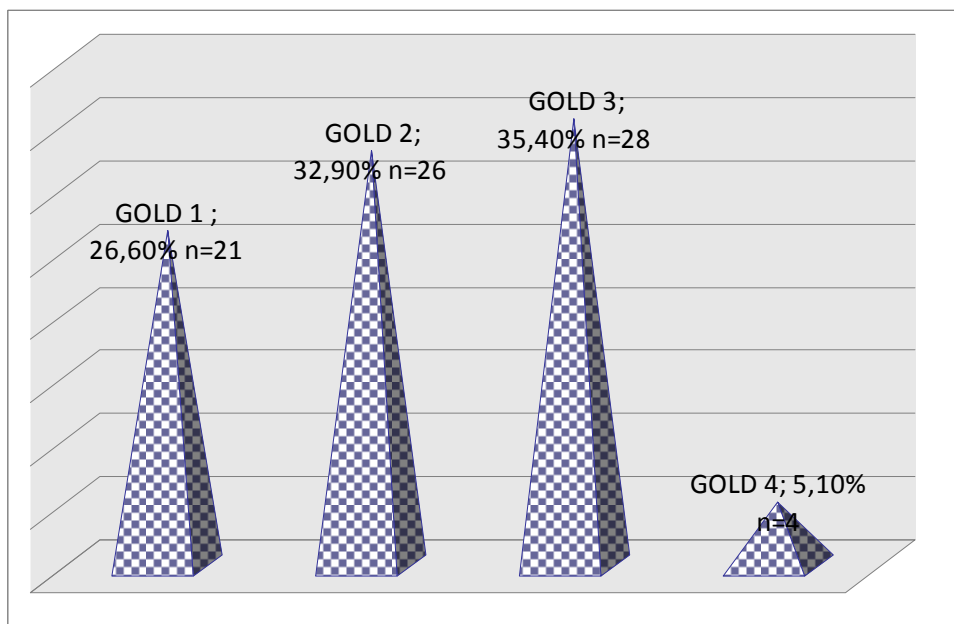


Рис. 4. Ступінь тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень у осіб із вперше діагностованим захворюванням

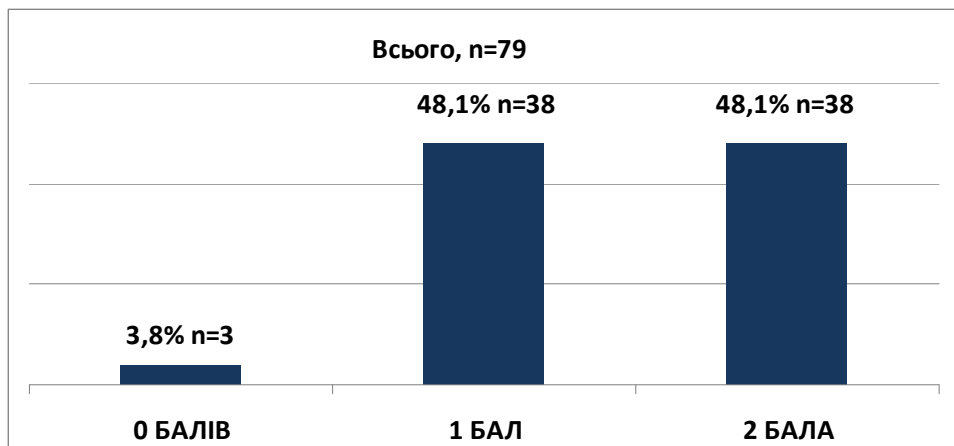


Рис. 5. Ступінь задишки за шкалою mMDRy пацієнтів із виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень

На часті респіраторні захворювання хворіли всі опитані. Достовірної різниці між чоловіками та жінками в обох групах не виявлено.

Алергологічний анамнез обтяжений у 52 (65,8 %) пацієнтів з ХОЗЛ та у 64 (80,7 %) осіб без встановленого діагнозу ХОЗЛ. У групі з ХОЗЛ обтяжений алергологічний анамнез відзна-

Оригінальні дослідження

чали дещо частіше жінки (71,9 %), ніж чоловіки (61,7 %). У групі без ХОЗЛ цей фактор ризику теж частіше відзначали жінки (91,7 %), ніж чоловіки (72,7 %).

Аналізуючи скаргу на паління, слід відзначити, що цю скаргу пред'являли 53 особи (67,1 %) з вперше виявленим ХОЗЛ та 49 (28,1 %) – без визначеного ХОЗЛ (p=0,001). Встановлено, що в обох групах чоловіків було достовірно більше, ніж жінок (p=0,0002). В осіб із вперше діаг-

нованим ХОЗЛ чоловіків, що палили, було 34 (72,3 %) та жінок – 8 (2 5%, p=0,001). Серед осіб без діагностованого ХОЗЛ палили 21 чоловік (63,6 %) та 2 жінки (8,3 %), (p=0,001) (рис. 2).

Вплив паління на формування патологічних змін, що сприятимуть розвитку захворювання, визначається тривалістю паління (стаж) та кількістю цигарок, що пацієнт палить протягом доби. Сучасним критерієм впливу паління на здоров'я є індекс паління. Встановлено, що стаж паління (у

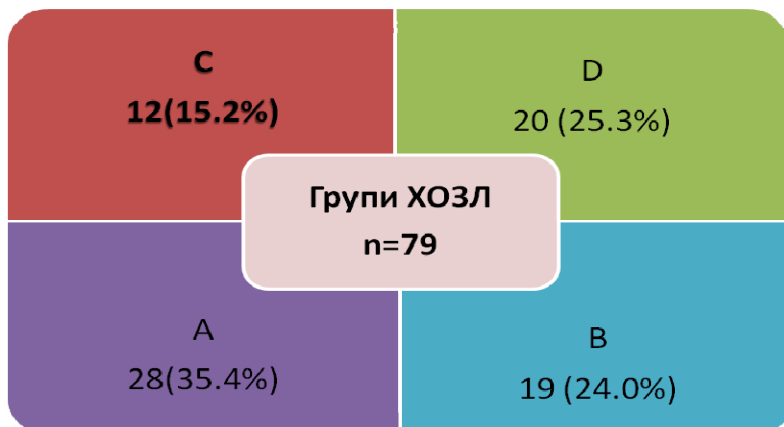


Рис. 6. Клінічні групи хронічного обструктивного захворювання легень у осіб із вперше виявленим захворюванням

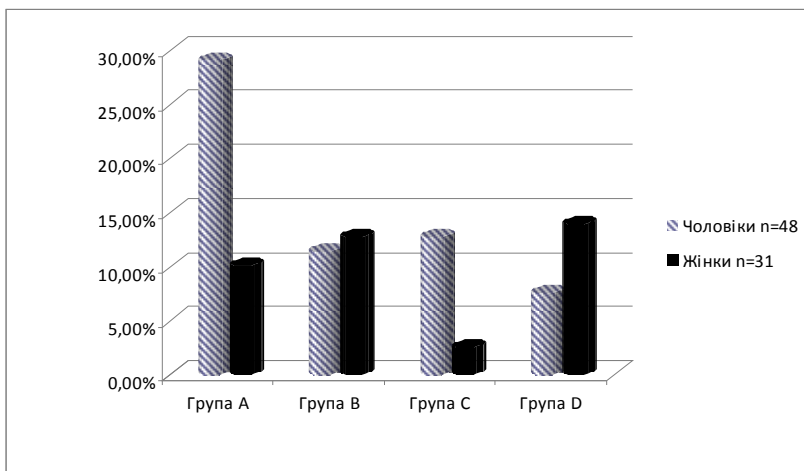


Рис. 7. Клінічні групи хронічного обструктивного захворювання легень у осіб із вперше виявленим захворюванням – статеві структури

Таблиця 2

Порівняння оцінки параметрів якості життя серед осіб із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без верифікованого діагнозу в різних статевих групах

Показники	Пацієнти з вперше виявленим ХОЗЛ, n=79		P	Пацієнти без встановленого ХОЗЛ, n=57		P
	Чоловіки (n=47)	Жінки (n=32)		Чоловіки (n=33)	Жінки (n=24)	
Фізичне здоров'я	63 (50; 72)	64 (50; 80)	0,49	72 (55; 80)	72 (57; 80)	0,61
Психічне здоров'я	52 (45; 58)	55 (47; 65)	0,26	55 (45; 70)	56 (45; 71)	0,95
Загальний стан	56 (46; 66)	53 (45; 66)	0,63	62 (54; 66)	61 (47; 66)	0,62

Примітка. 1. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 . 2. Порівняння величин загального бала між групами проведено за Mann-Whitney U test. 3. Різниця достовірна при p<0,05

тому числі і серед колишніх курців) становив (15,07±0,95) років у пацієнтів із вперше виявленим ХОЗЛ та (18,1±1,97) – в осіб без встановленого діагнозу. Достовірної різниці між цими показниками в даних групах не виявлено ($p=0,50$).

Середня кількість сигарет за добу становила 16(13;20) у групі пацієнтів з ХОЗЛ та 14(10;18) в осіб без ХОЗЛ. Індекс паління становив 13,5 та 11,2 пачко/років відповідно в осіб з ХОЗЛ та без ХОЗЛ (рис. 3).

Розподіливши пацієнтів за ступенем тяжкості ХОЗЛ бачимо, що найбільше пацієнтів було з GOLD 2 – 26 осіб (32,9 %) та GOLD 3 – 28 осіб (35,40 %). Найменш численна група GOLD 4 - 4 пацієнти – (5,1 %) (рис. 4).

Статеву структуру пацієнтів із вперше виявленим ХОЗЛ залежно від ступеня тяжкості була такою: із GOLD 1 діагностовано 15 чоловіків (19,0 %) та 6 жінок (7,6 %); із GOLD 2 – 14 чоловіків (17,7 %) та 12 жінок (15,2 %); із GOLD 3 – 16 чоловіків (20,2 %) та 12 жінок (15,2 %); із GOLD 4 – 2 чоловіки (2,5 %) та 2 жінки (2,5 %).

Ступінь задишки оцінена за модифікованою шкалою тяжкості задишки Медичної дослідної ради і встановлено, що достовірно вищі бали мали пацієнти з групи ХОЗЛ – середній бал становив 1,44±0,07, у той час як у групі без виявленого захворювання середній бал становив 0,96±0,09 ($p\leq 0,0001$). Ступінь задишки в жінок у групі з ХОЗЛ – 2 (1;2) був достовірно вищий, ніж у чоловіків 1 (1;2) ($p=0,009$). Достовірної різниці між чоловіками та жінками у групі без ХОЗЛ не встановлено. Серед пацієнтів із встановленим діагнозом найчисленніші були групи, до яких віднесені пацієнти, що набрали 1 та 2 бали – по 38 осіб (48,1 %), що характерно як для чоловіків, так і для жінок (рис. 5).

За тестом САТ достовірно вищі бали були у групі осіб зі встановленим діагнозом, ніж у групі без ХОЗЛ – середній бал становив – 18,8±0,8 та 12,7±1,0 відповідно ($p<0,0001$). Кількість балів за тестом САТ у жінок – 22 (16;27) у групі з ХОЗЛ була достовірно вища, ніж у чоловіків 18(13;22) ($p=0,03$). Достовірної різниці між чоловіками та жінками у групі без ХОЗЛ не встановлено.

Ми розподілили пацієнтів із вперше виявленим ХОЗЛ на клінічні групи. До групи А – низький ризик несприятливих подій у майбутньому, невелика кількість симптомів – віднесено 28 осіб (35%); група В – низький ризик несприятливих подій у майбутньому, велика кількість симптомів – 19 осіб (24%); група С - високий ризик несприятливих подій у майбутньому, невелика кількість симптомів – 12 (15 %); група Д – 20 осіб (25 %). Отже, варто відзначити, що серед осіб із вперше виявленим ХОЗЛ майже 50 % (група В і Д) пацієнтів мали велику кількість симптомів, що не було раніше оцінено лікарями, які проводили медичні огляди (рис. 6).

Статеву структуру пацієнтів така – до групи А віднесено 23 (29,1 %) чоловіки та 8 (10,1 %) жінок.

До групи В – 9 (11,4 %) чоловіків та 10 (12,7 %) жінок. До групи С – 10 (12,7 %) чоловіків та 2 (2,5 %) жінки. До групи Д – 6 (7,6 %) чоловіків та 11 (12,7 %) жінок (рис. 7).

Параметри якості життя дозволяють об'єктивізувати стан хворого, а також оцінити наслідки захворювання (табл. 2).

Оцінка основних параметрів якості життя (табл. 2) дозволяє бачити дещо нижчі показники якості життя у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж у пацієнтів без даної патології. При оцінці фізичного статусу (ФС) середня кількість балів у пацієнтів з ХОЗЛ становила 72, у той час як у пацієнтів без ХОЗЛ – 65 балів. Суттєвої різниці між чоловіками та жінками у цих групах не було – у групі з ХОЗЛ середня кількість балів становила 63 (50; 72), а в жінок – 64 (50; 80); У групі без ХОЗЛ – відповідно 72 (55; 80) у чоловіків та 72 (57; 80) у жінок.

Щодо психічного статусу (ПС) бали розподілилися таким чином – у пацієнтів з ХОЗЛ – 56 балів – чоловіки – 52 (45; 58) та жінки – 55 (47; 65), у пацієнтів без встановленого діагнозу 55 балів – у чоловіків 55 (45; 70), у жінок – 56 (45; 71).

При оцінці загального статусу (ЗС): у пацієнтів з ХОЗЛ 62 бали чоловіки набрали 56(46;66) балів у середньому, жінки – 53 (45; 66), а в пацієнтів без даної патології – 56 балів – у чоловіків 62 (54; 66), а в жінок – 61 (47; 66).

Проте варто відзначити відсутність достовірної різниці показників основних параметрів якості життя у групах пацієнтів з ХОЗЛ та без ХОЗЛ.

Висновки

1. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень належить до найбільш актуальних та складних у роботі лікаря загальної практики, що визначається, з одного боку, збільшенням кількості осіб старших вікових груп, що мають цілу низку факторів ризику, та з іншого – методологічних підходів щодо діагностики захворювання.

2. Серед осіб, які регулярно проходять медичні огляди, 216 осіб (41,1 %), за результатами анкетування, мають високу вірогідність хронічного обструктивного захворювання легень.

3. У 79 (58,1 %) пацієнтів, за результатами спірографії, виявлено зниження індексу Тифно (ОФВ1/ЖЕЛ) менше 70 %, на підставі чого вперше встановлений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень.

4. У групі осіб, які регулярно проходять медичні огляди, не діагностоване хронічне обструктивне захворювання легень спостерігалось у 14,9 % випадків і супроводжувалося кашлем, задишкою, утрудненим диханням, що не були оцінені лікарями. У 59,0 % хворих діагностовано хронічне обструктивне захворювання легень групи А та В, а в 41 % осіб – групи С та Д.

Перспективи подальших досліджень. Отже, наразі є доцільним створення простих скринінгів

Оригінальні дослідження

нгових алгоритмів відбору пацієнтів для наступного спірографічного обстеження, яке має стати одним із звичних у практиці не лише пульмонолога, а насамперед, лікаря сімейної медицини.

Список літератури

1. Фещенко ЮИ, Яшина ЛА, Дзюблик АЯ, Гаврисюк ВГ. Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Здоров'я України. 2011; 6:10-11.
2. Kim SJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with systemic inflammation. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2011; 15 (9): 1265–70.
3. Bourbeau J. Preventing Hospitalization for COPD Exacerbations. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2010; 31 (3): 313–20.
4. Sidney S, Sorel M, Quesenberry C, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality. Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005; 128 (4): 2068–75.
5. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Черепій НВ. Діагностика симптомів хронічного обструктивного захворювання легень за даними анкетування. Медицина сьогодні і завтра. 2015; 2(67) : 59-65.
6. Rashton L. Occupational causes of obstructive pulmonary disease. Reviews on Environmental Health. 2007; 22 (3): 195–212.
7. Черепій НВ. Діагностика факторів ризику хронічного обструктивного захворювання легень за даними анкетування осіб організованого колективу. Вісник ВНМУ. 2015; 19: 448–52.
8. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
9. Наказ МОЗ України від 3.08.2012 р. №601 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_601.html
10. Линник МІ. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008–2010 рр. Київ; 2011. 34 с.
11. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. Медиа Сфера; 2006. 269 с.
- obstruktyvnym zabolevanyem lehkyykh [Actual problems of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Health Of Ukraine. 2011; 6: 10–11. (in Ukrainian).
2. Kim SJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with systemic inflammation. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2011; 15 (9): 1265–70.
3. Bourbeau J. Preventing Hospitalization for COPD Exacerbations. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2010; 31 (3): 313–20.
4. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise, C, Lanes, S, Eisner MD. (2005). COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005; 128 (4): 2068–75.
5. Mostovoy Yu, Rasputina L, Cherepiy N. Diahnostiya symptomiv khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen' za danymy anketuvannya [Diagnosis of symptoms of chronic obstructive pulmonary disease according to the survey]. Medicine today and tomorrow. 2015; 2 (67): 59–65. (in Ukrainian).
6. Rashton L. (2007). Occupational causes of obstructive pulmonary disease. Reviews on Environmental Health. 2007; 22 (3): 195–212.
7. Cherepiy N. Diahnostiya faktoriv ryzyku khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen' za danymy anketuvannya osib orhanizovanoho kolektyvu [Diagnosis of risk factors for chronic obstructive pulmonary disease according to the survey of persons organized team]. Visnyk VNMU. 2015; 19(2):448–52. (in Ukrainian).
8. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 № 555 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomogy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni legen». Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 3.08.2012 №601 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomogy pry pynenni vzhivannya tyutyunovykh vyrobiv». Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_601.html
10. Linyk MI. Porivnial'ni dani pro rozpovsiudzhenist' khvorob orhaniv dykhannia i medychnu dopomohu khvorym na khvoroby pul'monolohichnoho profilu v Ukraini za 2008–2010 rr. [Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care of patients with diseases of pulmonary profile in Ukraine in 2008–2010]. Kyiv; 2011. 34 s. (in Ukrainian).
11. Rebrova O. Statystycheskyi analiz medytsynskykh dannkh. Prymenenye paketa prykladnykh prohramm STATISTICA Statistical analysis of medical data. [Application of software package STATISTICA]. Moscow: Mediasfera; 2006. 269 s. (in Russian).

References

1. Feshchenko Yu, Yashina L, Dzublik A, Gavrisk V. Aktual'nye problemy lecheniya bol'nykh khronicheskym

Відомості про автора:

Черепій Наталія Вікторівна – аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Сведения об авторе:

Черепий Наталья Викторовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины ВНМУ имени М.И. Пирогова, Винница, Украина.

Information about the author:

Cherepii Natalia – PhD student of the department of propaedeutics of internal medicine of M.I. Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.08.2017

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Н.В. Черепій, 2017

УДК: 613.35:612.393:[616-057.87:61]

Original research

МЕДИКО-ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ ВЖИВАННЯ ЕНЕРГЕТИЧНИХ НАПОЇВ СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ**Я.М. Ямка**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: енергетичні напої, студенти-медики, працездатність, увага, пам'ять, тривожність.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 123-130

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.105

E-mail:
jamkajaros@yahoo.com

Проблема збереження високого рівня працездатності, витривалості до різних викликів навчального середовища часто студентами-медиками вирішується через уживання в раціоні енергетичних напоїв.

Мета роботи – виявити ступінь впливу вживання енергетичних напоїв у раціоні студентів-медиків на серцево-судинну, травну системи організму та нервово-психічну регуляцію, визначити і оцінити рівні особистісної та ситуативної тривожності.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати анкетування 318 студентів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Розроблена анкета з вивчення впливу енергетичних напоїв на організм, яка складалась із 15 блоків запитань. Ситуативну, особистісну тривожність визначали за допомогою тесту Спілберґера-Ханіна. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою Microsoft Office Excel 2007.

Результати. Аналіз відповідей про вплив енергетичних напоїв (у кількості 330-500 мл на добу) на системи організму виявив, що студенти скаржились на порушення з боку серцево-судинної системи (прискорене серцебиття – у 75,23% чоловіків та у 92,2 % жінок), травної системи (підвищена перистальтика – у 16,82 % чоловіків та у 14,15 % жінок, скарги на спазматичні болі переважали серед жінок – 12,2 %), нервової системи (тривожний сон – у 25,67 % жінок і в 17,08 % чоловіків). Встановлено, що енергетичні напої викликали короткотривалі (6-12 годин) зміни уваги, розумової діяльності з подальшим наростанням втоми та виснаження.

Висновки. Уживання енергетичних напоїв спричиняє прискорене серцебиття, підвищену перистальтику кишечника, спазматичні болі, проблеми із засинанням та запам'ятовуванням навчального матеріалу. Рівень особистісної тривожності в обстежених групах суттєво не відрізнявся, однак, ситуативна тривожність у групі, що вживала енергетичні напої, часто (щотижня) та неконтрольовано зростає, що свідчить про достатньо високий рівень стимуляції нервових реакцій.

Ключевые слова: энергетические напитки, студенты-медики, работоспособность, внимание, память, тревожность.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 123-130

Проблема сохранения высокого уровня работоспособности, выносливости к различным вызовам учебной среды зачастую решается студентами-медиками с помощью употребления в рационе энергетических напитков.

Цель работы – выявить степень влияния употребления энергетических напитков в рационе студентов-медиков на сердечно-сосудистую, пищеварительную системы организма и нервно-психическую регуляцию, определить и оценить уровни личностной и ситуативной тревожности.

Материал и методы. Проанализированы результаты анкетирования 318 студентов Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. Разработана анкета по изучению влияния энергетических напитков на организм, которая состояла из 15 блоков вопросов. Ситуативную, личностную тре-

Оригінальні дослідження

возможность определяли с помощью теста Спилбергера-Ханина. Статистический анализ полученных результатов, осуществляли с помощью Microsoft Office Excel 2007.

Результаты. Анализируя ответы о влиянии энергетических напитков (в количестве 330-500 мл в сутки) на системы организма обнаружено, что студенты жаловались на нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия у 75,23 % мужчин и у 92,2 % женщин), пищеварительной системы (повышенная перистальтика в 16,82 % мужчин и 14,15 % у женщин, жалобы на спазматические боли преобладали среди женщин – 12,2 %), нервной системы (тревожный сон – в 25,67 % женщин и 17,08 % мужчин). Установлено, что энергетические напитки вызвали кратковременные (6-12 часов) изменения внимания, умственной деятельности с последующим нарастанием ощущения усталости и истощения.

Выводы. Употребление студентами энергетических напитков вызывало учащенное сердцебиение, повышенную перистальтику кишечника, спазматические боли, проблемы с засыпанием и запоминанием учебного материала. Уровень личностной тревожности в обследованных группах существенно не отличался, однако, ситуативная тревожность в группе, которая употребляла энергетические напитки часто (еженедельно) и неконтролируемо возросла, что свидетельствует о достаточно высоком уровне стимуляции нервных реакций.

Key words: energy drinks, medical students, hard work, attention, memory, anxiety.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 123-130

MEDICO-HYGIENIC ASPECTS OF THE PROBLEM OF ENERGY DRINKS CONSUMPTION BY MEDICAL STUDENTS

Ya.M. Yamka

Abstract. The problem of maintaining a high level of efficiency, endurance to various challenges of the learning environment is often solved by medical students through the use of energy drinks in their diet.

Objective – was to identify the degree of influence of the use of energy drinks in the diet of medical students on the body, to determine and assess levels of personal and situational anxiety.

Materials and methods. The results of the survey of 318 students of Lviv national medical university n.a. Danylo Halytsky are analyzed. A questionnaire was developed to study the effect of energy drinks on the body. Situational, personal anxiety was determined with the help of the Spielberger-Khanin test. Statistical analysis of the results was carried out using Microsoft Office Excel 2007.

Results. Analyzing the answers about the influence of energy drinks (in the amount of 330-500 ml per day) on the body systems, it was found that students complained of cardiovascular disorders (tachycardia 75,23 % for men and 92,2 % for women), digestive system (increased peristalsis in 16,82 % of men and 14,15 % in women, complaints of cramping pain prevailed among women – 12,2 %), nervous system (anxious sleep – in 25,67 % of women and 17,08 % of men). It is established that energy drinks caused short-term (6-12 hours) changes in attention, mental activity, followed by a growing feeling of fatigue and exhaustion.

Conclusions. The use of energy drinks by students caused heart palpitations, increased intestinal peristalsis, spasmodic pains, problems with falling asleep and memorizing educational material. The level of per-

sonal anxiety in the groups surveyed did not differ significantly, however, the situational anxiety in the group that consumed energy drinks frequently (weekly) and uncontrollably increased, which indicates a sufficiently high level of stimulation of nervous reactions.

Вступ. Успішність та ефективність адаптації молоді до навчального процесу та соціалізації в студентському середовищі є багатограним процесом, пов'язаним із формуванням нових педагогічних, соціальних, психофізіологічних, професійних, поведінкових та харчових стереотипів [1]. Проблема збереження в екстремальних умовах студентського життя високого рівня працездатності, витривалості до різних викликів навчального середовища вирішується молоддю досить часто через застосування в раціоні енергетичних напоїв (ЕН), що є розрекламованим продуктом, який ніби сприяє підвищенню працездатності, запобігає втомі, яка викликана напруженою діяльністю, депривацією сну, порушенням енергетичної та якісної адекватності харчування.

Застосування засобів “фармакологічної корекції”, чим насправді є складові ЕН, дозволяє студенту відчувати на рівні оптимуму суб'єктивну оцінку психічного стану, самопочуття, настрою, активності, уваги, мотиваційного зацікавлення в роботі та емоційної стійкості.

ЕН з'явилися в Україні порівняно недавно, наприкінці 20-го століття, стали популярними, і швидко набирають преференції в молодіжних групах. ЕН являють собою найбільш швидко зростаючий сегмент ринку безалкогольних напоїв. За період 2003–2015 рр. продаж безалкогольних енергетичних напоїв в Україні збільшився майже в 14 разів і досяг 33,31 млн.л. За даними аналітиків компанії Constant, споживання ЕН в Україні дорівнює 0,6–0,7 л на людину на рік, що значно менше, ніж у Європі (у середньому 5–6 л), але темпи зростання об'ємів споживання значно вищі, ніж в європейських країнах [2].

Рецептура ЕН різних марок, доступних на українському ринку, відрізняється за якісним і кількісним складом, однак спільною рисою є наявність біологічно активних речовин, таких, як кофеїн, таурин, інозитол, глюкуронолактон, гуарана, карнітин і вітаміни групи В (рибофлавін, ніацин, вітамін В₆ і В₁₂). Виробники таких напоїв переконані, що поєднання таких компонентів, як кофеїн, таурин і глюкуронолактон стимулює організм, поліпшує увагу, настрій, підвищує продуктивність роботи, здатність концентрації і швидкості реакції. Дослідження маркетологів [3], що виправдовують об'єднання кофеїну, таурину і глюкуронолактону в одному напої, свідчать про позитивний вплив цієї комбінації на когнітивні функції і настрій, у той час як медиками були поставлені під сумнів ці заяви, оскільки таку дію може викликати сам по собі лише кофеїн, а внесення такого потужного комплексу біологічно

активних речовин може мати і ефекти потенціювання [4]. Медичні покази щодо уживання ЕН є суперечливими. Прихильники цього типу напоїв вважають, що потрібно їх уживати, щоб досягти поліпшення інтенсивності уваги, концентрації і пам'яті, а також збільшити фізичну працездатність як в аеробних, так і в анаеробних умовах [5]. Натомість, їхні опоненти повідомляють про побічні ефекти, пов'язані з уживанням ЕН, а саме – головний біль, серцебиття, підвищений ризик захворювання судин головного мозку, психічні та метаболічні розлади [6, 7].

Мета роботи. Виявити ступінь впливу уживання ЕН у раціоні студентів-медиків на серцево-судинну, травну системи організму та нервово-психічну регуляцію за анкетно-опитувальним методом, визначити і оцінити рівні особистісної та ситуативної тривожності за допомогою тесту Спілбергера-Ханіна.

Матеріал і методи. В анкетуванні взяли участь 318 студентів III курсу медичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, з них 35,54 % чоловіків та 64,47% жінок. Попередньо всі студенти дали письмову згоду на участь у дослідженні. Для цього нами була розроблена анкета з вивчення впливу ЕН на організм, яка складалась з 15 блоків запитань. Зокрема питання стосувались того, які напої уживають респонденти; з якою метою та частотою вживають ЕН; які зміни в самопочутті відзначали студенти під час і після уживання ЕН; які порушення з боку серцево-судинної, дихальної, травної та нервової систем відзначали після вживання ЕН; як довго тривали ефекти після вживання ЕН; чи ознайомлені споживачі з рецептурою і обмежувальними рекомендаціями, зазначеними на етикетці; який об'єм ЕН уживали на добу; які порушення сну відзначали після вживання ЕН; чи відзначали зміни харчових уподобань під час та після вживання ЕН; чи відзначали споживачі вплив вживання ЕН на спілкування, зміну працездатності; чи змінювалась у них увага, запам'ятовування матеріалу та кількість помилок при виконанні завдань після вживання ЕН.

Ситуативну, особистісну тривожність визначали за допомогою тесту Спілбергера-Ханіна, який складається з 20 пунктів, що відповідають оцінці тривожності як стану (стан тривоги, реактивна або ситуативна тривога) та 20 пунктів на визначення тривожності як особистісної особливості – властивість тривожності [8]. Даний тест використовували як інформативний спосіб самооцінки біжного рівня тривожності (реактивна

Оригінальні дослідження

тривожність) і особистісної тривожності (стійка характеристика людини). Це дозволило диференційовано вимірювати тривожність і як особистісну властивість, і як стан [9].

При аналізі множинного вибору відповідей респондентів нами використано число відповідей у відсотках. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою Microsoft Office Excel 2007 і SPSS 20GB. Рівень статистичної значущості встановлений при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що найбільш часто вживаними ЕН виявилися Red Bull, Burn, Non Stop (66,98 % респондентів) (рис.1). Рідше студентами споживався Adrenaline Rush, Mustang, Revo.

Серед юнаків з усіх ЕН найбільшою популярністю користуються Red Bull і Burn (рис. 2).

Найбільшою популярністю серед дівчат користуються також Red Bull і Non Stop (рис. 3).

Оцінка складу ЕН проводилася з етикеткової інформації продуктів, що реалізуються в торговельній мережі м. Львова та згідно зі санітарно-епідеміологічною експертизою та сертифікатами відповідності. ЕН умовно можна поділити на дві групи: вітамінні та кофеїнові, хоча чіткої градації нема. Вітамінні напої містять більше вітамінних складників у дозах, що часто перебільшують добову потребу або дорівнюють їй і можуть бути застосовані для занять спортом, а кофеїнові містять великі дози кофеїну та інших кофеїновмісних речовин і рекомендуються для людей з інтенсивним розумовим навантаженням. Аналіз етикеткового складу найбільш популярних напоїв показав, що їх вміст у перерахунку на 100см³ напою є таким:

- Red Bull – сахароза; глюкоза; двоокис вуглецю; глюкуронолактон – 240 мг; таурин – 400 мг; кофеїн – 32 мг; вітаміни В₃, В₅, В₆, В₉ у кількостях добової потреби; ароматизатори; барвни-

ки; регулятори кислотності. Енергетична цінність – 47 ккал.

- Burn – сахароза; двоокис вуглецю; глюкуронолактон – 255 мг; таурин – 420 мг; кофеїн – 35 мг; екстракт гуарани – 5,3 мг; теобромін; вітаміни: В₃, В₅, В₆, В₈, В₉ у кількостях, що не перевищують добової потреби; ароматизатори; барвники; регулятори кислотності. Енергетична цінність – 61,3 ккал. За своїм складом є найбільш небезпечним на наш погляд напоєм, оскільки в ньому міститься найбільша кількість кофеїну і таурину, посилені екстрактом гуарани.

- Non Stop – цукор; регулятори кислотності: лимонна кислота, цитрат натрію; двоокис вуглецю; таурин – 400 мг; кофеїн – 35мг; вітаміни: В₅, В₆, В₉, РР, С, що не перевищує добової потреби, натуральний барвник – цукровий колір, ароматизатори; консервант – бензоат натрію. Енергетична цінність – 39,5 ккал.

- Adrenaline Rush – сахароза; двоокис вуглецю; D-рибоза – 201 мг; таурин - 399 мг; кофеїн – 30 мг; L-карнітин – 100мг, екстракт гуарани, екстракт женьшеню – 4,8 мг; вітаміни: С, В₆, В₈,В₉ у кількостях, що не перевищує добової потреби; ароматизатори; барвники; регулятори кислотності. Слід відзначити, що Adrenaline Rush містить найменшу кількість кофеїну і таурину, проте ефекти цих речовин підсилюються екстрактами гуарани та женьшеню, а значить його вживання вимагає певних обмежень при застосуванні. Енергетична цінність – 52 ккал.

Слід зазначити, що за технологією виготовлення ЕН у розчин вноситься купаажний сироп, в який додають комплекси вітамінів та аскорбінову кислоту як антиоксидант у вигляді 50 % водного розчину [10].

Встановлено, що різниця в складі між різними марками ЕН полягає лише в кількості та співвідношеннях інгредієнтів. Порівняння фактичних

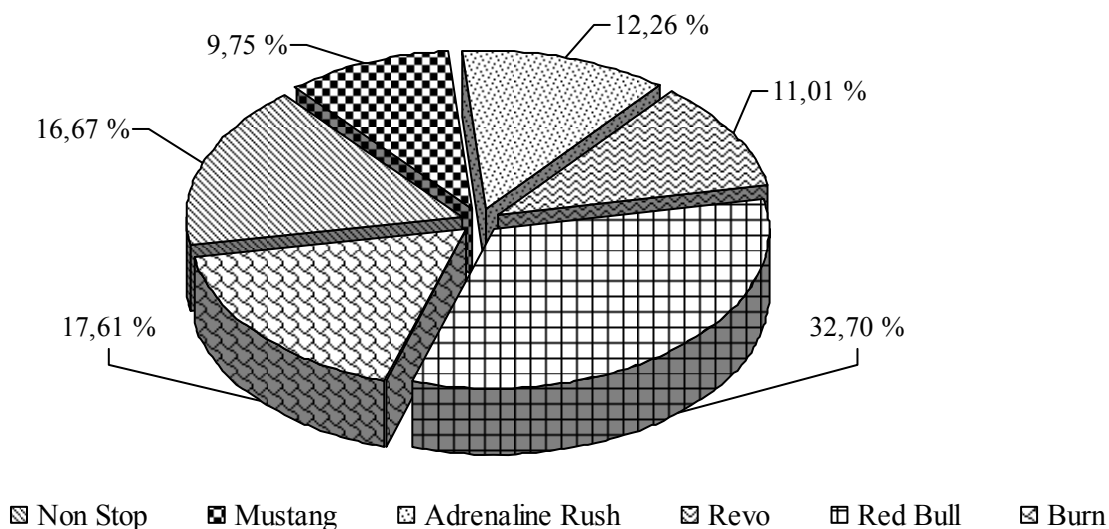


Рис. 1. Співвідношення часто вживаних енергетичних напоїв серед студентів

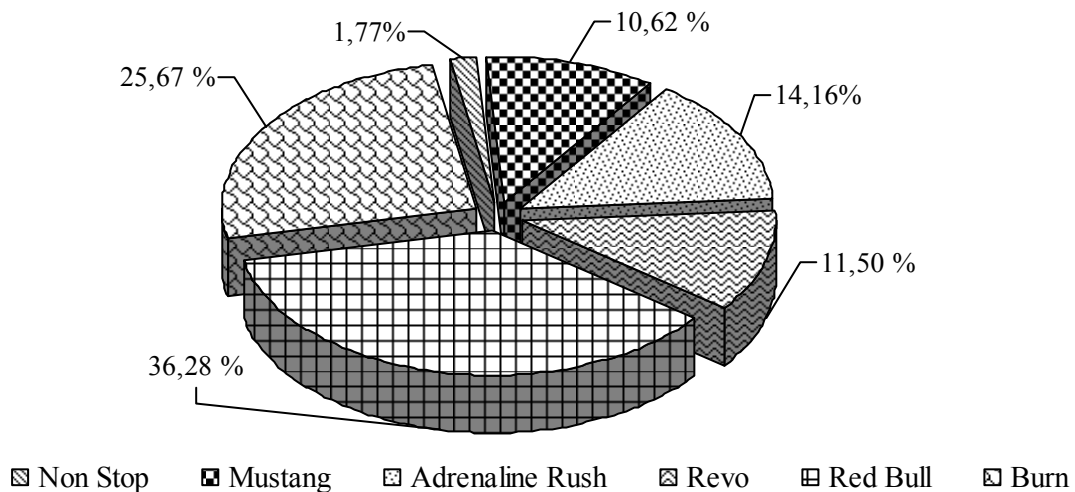


Рис. 2. Співвідношення часто вживаних енергетичних напоїв серед чоловіків

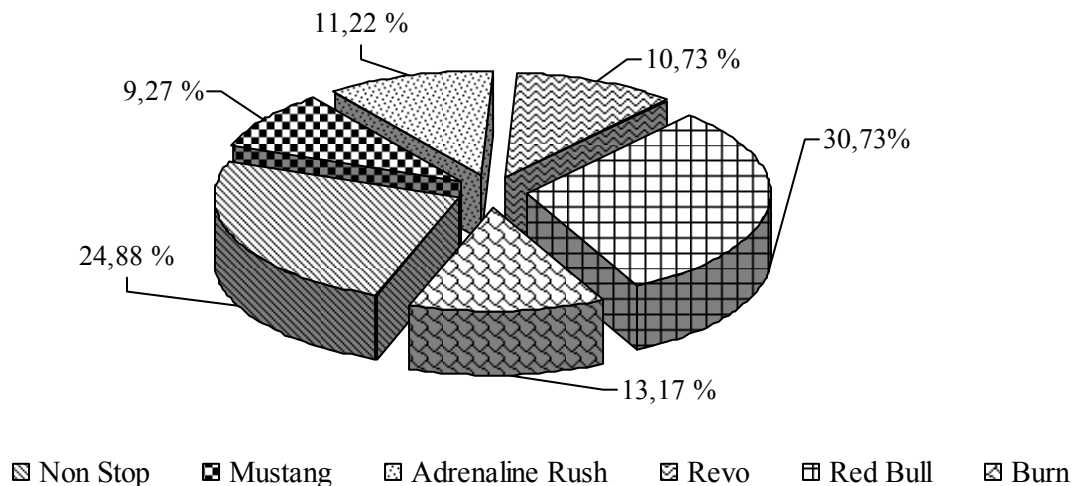


Рис. 3. Співвідношення часто вживаних енергетичних напоїв серед жінок

значень вмісту кофеїну свідчать, що в зразках Adrenaline Rush, Red Bull, Burn його кількість була завищена по відношенню до декларованих у рецептурі значень (на 7,3-38,3 %) [11]. Така сама ситуація відзначена для більшості зразків у відношенні нікотинової кислоти (8-204 %) і піридоксину (57,35 – 232,3 %). Концентрація пантотенової кислоти була меншою від заявленої на 11,8-25,3 %. Такі явища характерні для виробництв, що мають проблеми з дозуванням інгредієнтів, котрі в складі ЕН містяться в невеликих концентраціях. В усіх зразках зареєстровано наявність рибофлавіну (лактофлавін-рибофлавін, Е 101) у концентраціях від 62,2 до 76,4 мг/100 см³, у той час як товаровиробники не декларують внесення цього вітаміну в рецептуру напою [12]. Поясненням є забарвлюючі властивості рибофлавіну, внаслідок чого виробники використовують його як барвник, вважаючи що ще один вітамін не нашкодить здоров'ю споживача. Однак норма цього вітаміну є значно нижчою – у 2,5 раза від наяв-

ної в ЕН концентрації. У “Нормах фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії” [13] вказано добову потребу для дорослого населення цього нутриєнту, яка становить для чоловіків 2,0 мг, а для жінок – 1,6 мг. Наявність у складі ЕН незаявлених рецептурою вітамінів та інших речовин можна пояснити використанням преміксів замість окремих речовин. Проведений нами аналіз технологічного процесу виготовлення ЕН свідчить, що в ході виготовлення в розчин вноситься визначена рецептурою кількість преміксів (комплексних препаратів-вітамінів, підсолоджувачів, консервантів, стабілізаторів, барвників), біологічно активних речовин, концентрацію кожного з інгредієнтів яких встановити неможливо.

При аналізі причин уживання ЕН серед усієї когорти респондентів найбільш частою була відповідь про вживання цих продуктів при підготовці до модулів та іспитів (91,2 %), на другому місці – з друзями “за компанію” (75,16 %), більш

Оригінальні дослідження

ніж половина студентів (66,98 %) споживали енергетичні напої під час перебування в нічному клубі та на дискотеці. Відповідь “з метою відчутти нові враження” та “для втамування” спраги обрали 21,38 % і 21,07 % респондентів. Для того, щоб отримати ефект стимуляції для підвищення результатів на спортивних змаганнях ЕН споживають більше чоловіки, ніж жінки ($p < 0,05$), а також таку тенденцію виявлено при споживанні ЕН за кермом автомобіля. Потрібно зауважити, що жоден респондент не обрав відповіді “для почуття впевненості”, як причину споживання ЕН.

Аналіз відповідей на питання анкети про частоту вживання ЕН показав, що 14,16 % студентів уживають ЕН щодня. Велика частина студентів споживають ЕН один раз на тиждень (82,08 %). Однак насторожує той факт, що 74,22 % студентів не регулюють споживання ЕН, а п'ють їх неконтрольовано, часто для втамування спраги.

Найчастіше студенти заявляють про споживання лише однієї банки (250 мл) ЕН (63,21 %). Тому можна припустити, що вони дотримуються рекомендацій виробника щодо максимальної дозової дози цих напоїв. У той же час споживання 330 мл або 500 мл енергетичного напою обрали 18,24 % та 14,78 % студентів відповідно. Студентів, які споживали енергетичні напої в об'ємі 750 мл, серед опитаних було відносно мало (3,77 %).

Після споживання енергетичного напою всі респонденти відзначали небажані реакції. Найбільш часто, як у чоловіків, так і в жінок (множинний вибір відповідей) відзначено зміни в самопочутті: відчуття бадьорості виникало відповідно у 61,07 % та 51,22 % респондентів, натомість нервові та емоційне збудження та порушення сну виникали в обох групах з однаковою частотою (44,25 % та 33,17 % відповідно) у терміни 12-28 годин після уживання ЕН.

Рівень особистісної тривожності в обстежених групах суттєво не відрізнявся, однак, ситуативна тривожність у групі, що вживала ЕН, часто (щотижня) та неконтрольовано зростає, що свідчить про достатньо високий рівень стимуляції нервових реакцій (табл.).

За традиційною оцінкою ситуативна тривожність нижче 30 балів вказує на низький рівень тривоги, від 31 до 45 – середній, а вище 46 – високий. Отже, такий стан студентів можна оцінити як ситуативний стрес, корелятивно пов'язаний із кількістю та частотою уживання ЕН. Оскільки психологічний стрес проявляється реактивною тривожністю, яка характеризується суб'єктивними пережитими емоціями, вважається, що дуже висока реактивна тривожність викликає порушення уваги і часто тонкої координації. Тривожність і невротичні порушення є причиною зниження працездатності студентів, що опосередковано може впливати і на успішність навчання. Студенти, що демонстрували високий рівень тривожності, відзначали в нашому дослідженні надмірну емоційність, нав'язливе почуття некомпетентності, панічні атаки, негативні передчуття.

При опитуванні про вплив на органи та системи організму встановлено, що як чоловіки, так і жінки однаково скаржилися на порушення з боку серцево-судинної системи (прискорене серцебиття – у 75,23 % чоловіків та у 92,2 % жінок), травної системи (підвищена перистальтика – у 16,82 % чоловіків та у 14,15 % жінок, скарги на спазматичні болі переважали серед жінок – 12,2 %).

Більшість студентів відзначали вплив ЕН на час засинання (на 2-3 години пізніше ніж зазвичай), часто просинались 18,87 % усіх опитаних, тривожний сон був у 25,67 % жінок і в 17,08 % чоловіків, а спокійний сон – у 18,59 % чоловіків та в 14,15 % жінок. У студентів відзначалися зміни харчових уподобань, а саме – зростання апетиту в 41,71 % чоловіків та у 42,93 % жінок, серед жінок зростала потреба в цукровмісних харчових продуктах (12,2 %). Це можна пояснити, зокрема, низьким вмістом вуглеводів в ЕН Non Stop, якому надають перевагу дівчата, орієнтуючись на його низькокалорійний етикетковий склад. Незначна кількість респондентів (15,04 % чоловіків та 25,37 % жінок) відзначали зниження апетиту та втамування голоду при вживанні ЕН.

Вживання ЕН, як відзначали респонденти, також впливає на активність спілкування, яка

Таблиця

Рівень показників особистісної та ситуативної тривожності у студентів

Частота вживання енергетичних напоїв	Кількість студентів, n	Тривожність	
		Особистісна	Ситуативна
Спорадичне (3,76 % опитаних)	12	42,7±2,9	38,6±1,98
1 раз на тиждень (82,08 % опитаних)	261	44,1±2,6	52,2±4,3*
Щодня, неконтрольовано (14,16 % опитаних)	45	40,9±2,3	54,7±2,2*

Примітка. * коефіцієнт значущості — $p \leq 0,05$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

збільшується як серед чоловіків, так і серед жінок на 32,75 % та 31,22 % відповідно.

Під час аналізу відповідей було відзначено вплив ЕН на когнітивні функції. Студенти під час опитування вказали на тимчасове зростання розумової працездатності (на 37,17 % у чоловіків та 54,15 % у жінок) при вживанні ЕН, проте в більшості з опитаних вона мала хвилеподібний характер із подальшим відчуттям втоми і виснаженням через 20 годин після вживання ЕН.

Також спостерігалися зміни уваги при вживанні енергетика. Серед 14,78-23,9 % опитаних зростало відволікання, неувважність, неможливість сконцентруватися на виконанні завдання, і, як наслідок, – знижувалась якість його виконання. Однак 26,11-39,0 % студентів відзначали зростання концентрації та швидкості виконання завдання.

Вживання ЕН пришвидшувало запам'ятовування матеріалу та призводило в однаковій мірі як до зростання, так і до зниження кількості помилок при виконанні завдань як серед опитаних чоловіків, так і серед жінок. Необхідно зауважити, що серед жінок було обрано відповідь про гальмування запам'ятовування матеріалу та зростання кількості помилок при вживанні ЕН (на 28,35 % більше, ніж у чоловіків).

Більшість респондентів вказували на тривалість ефектів після вживання ЕН упродовж 3-6 годин, залежно від ємності банки (68,15 % у чоловіків та 58,05 % у жінок), із збільшенням часу (20-24 год) після споживання ЕН прояви ефектів знижувались. Практично 44,25 % юнаків та 41,96 % дівчат з усіх опитаних не ознайомилися зі складом і обмеженнями щодо застосування енергетичного напою, зазначеними на етикетці.

Висновки

1. До складу найбільш популярних у студентському середовищі енергетичних напоїв входять біологічно активні речовини, проте вони наявні в концентраціях, що дорівнюють або перевищують добову норму, що не враховує надходження цих речовин із харчовим раціоном.

2. Найбільш популярними енергетичними напоями серед студентів медичного вишу є Red Bull, Burn, Non Stop, Adrenaline Rush. Серед дівчат найбільшою популярністю користуються Red Bull і Non Stop, у юнаків Red Bull і Burn, що містять найвищі концентрації кофеїну, а значущою причиною вживання енергетичних напоїв студентами-медиками є необхідність підвищення витривалості під час підготовки до іспитів та під час сесії, з друзями “за компанію”, у нічному клубі, на дискотечі (більше 90 % з тих, що споживають енергетичні напої).

3. Неконтрольовано вживають 74,22 % студентів медичного університету, 82,08 % – помірно (один раз на тиждень), 14,16 % – часто (1-2 рази на день) з тих, що споживають енергетичні напої.

4. Рівень особистісної тривожності в обстежених групах суттєво не відрізнявся, однак, ситуативна тривожність у групі, що вживала енергетичні напої, часто (щотижня) та неконтрольовано зростає, що свідчить про достатньо високий рівень стимуляції нервових реакцій. Енергетичні напої впливають на короткотривалі (6-12 годин) зміни уваги, стимулюють розумову діяльність та змінюють поведінкові реакції у 26,11-39,0 % обстежених із подальшим наростанням відчуття втоми та виснаження.

5. Уживання найбільш популярних у студентському середовищі енергетичних напоїв (у кількості 330-500 мл на добу) спричиняє прискорене серцебиття, підвищену перистальтику кишечника, спазматичні болі, депривації сну, проблеми із засинанням та запам'ятовуванням навчального матеріалу. Зміни харчових уподобань, а саме зростання апетиту та потреби в цукровмісних продуктах відзначались у приблизно половини обстежених студентів-медиків.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані нами дані свідчать про необхідність подальшого дослідження впливу ЕН на серцево-судинну, травну та нервову системи організму молоді людини та розробку чітких обмежувальних рекомендацій із застосування цих напоїв у раціоні, підкріплену широким спектром медичних досліджень.

Список літератури:

1. Юрченко ОС. Рівень тривожності у студентів-медиків. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(4):190-3.
2. Чорна МВ, Смольнякова НМ, Волосов АМ. Аналіз ринку як передумова визначення конкурентоспроможності нової продукції. Економічний простір. 2016;108:90-101.
3. Attila S, Çakir B. Energy-drink consumption in college students and associated factors. Nutrition. 2011; 27(3):316-22.
4. Hoffman M, Świdorski F. Napoje energetyzujące i ich składniki funkcjonalne. Przem. Spoż. 2008;9:8-13.
5. Kazemi F, Gaeini AA, Kordi MR, Rahnema N. The acute effects of two energy drinks on endurance performance in female athlete students. Sport Sci Health. 2009;5:55-60.
6. Kopać A, Wawrzyniak A, Hamulka J, Górnicka M. Badania uwarunkowań spożycia napojów energetyzujących przez studentów. Roczn. Państw. Zakł. Hig. 2012;63(4):491-7.
7. Ragsdale FR, Gronli TD, Batool N, Haight N, Mehaffey A, McMahon EC, et al. Effect of Red Bull energy drink on cardiovascular and renal function. Amino Acids. 2010;38:1193-1200.
8. Корольчук МС, редактор. Психодіагностика: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів. Київ: Ельга, Ніка-Центр; 2012. 400 с.
9. Корнієнко Ю. Проблема опанування у ситуації високої тривожності. Науковий вісник Мукачівського державного університету. Серія «Педагогіка та психологія». 2015;1(1):147-52.
10. Mitchell AJ. Formulation and production of carbonated soft drinks. Springer Science & Business Media, 1990.361p.
11. Котова ТВ, Черемичкина АС. Анализ качества энергетических напитков на соответствие

Оригінальні дослідження

- требованиям стандарта. Техника и технология пищевых производств. 2012;2:34-7.
- Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:1033-41.
 - Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії”, затверджені наказом МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р.
- References**
- Yurtsenyuk OS. Riven' tryvozhnosti u studentiv-medykiv. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. [Level of anxiety among students – physicians]. 2015;14(4):190-3. (in Ukrainian).
 - Chorna MV, Smol'nyakova NM, Volosov AM. Analiz rynku yak peredumova vyznachennia konkurentospromozhnosti novoї produktsii. [Market analysis as a prerequisite for determining competitive new products]. *Ekonomichnyi prostir.* 2016;108:90-101. (in Ukrainian).
 - Attila S, Çakir B. Energy-drink consumption in college students and associated factors. *Nutrition.* 2011; 27(3):316-22.
 - Hoffman M, Świdorski F. Napoje energetyzujące i ich składniki funkcjonalne. *Przem. Spoz.* 2008;9:8-13.
 - Kazemi F, Gaeini AA, Kordi MR, Rahnama N. The acute effects of two energy drinks on endurance performance in female athlete students. *Sport Sci Health.* 2009;5:55-60.
 - Kopacz A, Wawrzyniak A, Hamulka J, Górnicka M. [Studies on the determinants of energy drinks intake by students]. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012;63(4):491-7. (in Poland).
 - Ragsdale FR, Gronli TD, Batoool N, Haight N, Mehaffey A, McMahon EC, et al. Effect of Red Bull energy drink on cardiovascular and renal function. *Amino Acids.* 2010;38:1193–1200.
 - Korol'chuk M S, redaktor. *Psyhodiagnostyka: navch. posib. dla studentiv vyschykh navchal'nykh zakladiv.* [Psychodiagnostics: A manual for students in higher education]. Kyiv: El'ha, Nika-Tsentri; 2012.400 s. (in Ukrainian).
 - Korniienko IO. Problema opanuvannia u situatsii vysokoi tryvozhnosti. [Problem of mastering in a situation of high anxiety]. *Naukovyi visnyk Mukachiv's'koho derzhavnoho universytetu, Serii «Pedahohika ta psykhohohiia».* 2015;1(1):147-152. (in Ukrainian).
 - Mitchell AJ. *Formulation and production of carbonated soft drinks.* Springer Science & Business Media, 1990.361p.
 - Kotova TV, Cheremichkina AS. Analiz kachestva energeticheskikh napitkov na sootvetsvie trebovaniyam standartu. [Analysis of the quality of energy drinks on the respective standard requirements]. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevyykh proizvodstv.* 2012;2:34-7. (in Russian).
 - Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:1033-41.
 - “Normy fiziologichnykh potreb naseleennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rechovynakh ta enerhii”, zatverdzeni nakazom MOZ Ukrainy № 272 vid 18.11.1999 r. (in Ukrainian).

Відомості про автора:

Ямка Я.М., асистент кафедри загальної гігієни з екологією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторе:

Ямка Я.М., ассистент кафедры общей гигиены с экологией Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the author:

Yamka Ya.M. Assistant Professor, Department of general hygiene with ecology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 12.07.2017

Рецензент – проф. Власик Л.І.

© Я.М. Ямка, 2017

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА PPAR-G2 (PRO12ALA) ІЗ РОЗВИТКОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОЖИРІННЯ**Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гени ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala), артеріальна гіпертензія, ожиріння.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 131-140

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.106

E-mail:
lsydorchuk@ukr.net,
julka-pp@rambler.ru

Мета роботи - вивчити асоціацію поліморфізму генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із появою неалкогольного стеатогепатиту і стеатогепатозу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) і абдомінальне ожиріння (АО).

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні взяло участь 96 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), ЕАГ II стадії, 1-2-го ступеня, високого і дуже високого ризику із супутнім АО: чоловіків – 41,67 % (40), жінок – 58,33 % (56), середній вік становив 53,70±5,34 року. Функцію печінки вивчали за активністю органоспецифічних ферментів. Дослідження поліморфізму генів PPAR-g2 (Pro12Ala) та ACE (I/D) виконали методом ПЛР. До групи контролю увійшли 50 практично здорових осіб.

Результати. Ожиріння (ОЖ) I ступеня встановили у 27,08 % (26) осіб, ОЖ II ступеня – у 58,33 % (56), ОЖ III – у 14,58 % (14) пацієнтів; у 16,67 % (16) осіб – стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу, у решти хворих – 83,33 % (80) – стеатогепатоз. Серед хворих на НАЖХП, ОЖ та ЕАГ мешканців Північної Буковини делеція у 16 інtronі гена ACE (rs 4646994) у гомозиготному стані трапляється у 32,29 % випадків, що на 14,29 % частіше, ніж серед осіб контрольної групи ($\chi^2=3,38$, $p=0,048$). Несприятливий D-алель гена ACE асоціює у хворих на НАЖХП і ЕАГ із ожирінням II і III ступеня ($\chi^2=5,24$, $p=0,022$ та $\chi^2=6,11$, $p=0,013$ відповідно) та частіше трапляється загалом у хворих – на 12,29 % ($\chi^2=3,99$; $p=0,046$). Також DD-генотип та D-алель асоціюють із більшою частотою стеатогепатозу на 20,57 % ($\chi^2=3,81$; $p=0,05$) і 13,75 % ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$) відповідно.

Частота гомозиготної місенс мутації у 3-й хромосомі 12 кодоні екзоні В гена PPAR-g2 (rs1801282) наявна у 2,0 % практично здорових і 5,21 % хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ ($p>0,05$). Загалом серед обстежених переважає Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ($p<0,001$), який частіше трапляється в контролі, ніж у хворих на НАЖХП, ЕАГ та ОЖ I ступеня на 16,77 % ($\chi^2=5,06$; $p=0,024$). Ala-алель, а також AlaAla- і ProAla-генотипи асоціюють із більшою частотою стеатогепатиту на 30,25 % ($\chi^2=4,99$; $p=0,025$) і 17,25 % ($\chi^2=4,85$; $p=0,028$) відповідно.

Обмеження дослідження / наслідки. Обмеження зумовлені відсутністю пункційної біопсії печінки / наслідки - точність діагностики НАЖХП базується на клінічно-лабораторних та УЗД даних.

Оригінальність / значення. Оригінальне дослідження, надає дані для оцінки асоціації генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із НАЖХП, ЕАГ та АО з урахуванням виду НАЖХП та ступенів ожиріння.

Висновки. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та есенційну артеріальну гіпертензію D-алель гена ACE (rs4646994) асоціює з ожирінням II і III ступеня та більшою частотою стеатогепатозу; Ala-алель гена PPAR-g2 (rs1801282) асоціює із більшою частотою стеатогепатиту.

Оригінальні дослідження

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гены ACE (I/D) и PPAR-g2 (Pro12Ala), артериальная гипертензия, ожирение.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 131-140

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE (I/D) ТА PPAR-G2 (PRO12ALA) С РАЗВИТИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ
Ю.Н. Яринич, Л.П. Сидорчук

Цель работы - изучить ассоциации полиморфизма генов ACE (I/D) и PPAR-g2 - (Pro12Ala) с появлением неалкогольного стеатогепатита и стеатогепатоза у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы. В проспективном исследовании участвовали 96 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖХП), ЭАГ II стадии, I-2-й степени, высокого и очень высокого риска с сопутствующим АО: мужчин – 41,67 % (40), женщин – 58,33 % (56), средний возраст составил 53,70±5,34 лет. Функцию печени изучали по активности органоспецифических ферментов. Исследование полиморфизма генов PPAR-g2 (Pro12Ala) и ACE (I / D) выполняли методом ПЦР. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц.

Результаты. Ожирение (ОЖ) I степени установили у 27,08 % (26) лиц, ОЖ II степени – у 58,33 % (56), ОЖ III – в 14,58 % (14) пациентов; в 16,67 % (16) лиц – стеатогепатит с минимальной активностью мезенхимально-воспалительного процесса, у остальных больных – 83,33 % (80) – стеатогепатоз. Среди больных НАЖХП, ОЖ и ЭАГ жителей Северной Буковины делеция в 16 интроне гена ACE (rs 4646-994) в гомозиготном состоянии встречается в 32,29 % случаев, что на 14,29 % чаще, чем среди лиц контрольной группы ($\chi^2=3,38$; $p=0,048$). Неблагоприятный D-аллель гена ACE ассоциирует у больных НАЖХП и ЭАГ с ожирением II и III степеней ($\chi^2=5,24$; $p=0,022$ и $\chi^2=6,11$; $p=0,013$, соответственно) и чаще встречается в целом у больных – на 12,29 % ($\chi^2=3,99$; $p=0,046$). Также DD-генотип D-аллель ассоциируют с большей частотой стеатогепатозу на 20,57 % ($\chi^2=3,81$; $p=0,05$) и 13,75 % ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$) соответственно.

Частота гомозиготной миссенс мутации в 3-й хромосоме 12 кодоне экзоне B гена PPAR-g2 (rs1801282) имеется в 2,0 % практически здоровых и 5,21 % больных НАЖХП, ЭАГ и ОЖ ($p> 0,05$). В целом среди обследованных преобладает Pro-аллель в 6,14 и 3,85 раза ($p<0,001$), которая чаще встречается в контроле, чем у больных НАЖХП, ЭАГ и ОЖ I степени на 16,77 % ($\chi^2=5,06$; $p=0,024$). Ala-аллель, а также AlaAla- и ProAla-генотипы ассоциируют с большей частотой стеатогепатита на 30,25-% ($\chi^2= 4,99$; $p=0,025$) и 17,25-% ($\chi^2=4,85$; $p=0,028$) соответственно.

Ограничение исследования / последствия. Ограничения обусловлены отсутствием пункционной биопсии печени / последствия – точность диагностики НАЖХП базируется на клинико-лабораторных и УЗИ данных.

Оригинальность / значение. Оригинальное исследование, предоставляет данные для оценки ассоциации генов ACE (I/D) и PPAR-g2 (Pro12Ala) с НАЖХП, ЭАГ и АО с учетом вида НАЖХП и степеней ожирения.

Выводы. У больных неалкогольной жировой болезнью печени и эссенциальной артериальной гипертензией D-аллель гена ACE (rs4646994) ассоциирует с ожирением II и III степени и большей частотой стеатогепатоза; Ala-аллель гена PPAR-g2 (rs1801282) ассоциирует с большей частотой стеатогепатита.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes, arterial hypertension, obesity.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 131-140

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF ACE (I/D) AND PPAR-G2 (PRO12ALA) GENES WITH THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Yu.M. Yarynych, L.P. Sydorчук

Objective – To study the association of polymorphism of ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes with the onset of non-alcoholic steatohepatitis and steatohepatosis in patients suffering from essential arterial hypertension (EAH) and abdominal obesity (AO).

Materials and methods. The prospective study involved 96 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), stage II EAH of 1-2 degrees of high and very high risk with concomitant AO. There were 41,67 % (40) of men and 58,33 % (56) women, the average age was 53,70±5,34 years. The function of the liver was studied by the activity of organ-specific enzymes. The study of polymorphism of PPAR-g2 (Pro12Ala) and ACE (I/D) genes was carried out by using the PCR method. The control group consisted of 50 practically healthy individuals.

Results. First degree obesity (OB) was diagnosed in 27,08 % (26) individuals, second degree OB was found in 58,33 % (56), 14,58 % (14) of patients had third degree OB; 16,67 % (16) individuals suffered from steatohepatitis with minimal activity of mesenchymal and inflammatory process, the rest 83,33 % (80) of the patients had steatohepatosis. Among the residents of the Northern Bukovyna suffering from NAFLD, OB and EAH the deletion in the 16th intron of the ACE (rs 4646994) gene in the homozygous condition occurs in 32,29 % of cases, which is by 14,29 % more frequently than in the individuals of the control group ($\chi^2=3,38$; $p=0,048$). The unfavorable D-allele of the ACE gene is associated in patients with NAFLD and EAH with II and III degree obesity ($\chi^2=5,24$; $p=0,022$ and $\chi^2=6,11$; $p=0,013$, respectively) and occurs in general more frequently in patients by 12,29 % ($\chi^2=3,99$; $p=0,046$). The DD genotype and D-allele are also associated with a higher incidence of steatohepatosis by 20,57 % ($\chi^2=3,81$; $p=0,05$) and 13,75 % ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$), respectively.

Frequency of homozygous missense mutation in chromosome 3 of codon 12 of exon B of PPAR-g2 (rs1801282) gene exists in 2,0 % of practically healthy individuals and in 5,21 % of patients with NAFLD, EAH and AO ($p>0,05$). In general, Pro-allele is prevalent among the examined individuals by 6.14 and 3.85 times ($p<0,001$), which is more common in the control than in patients with NAFLD, EAH and first degree AO by 16.77% ($\chi^2=5,06$; $p=0,024$). Ala-allele, as well as AlaAla- and ProAla-genotypes are associated with a higher incidence of steatohepatitis by 30,25 % ($\chi^2=4,99$; $p=0,025$) and 17,25 % ($\chi^2=4,85$; $p=0,028$) respectively.

Limitations of the study / consequences. The limitations are due to the lack of a puncture biopsy of the liver / consequences – the accuracy of diagnosis of NAFLD is based on clinical and laboratory findings and those of ultrasound examination.

Novelty / value. This original study provides data allowing to assess the association of ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes with NAFLD, EAH and AO considering the type of NAFLD and the degrees of obesity.

Conclusions. In patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Essential Arterial Hypertension the unfavorable D-allele of the ACE (rs4646994) gene is associated with II and III obesity degree and higher incidence of steatohepatosis; Ala-allele of the PPAR-g2 (rs1801282) gene is associated with a higher incidence of steatohepatitis.

Оригінальні дослідження

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Це зумовлено високим ризиком розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми [1]. Відповідно до МКХ-10 НАЖХП (K76.0) включає стеатоз печінки (НАСП) і стеатогепатит (НАСГ), які можуть прогресувати в 1-12 % випадків до цирозу печінки (ЦП). Приблизно в 30 % пацієнтів зі стеатозом розвивається НАСГ, який у 10 % випадків може трансформуватися в ЦП [2, 3]. Останніми роками в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6 % [1]. Окрім того, НАЖХП є додатковим незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань та предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Частота виявлення жирового гепатозу в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями сягає 90 % [1, 3, 4]. НАЖХП досить довго може проходити асимптоматично, тому її діагностика часто взагалі не проводиться, адже недуга проявляється лише тоді, коли ліпідами інфільтровано більше 66 % гепатоцитів. У той же час популяційні дослідження свідчать, що близько 80 % криптогенних ЦП – це результат недиагностованого жирового гепатозу [5]. У США у 6 % випадків пересадку печінки виконують у зв'язку з НАЖХП, але більшість хворих із цієї патологією помирають від інсультів та інфарктів міокарда [6-8].

Незважаючи на те, що високоспецифічним (84 %) і чутливим (94 %) методом діагностики НАЖХП є ультразвукове дослідження печінки, результати якого корелюють із гістологічними ознаками та дають змогу встановити її патогенетичний варіант, на сьогодні недостатньо вивченими є маркери її ранньої діагностики, у т.ч. генетичні предиктори розвитку патології.

У зв'язку з цим виникла необхідність вивчити асоціацію можливих генетичних предикторів – генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із появою НАЖХП у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ), обтяжену абдомінальним ожирінням (АО).

Мета дослідження. Проаналізувати частоту зустрічальності алелів і генотипів Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-g2 (rs1801282) та I/D поліморфізму гена ACE (rs4646994) у структурі хворих на НАЖХП, ЕАГ і АО.

Матеріал і методи. Проспективне дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини, із підписанням інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Клінічний матеріал збирали з вересня 2013 року по квітень 2015 року на базі комунальних медичних установ міських поліклінік №1 та №3 м. Чер-

нівці, а також амбулаторій загальної практики – сімейної медицини Вижицького району Чернівецької області. У проспективному дослідженні взяло участь 110 хворих на ЕАГ II стадії, 1-2-го ступеня, високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику із супутнім АО та НАЖХП. Етап скринінгу пройшли 96 пацієнтів, серед яких 41,67 % (40) – чоловіків, 58,33 % (56) – жінок; середній вік становив 53,70±5,34 року. У 45,83 % (44) хворих був компенсований ЦД 2-го типу, тривалістю від двох до семи років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком (47,99±8,46 року) та статевим розподілом (60 % – жінок, 40 % – чоловіків), які не були в родинних стосунках із хворими.

Клінічний діагноз ЕАГ та НАЖХП виставляли відповідно до Наказу №384 МОЗ України від 24.05.2012 року та Наказу № 826 МОЗ України від 06.11.2014 року [3, 9]. АО визначали за окружністю талії (ОТ) для чоловіків >94 см, для жінок >80 см [3, 10]. Абдомінальний тип ожиріння підтверджували за співвідношенням ОТ/окружності стегон (ОС): у чоловіків >1,0, у жінок >0,85. За індексом маси тіла (ІМТ) (співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного до квадрата) ≥ 30 кг/м², виставляли ожиріння (ОЖ) [3, 10]. Обстежені заперечували зловживання алкоголем: для чоловіків – >50 г етанолу/тиждень, для жінок – >30 г етанолу/тиждень протягом останнього року. Критеріями невиключення були: ЕАГ I і III стадій; хронічний вірусний гепатит (HBV, HCV, HDV); автоімунний та медикаментозний гепатити, ідіопатичний гемохроматоз; природжена недостатність α 1-антитрипсину, хвороба Коновалова-Вільсона; хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <89 мл/хв/1,73 м² (II-V стадії); гостре, чи загострення хронічного запалення будь-якої локалізації упродовж останніх трьох місяців; активна фаза перебігу автоімунних захворювань; гіпотиреоз; онкопатологія; психічні розлади, що унеможлилювали контакт із пацієнтом. Математично розраховували тести на фіброзоутворення в печінці (FIB-4, APRI) та циротичні зміни (HALT-C тест). У випадку позитивних тестів хворих вилучали із дослідження.

Функцію печінки вивчали за активністю ферментів аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтранс-пептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), загальним білірубіном та його фракціями, тимоловою пробою. Усім пацієнтам виконали також ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) і нирок, а також еластографію печінки [11].

Поліморфізм генів PPAR-g2 (Pro12Ala) (rs1801282) та ACE (I/D) (rs4646994) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли із лімфоцитів периферичної венозної крові із застосуванням набору реагентів "ДНК-сорб-В" (RU). ПЛР-реакцію проводили з використанням Taq-ДНК-полімерази та спе-

цифрічних праймерів для гена *PPAR-g2* (прямого 5'-GAAACTGATGTCTTGACTCATGGGTG-3' і зворотного 5'-СААССТГГГААГА САААСТАСААААГАС-3') та *ACE* (прямого 5'-GCCGGGGACTCTGTAAAGCCA CTGC-3' і зворотного 5'-ССТТГТСТСГССАГСССТСССА-3'). [12,13]. Дискримінацію алелів гена *PPAR-g2* проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції *Cse I* (*HgaI*) ("Fermentas®", Литва). Продукти ампліфікації I/D поліморфізму гена *ACE* та продукти рестрикції ПЛР Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR-g2* розділяли в горизонтальному електрофорезі у 3% агарозному гелі, концентрованому 4 мкл броміду етидію 45-60 хв, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас 100-1000 пн ("СибЭнзим", RU).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0

(StatSoft Inc., США). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених 27,08% (26) осіб мали ОЖ I ступеня, 58,33% (56) осіб – ОЖ II ступеня, 14,58% (14) пацієнтів – ОЖ III ступеня. У 16,67% (16) осіб реєстрували стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімальнозапального процесу, у решти хворих – 83,33% (80) – стеатогепатоз. Розподіл поліморфних варіантів гена *PPAR-g2* (rs1801282) з урахуванням ступенів ОЖ наведено в таблиці 1, рисунку 1. Розподіл генотипів у обстежених відповідав популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg*. Загалом як серед осіб групи контролю, так і серед хворих переважав Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ($p < 0,001$) відповідно без вірогідної різниці в частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий Pro-алель, рідше Ala-алель, ніж у хво-

Таблиця 1

Розподіл поліморфних варіантів гена *PPAR-g2* (rs1801282) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння

Генотипи, алелі	Контроль n=50 (%)	Хворі, n=96				χ^2 p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II, n=56 (%)	ОЖ III, n=14 (%)	Загалом, n=96 (%)	
AlaAla, n	1 (2,0)	1 (3,85)	4 (7,14)	0	5 (5,21)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
ProAla, n	12 (24,0)	14 (53,85)	12 (21,43)	4 (28,57)	30 (31,25)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
ProPro, n	37 (74,0)	11 (42,31)	40 (71,43)	10 (71,43)	61 (63,54)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
χ^2 p	$\chi^2 = 35,52$ p < 0,001	$\chi^2 = 16,04$ p < 0,001	$\chi^2 = 57,43$ p < 0,001	$\chi^2 = 5,14$ p = 0,023	$\chi^2 = 73,78$ p < 0,001	-
Ala-алель, n	14 (14,0)	16 (30,77)	20 (17,86)	4 (14,29)	40 (20,83)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
Pro-алель, n	86 (86,0)	36 (69,23)	92 (82,14)	24 (85,71)	152 (79,17)	
χ^2 p	$\chi^2 = 62,72$ p < 0,001	$\chi^2 = 15,38$ p < 0,001	$\chi^2 = 92,57$ p < 0,001	$\chi^2 = 28,57$ p < 0,001	$\chi^2 = 130,67$ p < 0,001	-

Примітка. ОЖ I-III – ожиріння I-III ступеня. χ^2 p (по вертикалі) – вірогідність різниць за критерієм χ^2 між хворими загалом та контролем, $p < 0,05$

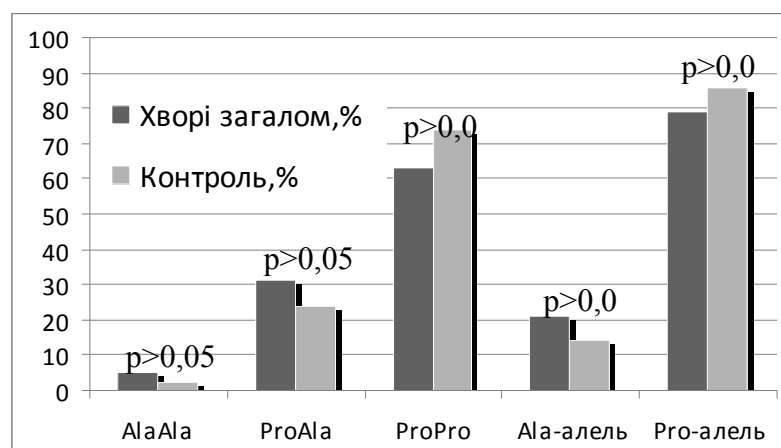


Рис. 1. Частота алелів та генотипів (%) за Pro12Ala поліморфізмом гена *PPAR-g2* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію та в контролі

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Розподіл поліморфних варіантів гена *ACE* (rs4646994) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння

Генотипи, алелі	Контроль n=50 (%)	Хворі, n=96				χ^2 p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II, n=56 (%)	ОЖ III, n=14 (%)	Загалом, n=96 (%)	
II-генотип, n	14 (28,0)	9 (34,62)	7 (12,5)	1 (7,14)	17 (17,71)	$\chi^2=2,08$ p>0,05
ID-генотип, n	27 (54,0)	12 (46,15)	30 (53,57)	6 (42,86)	48 (50,0)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
DD-генотип, n	9 (18,0)	5 (19,23)	19 (33,93)	7 (50,0)	31 (32,29)	$\chi^2=3,38$ p=0,048
χ^2 p	$\chi^2=15,54$ p<0,001	$\chi^2=4,27$ p>0,05	$\chi^2=21,27$ p<0,001	$\chi^2=6,64$ p=0,036	$\chi^2=22,59$ p<0,001	-
I-алель, n	55 (55,0)	30 (57,69)	44 (39,29)	8 (28,57)	82 (42,71)	$\chi^2=3,99$ p=0,046
D-алель, n	45 (45,0)	22 (42,31)	68 (60,71)	20 (71,43)	110 (57,29)	
χ^2 p	$\chi^2=2,0$ p>0,05	$\chi^2=2,46$ p>0,05	$\chi^2=10,29$ p=0,001	$\chi^2=8,64$ p=0,003	$\chi^2=8,17$ p=0,004	-

Примітка. ОЖ I-III – ожиріння I-III ступеня. χ^2 p (по вертикалі) – вірогідність різниць за критерієм χ^2 між хворими загалом та контролем, p<0,05

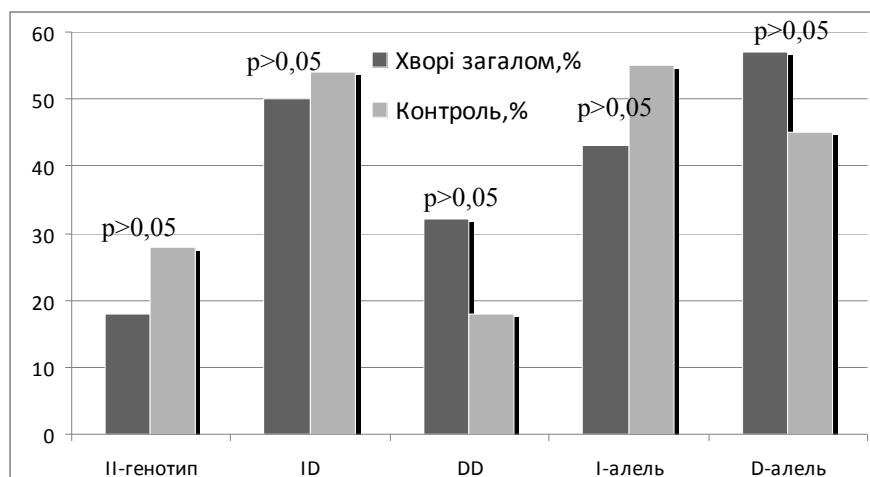


Рис. 2. Частота алелів та генотипів (%) за I/D поліморфізмом гена *ACE* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію та в контролі

рих на НАЖХП, ЕАГ та ОЖ I ступеня на 16,77 % ($\chi^2=5,06$, p=0,024).

Розподіл поліморфних варіантів гена *ACE* (rs4646994) у хворих та в контролі відповідав популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (табл. 2, рис. 2). Серед осіб групи контролю переважав дикий I-алель над мутаційним D-алелем на 10 % (p>0,05), тоді як серед хворих загалом, навпаки, домінував D-алель на 14,58 % ($\chi^2=8,17$; p=0,004). Делецію в гомозиготному стані вірогідно частіше на 14,29 % реєстрували у хворих на НАЖХП, ніж у контролі ($\chi^2=3,38$; p=0,048). А дикий I-алель, навпаки, частіше виявляли у групі контролю, за менші частоти зустрічальності D-алеля, ніж у хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ II ступеня – на 15,71 % ($\chi^2=5,24$; p=0,022), ОЖ III ступеня – на 26,43 % ($\chi^2=6,11$; p=0,013), та загалом у хворих – на 12,29 % ($\chi^2=3,99$; p=0,046).

Частота алелів та генотипів генів *PPAR-g2* (rs1801282) та *ACE* (rs4646994) між хворими на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась (табл. 3, 4). Однак відносна частота осіб із AlaAla- і ProAla-генотипами і, відповідно, із Ala-алелем була вірогідно більшою у хворих на стеатогепатит, ніж у контролі – на 30,25 % ($\chi^2=4,99$; p=0,025) і 17,25 % ($\chi^2=4,85$; p=0,028). Натомість, відносна частота осіб із ProPro-генотипом та Pro-алелем, навпаки, була меншою, ніж у контролі на 30,25 % (p=0,025) і 17,25 % (p=0,028) відповідно, таблиця 3.

Незважаючи на відсутність статистично значимої різниці за частотою генотипів та алелів гена *ACE* (rs4646994) між хворими на стеатогепатит і стеатоз, встановили вірогідно більшу кількість носіїв DD-генотипу та D-алеля серед пацієнтів із стеатогепатозом, ніж у групі контролю: 38,57 %

Таблиця 3

Частота алелів та генотипів гена *PPAR-g2* (rs1801282) у хворих залежно від виду неалкогольної жирової хвороби печінки

Генотипи, алелі	Стеатогепатит, n=16 (%)	Стеатогепатоз, n=80 (%)	ВШ [95% ДІ]	p
AlaAla, n=5	1 (6,25)	4 (5,0)	1,27 [0,13-12,14]	>0,05
ProAla, n=30	8 (50,0)	22 (27,50)	2,64 [0,88-7,89]	>0,05
ProPro, n=61	7 (43,75)	54 (67,50)	0,37 [0,12-1,12]	>0,05
χ^2 p	$\chi^2=8,06$ p=0,018	$\chi^2=72,15$ p<0,001	-	-
Ala-алель, n=40	10 (31,25)	30 (18,75)	1,97 [0,84-4,59]	>0,05
Pro-алель, n=152	22 (68,75)	130 (81,25)		
χ^2 p	$\chi^2=9,0$ p=0,003	$\chi^2=125,0$ p<0,001	-	-

Примітка. ВШ [95% ДІ] – відношення шансів [95% довірчий інтервал]

Таблиця 4

Частота алелів та генотипів гена *ACE* (rs4646994) у хворих залежно від виду неалкогольної жирової хвороби печінки

Генотипи, алелі	Стеатогепатит, n=16 (%)	Стеатогепатоз, n=80 (%)	ВШ [95% ДІ]	p
II-генотип, n=17	4 (25,0)	13 (16,25)	1,72 [0,48-6,17]	>0,05
ID-генотип, n=48	8 (50,0)	40 (50,0)	1,0 [0,34-2,93]	>0,05
DD-генотип, n=31	4 (25,0)	27 (38,57)	0,65 [0,19-2,22]	>0,05
χ^2 p	$\chi^2=3,0$ p>0,05	$\chi^2=20,51$ p<0,001	-	-
I-алель, n=74	16 (50,0)	66 (41,25)	1,42 [0,66-3,05]	>0,05
D-алель, n=118	16 (50,0)	94 (58,75)		
χ^2 p	-	$\chi^2=9,80$ p=0,002	-	-

Примітка. ВШ [95 % ДІ] – відношення шансів [95 % довірчий інтервал]

проти 18,0 % ($\chi^2=3,81$; p=0,05) і 58,75 % проти 45,0 % ($\chi^2=4,68$; p=0,03) відповідно, таблиця 4.

На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства *PPAR-g2* у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння тощо [13-19]. Аналогічно і результати досліджень розподілу поліморфних варіантів генів *PPAR-g2* (Pro12Ala) та *ACE* (I/D) у популяціях характеризуються неоднорідністю та суперечливістю даних. Расовий, етнічний та популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення несприятливого DD-генотипу гена *ACE* серед обстежених нами осіб (хворих на НАЖХП, ОЖ і ЕАГ – 32,29 %, у здорових – 18,0 %, загалом – 27,38 %) вірогідно не відрізняється від переважної більшості популяцій європеїдної раси (22,0-40,0 %), дещо перевищуючи відповідний усереднений показник у окремих представників монголоїдної раси (22,5 % [7,0-41,0 %], p>0,05) та є значно меншою, ніж серед переважної більшості популяцій екваторіальної раси (36 % проти 27,38 %, p<0,05)

[20,21]. Щодо гена *PPAR-g2*, то частота зустрічальності основного Pro алеля (79,17-86,0 %) відповідала такій у осіб європеїдної раси ($P_{Pro}=71,5-83,7$ %, p>0,05), будучи меншою, ніж у окремих представників монголоїдної ($P_{Pro12}=90,8-99,9$ %, p>0,05) і, особливо, екваторіальної рас ($P_{Pro12}=93,2-95,1$ %, p<0,05) [22-24]. Таким чином, отримані расові та популяційні розбіжності засвідчують високу гетерогенність та неоднорідність за поліморфними ділянками досліджуваних генів.

Висновки

1. Серед хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, ожиріння та есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини делеція в 16 інtronі гена *ACE* (rs 4646994) у гомозиготному стані трапляється у 32,29 % випадків, що на 14,29 % частіше, ніж серед осіб контрольної групи ($\chi^2=3,38$; p=0,048). Несприятливий D-алель гена *ACE* асоціює у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і есенційну артеріальну гіпертензію з ожирінням II і III ступеня ($\chi^2=5,24$; p=0,022 та $\chi^2=6,11$; p=0,013, відповідно) та частіше трапляється загалом у хворих – на

Оригінальні дослідження

12,29 % ($\chi^2=3,99$; $p=0,046$). Також DD-генотип та D-алель асоціюють із більшою частотою стеатогепатозу на 20,57 % ($\chi^2=3,81$, $p=0,05$) і 13,75 % ($\chi^2=4,68$, $p=0,03$) відповідно.

2. Частота гомозиготної місенс однонуклеотидної мутації у 3-й хромосомі 12 кодоні екзоні В гена PPAR-g2 (rs1801282) наявна у 2,0 % практично здорових і 5,21 % хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, есенційну артеріальну гіпертензію і ожиріння ($p>0,05$). Загалом серед обстежених переважає Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ($p<0,001$), який частіше трапляється у контролі, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, есенційну артеріальну гіпертензію та ожиріння I ступеня на 16,77 % ($\chi^2=5,06$, $p=0,024$). Ala-алель, а також AlaAla- і ProAla-генотипи асоціюють із більшою частотою стеатогепатиту на 30,25 % ($\chi^2=4,99$, $p=0,025$) і 17,25 % ($\chi^2=4,85$, $p=0,028$) відповідно.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі асоціації поліморфних варіантів генів ACE (rs 4646994) та PPAR-g2 (rs1801282) у хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ із маркерами функціонування гепатоцитів.

Список літератури

1. Бабак ОЯ. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы. Сучас. гастроентерол. 2013;2(70):12-19.
2. Хухліна ОС. Неалкогольна жировая хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. Укр. мед. часопис. 2006;1(51): 89-95.
3. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, при хронічних неінфекційних гепатитах". "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит", «Неалкогольна жировая хвороба печінки», «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». – Київ : МОЗ, 2014;29-55. Доступно :http://www.dec.gov.ua/mt/d/_nealk_steagepatyt.html .
4. Коваленко ВН, Талаєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. Укр. кардіол. ж. 2013;(5):80-87.
5. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жировая хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України. 2014; (1):79-82.
6. Бабак ОЯ. Неалкогольная жировая болезнь печени. Здоров'я України. 2012;(5):68-69.
7. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии .Новости медицины и фармации. 2012; 8(410).
8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study Hepatology. 2007;46(5): 1387-91.
9. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ; 2012.108 с.
10. Jensen MD, Ryan DN, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society . Circulation,2013.Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>.
11. Palmentieri B, I de Sio, V La Mura, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis Dig. Liver Dis. 2006; 38: 485-89.
12. Entrez Gene. Sequence analysis 2017. National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2017.
13. Sydorчук L, Sokolenko A, Sydorчук A, Korovenkova O, Sydorчук R, Sokolenko M. Insulin resistance changes in obese hypertensive patients under the influence of treatment depending on ACE (I/D), PPAR-g2 (Pro12Ala) genes polymorphism. The Pharma Innovation J. 2015; 3 (12):57-63.
14. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor γ and its therapeutic modulation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(6):2412-21.
15. Сидорчук ЛПІ. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRB1, eNOS та PPAR γ 2 у хворих на артеріальну гіпертензію .Кровообіг та гемостаз. 2008;(3):27-33.
16. Сидорчук ЛПІ. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці,БДМУ;2010. 532с.
17. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999; 402(6764):880-83.
18. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nature Genetics. 2000; 26(1):76-80.
19. Соколенко АА, Сидорчук ЛПІ, Соколенко МО. Алельний стан генів PPAR-gamma2, ACE у хворих на артеріальну гіпертензію та абдомінальне ожиріння. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2014;№2(1):1-12.
20. Sekerli Eleni, Katsanidis Dimitrios, Papadopoulou Vaya, Makedou Areti, Vavatsi Norma, Gatzola Magdalini. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. J. Genetics. 2008; 87(1):91-93.
21. Nurdan Papila Topal, Beste Ozben, Veysel Sabri Hancer, Azra Meryem Tanrikulu, Reyhan Diz-Kucukkaya, Ali Serdar Fak. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. J. RAAS.2011; 12:549-56.
22. Kaydashev IP, Rasine AM, Shlykova OA, Gorbas IM, Smirnov IP, Petrushov AV et al. Frequency of Pro12Ala PPAR γ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible connection with the development of metabolic syndrome. Cytology and Genetics. 2007; 5:43-47.
23. Stumvoll M, Haring H. Peroxisome proliferator-activated receptor – [gamma] Pro12Ala polymorphism – perspectives in diabetes. Diabetes. 2002; 51(8):2341-57.
24. Pinterova D, Cerna M, Kolostova K. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. Folia Biol. 2004; 50(5):153-56.

References

- Babak OYa. Sovremennaya gepatologiya: dostizheniya, problemy i perspektivy. [Modern hepatology: achievements, problems and perspectives]. *Suchas. gastroenterol.* 2013;2(70):12-19. (in Ukrainian).
- Khukhlina OS. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky: etiologia, epidemiologia, osoblyvosti perebihu, diahnozyka, prohnoz. [Non-alcoholic fatty liver disease: etiology, epidemiology, peculiarities of the course, diagnosis, prognosis.] *Ukrains'kyi medychnyi chasopys.* 2006;1(51):89-95. (in Ukrainian).
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.2014 № 826 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy, pry khronichnykh neinfektsiynykh hepatytkh". "Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: nealkohol'nyi steatohepatyt», «Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky», «Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh». [On the approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care, in chronic non-infectious hepatitis.] [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid: non-alcoholic steatohepatitis.] [Non-alcoholic fatty liver disease.] [Adapted clinical guideline based on evidence.] Kyiv; MOZ, 2014:29-55. (in Ukrainian). URL: http://www.dec.gov.ua/mtd/_nealk_steagepatyt.html
- Kovalenko VN, Talaeva TV, Kozliuk AS. Metabolichnyi syndrom: mekhanizmy rozvytku, znachennia yak faktora sertsevo-sudynnoho ryzyku, pryntsyipy diahnozyky ta likuvannia. [Metabolic syndrome: mechanisms of development, significance as a factor of cardiovascular risk, principles of diagnosis and treatment.] *Ukr. kardiol. zh.* 2013;(5):80-87. (in Ukrainian).
- Velychko VI, Kolotvina LI, Hur'iev AM, Kolotvin AO. Ozhyrinnia i nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky z pozytsii kardiovaskuliarnoho ryzyku v praktytsi simeinoho likaria. [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of cardiovascular risk in the practice of family physician]. *Medytsyna transportu Ukrainy.* 2014;1:79-82. (in Ukrainian).
- Babak OYa. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Zdorov'ia Ukrainy.* 2012;(5):68-69. (in Ukrainian).
- Babak OYa, Kolesnykova EV. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i kardiovaskulyarnyy risk: sovremennyi vzglyad na problemu. [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a modern view of the problem.] *Novosti meditsyny i farmatsii.* 2012;8(410). (in Russian).
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study *Hepatology.* 2007;46(5): 1387-91.
- Nastanova ta klinichni protokoli nadannia medychnoi dopomohy "Arterial'na hipertenziiia". Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterial'noi hipertenzii". [Arterial hypertension]. [On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension]. *Robocha hrupa z arterial'noi hipertenzii Ukrain's'koi asotsiatsii kardiologiv.* Kyiv: MOZ, 2012;108s.
- Jensen MD, Ryan DN, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2013. Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
- Palmentieri B, I de Sio, V La Mura, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis *Dig. Liver Dis.* 2006; 38: 485-89.
- Entrez Gene. Sequence analysis 2017. National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2017
- Sydorchuk L, Sokolenko A, Sydorchuk A, Korovenkova O, Sydorchuk R, Sokolenko M. Insulin resistance changes in obese hypertensive patients under the influence of treatment depending on ACE (I/D), PPAR-g2 (Pro12Ala) genes polymorphism. *The Pharma Innovation J.* 2015; 3 (12):57-63.
- Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor γ and its therapeutic modulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88(6):2412-21.
- Sydorchuk LP. Insulinorezistentnist' i polimorfizm henyv ASE, AGTR1, ADRB1, eNOS ta PPAR γ 2 u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu [Insulin resistance and polymorphism of ACE, AGTR1, ADRB1, eNOS and PPAR γ 2 genes in patients with arterial hypertension.]
- Sydorchuk LP. Farmakohetnyka arterial'noi hipertenzii. [Pharmacogenetics of arterial hypertension.] 2010; Chernivtsi: BDMU. 532s.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999; 402(6764):880-83.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics.* 2000; 26(1):76-80.
- Sokolenko AA, Sydorchuk LP, Sokolenko MO. Alel'nyi stan henyv PPAR-gamma2, ACE u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu ta abdominal'ne ozhyrinnia [Alert state of genes PPAR-gamma2, ACE in patients with arterial hypertension and abdominal obesity]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'.* 2014;2 (1):1-12. (in Ukrainian).
- Sekerli Eleni, Katsanidis Dimitrios, Papadopoulou Vaya, Makedou Areti, Vavatsi Norma, Gatzola Magdalini. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *J. Genetics.* 2008; 87(1):91-93.
- Nurdan Papila Topal, Beste Ozben, Veysel Sabri Hancer, Azra Meryem Tanrikulu, Reyhan Diz-Kucukkaya, Ali Serdar Fak. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *J. RAAS.* 2011; 12:549-56.
- Kaydashev IP, Rasine AM, Shlykova OA, Gorbas IM, Smirnov IP, Petrushov AV, et al. Frequency of Pro12Ala PPAR γ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible connection with the development of metabolic syndrome. *Cytology and Genetics.* 2007; 5:43-47.
- Stumvoll M, Haring H. Peroxisome proliferator-activated receptor – [gamma] Pro12Ala polymorphism – perspectives in diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8):2341-2357.
- Pinterova D, Cerna M, Kolostova K. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. *Folia Biol.* 2004; 50(5):153-56.

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів:

Яринич Юлія Миколаївна - здобувач кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сидорчук Лариса Петрівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Яринич Юлия Николаевна - соискатель кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Сидорчук Лариса Петровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Yarynych Yulia Mykolaivna - researcher of Family Medicine Department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk Larysa Petrivna - MD, PhD, DSc, Professor, Head of Family Medicine Department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 8.07.2017

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук, 2017

УДК: 611.61.012

Scientific reviews

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ КЛІТИН КАХАЛЯ ОРГАНІВ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

К.А. ВладиченкоВищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: інтерстиціальні клітини Кахаля, ембріогенез, сечостатева система, людина.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 141-145

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.107

E-mail:
vladychenko@meta.ua

Мета роботи – аналіз сучасного стану вивчення морфофункціональних особливостей інтерстиціальних клітин Кахаля.

Морфологічно клітини характеризуються подібністю до гладеньких міоцитів, довгими відростками, утворюють численні контакти з гладенькими м'язовими клітинами та нейроцитами у вигляді тривимірної сітки. Завдяки пейсмейкерній активності інтерстиціальні клітини Кахаля зумовлюють скорочення гладеньких міоцитів органів сечової системи. На підставі ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей будови їх поділяють на власне інтерстиціальні клітини Кахаля і фібробластоподібні клітини. Імуногістохімічним маркером для виявлення клітин Кахаля є CD117. Залежно від місця розташування в стінці органа, інтерстиціальні клітини Кахаля мають різні морфологічні характеристики. Клітини Кахаля взаємодіють не тільки з гладеньком'язовими клітинами, а й з лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, тучними і дендритними клітинами. Патологія закладки та розвитку клітин Кахаля призводить до порушення моторики органів сечовидільної системи.

Висновок. Морфологічні особливості інтерстиціальних клітин Кахаля в органах сечовидільної системи вивчені недостатньо і потребують подальшого комплексного дослідження, з'ясування їх джерел та особливостей топографії у стінках органів сечової системи.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахаля, эмбриогенез, мочеполовая система, человек.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 141-145

Цель работы – анализ современного состояния изучения морфофункциональных особенностей интерстициальных клеток Кахаля. Морфологически клетки характеризуются длинными отростками, образуют множественные контакты с гладкомышечными и клетками нервной системы в форме трехмерной сети. За счет пейсмейкерной активности интерстициальные клетки Кахаля обуславливают сокращение гладкомышечных клеток. На основании ультраструктурных и иммуногистохимических особенностей строения их делят на собственно интерстициальные клетки Кахаля и фибробластоподобные клетки. Иммуногистохимическим маркером для выявления клеток Кахаля является CD117. В зависимости от места расположения в стенке органа интерстициальные клетки Кахаля имеют различные морфологические характеристики. Клетки Кахаля взаимодействуют не только с гладкомышечными клетками, но и с лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными и дендритными клетками. Патология закладки и развития клеток Кахаля приводит к нарушению моторики органов мочевыделительной системы.

Выводы. Морфологические особенности интерстициальных клеток Кахаля в органах мочевыводящей системы изучены недостаточно и требуют дальнейшего комплексного исследования, выяснения их источников и особенностей топографии в стенках органов мочевой системы.

Наукові огляди

Key words: *interstitial cells of Cajal, embryogenesis, urogenital system, human.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 141-145

INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL URINARY SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE)

K.A. Vladychenko

Objective is to analyze the current state of studying morphological features of interstitial cells of Cajal.

Morphologically the cells are characterized by their similarity to smooth myocytes with long processes, they form numerous contacts with smooth muscular cells and cells of the nervous system in the form of three-dimensional grid. Due to their pacemaker activity the interstitial cells of cause contraction of smooth myocytes of the urinary system. Based on immunohistochemical and ultrastructural features of the structure they are divided into interstitial cells of Cajal proper and fibroblast cells. Immunohistochemical marker for identifying cells Cajal is CD117. Depending on their location in the body wall, interstitial cells of Cajal have different morphological characteristics. Cells of Cajal interact not only with smooth muscle cells, but also with lymphocytes, basophils, eosinophils, neutrophils, mast and dendritic cells. Pathological anlage and development of Cajal cells leads to disruption of motility of the urinary system organs.

Conclusion. *The morphological features of interstitial Cahal cells in the organs of the urinary system are insufficiently studied and require further integrated research, ascertaining their sources and features of the topography in the walls of the organs of the urinary system.*

У 1893 р. іспанський анатом Ramon Y. Cajal вперше описав клітини, які розташовані в м'язовій оболонці органів шлунково-кишкового тракту. Вони локалізуються в інтерстиції та контактують з нервовими закінченнями і гладеньком'язовими клітинами. Виявлені ним клітини морфологічно подібні до нейроцитів, забарвлюються метиленовим синім і толуїдиновим синім без ефекту метахромазії, мають позитивну реакцію на імпрегнацію сріблом, властиву нервовим клітинам [1]. Враховуючи ці дані, Ramon Y. Cajal дав їм назву – «інтерстиціальні нейрони».

У 1977-1982 рр. M.S. Faussonne-Pellegrini і L. Thuneberg, використовуючи дані електронної мікроскопії, дійшли висновку, що клітини, які названі «інтерстиціальними нейронами», не мають відношення до нервової тканини, а є похідними мезенхіми [1]. Електрофізіологічні дослідження інтерстиціальних клітин Кахала (ІКК) виявили ознаки їх пейсмейкерної активності, тобто здатності самостійно генерувати електричний потенціал [1, 2].

При подальших дослідженнях подібні клітини виявлено у всіх відділах шлунково-кишкового тракту [2], у верхніх [3] та нижніх [4-5] відділах сечових шляхів, у позапечінкових жовчних протоках [6-8], у стінках артерій [9], у судинах лімфатичної системи [10], маткових трубах [11], міометрії [12], молочній залозі [13] і в плаценті [14].

Характерною особливістю цих клітин є їх розташування поруч з нервовими сплетеннями і нервовими закінченнями (зазвичай безмієліновими). При цьому ІКК своїми довгими відростками

контактують з пучками гладеньких міоцитів, нервовими клітинами та їх відростками [15]. За допомогою даних електронної мікроскопії визначені морфологічні ознаки ІКК: витягнута веретеноподібна форма, довжина від 40 мкм до 100 мкм, товщина 0,2-0,5 мкм, наявність від 2 до 5 відростків плазматичної мембрани [1, 13].

Відростки ІКК мають вторинні і третинні розгалуження, завдяки чому утворюють тривимірну сітку. На ультраструктурному рівні відростки мають особливу будову і містять у своєму складі специфічні тонкі фібрилоподібні сегменти та розширені цистерноподібні ділянки, названі подомами. У розширених ділянках відростків виявляють мітохондрії, кавеоли, ендоплазматичну сітку, а також специфічні кальцій-акумуляуючі міхурці [1, 15].

Т. Komuro [15] виділив кілька морфологічних варіантів популяції ІКК шлунково-кишкового тракту. Основним підходом до класифікації інтерстиціальних клітин є порівняння особливостей їх будови при зіставленні їх з фібробластами і гладенькими міоцитами, на підставі чого дослідник поділив їх на дві групи: ІКК (interstitial Cajal cells) і фібробластоподібні клітини. Останні виокремлені на підставі низки морфологічних відмінностей: добре розвиненій гранулярній ендоплазматичній сітці, незначній кількості мітохондрій, відсутності базальної мембрани [5].

Залежно від ступеня подібності до гладеньких міоцитів, ІКК поділяють на три типи. До I типу відносять ІКК із найменшою подібністю до

лейоміоцитів, до типу III – ІКК з найбільшою схожістю будови до лейоміоцитів. Тип II представлений ІКК, які мають ознаки клітин I і III типів [1, 15]. ІКК відрізняються від фібробластоподібних клітин тим, що при імуногістохімічних дослідженнях є позитивними для c-kit (CD117). Фібробластоподібні клітини, виділені Т. Komuro, інші дослідники називають клітинами з властивостями клітин Кахалія (КВКК) [16]. При цьому низка дослідників [17] наголошують, що всі ІКК, які розташовані за межами шлунково-кишкового тракту, належать до групи КВКК.

ІКК у стінці порожнистих органів шлунково-кишкового тракту розташовані в їх різних пластах, а саме: у підслизовій оболонці, субсерозному шарі, у м'язовій оболонці (у циркулярних і поздовжніх шарах), у ділянці регіонального міжм'язового нервового сплетення, у ділянці глибокого внутрішньом'язового нервового сплетення. Слід відзначити, що залежно від розташування у стінці кишки, ІКК мають морфологічні особливості. Так, ІКК у ділянці регіонального міжм'язового нервового сплетення представлені трьома типами (I-III), тоді як серед КК глибокого внутрішньом'язового нервового сплетення переважають клітини III типу. ІКК, що знаходяться у циркулярному і поздовжньому шарах м'язової оболонки кишки, мають по два відростки, які орієнтовані уздовж осі кишки. У ІКК, які розташовані поруч із аурбаховим і глибоким міжм'язовим нервовими сплетеннями, спостерігається від трьох до п'яти відростків [15].

КВКК, які локалізовані в підслизовій оболонці, утворюють відносно невелику кількість міжклітинних контактів [15, 17, 18]. На підставі спільності морфологічних характеристик ІКК і КВКК, M.S. Fausone-Pellegrini і L.M. Popescu [19] запропонували називати їх телоцитами. Згідно з Міжнародною гістологічною термінологією [20], клітини з властивостями ІКК і КВКК рекомендується називати інтерстиціальними пейсмейкерними клітинами.

Джерела розвитку КВКК остаточно не встановлені, хоча дослідники дотримуються думки про їх мезенхімне походження [21]. Під час дослідження ембріонів експериментальних тварин встановлено, що мезенхімні клітини-попередники другої лінії диференціюються на гладенькі міоцити та клітини провідної системи. Мезенхімна стовбура клітина-попередник має експресію двох маркерів: SM-MHC (маркер ембріональних гладеньком'язових клітин) і CD117. У процесі диференціювання у гладеньком'язових клітинах концентрація SM-MHC поступово наростає, в той час як CD117 зникає. ІКК, навпаки, характеризуються низькою експресією SM-MHC і високою CD117 [21, 22].

R.J. Lang et al. [23, 24] виявили у ділянці проксимального відділу ниркової миски клітини веретеноподібної форми, які мають пейсмейкер-

ну активність і генерують імпульси з частотою близько 8 за хв. Їх будова була ближчою до гладеньком'язових клітин, ніж до ІКК шлунково-кишкового тракту, тому їх віднесли до атипичних гладеньком'язових клітин. Ці клітини виявлялися здебільшого у проксимальних відділах мисково-сечовідного сегмента. У ділянці ниркових сосочків вони формують дифузну сітку та поширюються у м'язовий шар малих чашечок і внутрішній шар м'язової оболонки великих чашечок і ниркової миски. Кількість атипичних гладеньком'язових клітин зменшується від основи ниркових сосочків до мисково-сечовідного сегмента, і вони практично не виявляються у сечоводі. В експериментальних тварин та людини у стінці ниркової миски виявлені клітини, подібні до типових ІКК [23]. У сечовому міхурі людини та різних видів ссавців виявлено ІКК, які утворюють сітки: у підслизовій оболонці, у власній пластинці слизової оболонки, між гладеньком'язовими клітинами детрузора із формуванням щільних міжклітинних контактів, гладеньком'язовими клітинами, нервовими волокнами та їх закінченнями [25]. Сітки ІКК і КВКК, які розташовані у різних ділянках сечового міхура, розглядаються як пейсмейкерні зони. За даними A. Shafik et al. [26], ІКК переважно розташовані в м'язовій оболонці дна сечового міхура. Автори припускають, що це скупчення клітин формує первинний ритмоводій, який генерує та поширює збудження на інші відділи органа, викликаючи його скорочення. Патологія цих клітин може призвести до розладів моторики сечового міхура.

З'ясовано, що ІКК уретри становлять до 10 % усієї кількості гладеньких міоцитів органа. Вони мають відростки та не здатні до скорочення. В уретрі ІКК утворюють невеликі кластери, але не формують великих сіток, або ж розташовуються поодинокі [23]. За морфологічними і електрофізіологічними характеристиками, ІКК уретри істотно відрізняються від гладеньком'язових клітин. За припущенням N.G. McNale et al. [27], циклічний викид Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо СКК викликає деполяризацію цитоплазматичної мембрани, яка поширюється на прилеглі гладенькі міоцити. ІКК різної локалізації в органі генерують потенціал неодноразово, що призводить до асинхронних скорочень окремих пучків гладеньких міоцитів, що й регулює тонус уретри.

Висновок

Інтерстиціальні клітини Кахалія, які вперше були описані 1893 року, незважаючи на зусилля вчених морфологів та фізіологів, залишаються все ще маловивченим об'єктом. Відомо, що ці клітини мають довгі відростки цитоплазми, формують численні контакти із суміжними гладенькими міоцитами і нейронами, утворюючи тривимірну сітку. Завдяки пейсмейкерній активності,

Наукові огляди

інтерстиціальні клітини Кахаля зумовлюють скорочення м'язів. На підставі ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей будови, класифікують на власне інтерстиціальні клітини Кахаля і фібробластоподібні клітини. Залежно від локалізації у стінці органа, інтерстиціальні клітини Кахаля мають різні морфологічні характеристики. Виявлено, що клітини Кахаля взаємодіють не тільки з гладеньком'язовими клітинами, а й із лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, тучними і дендритними клітинами. Встановлено, що патологія закладки та розвитку клітин Кахаля призводить до порушення моторики органів. Морфологічні особливості інтерстиціальних клітин Кахаля в органах сечовивідної системи вивчені недостатньо і потребують подальшого комплексного дослідження, з'ясування їх джерел та особливостей топографії у стінках органів сечової системи.

Список літератури

1. Низяева НВ, Щёголев АИ, Марей МВ, Сухих ГТ. Интерстициальные пейсмейкерные клетки. Вестник РАМН. 2014; 7-8: 17-24.
2. Radenkovic G, Savic V, Mitic D. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(5):1125-34.
3. Metzger R, Schuster T, Till H. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatric Surgery International*. 2005;21(3):169-4.
4. Hashitani H, Lang RJ, Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca²⁺ Waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra. *British Journal of Pharmacology*. 2010;161(3):680-4.
5. Шевчук ДВ. Значення інтерстиціальних клітин Кахаля у функції сечового міхура: сучасний стан питання. *Современная педиатрия*. 2017; 81(1): 117-20.
6. Rusu MC, Pop F, Hostiu S. Extrahepatic and intra hepatic human portal interstitial Cajal cells. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*. 2011;294(8):1382-92.
7. Pasternak A, Gajda M, Gil K. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2012;50(4):581-5.
8. Wang XY, Diamant NE, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct? *Pancreas*. 2011;40(1):137-3.
9. Hinescu ME, Popescu LM, Gherghiceanu M. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(1):260-70.
10. McCloskey KD, Hollywood MA, Thornbury KD, Ward SM, McHale NG. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research*. 2002;310(1):77-84.
11. Cretoiu SM, Cretoiu D, Suciu L. Interstitial Cajal-like cells of human Fallopian tube express estrogen and progesterone receptors. *Journal of Molecular Histology*. 2009;40(5-6):387-94.
12. Hutchings G, Williams O, Cretoiu D. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(10):4268-82.
13. Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. *Transmission electron microscope (TEM) identification. Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005;9(4):893-10.
14. Suciu L, Popescu LM, Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(3):590-7.
15. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):653-8.
16. Kurahashi M, Zheng H, Dwyer L. A functional role for the «fibroblast-like cells» in gastrointestinal smooth muscles. *The Journal of Physiology*. 2011;589(3):697-10.
17. Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101:139-65.
18. Yin J, Chen JD. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(4):1118-29.
19. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes – a case of serendipity: the winding way from Interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):729-40.
20. Гістологічна термінологія. Міжнародні терміни з цитології та гістології людини / За ред. Б.Ю. Чайковський, О.Д. Луцик. Київ: Медицина; 2010. 304 с.
21. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *Journal of Neuroscience Research*. 2000;59(3):384-01.
22. Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):818-32.
23. Кирпатовский В.И. Спонтанная ритмическая активность органов мочевой системы: роль интерстициальных клеток, биологическая значимость, патофизиологические аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012; 2: 509-15.
24. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):509-15.
25. McCloskey KD. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011;202:233-54.
26. Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker. *Urology*. 2004;64(4):809-13.
27. McHale NG, Hollywood MA, Sergeant GP. Organization and function of ICC in the urinary tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):689-94.

References

1. Nizyaeva NV, Shchegolev AI, Marei MV, Sukhikh GT. Interstitial pacemaker cells. *Annals of the Russian academy of medical sciences [Internet]*. 2014;69(7-8):17-24. (in Russian) Available from: <http://vestnikramn.sprjournal.ru/jour/article/view/403/346> DOI:10.15690/vramn.v69i7-8.1105
2. Radenkovic G, Savic V, Mitic D. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(5):1125-34.
3. Metzger R, Schuster T, Till H. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatric Surgery International*. 2005;21(3):169-74.

4. Hashitani H, Lang RJ, Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca²⁺ Waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra. *British Journal of Pharmacology*. 2010;161(3):680-94.
5. Shevchuk DV. Znachennja interstycial'nyh klityn Kahaļa u funkcii' sechovogo mihura: suchasnyj stan pytannja. [The value of the interstitial cells of Cajal in the urinary bladder: current status of the issue] *Sovremennaya pediatriya*. 2017;81(1):117-20. (In Ukrainian) DOI: 10.15574/SP.2017.81.117
6. Rusu MC, Pop F, Hostiuc S. Extrahepatic and intra hepatic human portal interstitial Cajal cells. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*. 2011;294(8):1382-92.
7. Pasternak A, Gajda M, Gil K. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2012;50(4):581-85.
8. Wang XY, Diamant NE, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct? *Pancreas*. 2011;40(1):137-43.
9. Hinescu ME, Popescu LM, Gherghiceanu M. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(1):260-70.
10. McCloskey KD, Hollywood MA, Thornbury KD, Ward SM, McHale NG. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research*. 2002;310(1):77-4.
11. Cretoiu SM, Cretoiu D, Suci L. Interstitial Cajal-like cells of human Fallopian tube express estrogen and progesterone receptors. *Journal of Molecular Histology*. 2009;40(5-6):387-94.
12. Hutchings G, Williams O, Cretoiu D. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(10):4268-82.
13. Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005;9(4):893-10.
14. Suci L, Popescu LM, Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(3):590-97.
15. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):653-58.
16. Kurahashi M, Zheng H, Dwyer L. A functional role for the «fibroblast-like cells» in gastrointestinal smooth muscles. *The Journal of Physiology*. 2011;589(3):697-10.
17. Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101:139-65.
18. Yin J, Chen JD. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(4):1118-29.
19. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes – a case of serendipity: the winding way from Interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):729-40.
20. Chajkovsk'kyj Blu, Lucyk OD. (2010) Gistologichna terminologija. Mizhnarodni termyny z cytologii' ta gistologii' ljudyny. Kyi'v; Medycyna.2010.304s. (In Ukrainian).
21. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *Journal of Neuroscience Research*. 2000;59(3):384-01.
22. Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):818-32.
23. Kirpatovskiy VI, Frolova EV, Nadochiy ON. Spontaneous rhythmic activity of the urinary system: the role of interstitial cells, the biological significance, pathophysiological aspects (literature review). *Experimental & clinical urology [Internet]*. 2012;2:509-15. Available from: http://ecuro.ru/sites/default/files/13_7.pdf
24. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):509-15.
25. McCloskey KD. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011;202:233-54.
26. Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker. *Urology*. 2004;64(4):809-13.
27. McHale NG, Hollywood MA, Sergeant GP. Organization and function of ICC in the urinary tract. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):689-94.

Відомості про автора:

Владиченко К.А. к.мед.н., асистент кафедри урології та нейрохірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Владыченко К.А. к.мед.н., ассистент кафедры урологии и нейрохирургии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Vladychenko K.A. PhD, assistant professor of urology and neurosurgery department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 15.06.2017
Рецензент – д. мед.н. Цигикало О.В.
© К.А. Владиченко, 2017*

ЗМІНИ ЗУБОЩЕЛЕПНОГО АПАРАТУ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ ВНАСЛІДОК ОКЛЮЗІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПЕРІОД АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ДО НЕЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.П. Неспрядько, Ю.Ю. Мороз

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

Ключові слова: зубощелепний апарат, адаптація, незнімні зубні протези, жувальні м'язи, нижня щелепа, оклюзійні контакти, передчасні контакти, стресова ситуація, скронево-нижньощелепний суглоб.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 146-153

DOI:

10.24061/2413-0737.

XXI.3.83.2017.108

E-mail:

romantic-julietta@

ukr.net

Мета роботи – проаналізувати та узагальнити основні зміни зубощелепного апарату, які виникають внаслідок оклюзійних порушень при лікуванні пацієнтів незнімними зубними протезами. Дослідити вплив оклюзійних інтерференцій на стан жувальної мускулатури та скронево-нижньощелепних суглобів. Виявити необхідність аналізу оклюзії у динаміці від першого міжоклюзійного контакту до множинного змикання.

Висновки. На основі огляду літератури, а також власних клінічних спостережень [1], встановлено, що після протезування незнімними зубними протезами, незважаючи на точність та ретельність перевірки і корекції оклюзійних співвідношень, у найближчі та віддалені терміни можуть виникати оклюзійні інтерференції, які значно впливають на зубощелепний апарат. Отже, ключовим питанням ефективності ортопедичного стоматологічного лікування залишається формування та відтворення оптимальної оклюзії та нейром'язового балансу жувальних м'язів.

Ключевые слова: зубочелюстной аппарат, адаптация, несъемные зубные протезы, жевательные мышцы, нижняя челюсть, окклюзионные контакты, преждевременные контакты, стрессовая ситуация, височно-нижнечелюстной сустав.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 146-153

ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА, КОТОРЫЕ ВОЗНИКАЮТ ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИОННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ К НЕСЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.П. Неспрядько, Ю.Ю. Мороз

Цель работы – проанализировать и обобщить основные изменения зубочелюстного аппарата, которые возникают вследствие окклюзионных нарушений при лечении пациентов несъемными зубными протезами. Исследовать данные о влиянии окклюзионных интерференций на состояние жевательной мускулатуры и височно-нижнечелюстных суставов. Выявить необходимость анализа окклюзии в динамике от первого межокклюзионного контакта до множественного смыкания.

Выводы. Подводя итоги обзора литературы, а также собственные наблюдения [1], мы выявили, что после протезирования несъемными зубными протезами, несмотря на точность и тщательность проверки и коррекции окклюзионных соотношений, в близкие и отдаленные терминны могут возникать окклюзионные интерференции, которые оказывают значительное влияние на зубочелюстной аппарат. Следовательно, ключевым вопросом эффективности ортопедического стоматологического лечения остается формирование и воспроизведение оптимальной окклюзии и нейромышечного баланса жевательных мышц.

Key words: dental-jaw apparatus, adaptation, fixed dentures, jaw muscles, lower jaw, occlusal contacts, occlusal interferences, stress situation, temporomandibular joint.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 146-153

CHANGES IN THE DENTAL-JAW APPARATUS THAT APPEAR DUE TO OCCLUSAL DISORDERS DURING THE PERIOD OF ADAPTATION OF PATIENTS TO THE FIXED DENTURES (REVIEW OF LITERATURE)

V.P. Nespriadko, Yu.Yu. Moroz

Objective – to analyze and generalize main changes of dental-jaw apparatus that appear due to occlusal interferences in the treatment of patients by fixed dentures. To investigate data on the influence of occlusal interferences to the condition of jaw muscles and temporomandibular joint. To identify the necessity of analysis of occlusion in dynamic from first interocclusion contact to the multiple closing.

Conclusion. Summing up all information of the literature review as well as our own observations [1] we established that after the treatment with fixed dentures, in spite of accuracy and thoroughness of checking and correction of occlusal relations in nearest and distant terms, occlusal interferences that influence the dental-jaw apparatus can appear. Consequently, the main question of the efficiency of prosthetic treatment remains the shaping and the reproduction of the optimal occlusion and the neuro-muscular balance of chewing muscles.

Вступ. Актуальною проблемою сьогодення залишаються оклюзійні порушення, які виникають після лікування пацієнтів незнімними зубними протезами (НЗП). Зубощелепний апарат (ЗЩА) – це комплекс складної взаємодії щелеп, жувальних м'язів (ЖМ), зубів, скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) [2]. Цей зв'язок здійснюється системою трійчастого нерва із чутливими та руховими ядрами, тісно пов'язаними із коровими та підкоровими центрами головного мозку.

Загальновідомо, що кожен зуб, а саме його оклюзійна поверхня, має досить складну анатомічну будову, яка представлена у вигляді направляючих площин («оклюзійний компас»), які забезпечують різні рухи нижньої щелепи (НЩ), а саме: латеротрузію, протрузію, рухи у вертикальній площині тощо [3].

При виготовленні ортопедичних конструкцій у разі недотримання критеріїв, які забезпечують збалансоване гармонійне функціонування всіх ланок ЗЩА, у 68,7 % випадків виникають ускладнення [4].

Основна частина

Під терміном «адаптація» розуміють процес звикання пацієнта до протеза, відновлення функції жувального апарату та відчуття комфорту в пацієнта при користуванні протезом.

Поняття адаптації узагальнює всі види природженої та набутої пристосувальної діяльності людини. Вони забезпечуються фізіологічними реакціями, які відбуваються на клітинному, органному, системному та організменному рівнях. Вчені виділяють три типи адаптаційної поведінки: «втеча» від несприятливого подразника, активна протидія за рахунок специфічних адаптаційних реакцій та пасивне підкорення йому.

При нормальному змиканні зубів у положенні центральної оклюзії піднебінні горбки зубів верхньої щелепи (ВЩ) контактують із центральними ямками чи крайовими виступами однойменних нижніх молярів та премолярів. Щічні горбки зубів НЩ контактують із центральними ямками та крайовими виступами однойменних верхніх молярів та премолярів.

При змиканні зубів положення НЩ визначається результируючою силою, що виникає при взаємодії поверхонь зубів верхньої та нижньої щелеп. Процес функціонування ЗЩА відповідно із характером оклюзійних контактів – це «оклюзійне програмування». Саме змикання зубів через аферентну імпульсацію від механорецепторів пародонта, що виникає при жуванні, програмує роботу в ЖМ та СНЩС. Ряд авторів вказують на те, що оклюзійні контакти динамічно змінюються протягом всього життя [5-7]. Адаптаційні можливості ЖМ та СНЩС корегують гармонійне функціонування всього ЗЩА, незважаючи на метаморфози, що не виходять за рамки фізіології [8,9].

Адаптація нейром'язової системи займає певний час і може бути детермінуючим фактором у впливі на електроміографічну активність ЖМ [10].

У багатьох дослідженнях наголошується, що більшість функціональних порушень діяльності органів жування виникає внаслідок патології оклюзії [11-17]. Оклюзія – це динамічна біологічна взаємодія компонентів жувальної системи, що регулює контакти зубів один з одним за умов нормальної або порушеної функції [18-24]. Це завжди комплексна дія, за участю ЖМ, СНЩС і зубних рядів [25-27].

Реконструктивні стоматологічні заходи можна розглядати як стресогенний чинник [28]. Існує

Наукові огляди

багато факторів, які можуть схилити чашу терезів від стану адаптації із функціональною компенсацією до порушення функції. До їх числа відносять такі місцеві фактори: порушення оклюзії через втрату чи зміщення зубів, неправильне установлення пломби чи зубного протеза.

Будь-яке протетичне лікування, незалежно від складності конструкції, включає в людини адаптаційні реакції, що спираються на різноманітні фізіологічні механізми, які проявляються на клітинному, органному та організменному рівнях [29].

Зміна оклюзійних співвідношень не завжди призводить до порушення функції СНЩС та м'язів. Це пов'язано з тим, що ЗЩА має значну функціональну адаптацію, що знаходить прояв у пристосувальних змінах всіх його ланок. Всі індивідууми мають різну адаптаційну здатність до оклюзійних порушень та дії стресових ситуацій [30, 31]. Одні пацієнти легко адаптуються до значних порушень оклюзії та потужних психоемоційних навантажень, в інших – при незначних змінах вищеперахованих чинників виникає симптоматика, що характерна для дисфункційних станів [31]. Доведено, що на момент адаптації також впливають нефункціональні звички та конституційні особливості організму. У тих випадках, коли адаптація до певної форми оклюзії не настає, то підвищується тонічне напруження м'язів і, як наслідок, розбалансування системи, порушення функціональної гармонії [19]. М'язовий спазм, який виникає внаслідок зміни оклюзійних співвідношень, є первинним та основним фактором, який ініціює появу симптоматики.

Механізмом компенсації оклюзійних метаморфоз є зміна рухів НЩ, які стають умовно рефлексорними, що до певного часу нівелює зміну стану м'язів у спокої. Наприклад, при передчасному контакті змінюються рухи НЩ, тому що при змиканні будуть подразнюватися рецептори пародонта. Внаслідок цього організм направляє сили на уникнення цього передчасного контакту, що можна розглядати як механізм виникнення «вимушеного» положення, «звичної оклюзії». Через те, що патологічна імпульсація про зміщення постійно надходить у центральну нервову систему, внаслідок дискоординації м'язових скорочень, результирующим явищем буде стійке зміщення НЩ у бік. Отже, це призводить до виникнення симптоматики. За даними В. А. Сватової, зміну оклюзійних контактів та відсутність зміщення НЩ, при яких не спостерігаються дисфункційні симптоми, треба приймати як «прийнятну оклюзію» [2].

За наявності хоча б одного симптому вже треба проводити оклюзійну корекцію, через те що під дією стресового чинника виникає ризик зміщення НЩ та появи багатьох негативних симптомів.

Внаслідок патологічної імпульсації змінюється м'язова функція, що призводить до вимушеного положення НЩ і, як результат, до падіння амплітуди м'язових скорочень та поглиблення дискоординації елементів СНЩС [32].

При оклюзійних змінах зубних рядів порушуються двобічні оклюзійні контакти між зубними рядами, рівномірний розподіл жувального навантаження в пародонті, скоординована дія ЖМ та СНЩС, що призводить до змін траєкторії цих рухів. Такий стан отримав назву «дисгармонії оклюзії» [2]. Як синонім, рядом учених, особливо міжнародного рівня, пропонується використовувати термін, що означає функціональне та естетичне оптимальне змикання – «нейтральний прикус» або «нейтральна оклюзія». Однак деякі автори мають свою точку зору щодо ототожнення даних понять [33]. Результати аналізу досліджень видів змикання зубних рядів доводять, що виявлені в центричній та ексцентричних оклюзіях передчасні контакти не дозволяють вважати вид змикання зубних рядів із оклюзійними інтерференціями фізіологічною оклюзією, ортогнатичним прикусом, оскільки останні означають функціональну норму зімкнення зубних рядів [11].

Зміни морфології оклюзійної поверхні бічних зубів при лікуванні дефектів твердих тканин, при патологічному стиранні та інші зміни в будові зубних рядів пацієнтів із фізіологічною оклюзією, що відбуваються протягом життя, неминуче призводять до порушення функції чи тимчасово компенсованим, умовно патологічним станам, з боку всіх структур стоматогнатичної системи [11, 34].

Дисгармонія оклюзії при функціональному порушенні пред'являє більші вимоги до адаптаційних можливостей нейром'язового апарату для підтримання нормальної функції. При утворенні вимушеного положення НЩ порушується характер змикання зубних рядів у центральній, бокових та передній оклюзіях, а також функціональна оклюзія та артикуляція. Формується вимушений тип жування, що ще більше порушує двобічну функцію ЖМ, у свою чергу підсилюючи наявну мікротравму СНЩС.

Модифікація оклюзії призводить до зміни зубного каркаса в результаті зміщення НЩ. Якщо зміни перевищують адаптаційні можливості СНЩС, то вони можуть призвести до деструктивних процесів тканин та його структурних елементів [35, 36]

У разі відсутності оклюзійних контактів, рухи НЩ направляються артикулюючими поверхнями СНЩС та пропріоцептивними нервово-м'язовими механізмами [37]. Коли ж оклюзійні контакти спостерігаються, то саме жувальні поверхні зубів направляють рухи НЩ, а суглобам відведена пасивна роль [38]. Плоскі оклюзійні

поверхні зубів знижують функціональну ефективність жування. Адекватна консистенція їжі все ще забезпечується, але за рахунок перенапруження жувальних м'язів. V. F. Ferrario вказує на вплив оклюзійних порушень на електроміографічну активність шийних м'язів [39].

Одні автори вважають, що оклюзійні порушення рідко спричиняють дисфункції стоматогнатичної системи [39], інші, навпаки, наголошують на те, що чинники оклюзійної компенсації часто є основною причиною дисфункцій цієї системи [2, 4, 11].

Якщо є передчасний контакт при зімкненні зубів, то подразнюються рецептори пародонта, змінюються рухи НЩ. При цьому зімкнення щелеп відбувається так, що виключається цей передчасний контакт. У подальшому може виникнути вимушене положення НЩ – «звична» оклюзія. При порушенні оклюзії пародонт передчасно контактуючих зубів дає сигнали до чутливого ядра трійчастого нерва, потім у рухові ядра і пов'язаний із ними мезенцефалічний корінець, а від них до ЖМ. Порушення оклюзійних співвідношень зубних рядів призводить до порушення центрального положення НЩ відносно ВЩ, що виявляється клінічними методами дослідження та підтверджується рентгенологічними та магнітно-резонансними дослідженнями СНЩС. Крім того, порушується баланс між ЖМ правого та лівого боку, формується звичний бік пережовування їжі. Оклюзійні супраконтакти призводять до зниження біоелектричної активності власне жувальних м'язів, збільшенню частки активності скроневих м'язів порівняно із власне жувальними, до виняткового збільшення біоелектричної активності латеральних крилоподібних м'язів, асиметрії ступеня біоелектричної активності ЖМ справа та зліва [40, 41].

Однак остаточна структурна сумісність ретаврації при різних рухах НЩ може бути перевірена лише в ротовій порожнині незалежно від можливостей використання артикулятора [42, 43]. Жувальний рух порушує центральну оклюзію (ЦО), яка формально являє собою максимальне міжгорбкове положення антагоністів. У результаті, саме зуби направляють НЩ у ЦО, в якій моментально відбувається перепрограмування нейром'язової системи для наступного жувального циклу.

Виходячи із вищесказаного, дослідження порушень оклюзії зубних рядів є невід'ємним компонентом у комплексному функціональному аналізі. У процесі лікування, змінюючи динамічні та статичні параметри оклюзії, лікарі здійснюють вплив на м'язовий апарат та СНЩС. Моделюючи нову форму коронкової частини зубів чи змінюючи їх положення, можливо досягнути задовільного зімкнення зубних рядів, тим самим скоректувавши статичні параметри. Але якщо в даній роботі не враховувати індивідуальних пара-

метрів кінцевого відрізка траєкторії зімкнення зубних рядів, тобто по якій траєкторії НЩ зміщується у множинний фісурно-горбковий контакт, це в подальшому призведе до додаткових оклюзійних корекцій.

Тривале функціонування виконаних ортопедичних конструкцій залежить від правильно створених оклюзійних співвідношень. Дослідники завжди приділяли увагу відновленню фізіологічної оклюзії, як одному з етапів відновного лікування. При достатній кількості і правильно розміщених оклюзійних контактах, адекватному взаєморозміщенню компонентів СНЩС, формування фізіологічної оклюзії буде основою рівномірного розподілу функціональних та парафункціональних навантажень. Тривале використання ортопедичних конструкцій може бути досягнуто лише за наявності балансу між міжгорбковим положенням зубів та м'язово-скелетним положенням суглобових голівок у ямках. При наростанні невідповідності між складовими СНЩС та міжгорбковим положенням зубів збільшується ризик розвитку внутрішньосуглобових порушень. Перевірка щільності оклюзійних контактів не є повноцінною об'єктивною методикою якості проведеного лікування. Необхідно аналізувати оклюзію в динаміці від першого міжоклюзійного контакту до множинного змикання. Ретельний оклюзійний аналіз дозволяє запобігти розвитку функціональних порушень у стоматогнатичній системі. Краще розуміння взаємозв'язку між оклюзією та фізіологічною поведінкою ЖМ може збільшити користь у клінічному веденні пацієнтів [44].

Нормалізація зімкнення зубів покращує або сприяє фізіологічній роботі елементів СНЩС [41].

Складна взаємодія та регуляція елементів стоматогнатичної системи частіше за все дозволяє компенсувати вплив постійно виникаючих уражуючих факторів. Однак вчасно виявлені фактори оклюзійної компенсації можуть запобігти розвитку симптоматики порушення функції. Розуміння такого складного механізму адаптації треба шукати у формуванні перебудови центральних структур жувального центра у відповідь на ураження чи перешкоду, що виникають у стоматогнатичній системі. Механізми адаптації до постійно мінливих умов, наявні в організмі людини, є великим досягненням, що виникло у процесі еволюції [45].

Висновки

На основі огляду літератури, а також власних клінічних спостережень [1], встановлено, що після протезування незнімними зубними протезами, незважаючи на точність та ретельність перевірки і корекції оклюзійних співвідношень, у найближчі та віддалені терміни можуть виникати оклюзійні інтерференції, які значно впливають на

Наукові огляди

зубощелепний апарат. Отже, ключовим питанням ефективності ортопедичного стоматологічного лікування залишається формуванні та відтворення оптимальної оклюзії та нейром'язового балансу жувальних м'язів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення оклюзійних співвідношень зубних рядів після лікування пацієнтів НЗП є перспективною проблемою, у зв'язку з чим є необхідність ретельніше дослідити це питання з метою оптимізації оклюзійних контактів після лікування пацієнтів НЗП.

Список літератури

1. Неспрядько ВП, Мороз ЮЮ, Лисейко НВ. Стан оклюзійних співвідношень у період адаптації пацієнтів до незнімних зубних протезів. Буковинський медичний вісник. 2017; 2 (82), ч. 1: 42-6.
2. Хватова ВА. Окклюзионные шины (современное состояние проблемы). МИГ «Медицинская книга»; 2010. 56 с.
3. Шварц АД. Окклюзионная пятерка. Новое в стоматологии. 1997; 4: 33-5.
4. Неспрядько ВП, Лось ВВ, Клітинський ЮВ. Корекція оклюзії в комплексному лікуванні дисфункційних станів скронево-нижньощелепного суглоба. Новини стоматології. 1999; 2: 10-6.
5. Намханов ВВ, Писаревский ЮЛ, Фоминых СВ. Влияние различных состояний зубочелюстной системы на элементы височно-нижнечелюстного сустава. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2009; 2 (2): 279-280.
6. Лопушанская ТА, Бабич ВВ. Проблема адаптации у больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Пародонтология. 2009; 1: 75.
7. Тестер Ян. Краткая история концепции окклюзии в 19-ом и 20-ом веках. Современная ортопедическая стоматология. 2011; 19: 8-13.
8. Крошка ДВ, Долгалев АА, Брагарева НВ. Выявление факторов нарушения гармоничного функционирования зубочелюстной системы у пациентов с целостными зубными рядами и ортогнатическим видом прикуса. Современная ортопедическая стоматология. 2012; 19: 87-8.
9. Kimmel SS. Rationale and technique for achieving occlusal harmony. J. State Dent. 2009; 75 (1): 39-43.
10. Raustia AM, Salonen MA, Pyhtinen J. Evaluation of masticatory muscles of edentulous patients by computed tomography and electromyography. J Oral Rehabil, 1996; 23: 11-6.
11. Брагин ЕА, Долгалев АА, Брагарева НВ. Роль окклюзионных нарушений в развитии заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, дисфункций жевательных мышц и заболеваний пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2014; 1: 103-9.
12. Лепилин АВ, Коннов ВВ, Багарян ЕА. Клинические проявления патологии височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц у пациентов с нарушениями окклюзии зубов и зубных рядов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (2): 405-410.
13. Турусова ЕВ, Гриценко ЕА, Ратохина СВ, Субботина АА. Оценка влияния патологии окклюзии на состояние тканей пародонта. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (3): 595-6.
14. Коннов ВВ, Шоломов ИИ, Степанова ЯЮ, Климов АВ. Функциональные нарушения в зубочелюстной системе при патологии окклюзии. Образование и наука: современное состояние и перспективы развития. 2015; 6, (1): 79-80.
15. Wang MQ, Cao HT, Liu FR. Association of tightly locked occlusion with temporomandibular disorders. J. Oral Rehabil. 2007; 34, (3): 169-173.
16. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. J. Am. Dent. Assoc. 2007; 138 (8): 1084-1091.
17. Van 't Spijker A, Kreulen CM, Creugers NH. Attrition, occlusion, (dys)function and intervention: a systematic review. Clin. Oral Implants Res. 2007; 18 (3): 117-126.
18. Борисова ИВ, Штефан АВ. Проблема планирования восстановительной терапии и реконструкции окклюзии (обзор литературы). Клиническая стоматология. 2014; 1: 22-6.
19. Гросс МД, Метьюс Дж. Д. Нормализация окклюзии. Медицина; 1986. 287 с.
20. Загорский ВА. Окклюзия и артикуляция. Бином; 2012. 120 с.
21. Хватова ВА. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. Н. Новгород; 1996. 275 с.
22. Carlsson GE. Dental occlusion; modern concepts and their application in implant prosthodontics. Odontology. 2009; 97: 8-17.
23. Peters J. Новые методы определения окклюзии. Зубное протезирование. 2015; 2: 36-9.
24. Wang C, Yin X. Occlusal risk factors associated with temporomandibular disorders in young adults with normal occlusions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2012; 114: 419-423.
25. Сивовол СИ. Окклюзионные концепции в практической стоматологии: терминология и использование. Стоматолог Инфо. 2012; 11: 40-2.
26. Marinho CC, Cruz FLG, Leite FPP. Influência de alguns fatores oclusais na prevalência das disfunções temporomandibulares. Revista de Odontologia da UNESP. 2009; 38: 280-5.
27. Marklund S, Wänman A. Risk factors associated with incidence and persistence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. Acta Odontol. Scand. 2010; 68: 289-299.
28. Glaros AG, Williams K, Lausten L. The role of parafunctions, emotions and stress in predicting facial pain. J. Am. Dent. Assoc. 2005; 136: 451-8.
29. Лебеденко ИЮ, Каливрадзиан ЭС, Ибрагимов ТИ, Брагин ЕА. Руководство по ортопедической стоматологии. Протезирование при полном отсутствии зубов. Мед. Книга; 2011. 448 с.
30. Abramowicz S, Barbick M, Rose SP, Dolwick MF. Adaptability of stock TMJ prosthesis to joints that were previously treated with custom joint prosthesis. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; 41 (4): 518-520.
31. Dougall AL, Jimenez CA, Haggard RA. Biopsychosocial factors associated with the subcategories of acute temporomandibular joint disorders. J. Orofac. Pain. 2012; 26: 7-16.
32. Van Selms MK, Lobbezoo F, Visscher CM, Naeije M. Myofascial temporomandibular disorder pain, parafunctions and psychological stress. J. Oral Rehabil. 2008; 35 (1): 45-52.
33. Цимбалисто АВ, Стаговская ЕЕ. Клинические варианты показаний и применения лечебных аппаратов (окклюзионных кап) Текст XXIV Всероссийской научно-практической конференции. Москва; 2010. 435- 436.
34. Doan PD, Goldshtein GR. The use of a diagnostic matrix in the management of the severely worn dentition. J. Prosthodont. 2009; 16(4): 277- 281.

35. Ткаченко ВА, Козлова ОЕ, Козлов ЕВ, Авдонина ОВ. Болезни как следствие нарушения адаптационных способностей Днепрпетровск: Монолит; 2010. 347 с.
 36. Owtad P, Park JH, Shen G. The biology of TMJ growth modification: a review. *J. Dent. Res.* 2013; 9: 315–321.
 37. Кибкало АП, Саркисов КА, Михальченко ДВ. Возможности изменения «преимущественной стороны жевания» на противоположную и факторы, приводящие к этим изменениям. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2014; 4(44): 39–41.
 38. Штурмак ВМ. Стан оклюзійних співвідношень у пацієнтів, ортопедичне лікування яким проведено частковими знімними пластинковими. *Галицький лікарський вісник.* 2010; 17 (3): 123–126.
 39. Ferrari U, Nannini C. Применение электронных методов регистрации движений височно-нижнечелюстного сустава на примере системы Cadiax Compact. *Новое в стоматологии.* 2004; 6: 16–27.
 40. Клинберг И, Джагер Р. Окклюзия и клиническая практика. *МЕДпрессинформ;* 2008. 200с.
 41. Лебеденко ИЮ, Арутюнов СД. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы. *Медпресс;* 2008. 113 с.
 42. Thumati P. Clinical outcome of subjective symptoms in myofascial pain patients treated by immediate complete anterior guidance development technique using digital analysis of occlusion (Tekscan) and electromyography. *J. Interdisciplinary Dentistry.* 2015; 5 (1): 12–16.
 43. Thumati P. The influence of immediate complete anterior guidance development technique on subjective symptoms in myofascial pain patients: Verified using digital analysis of occlusion (Tek-scan) for analysing occlusion: a 3 years clinical observation. *Indian Prosthodont. Soc.* 2015; 15 (3): 218–223.
 44. Ahuja S, Wicks R, Cagna D, Brandt R, Scarbecz M. Immediate effect of occlusal errors on masticatory muscle activity in denture wearers. A pilot study. *International Journal of experimental dental science.* 2012. 1(1): 1-7.
 45. Slavicek R. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnatologist. *Am. J. Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139 (1): 10-4.
- References**
1. Nespriadko VP, Moroz YuYu, Lyseiko NV. Stan okliuziynykh spivvidnoshen u period adaptatsii patsientiv do neznimnykh zubnykh proteziv [Condition of occlusal relationships during the period of adaptation to fixed dentures]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2017; №2 (82), ch. 1: 42-6. (in Ukrainian).
 2. Hvatova VA. Okkljuzionnye shyny (sovremennoe sostojanie problemy) [Occlusal tires (modern state of problem)]. *MIG «Medicinskaja kniga»;* 2010. 56 s. (in Russian).
 3. Shvarc AD. Okkljuzionnaja pjaterka [Occlusal five components]. *Novoe v stomatologii.* 1997; 4: 33-5. (in Russian).
 4. Nespriadko VP, Los VV, Klitynskyi YuV. Korektsiia okliuzii v kompleksnomu likuvanni dysfunktsiynykh stanov skronevo–nyzhnoshchelepnogo suhlobu [The correction of occlusion in complex treatment of temporomandibular disorders]. 1999; 2: 10–6. (in Ukrainian).
 5. Namhanov VV, Pisarevskij YuL, Fominyh SV. Vlijanie razlichnyh sostojanij zubochejjustnoj sistemy na jelementy visочно–nizhnechejjustnogo sustava [The influence of different conditions of dental-jaw system to elements of temporomandibular joint]. *Bjulleten' Vostochno–Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN.* 2009; 2 (2): 279–280. (in Russian).
 6. Lopushanskaja TA, Babich VV. Problema adaptatsii u bol'nyh s sindromom disfunkcii visочно–nizhnechejjustnogo sustava [The problem of the adaptation of patients with tempromandibular disorders]. 2009; 1: 75. (in Russian).
 7. Tester Jan. Kratkaja istorija koncepcii okkljuzii v 19 i 20 vekah [The short history of occlusion in 19 and 20 century]. *Sovremennaja ortopedicheskaja stomatologija.* 2012; 19: 8–13. (in Russian).
 8. Kroshka DV, Dolgalev AA, Bragareva NV. Vyjavlenie faktorov narushenija garmonichnogo funkcionirovanija zubochejjustnoj sistemy u pacientov s celostnymi zubnymi rjadami i ortognaticheskim vidom prikusa [The influence of factors of contravention balanced functioning of dental-jaw system by patients with holistic dentition and orthognathic bite]. *Sovremennaja ortopedicheskaja stomatologija.* 2012; 19: 87–8. (in Russian).
 9. Kimmel SS. Rationale and technique for achieving occlusal harmony. *J. State Dent.* 2009; 75, (1): 39–43.
 10. Raustia AM, Salonen MA, Pyhtinen J. Evaluation of masticatory muscles of edentulous patients by computed tomography and electromyography. *J Oral Rehabil.* 1996; 23: 11-6.
 11. Bragin EA, Dolgalev AA, Bragareva NV. Rol' okkljuzionnyh narushenij v razvitii zabolevanij visочно–nizhnechejjustnogo sustava, disfunkcij zhevatel'nyh myshej i zabolevanij paradonta [The role of occlusal disturbances in the development of temporomandibular disorders, dysfunctions of chewing muscles and periodontal diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2014; 1: 103–9. (in Russian).
 12. Lepilin AV, Konnov VV, Bagarjan EA. Klinicheskie projavlenija patologii visочно–nizhnechejjustnyh sustavov i zhevatel'nyh myshej u pacientov s narushenijami okkljuzii zubov i zubnyh rjadov [Clinical manifestations of temporomandibular disorders and chewing muscles by patients with disturbances of dental occlusion]. *Saratovskij nauchno–medicinskij zhurnal.* 2010; 6 (2): 405–410. (in Russian).
 13. Turusova EV, Gricenko EA, Ratochina SV, Subbotina AA. Ocenka vlijanija patologii okkljuzii na sostojanie tkanej paradonta [Assessment of the influence of occlusion to the condition of periodontal tissues]. *Bjulleten' medicinskih internet–konferencij.* 2013; 3, (3): 595–6. (in Russian)
 14. Konnov VV, Sholomov II, Stepanova JaJu, Klimov AV. Funkcional'nye narushenija v zubochejjustnoj sisteme pri patologii okkljuzii [Functional disturbances of the dental-jaw system by the pathology of occlusion]. *Obrazovanie i nauka: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija.* 2015; 6 (1): 79–80. (in Russian).
 15. Wang MQ, Cao HT, Liu FR. Association of tightly locked occlusion with temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.* 2007; 34 (3): 169–173.
 16. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J. Am. Dent. Assoc.* 2007; 138 (8): 1084–1091.
 17. Van 't Spijker A, Kreulen CM, Creugers HN. Attrition, occlusion, (dys)function and intervention: a systematic review. *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18 (3): 117–126.
 18. Borisova IV, Shtefan AV. Problema planirovanija vosstanovitel'noj terapii i rekonstrukcii okkljuzii (obzor literatury) [The problem of planning of regenerative therapy and reconstruction of occlusion]. *Klinicheskaja stomatologija.* 2014; 1: 22–6. (in Russian).
 19. Gross MD, Met'jus DhD. Normalizacija okkljuzii [The normalization of occlusion]. *Medicina;* 1986. 287 s. (in Russian).
 20. Zagorskij VA. Okkljuzija i artikuljacija [Occlusion and articulation]. *Binom;* 2012. 120 s. (in Russian).
 21. Hvatova VA. Diagnostika i lechenie narushenij funkcional'noj okkljuzii [Diagnostic and treatment of the

Наукові огляди

- disturbances of functional occlusion]. N. Novgorod; 1996. 275 s. (in Russian).
22. Carlsson G.E. Dental occlusion; modern concepts and their application in implant prosthodontics. *Odontology*. 2009; 97: 8–17.
 23. Peters J. Novye metody opredeleniya okkluzii [New methods in the indication of occlusion]. *Zubnoe protezirovanie*. 2015; 2: 36–9.
 24. Wang C, Yin X. Occlusal risk factors associated with temporomandibular disorders in young adults with normal occlusions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*. 2012; 114: 419–423.
 25. Sivovol SI. Okkluzionnye koncepcii v prakticheskoy stomatologii: terminologiya i ispol'zovanie [Occlusal concepts in the practical dentistry: terminology and using]. *Stomatolog Info*. 2012; 11: 40–2. (in Russian).
 26. Marinho CC, Cruz FLG, Leite FPP. Influência de alguns fatores oclusais na prevalência das disfunções temporomandibulares. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2009; 38: 280–5.
 27. Marklund S, Wänman A. Risk factors associated with incidence and persistence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Acta Odontol. Scand*. 2010; 68: 289–299.
 28. Glaros AG, Williams K, Lausten L. The role of parafunctions, emotions and stress in predicting facial pain. *J. Am. Dent. Assoc*. 2005; 136: 451–8.
 29. Lebedenko IJu, Kalivradzhian JeS, Ibragimov TI, Bragin EA. Rukovodstvo po ortopedicheskoy stomatologii. Protezirovanie pri polnom otsutstvii zubov [Guidance of the prosthetic dentistry. Treatment by edentulous]. *Med. Kniga*; 2011. 448 s. (in Russian).
 30. Abramowicz S, Barbick M, Rose SP, Dolwick MF. Adaptability of stock TMJ prosthesis to joints that were previously treated with custom joint prosthesis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2012; 41 (4): 518–520.
 31. Dougall AL, Jimenez CA, Haggard RA. Biopsychosocial factors associated with the subcategories of acute temporomandibular joint disorders. *J. Orofac. Pain*. 2012; 26: 7–16.
 32. Van Selms MK, Lobbezoo F, Visscher CM, Naeije M. Myofascial temporomandibular disorder pain, parafunctions and psychological stress. *J. Oral Rehabil*. 2008; 35 (1): 45–52.
 33. Cimbalistov AV, Statovskaja EE. Klinicheskie varianty pokazanij i primeneniya lecebnyh apparatov (okkluzionnyh kapp) [Clinical variations of indications and using of medical apparatus (occlusal mouth guard)]. *Materialy XXIV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Moskva; 2010. 435-6. (in Russian).
 34. Doan PD, Goldshtein GR. The use of a diagnostic matrix in the management of the severely worn dentition. *J. Prosthodont*. 2009; 16(4): 277-281.
 35. Bolezni kak sledstvie narusheniya adaptatsionnykh sposobnostey [The disease as the result of disturbances of adaptation] / V.A. Tkachenko, O.E. Kozlova, E.V. Kozlov, O.V. Avdonina. – Dnepropetrovsk: Monolit; 2010. 347 s.(in Russian).
 36. Owatad P, Park JH, Shen G. The biology of TMJ growth modification: a review. *J. Dent. Res*. 2013; 92: 315–321.
 37. Kibkalo AP, Sarkisov KA, Mikhal'chenko DV. Vozmozhnosti izmeneniya «preimushchestvennoy storony zhevaniya» na protivopolozhnuyu i faktory, privodyashchie k etim izmeneniyam [Opportunities of changing «preferential side of chewing» to the opposite and factors that lead to these changes]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 4 (44): 39–41. (in Russian).
 38. Shturmak VM. Stan okkluziinykh spivvidnoshen u patsientiv, ortopedychne likuvannia yakym provedeno chastkovymi znimnymi plastynkovymi protezamy [The condition of occlusal relations by patients that were treated by partial dentures]. *Halyskyi likarskyi visnyk*. 2010; 17 (3): 123–6. (in Ukrainian).
 39. Ferrari U, Nannini C. Primenenie elektronnykh metodov registratsii dvizheniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava na primere sistemy Cadiax Compact [The using of electronic methods of registration of movements of the temporomandibular joint using the example of system Cadiax Compact]. *Novoe v stomatologii*. 2004; 6: 16–27.
 40. Klinberg I, Dzhager R. Okklyuziya i klinicheskaya praktika. [Occlusion and clinical practice]. *MEDpressinform*; 2008. 200s. (in Russian).
 41. Lebedenko I.Yu, Arutyunov SD. Klinicheskie metody diagnostiki funktsional'nykh narusheniy zuchelyustnoy sistemy [Clinical methods of diagnostic of functional disturbances of dental-jaw system]. *Medpress*; 2008. 113 s. (in Russian).
 42. Thumati P. Clinical outcome of subjective symptoms in myofascial pain patients treated by immediate complete anterior guidance development technique using digital analysis of occlusion (Tekscan) and electromyography. *J. Interdisciplinary Dentistry*. 2015; 5 (1): 12–6.
 43. Thumati P. The influence of immediate complete anterior guidance development technique on subjective symptoms in myofascial pain patients: Verified using digital analysis of occlusion (Tek-scan) for analysing occlusion: a 3 years clinical observationю *J. Indian Prosthodont. Soc*. 2015; 15 (3): 218–223.
 44. Ahuja S, Wicks R, Cagna D, Brandt R, Scarbecz M. Immediate effect of occlusal errors on masticatory muscle activity in denture wearers. A pilot study. *International Journal of experimental dental science*. 2012; 1(1): 1-7.
 45. Slavicek R. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnatologist. *Am. J. Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 139 (1):10-14.

Відомості про авторів:

Неспрядько В.П., д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Мороз Ю.Ю., аспірант кафедри ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Неспрядько В. П., д. мед. н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Мороз Ю.Ю., аспирант кафедры ортопедической стоматологии НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Nespriadko V. P., Doctor of Medical Science, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Prosthetic Dentistry of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Moroz Yu. Yu., graduate student of the Department of Prosthetic Dentistry of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.07.2017

Рецензент – проф. Беліков О.Б.

© В.П. Неспрядько, Ю.Ю. Мороз, 2017

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Р.В. Сенютович, ¹В.П. Унгурян, ¹С.Ю. Кравчук, ¹І.О. Малишевський, ¹В.В. Шульгіна,
²Л.Я. Кушнерик, ¹Ю.Я. Чупровська

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: місцево-поширений рак молочної залози, неоад'ювантна хіміотерапія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 154-160

DOI:

10.24061/2413-0737.

XXI.3.83.2017.109

E-mail:

oncology@bsmu.edu.ua

Мета роботи – провести метааналіз статей та рефератів статей на сайті Pubmed за останні п'ять років щодо комплексного лікування місцево-поширеного раку молочної залози.

У даній статті представлені сучасні рекомендації щодо спеціального лікування місцево-поширеного раку молочної залози, вказані недоліки та переваги різних лікувальних тактик, підкреслені невирішені питання.

Висновок. На сьогоднішній день потребує подальшого розробки та вдосконалення алгоритму лікувальної тактики місцево-поширеного раку молочної залози, особливо питання об'єктивної оцінки ступеня регресії пухлини після неоад'ювантної хіміотерапії, застосування сторожової лімфаденектомії до початку останньої.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 154-160

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Р.В. Сенютович, ¹В.П. Унгурян, ¹С.Ю. Кравчук,
¹И.А. Малишевский, ¹В.В. Шульгина, ²Л.Я. Кушнерик,
¹Ю.Я. Чупровская

Цель работы - провести метаанализ статей и рефератов статей на сайте Pubmed за последние пять лет по поводу комплексного лечения местно-распространенного рака молочной железы.

В данной статье представлены современные рекомендации по специальному лечению местно-распространенного рака молочной железы, указаны недостатки и преимущества различных лечебных тактик, подчеркнуты нерешенные вопросы.

Вывод. На сегодняшний день требует дальнейшей доработки и совершенствования алгоритм лечебной тактики местно-распространенного рака молочной железы, особенно вопросы объективной оценки степени регрессии опухоли после неоадъювантной химиотерапии, применения сторожовой лимфаденэктомии до начала последней.

Key words: locally advanced breast cancer, non-adjuvant chemotherapy.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 154-160

CURRENT RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

¹R.V.Seniutovych, ¹V.P.Unguryan, ¹S.Yu.Kravchuk,
¹I.O.Malyshevsky, ¹V.V.Shulgina, ²L.Y.Kushneryk,
¹J.Ya.Chuprovska

Objective – to carry out a metaanalysis of the articles and abstracts of the articles published on Pubmed site for the last five years concerning the complex treatment of locally advanced breast cancer.

Up-to-date recommendations concerning a special treatment of the locally advanced breast cancer are presented in the article, disadvantages and advantages of different therapeutic approaches are shown, unsettled issues are emphasized.

Conclusion. *At present, the algorithm of the therapeutic approach to locally advanced breast cancer, especially the questions of the objective estimation of the tumor regression degree following the non-adjuvant chemotherapy, application of the protective lymphadenectomy before the beginning of the latter, require further elaboration and improvement.*

Вступ. Рак молочної залози посідає перше місце серед онкологічних захворювань жінок. В Україні більше ніж у 50 % хворих діагностується місцево-поширений рак молочної залози (МПРМЗ). П'ятирічне виживання за цієї патології становить біля 60 %.

МПРМЗ складає доволі різноманітну групу з місцевими поширеними пухлинами, ураженням лімфатичних вузлів та запальними карциномами. Деякі автори включають сюди тільки неоперабельні карциноми.

Лікування МПРМЗ розпочинають із неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ), далі виконують модифіковану (із збереженням грудних м'язів) мастектомію, після операції – променеву терапію, ад'ювантну хіміотерапію, гормонотерапію.

Остаточно невирішеними залишаються наступні питання:

1. Роль органозберігаючих операцій при ефективній неоад'ювантній хіміо- або гормонотерапії.
2. Застосування променевої терапії у жінок, які перенесли неоад'ювантну хіміотерапію.
3. Об'єм післяопераційної променевої терапії на групі регіонарних лімфовузлів, зони грудної клітки в місці видалення залози.
4. Застосування променевої терапії у жінок із повною патологічною регресією після НАХТ.
5. У яку чергу, по підношенню до НАХТ, виконувати сторожову лімфаденектомію.
6. Яка тактика подальшого лікування при неефективному першому курсі НАХТ.

У даній роботі проведено аналіз літератури переважно за останні п'ять років, стосовно комплексного лікування МПРМЗ.

Обсяг дослідження. Проаналізовано статті та реферати статей на сайті Pubmed за останні п'ять років. Проаналізовано понад 300 робіт, які переставлені у 38 статтях.

Результати дослідження та їх обговорення. Найбільшим за обсягом є дослідження канадських онкологів, що проаналізували статті з 1996 по 2013 рр., присвячені місцево-поширеному раку молочної залози. Всього переглянуто 42,138 публікацій, з них критеріями виключення відповідало 143 роботи. У т.ч. 18 – практичних рекомендацій, 27 – системних робіт і метааналізів [1].

Крім цієї роботи, інтерес становлять оглядові дослідження Deo et al., (2003) [2], Van der Hage

et al., (2001) [3], Wolmark et al., (2001) [4], Braekton et al., (2014) [5].

Ми представляємо виклад матеріалів у вигляді певних рекомендацій, обґрунтовуючи їх даними проаналізованої літератури.

Canadian national expert consensus on neoadjuvant therapy for breast cancer (Boilean et al., 2012) [6] – 85 експертів – проаналізували всі рекомендовані контрольовані дослідження з неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) МПРМЗ з 1967 по 2012 р. Є одностайна думка щодо необхідності такої терапії.

Неоад'ювантна хіміотерапія не показана до проведення повного патогістологічного дослідження (Brackstone et al., 2014) [5].

Перед НАХТ пухлина повинна бути маркована з допомогою хірургічних кліпс. Це робиться для того, щоб знати локалізацію пухлини після повної або часткової ремісії внаслідок НАХТ для адекватного патологічного дослідження (край препарату) та ін. Це стандартна процедура, рекомендована Canadian Consortium for LABC (Boilean et al., 2012) [6].

В Україні цієї процедури не проводять, хоча технічні можливості є в кожному диспансері.

Аналізуються втрати-ефективність НАХТ для країн із різними доходами. НАХТ МПРМЗ – дороговартісне лікування.

Holmes et al., (2015) вивчили проведення НАХТ у США зі стадіями I-III РМЗ у 395486 хворих (2003-2011 рр.). Відзначено збільшення НАХТ при стадіях IIIA з 12,9 % до 39,3 %, із стадією IIIB – з 72,3 % до 86,4 % і стадією IIIC – з 30,1 % до 59,3 %.

Загалом тільки менше 50 % (це в США) хворих із стадіями III були проліковані з допомогою НАХТ.

Частіше цю терапію застосовували у жінок, молодших 60 років, африканок та в академічних центрах.

У практичних рекомендаціях щодо НАХТ МПРМЗ, за даними літератури з 2000 по 2014 рр., вказують серед іншого на такі особливості проведення НАХТ:

1. Обов'язкова променева візуалізація молочної залози та пахвової ямки.
2. Слід проводити біопсію пухлини і пахвових вузлів.
3. Показано визначення пухлинних маркерів.
4. Після НАХТ обов'язкове повторне променеве зображення (мамографія, КТ, МРТ залози та пахвової ямки).

Наукові огляди

5. Генетичні тести.

Впровадження цих досліджень у практику українських онкологів ще попереду.

Об'єм операції залежить від оцінки всіх 5 чинників.

Можливість проведення органозберігаючих операцій після НАХТ показана в рекомендаціях American College of Radiology (Macdonald et al., 2011) [7], U.S., National Comprehensive Cancer Network (National., 2013) [8], Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy of Carcinoma of the Breast (Schwarz et al., 2011) [9].

Ці автори рекомендують органозберігаючі операції при малих пухлинах із N_2 і N_3 , при регресії лімфовузлів після НАХТ і навіть при пухлинах T_3N_{0-1} .

Таких рекомендацій дотримується і International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer (Dawood et al., 2011) [10].

Додамо, що в Україні органозберігаючі операції при МПРМЗ практично не виконуються, і єдиним типом втручань після НАХТ (принаймні в нашій клініці) є модифікована мастектомія.

Хворим, які перенесли НАХТ і мастектомію, рекомендовано провести променевою терапію.

Роботи Clarke et al., (2005) [11], McGale et al., (2014) [12] показали, що така терапія значно знижує ризик рецидивів після 5 і 10 років у пацієнтів із позитивними вузлами (включаючи один - три позитивні вузли), навіть коли особи одержували після операції системну терапію (циклофосфан-метотрексат-5-фторурацил).

Однак тут варто врахувати ризик серцевих та легневих променевих уражень.

Ризик цих уражень зможе зменшити сучасне планування променевої терапії, що в більшості диспансерів України не проводиться. Budach et al., (2015) [13], представляючи практичні рекомендації German Society of Radiation Oncology (DEGRO), наголошують саме на тримірній терапії.

Результати трьох рандомізованих трайлів (NSABP B-51/RTOG1304) допускають можливість відмови від променевої терапії, якщо клінічно стадії (T_1 - T_2 N_1) стали негативними після НАХТ.

Порівняли різні методики променевої терапії раку молочної залози: (PMRMRT), 3DCRT-FIN (3 – dimensional conformal radiotherapy, 5-field intensity-modulated (5F- IMRT), 2-partial volume modulated therapy, 2P-VMAT). Найкращі результати одержані від 5F- IMRT [14].

Дослідили значення променевої терапії при тричі негативному раку молочної залози (TNBC) – дуже агресивній формі хвороби. Обстежено 1138 жінок з п'яти азіатських центрів. При пухлинах T_{2-3}, N_{0-2}, M_0 органозберігаючі операції дали 94,1 % п'ятирічного виживання, мастектомія плюс ПТ – 62,7 %, мастектомія – 58,6 %. ПТ покращувала виживання жінок тільки молодших 40 років [15].

Whelan et al. (2000) [16] показали, що ПТ зменшує ризик рецидивів після системної терапії.

German Breast Cancer Study Group (Schmoor C. et al., 2000) [17] виявили, що у 25 % хворих після ПТ, виникають гострі шкірні реакції, у % – ці реакції тривають довгий час (1-2 роки).

У 20 дослідженнях, що підсумували Whelan et al., (2011) [16] радіаційний пневмоніт виявлено в 1,3 % хворих (0,2 % – контрольна група, без ПТ).

Після променевої терапії збільшується ризик розвитку раку протилежної залози (Rutqvist et al., 2014 [18], Clarke et al., 2005 [11]).

Навіть при пухлинах T_3 з негативними вузлами (pN_0) ПТ ефективна. Ризик рецидивів зменшується з 3,3 % до 1,6 %, ($p > 0,1$), смертність зменшується з 47,6 % до 41,6 %, ($p = 0,003$).

Обов'язково слід опромінювати внутрішні грудні лімфовузли (виживання покращується до 73,0 %, контроль 52,0 % (Stemmer et al., 2003), надключичні лімфовузли (Matzinger et al., 2010 [19]; Musat et al., 2007 [20]; Poozmans et al., 2010 [21]; Horst et al., 2012 [22]; Budach et al., 2013 [13]).

Слід акцентувати увагу на тому, що практично 80 % жінок, які одержували ПТ, мають ускладнення в руховій функції верхньої кінцівки і психологічний стрес (Krag et al., 1998) [23].

Однак при негативних лімфовузлах, навіть при T_3 , підхід до опромінення лімфовузлів все-таки можна індивідуалізувати, хоча є онкологи, які уникають такого опромінення.

Тактика після НАХТ і повної ремісії пухлини. Для лікування таких хворих після ОЗО також рекомендують післяопераційну ПТ (Fowble et al., 2012, 2013 [24]).

Для виявлення стану лімфатичних вузлів при МПРМЗ рекомендується стандартна пахвова лімфодисекція.

Сторожова лімфаденектомія дає недостовірні негативні дані в 10 % випадків (7 % про N_0) і 13 % у клінічно позитивній групі (N^+) (Bonghey et al., 2013, 2014 [25, 26]).

Краще застосовувати одночасно забарвлення сторожових вузлів і радіодетекцію.

В Україні сторожова лімфаденектомія при МПРМЗ не проводиться. Зарубіжні онкологи вважають необхідним проведення сторожової біопсії, як менш агресивного підходу.

Безумовно, що стандартна пахвова дисекція частіше ускладнюється нагноєнням ран, серомами, парестезіями (Lucci et al., 2007 [27]).

У рекомендаціях National Comprehensive Cancer Network (2014) [8] вказується, що при клінічно негативних вузлах і негативній сторожовій лімфаденектомії пахвову дисекцію при МПРМЗ можна не проводити. Дуже важливий висновок.

Робіт, які б переконливо показали переваги сторожової лімфаденектомії до проведення НАХТ чи після неї, не існує (Papa et al., 2008 [28]; Vazquez et al., 2010 [29]). Частота виявлення сто-

рожових лімфовузлів до проведення НАХТ становить 98-99 %.

Kuelin et al., (2013) [30] проводили сторожову лімфаденектомію до НАХТ і після неї. Недостовірні негативні дані повторної (після НАХТ) сторожової лімфаденектомії становили 61 %. Ця робота взагалі не рекомендує сторожову лімфаденектомію ні до, ні після НАХТ.

Проаналізували 363 хворих, які перенесли НАХТ. 72,1% хворим провели мастектомію, - 18,7 % – профілактичну контрлатеральну мастектомію. 68,9 % жінок не були кандидатами для органозберігаючих операцій.

Якщо НАХТ, що базується на антрациклінах і таксанах неефективна, рекомендується повторна НАХТ за іншими схемами або хірургічне втручання.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Bear et al., 2006) [31], Mamounas et al., (2012) [32], Rastogi et al., (2008) [33] показали переваги схем доксорубін-циклофосфан з наступною повторною НАХТ таксанами.

Геран-Triol trial Qi et al., (2010) [34] – за неефективності НАХТ припиняють її через два цикли і переходять до інших схем. Однак їх дані непереконливі.

Нами виконано цілий ряд робіт із лікування МПРМЗ. Результати підсумовані в монографіях [35, 36, 37, 38].

У нашій клініці виконана перша і поки що єдина в Україні дисертаційна робота з виявлення чинників прогнозу НАХТ (Л. І. Бізер, 2013) [38]. Але вивчивши більше 10 прогностичних факторів, ми так і не виявили надійного предиктора ефективності НАХТ. Наші дослідження підтверджують і роботи, які не відзначили залежності та ефективності НАХТ від різних пухлинних маркерів.

Ми одні з перших в Україні почали впроваджувати НАХТ при МПРМЗ, оптимізували системи та променеве лікування [35-38]. Однак так і не змогли подолати психологічного бар'єру щодо виконання органозберігаючих операцій.

У даній роботі наведені рекомендації зарубіжних онкологів останніх років (2010-2015) щодо лікування МПРМЗ. Вони свідчать, що українським онкологам необхідно переглянути деякі особливості тактики лікування МПРМЗ. Перш за все це стосується об'єктивної оцінки ступеня регресії пухлини після НАХТ, застосування сторожової лімфаденектомії до початку НАХТ, оскільки для цього є всі необхідні умови.

На жаль, цей процес відбувається неналежним станом роботи центральних онкологічних клінік та малою обізнаністю лікарів із сучасними напрямками лікування МПРМЗ.

Список літератури

1. Cancer Care Ontario (cco), Breast Cancer Disease Site Group . Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving

- Surgery Toronto, ON: CCO; 2002. Evidence-based series 1-2. Ver. 2. I. Clin. Oncol. 2003;4:194 - 214.
2. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK. Randomized trial comparing neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). J. Surg. Oncol. 2003;84:192-7.
3. Hage JA, Velde CJ, Julien JP. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J. Clin. Oncol. 2001;19:4224-37.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001:96 - 102.
5. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes I. Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) Toronto, September 29, 2014. Cancer Care Ontario. 2014;11:121-141.
6. Boileau JF, Simmons C, Clemons M. Extending neoadjuvant care through multi-disciplinary collaboration: proceedings from the Fourth Annual Meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. Curr Oncol. 2012;19:106-14.
7. Macdonald SM, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Locally Advanced Breast Cancer. Reston, VA: ACR, 2011:529-36.
8. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W. Quality assurance in breast cancer: eortc experiences in the phase iii trial on irradiation of the internal mammary nodes. Eur. J. Cancer. 2007;43:718-24.
9. Schwartz GF, Hortabagyi GN. Cancer. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast. Breast Cancer. April 26-28, 2003; 25: 12-32.
10. Dawood S, Merajver SD, Viens P. International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22:515-23.
11. Clarke M, Collins R, Darby S. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087-106.
12. McGale P, Kammers K, Boelke E. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;66:2-3.
13. Budach W. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer-a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2013;8:267-9.
14. McGale P, Taylor C, Correa C. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383:2127-35.
15. Nes van JG, Putter H, Julien JP. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the eortc trial 10902. Breast. Cancer. Res. Treat. 2009;115:101-13.
16. Whelan TJ, Julian J, Wright J. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J. Clin. Oncol. 2000;18:1220-9.
17. Schmoor C, Bastert G, Dunst J. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles cmf in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study Group. Int. J. Cancer. 2000;86:408-11.

Наукові огляди

18. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the Stockholm randomized trials of postoperative radiation therapy versus adjuvant chemotherapy among "high risk" pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2006;45:517–27.
19. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to iii breast cancer (eortc trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010;49:24–34.
20. Minckwitz von G, Kummel S, Vogel P. On behalf of the German Breast Group Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase iii randomized GeparTrio trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2008;100:542–51.
21. Poortmans P, Fourquet A, Collette L. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to i breast cancer: state of the day of eortc phase iii trial 22922/10925 with 4004 patients. *Breast Cancer.* 2010;8:54.
22. Horst KC, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Post-mastectomy Radiotherapy. Reston, VA: ACR. 2012:235-42.
23. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941–6.
24. Fowble BL, Einck JP, Kim DN. On behalf of the Athena Breast Health Network Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage ii-iii breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:494–503.
25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. *Ann Surg.* 2014;17:27-31.
26. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. On behalf of the Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the acosog Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–61.
27. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD. On behalf of the American College of Surgeons Oncology Group Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (slnd) plus axillary lymph node dissection compared with slnd alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3657–63.
28. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98:403–6.
29. Vazquez Guerrero A, Flipo B, Namer M. Benefits of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in T2-T3 N0 patients-Cerclé Sainte Agathe. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:809.
30. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (sentina): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18.
31. Bear HD, Anderson S, Smith RE. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019–27.
32. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3960–6.
33. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:778–85.
34. Qi M, Li JF, Xie YT. Weekly paclitaxel improved pathologic response of primary chemotherapy compared with standard 3 weeks schedule in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:197–202.
35. Сенютович РВ, Гонца АО, Унгурян ВП. Актуальні питання органозберігаючого лікування раку молочної залози. Чернівці: Прут. 2010.275с.
36. Сенютович РВ, Ахтемійчук НТ, Унгурян ВП. Місцевопоширений рак молочної залози. Хірургічні та анатомічні аспекти. Чернівці: Місто. 2003.129с.
37. Сенютович РВ. Неoad'ювантна електрохімотерапія місцево-поширеного раку грудної залози. Чернівці: Місто. 2003.129с.
38. Сенютович РВ, Бізер ЛІ, Ушенко ОГ. Неoad'ювантна хімотерапія раку молочної залози. Фактори прогнозу. Чернівці: Прут. 2010.162с.

References

1. Cancer Care Ontario (cco), Breast Cancer Disease Site Group. Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery Toronto, ON: CCO; 2002. Evidence-based series 1-2. Ver. 2. I. *Clin. Oncol.* 2003;4:194–214.
2. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK. Randomized trial comparing neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). *J. Surg. Oncol.* 2003;84:192–7.
3. Hage JA, Velde CJ, Julien JP. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:4224–37.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001:96–102.
5. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes I. Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) Toronto, September 29, 2014. *Cancer Care Ontario.* 2014;11:121-141.
6. Boileau JF, Simmons C, Clemons M. Extending neoadjuvant care through multi-disciplinary collaboration: proceedings from the Fourth Annual Meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2012;19:106–14.
7. Macdonald SM, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Locally Advanced Breast Cancer. Reston, VA: ACR, 2011:529-36.
8. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W. Quality assurance in breast cancer: eortc experiences in the phase iii trial on irradiation of the internal mammary nodes. *Eur. J. Cancer.* 2007;43:718–24.
9. Schwartz GF, Hortabagyi GN. Cancer. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast. *Breast Cancer.* April 26-28, 2003:2512–32.
10. Dawood S, Merajver SD, Viens P. International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22:515–23.
11. Clarke M, Collins R, Darby S. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for

- early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087–106.
12. McGale P, Kammers K, Boelke E. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66:2–3.
 13. Budach W. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2013;8:267–9.
 14. McGale P, Taylor C, Correa C. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127–35.
 15. Nes van JG, Putter H, Julien JP. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up: clinical and translational results from the eortc trial 10902. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2009;115:101–13.
 16. Whelan TJ, Julian J, Wright J. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:1220–9.
 17. Schmoor C, Bastert G, Dunst J. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles cmf in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study Group. *Int. J. Cancer.* 2000;86:408–11.
 18. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the Stockholm randomized trials of postoperative radiation therapy versus adjuvant chemotherapy among "high risk" pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2006;45:517–27.
 19. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to iii breast cancer (eortc trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010;49:24–34.
 20. Minckwitz von G, Kummel S, Vogel P. On behalf of the German Breast Group Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase iii randomized GeparTrio trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2008;100:542–51.
 21. Poortmans P, Fourquet A, Collette L. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to i breast cancer: state of the day of eortc phase iii trial 22922/10925 with 4004 patients. *Breast Cancer.* 2010;8:54.
 22. Horst KC, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology (acr) ACR Appropriateness Criteria: Post-mastectomy Radiotherapy. Reston, VA: ACR. 2012:235–42.
 23. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941–6.
 24. Fowble BL, Einck JP, Kim DN. On behalf of the Athena Breast Health Network Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage ii-iii breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:494–503.
 25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. *Ann Surg.* 2014;17:27–31.
 26. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. On behalf of the Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the acosog Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–61.
 27. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD. On behalf of the American College of Surgeons Oncology Group Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (slnd) plus axillary lymph node dissection compared with slnd alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3657–63.
 28. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98:403–6.
 29. Vazquez Guerrero A, Flipo B, Namer M. Benefits of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in T2-T3 N0 patients—Cercle Sainte Agathe. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:809.
 30. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (sentinta): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18.
 31. Bear HD, Anderson S, Smith RE. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019–27.
 32. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3960–6.
 33. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:778–85.
 34. Qi M, Li JF, Xie YT. Weekly paclitaxel improved pathologic response of primary chemotherapy compared with standard 3 weeks schedule in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:197–202.
 35. Senjutovych RV, Gonca AO, Ungurjan VP. Aktual'ni pytannja organozberigajuchogo likuvannja raku molochnoi' zalozy. *Chernivci: Prut.* 2010.275s.
 36. Senjutovych RV, Ahtemijchuk NT, Ungurjan VP. Miscvoposhyrenyj rak molochnoi' zalozy. Hirurgichni ta anatomichni aspekty. *Chernivci: Misto.* 2003.129s.
 37. Senjutovych RV. Neoad'juvantna elektrohimioterapija miscevo-poshyrenogo raku grudnoi' zalozy. *Chernivci: Misto.* 2003.129s.
 38. Senjutovych RV, Bizer LI, Ushenko OG. Neoad'juvantna himioterapija raku molochnoi' zalozy. *Factory prognuzu. Chernivci: Prut.* 2010.162s.

Відомості про авторів:

Сенютович Р.В., доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Унгурян В.П., кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Кравчук С.Ю., кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Наукові огляди

Малишевський І.О., кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Шульгіна В.В., кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Кушнерик Л.Я., кандидат технічних наук, науковий співробітник кафедри кореляційної оптики Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна.

Чупровська Ю.Я., асистент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сенютович Р.В., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Унгуриян В.П., кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Кравчук С.Ю., кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Малишевский И.А., кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Шульгина В.В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Кушнерик Л.Я., кандидат технических наук, научный сотрудник кафедры корреляционной оптики Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, г. Черновцы, Украина.

Чупровская Ю.Я., ассистент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Senyutovich RV, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Unguryan VP, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kravchuk SYu, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Malyshevsky IO, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Shulgina VV, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kushneryk LYa, Candidate of Technical Sciences, Researcher of the Department of Correlation Optics of Yu. Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

Chuprovskaya YuYa, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.06.2017

Рецензент – проф. Гринчук Ф.В.

*© Р.В. Сенютович, В.П. Унгуриян, С.Ю. Кравчук, І.О. Малишевський,
В.В. Шульгіна, Л.Я. Кушнерик, Ю.Я. Чупровська, 2017*

УДК: 616.24-007.272+616.61-002.3]-036-092-08

Scientific reviews

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА КОМОРБІДНОГО ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**О.С. Хухліна, К.В. Вілігорська, О.В. Андрусак, А.А. Антонів**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: оксалати, хронічне обструктивне запалення легень, хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, магній, кальцій.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 161-168

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.110

E-mail:
oksanakhukhlina@
gmail.com

Мета роботи – проаналізувати дані літератури щодо питання сучасних підходів до лікування коморбідного хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного пієлонефриту (ХП) із супутньою урологічною та нефрологічною патологією, зокрема, сечокам'яною хворобою (СКХ).

Матеріал і методи. При проведенні аналітичного дослідження вивчено сучасний стан патогенетичних ланок синдрому взаємообтяження ХОЗЛ та ХП за даними наукових публікацій українських та закордонних дослідників.

Результати. Визначені перспективи практичного застосування методів та схем лікування ХОЗЛ за коморбідності із ХП, які пропонуються авторами-розробниками клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU) та Глобальної ініціативи з питань ХОЗЛ (GOLD). Особливу увагу приділено розгляду аспекту корекції гомеостазу іонів магнію, калію та кальцію за такої коморбідності.

Висновки. Огляд літератури засвідчив, що дослідження патогенетичних ланок поєднання ХОЗЛ та ХП разом із порушеннями магнієво-кальцієвого обміну поглиблює розуміння сучасних терапевтичних підходів та дозволяє ефективніше використовувати їх у практичній медицині.

Ключевые слова: оксалаты, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, магний, кальций.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 161-168

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**О.С. Хухлина, К.В. Вилицгорская, О.В. Андрусак, А.А. Антонив**

Резюме. Цель работы. Обзор литературы посвящен современным подходам к лечению коморбидной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического пиелонефрита (ХП) с сопутствующей урологической и нефрологической патологией, в частности, мочекаменной болезнью (МКБ).

Материал и методы. При проведении аналитического исследования были изучены патогенетические составляющие синдрома взаимного обтягивания по данным украинских и зарубежных исследователей.

Результаты. Определены перспективы практического использования методов и схем лечения ХОБЛ с коморбидным ХП на основе рекомендаций Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких (GOLD) и Руководства Европейской ассоциации урологов (EAU). Особое внимание было уделено аспекту коррекции гомеостаза ионов магния, калия и кальция при такой коморбидности.

Выводы. Обзор литературы подтвердил, что исследование патогенеза ХОБЛ и коморбидного ХП с нарушениями магниево-кальциевого обмена углубляет понимание современных терапевтических подходов, что позволяет эффективнее использовать их в практической медицине.

Наукові огляди

Key words: oxalates, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pyelonephritis, urolithiasis, magnesium, calcium.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 161-168

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID CHRONIC PYELONEPHRITIS (REVIEW OF LITERATURE)

O.S. Khukhlina, K.V. Viligorska, O.A. Andrysiak, A.A. Antoniv

Objective. The review of the literature deals with modern approaches of treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pyelonephritis (CP) with accompanying urological and nephrological pathology, urolithiasis (UL).

Material and methods. Conducting this study the state of pathogenic processes that contribute COPD and CP comorbidity according to the data of other researchers, both Ukrainian and international were analyzed.

Results. Future perspectives of diagnostic methods and treatment schemes of COPD with comorbid CP that are proposed by the authors of the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and European Association of Urology Guidelines (EAU) were defined. The special focus was on the problem of magnesium, potassium, and calcium homeostasis in patients with comorbid COPD and CP.

Conclusions. Literature review proved that investigation of pathogenic links of COPD and CP alongside with metabolic disturbances of magnesium and calcium allows to use new therapeutic approaches more effectively.

Вступ. Останнім часом коморбідний перебіг ХОЗЛ стає все більш частою проблемою серед населення працездатного віку, особливо чоловічої статі, що підтверджують дані, зазначені в клінічних рекомендаціях GOLD, 2017 [1]. Серед найчастіших варіантів коморбідності ХОЗЛ автори виділяють серцево-судинні захворювання, остеопороз та метаболічний синдром із цукровим діабетом типу 2. Нещодавні дослідження авторів із медичного університету Тайваню, кафедри фармації та клінічної фармакології доводять, що наявність ХОЗЛ підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) (міжгруповий логарифмічний ранговий критерій, $P < 0,0001$) [2, 3]. Дослідження вітчизняних авторів встановили, що за умов ХОЗЛ патологія нирок найчастіше представлена дисметаболічною нефропатією (ДН) зі стертою клінічною картиною, що ускладнює встановлення правильного діагнозу коморбідної патології нирок. Клінічною характеристикою ДН є кристалурія кальцієвих солей оксалатів із частотою 60 % та уратів – у 40 % випадків. За умов впливу певних зовнішніх факторів, таких, як сєдаментарний стиль життя, вживання жирної їжі, продуктів тваринного походження, наростають порушення кальцієво-магнієвого балансу на тлі ДН [4]. Це створює умови для приєднання інфекцій, *E.coli* (88 %) і *Enterobacter* (34 %), із розвитком вторинного пієлонефриту. Вторинний ХП виникає при порушенні відтоку сечі не лише за умов наявності природжених та набутих анатомічних аномалій, а також при функціональних порушеннях,

сечокам'яній хворобі з генетичною схильністю до гіпероксалатурії, цукровому діабеті. Отже, не виникає сумнівів, що перебіг ХОЗЛ та ХП із супутньою СКХ внаслідок порушень іонного балансу Ca^{2+} та Mg^{2+} є досить частою патологією, яка характеризується системними розладами на глибокому молекулярному рівні та потребує вивчення нових підходів діагностики та ефективного лікування [5].

Мета дослідження: проаналізувати дані літератури щодо сучасного стану відомостей про етіологію, патогенез, зокрема, основні шляхи порушення гомеостазу кальцію та магнію, особливості перебігу ХОЗЛ на тлі коморбідних ХП із СКХ, на підставі результатів проведених рандомізованих клінічних досліджень, для подальшої оптимізації лікувального процесу.

Основна частина. Основою патогенезу ХОЗЛ є наявність хронічного запального процесу бронхолегеневої системи з переважним ураженням дистального відділу респіраторного тракту, який виникає у відповідь на вплив шкідливих чинників, таких, як паління тютюну, виробничий пил, що прогресує з віком [1]. Запальний компонент є поєднуючою ланкою патогенезу ХОЗЛ та ХП внаслідок наявності «повільного системного запалення», що отримало назву «inflammaging» [6, 7]. Інфекційні загострення ХОЗЛ та ХП розвиваються паралельно, що може бути підтверджено при визначенні маркерів запалення, таких, як С-реактивний білок (СРБ) та інтерлейкіни -1β та 6 (ІЛ- 1β , 6). Хронічний запальний

процес створює навантаження на імунну систему, призводячи до виснаження організму із негативним впливом на обмін щавелевої кислоти та електролітів (Ca^{2+} та Mg^{2+}). При поєднанні ХОЗЛ та ХП організм знаходиться в стані не лише хронічного запального процесу, але й метаболічного ацидозу [8]. Метаболічний ацидоз сприяє виведенню магнію з організму, що посилює ознаки бронхообструктивного синдрому (БОС) при ХОЗЛ, погіршуючи якість життя пацієнтів. Вторинний метаболічний ацидоз є несприятливим при ХП із СКХ, оскільки посилює явища нефрокальцинозу за типом первинного тубулярного ацидозу. Іони магнію адсорбуються в тонкій кишці, хоча при аліментарному надходженні з продуктів харчування організмом засвоюється лише 30-45 % магнію, оскільки термічна обробка вдвічі зменшує його вміст. Депонування і екскреція іонів магнію відбувається сечовидільною системою, проте близько 1 % іонів магнію знаходиться в позаклітинній рідині у нез'язаному стані, забезпечуючи міжклітинні реакції [9, 10]. Магній виступає кофактором у реакціях обміну аденозинтрифосфатної кислоти (АТФ), входить до складу ферментів: креатинкінази та К-На-АТФази, Са-АТФази. Іони магнію мають властивість вступати в оборотні зв'язки з органічними речовинами, що сприяє посиленню іонного транспорту крізь мембрани клітин, таким чином заміщуючи в клітинних реакціях кальцій. Функціонально це явище виражається в запобіганні спазму гладеньких м'язів та зменшенню рівня вільних іонів кальцію в плазмі крові. Клінічне значення такого патогенетичного процесу при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХП із СКХ внаслідок гіпероксалатурії полягає у зниженні тенденції до утворення кальцієво-оксалатних комплексів, що є однією із патогномонічних ознак гіпероксалатурії [11, 12].

Гіпероксалатурія є генетичним захворюванням, яке залежно від форми характеризується відкладанням кальцієво-оксалатних комплексів у паренхіматозних органах, окрім нирок, наприклад, у легенях. Найчастіше активізація патогенетичних ланок гіпероксалатурії припадає на холодну пору року із розвитком інфекційних загострень ХОЗЛ та ХП. Кристалізаційна здатність сечі в нормі забезпечується біокомплексами, похідними АТФ. Кількість біокомплексів зменшується під час хронічних захворювань, таких, як ХОЗЛ та ХП, через мікробний фагоцитоз біокомплексів, який порушує процеси кристалізації [13, 14]. За ХП ниркові клітини ушкоджуються запальним процесом та відбувається порушення обміну гліоксилової кислоти, яка може трансамінуватися до гліцину, відновлюватися до гліоксилату або окиснюватися до оксалату, здатного до комплексоутворення із кальцієм [15]. При порушенні трансамінування гліоксилату, оксалати комплексуються з кальцієм і починають депонуватися у

тканинах: стінці кровоносних судин, кістках, хрящах, лімфатичних вузлах, легенях, погіршуючи їх функціональну здатність. Механізм ниркової екскреції іонів магнію має особливості, їх абсорбція відбувається разом з іонами кальцію у висхідній частині петлі Генле (ТоВЧ) за допомогою електрохімічного градієнта водно-сольового транспорту та білків-клаудинів, які є основною частиною замикального міжклітинного щільного контакту клітин епітелію ТоВЧ [16]. Проте функціональна здатність білків-клаудинів залежить від зовнішніх та внутрішніх факторів, коли пацієнт страждає на СКХ із інфекцією сечовидільних шляхів, ХП, відбувається значна втрата іонів магнію та кальцію. Сповільнення процесу всмоктування магнію в нирках відбувається через гіперкальціємію, що стає причиною неадекватної роботи кальцієво-чутливого рецептора (КЧР), який знаходиться на базолатеральній мембрані ТоВЧ петлі Генле. Коли іони кальцію або магнію активують цей рецептор, відбувається викид гідроксісцитетраноїдної кислоти, що є похідною арахідонової кислоти (20-НЕТЕ) [6, 7, 13]. Ця сполука є гальмуючим агентом для повертливих калієвих каналів. У даному випадку активність калієвих каналів дуже важлива, оскільки електролітний натрій-калієвий транспорт створює електропозитивний фон, що є сприятливим середовищем для реабсорбції іонів магнію. Саме тому, починаючи із 2015 року, у клінічних рекомендаціях Європейської асоціації урологів зазначена доцільність використання препаратів магнію при лікуванні СКХ через активацію протикристалізаційної здатності сечі, розчинення кристалів оксалату, зменшення локального запалення.

При пероральному надходженні іонів магнію, у позаклітинному середовищі виникає стан метаболічного алкалозу, який стимулює роботу КЧР дистального звивистого каналця та сприяє засвоєнню магнію організмом. Для кращої клубочкової фільтрації іони магнію утворюють комплекси в плазмі крові, особливо з оксалатами та фосфатами [3, 11]. З боку респіраторної системи застосування препаратів магнію виражається в полегшенні явищ БОС, оскільки магній конкурує із кальцієм, здійснюючи вплив на кальцієві потенціалзалежні іонні канали та пригнічуючи процес бронхообструкції, спричинений гуморальними впливами з такою ж ефективністю, як і препарати-інгібітори кальцієвих каналів. Зростає загальна метаболічна активність респіраторної та сечовидільної систем організму, що запобігає розвитку оксалатної ДН [3, 4, 11, 12]. Цікавим є те, що в плані діагностики, визначення концентрації магнію в плазмі крові є відносним, адже це значення є сумарним і підтримується досить довго на сталому рівні, навіть при клінічно вираженому дефіциті. Тим не менш, при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХП із СКХ необхідно контролювати рівень магнію та остерігатися гіпермагні-

Наукові огляди

емії через ризик комплексоутворення магнію з фосфором та амонійними іонами, які вважаються конкрементами інфекційного походження.

Європейською асоціацією урологів хворим із підозрою на СКХ рекомендується виконувати розгорнутий біохімічний аналіз крові з іонограмою (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P^{5+}), вмістом альбумінів, обов'язковим визначенням креатиніну, сечовини, сечової кислоти, С-реактивного білка (СРБ), а також дослідженням сечі з визначенням рН, питомої ваги та мікробного числа культур бактерій. Для виключення гіперпаратиреоїдизму необхідно визначати рівень паратгормону. Особливо важливим є іонограма при вперше виявленій СКХ. У такому випадку, за можливості, варто провести спектроскопію або спектродіфрактометрію осаду сечі для визначення точного складу конкрементів [2, 3]. Віддиференціювати характер конкрементів при СКХ на тлі ХП із ХОЗЛ можна і за рентгенологічними властивостями. Найбільш рентгенконтрастними є сполуки кальцію та щавелевої кислоти: дигідрат та моногідрат кальцію оксалату, кальцій-фосфат. Низьку рентгенконтрастність мають магній, амоній, фосфатні конкременти, а рентгенпрозорими є урати. Першочерговим методом діагностики СКХ залишається ультразвукове дослідження (УЗД), що дає змогу ідентифікувати конкременти в чашечках, мисках, сечоводах та сечівнику [3, 12].

Стосовно діагностики ХОЗЛ, згідно з рекомендаціями GOLD 2017, спірометрія з визначенням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) залишається методом вибору для встановлення наявності та стадії ХОЗЛ [3, 7]. Визначення групи "D" розподілено за двома параметрами: функціональною здатністю легень та/або історією загострень. Стадія ХОЗЛ за спірометричними даними та ступінь тяжкості за клінічними проявами є співвідносними із діагностикою ХОЗЛ, яка базується на скаргах пацієнта та за допомогою шкал: модифікованої шкали задишки «Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale» та тестом контролю над ХОЗЛ - САТ. ОФВ1 є зручним показником для визначення функції легень при проведенні досліджень на популяційному рівні, але ОФВ1 в індивідуальних випадках втрачає діагностичну точність і потребує доповнення у вигляді даних, наданих пацієнтом щодо симптоматики ХОЗЛ за шкалами mMRC та САТ, кількістю зареєстрованих звернень на рік з приводу загострення ХОЗЛ та з урахуванням факторів ризику: генетична схильність, паління, умови праці пацієнта та рівень забрудненості повітря, навколишнього середовища у місці проживання пацієнта. Оцінка стану пацієнта з ХОЗЛ за шкалами є особливо актуальною при коморбідному перебігу ХОЗЛ, оскільки функція легень, визначена при спірометрії, може відрізнитися від наявної клінічної картини та скарг пацієнта. Пояснюється це тим, що при тяжкому перебігу ХОЗЛ,

наприклад, III-IV стадія, група «С» та «Д», пацієнта турбує прогресуюча задишка експіраторного та змішаного характеру, обмеження дихального повітряного потоку внаслідок ремоделювання та звуження бронхів, дисфункції війчастого епітелію та гіперсекреції слизу [8].

При коморбідному перебігу ХОЗЛ, зміни бронхів можуть мати інакший патофізіологічний характер ніж при ізольованому перебігу ХОЗЛ, але клінічно проявлятися подібно. Пацієнти з коморбідним перебігом ХОЗЛ та вираженою клінічною симптоматикою згідно зі шкалами, які мають більше трьох загострень на рік, можуть бути віднесені до групи «Д», навіть якщо при проведенні спірометрії рівень ОФВ1 становив 50-79%. Діагностика коморбідного ХОЗЛ є надзвичайно важливою з точки зору правильної та адекватної терапії. У рекомендаціях GOLD, 2017 пропонується проводити лікування ХОЗЛ таким чином: при легкому ступені тяжкості – тільки бронходилататорами короткої дії, при помірному – бронходилататорами короткої дії, антибіотиками та/або пероральними кортикостероїдами, при тяжкому ступені ХОЗЛ лікування проводиться тільки в стаціонарі з контролем ступеня легеневої недостатності. Наявність легеневої недостатності при ХОЗЛ характеризується пастозністю та акроціанозом, але потрібно враховувати, що при супутній серцевій або нирковій коморбідній патології набряки можуть бути змішаного генезу [3, 8, 14]. При коморбідності ХОЗЛ та ХП із гіпероксалуриєю спостерігається гормональний та іонний дисбаланс, що спричиняє клінічну картину вираженого набрякового синдрому та легеневої недостатності II-III ступеня. Частіше за все, порушення з боку нирок, гіпероксалурія та ХП проявляються у вигляді набрякового синдрому або гіпонатріємії та часто спостерігаються в пацієнтів із ХОЗЛ [3]. Раніше причиною набрякового синдрому при ХОЗЛ вважали «*cor pulmonale*» з подальшим розвитком серцевої недостатності. За патогенезом таке явище представляє собою індуковану гіпоксією легеневою гіпертензією, що супроводжується структурними змінами легеневої артерії, підвищенням системного венозного тиску та зменшенням серцевого викиду. Проте дослідження рівня смертності упродовж 4-річного періоду серед пацієнтів із тяжким ступенем ХОЗЛ та набряковим синдромом встановило, що смертність пацієнтів, в яких діагностовано «*cor pulmonale*» становила 53% із 73% досліджуваних [2, 3, 5]. Це свідчить про те, що у 20% пацієнтів набряковий синдром не пов'язаний із патологією серцево-судинної системи, навпаки, серцевий викид відповідав метаболічним потребам пацієнта. Вважалось, що для пацієнтів із ХОЗЛ із гіпоксемією та нормокапнією набряковий синдром є нехарактерним, на відміну від транзиторних порушень у насиченні крові киснем під час та після сну або фізичних навантажень.

При легкому перебігу ХОЗЛ (I-II стадії) за коморбідності із ХП, відбувається прискорення іонного обміну в ниркових каналцях: H^+/Na^+ із тенденцією до затримки іонів Na^+ в організмі. Патологічні стани, гіперкапнія або гіпоксемія виступають пусковим механізмом для гемодинамічних розладів у нирковій тканині: зниження рівня ефективного ниркового плазматому (ЕПН), збільшення фільтраційної фракції (ФФ) із подальшим наростанням перитубулярного онкотичного тиску [3, 4].

Під час експериментальних досліджень доведено, що на пізніх стадіях ХОЗЛ (III-IV стадії), коморбідного із ХП, гіперкапнія та гіпоксемія запускають гормональний дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронового співвідношення та рівня вазопресину, доповнюючи гіпонатріємію, що клінічно проявляється набряковим синдромом [3, 14]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у таких пацієнтів буде збережена під час II-III стадії ХОЗЛ, її зниження відзначатиметься лише за IV стадії. Через місцеве збудження адренергічних рецепторів, яке є вторинним після гіперкапнії, відбувається зниження ЕПН при нормальному рівні ШКФ, що, у свою чергу, призводить до підвищення ФФ, і як наслідок, до активної ретенції іонів Na^+ та підвищення опору аферентних артеріол. На початкових стадіях ХОЗЛ (I-II; групи А, В), ниркова перфузія залишається на рівні норми, але з початком прогресування коморбідної патології ХОЗЛ, розвивається затримка CO_2 , що призводить до зниження рівня ниркового кровотоку на 63 % [3, 9, 14]. У деяких дослідженнях зазначено, що парціальний тиск CO_2 знаходиться в зворотній кореляційній залежності із ЕПН та здатністю нирок виводити натрій та рідину. При гіперкапнії відбувається вивільнення норадреналіну, що підвищує тонус симпатичних рецепторів приносящих артеріол. Зі зростанням тону артеріол підвищується тубулярна реабсорбція Na^+ разом із перерозподілом ниркового кровотоку та плазматому. Клінічно такий стан проявляється у вигляді високого рівня натрію в сироватці крові, але без вираженого набрякового синдрому [2, 3].

Доведено, що призначення оксигенотерапії та малих доз допаміну не впливає на покращення ниркового кровообігу, але провокує виведення значної кількості натрію із сечею. Після призначення бронходилататорів зменшується парціальний тиск CO_2 , покращується функція легень та паралельно знижується рівень альдостерону та активність реніну в плазмі крові. На пізніх стадіях ХОЗЛ за умов коморбідності із ХП, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відповідає за виділення іонів Na^+ та води, створюючи клінічну картину «вторинного гіперальдостеронізму». У таких пацієнтів формується набряковий синдром зі зниженням ЕПН та помірним зниженням ШКФ, високими рівнями реніну-

ангіотензину II (РА) та альдостерону [2, 3, 5, 6]. В експериментальних дослідженнях доведено, що гіпоксія провокує підвищення рівня реніну та ангіотензину.

Проте при коморбідності ХОЗЛ, підвищення рівня реніну та ангіотензину відбувається тільки тоді, коли ЕПН починає знижуватись. Результати досліджень ефективності корекції гіпоксії та одночасного застосування препаратів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), у пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ та ХП є суперечливими [3, 11, 12]. В одній із досліджуваних груп каптоприл збільшував виведення Na^+ без впливу на рівень ЕПН та РА, а при застосуванні периндоприлу спостерігалось зниження рівнів ЕПН та РА без впливу на виведення Na^+ . Гіпонатріємія є характерною для 53 % хворих на ХОЗЛ із набряковим синдромом разом із підвищеним рівнем вазопресину, у той час як осмолярність плазми крові залишається низькою. Патофізіологічний механізм цього явища залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень [4].

Набряковий синдром при коморбідному ХОЗЛ та ХП має особливу природу, тому потребує препаратів, які можуть зменшувати гіпоксемію, зменшувати кількість бронхіального секрету, створюючи умови для максимальної бронходилатації [3, 4, 14]. Для зниження рівня натрію в плазмі крові пацієнтам із ХОЗЛ та ХП рекомендується регулювання питного режиму. Застосування препаратів іАПФ є недоцільним для пацієнтів із даною коморбідною патологією (побічна дія – сухий кашель, гіперкаліємія). Застосування діуретиків можливе тільки за контролю сатурації крові (допустимий рівень 75-85 %), адже діуретики сприяють розвитку гіпохлоремічного метаболічного алкалозу, що може призвести до гіповентиляції та активації РА, проте запобігти формуванню конкрементів кальцію оксалату [3, 14, 16].

При ускладненому вторинному піелонефриті з гіпероксалуричною СКХ та ХОЗЛ, до лікування рекомендують додати препарати, що містять вітамін B_6 – піридоксин. Фосфорильована форма вітаміну B_6 (піридоксальфосфат) входить до складу ферментів, які декарбоксілюють амінокислоти. Піридоксальфосфат бере участь у обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової та інших амінокислот, підвищує діурез, сповільнює процеси утворення кальцієвих кристалів у сечі [4, 8, 10, 13]. Позитивною властивістю піридоксальфосфату є його висока зв'язуваність ($\approx 90\%$) з білками плазми крові, завдяки чому він має високу тканинну проникність. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів щодо запобігання формуванню конкрементів та метаболічних порушень, які лежать в їх основі, застосування піридоксальфосфату в комплексі з магнієм, збільшенням вживання кількості рідини до 3,5-4 л/добу справляє позитивний терапевтичний ефект у пацієнтів із гіпероксалуриєю I типу у вигляді зни-

Фармакологічні агенти, які запобігають прогресуванню та рецидивам утворення конкрементів

Фармакологічний агент	Причина застосування	Доза	Специфіка дії та побічні дії	Тип конкремента
Лужні цитрати	Гальмування утворення кальцію оксалату, гіпоци-тратурія	5-12 г/добу (14-36 ммоль/добу)	Доза може корегуватись залежно від рівня рН сечі	Оксалат кальцію, урати, сірчисті сполуки цистину
Кальцій	Ентеропатична гіпероксалу-рія	500м г/добу	Вживати до їди	Оксалат кальцію
L-метіонін	Закиснення середовища сечі	600-1500 мг/добу	Не зафіксовано	Конкременти інфекційного генезу (при ХП), фосфат кальцію
Магній	Ізольована гіпермагнезі-урія, ентеропатична гіпе-роксалурия	200-400 мг/добу	За наявності ознак ниркової недостатності необхідна корекція дози	Оксалат кальцію
Піридоксин	Гіпероксалурия I типу	Початкова доза 5 мг/кг/добу; Максимально допустима доза на добу – 20 мг/кг	Полінейропатія	Оксалат кальцію
Тіазид (гідрохлортіазид)	Гіперкальційурія	25-50 мг/добу	Гіпотонія, підвищений ризик діабету	Оксалат кальцію, фосфат кальцію

Примітка. *модифікована версія таблиці; оригінал [3]

ження екскреції оксалату із сечею [4, 13, 16] (табл.).

При коморбідному ХОЗЛ та ХП із гіпероксалуричною СКХ, запобігання рецидиву конкрементоутворення має особливе значення, оскільки кристали оксалату кальцію мають здатність відкладатись у нирковій паренхімі та стінці бронхів. Полегшення симптомів ХОЗЛ за такої коморбідності можна досягти лише з паралельним дотриманням рекомендацій щодо усунення ознак гіпероксалурії, що включає в себе корекцію способу життя та курс препаратів на основі магнію та піридоксину, оскільки вони мають мінімальну кількість побічних дій, є безпечними та простими у вживанні та інтеграції в лікувальний режим та життя пацієнта. Рекомендується дотримуватися циркадіанного питного режиму, дієти, багатой на фрукти та овочі, горіхи та цільнозернові культури з метою забезпечення організму мікроелементами, зокрема, антагоністом кальцію – магнієм. Необхідно обмежити вживання солі до 4-5 г/добу та тваринного білка до 0,8-1,0 г/кг/добу [14, 15].

Факторами ризику при розвитку респіраторного оксалозу та погіршенні симптоматики гіпероксалуричної СКХ є наявність ХП, тому своєчасне лікування інфекцій сечовидільної системи позитивно впливає на усунення симптомів основного та коморбідного захворювань [2, 4, 8].

Для нівелювання факторів ризику розвитку інших патологій, за наявності ожиріння в пацієнтів із коморбідними ХОЗЛ, ХП та СКХ рекомендується адекватний до стану та віку пацієнта руховий режим, консультація дієтолога з метою досягнення цільового індексу маси тіла (ІМТ) 18-25 кг/м² [4, 9, 11].

Висновки

1. Згідно зі сучасними рекомендаціями з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень, за коморбідності з хронічним пієлонефритом та сечокам'яною хворобою, актуальність вивчення ролі гомеостазу магнію та кальцію зростає та потребує подальших досліджень, зокрема, ефективності дії препаратів магнію та піридоксину.

2. Аналіз даних літератури підтверджує, що, незважаючи на відомі факти патогенезу коморбідних хронічного обструктивного запалення легень, хронічного пієлонефриту та сечокам'яної хвороби, дискусійними залишаються питання тактики корекції бронхообструктивного синдрому за такої патології та гіпероксалуриі.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення нових патофізіологічних ланок при складній коморбідності ХОЗЛ, ХП та СКХ відкриє нові можливості діагностики та профілактики ускладнень. Необхідне проведення подальших досліджень щодо практичного застосування ком-

плексних препаратів магнію та піридоксину з корекцією стилю життя пацієнта з ХОЗЛ, ХП та СКХ з метою розробки найоптимальнішого способу запобігання рецидивам основного та коморбідного захворювань.

Список літератури

1. Khukhlina OS, Viligorska KV, Motrich AV. Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy. Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research» (17-20th of September, 2014, Berlin, Germany). Berlin. 2014; 502 s.
2. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1998; 53: 989-91.
3. Lin L, Peng K, Du R, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity*. 2017; doi:10.1002/oby.21768.
4. Жигунова АК. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии. *Ліки України*. 2014; (183-184):12-22.
5. Skolarikos A, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European Urology*. 2015; 67(4): 750 – 63.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases. *Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease Perspective*. 2014; 69: 4-6.
7. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003; 63 (3): 1037-43.
8. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
9. Хухліна ОС, Вілігорська КВ. Стан системи кровотворення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та сечокам'яну хворобу. Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії», (Чернівці, 10-11 жовтня 2013 р.). Чернівці. БДМУ. 2013: 14-15.
10. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney International*. 2005; 67(5): 1704-09, ISSN 0085-2538, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00267.x>.
11. Konrad M, Schaller A, Seelow D., et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79: 949-57.
12. Khukhlina OS, Viligorska KV, Antoniv AA. Metabolic oxalic acid disorders a provocative marker in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Book of abstracts ISCOMS 2014: Pulmonary medicine and medical physiology; 2014. 4-6th of June; Groningen, The Netherlands. 2014; 546s.
13. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu. Rev. Physiol*. 2006; 68: 403-29.
14. Akin Y, Murat U, Selçuk Y, et al. Current Medical Treatment in Pediatric Urolithiasis. *Turkish journal of urology*. 2013; 39(4): 253-63.
15. Hahn D, Hodson EM., Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 11: Art.No.: CD008327. DOI: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
16. Escribano J, Balaguer A, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2: Art. No.: CD006022. DOI: 10.1002/14651858.CD006022.pub4.

References

1. Khukhlina OS, Viligorska KV, Motrich AV. Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy. Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research»; 2014. 17-20th of September. Berlin, Germany. 2014:502s.
2. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1998; 53: 989-91.
3. Lin L, Peng K, Du R, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity*. 2017; doi:10.1002/oby.21768.
4. Zhyhunova AK. Kompleksnaia terapiya pry dysmetabolicheskoi nefropatii razlychnoho heneza. Rol' fytotherapy. [Complex treatment of dysmetabolic nephropathy] *Liky Ukrainy*. 2014; 7-8 (183-184):12-22. (in Russian).
5. Skolarikos A, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European Urology*. 2015;67(4): 750 – 63.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases. *Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease Perspective*. 2014; 69:4-6.
7. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003; 63 (3):1037-43.
8. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2017. [Internet]; [cited 17 of June 2017]. Available from: <http://goldcopd.org>.
9. Khukhlina OS, Vilihors'ka V. Stan systemy krovotvorennia u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen' ta sechokam'ianu khvorobu.[The state of the erythropoietic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and urolithiasis.] *Materialy naukovopraktychnoi konferentsii «Komorbidnist' u klinitsi vnutrishnoi medytsyny: faktory ryzyku, mekhanizmy rozvytku ta vzaiemoobtyazhennia, osoblyvosti farmakoterapii»*; 2013. 1 Zhovt 10-11; Chernivtsi. Chernivtsi BDMU. 2013: 14-15. (in Ukrainian).
10. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney International*. 2005; 67(5):1704-09, ISSN 0085-2538, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00267.x>.
11. Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79: 949-57.
12. Khukhlina OS, Viligorska KV, Antoniv AA. Metabolic oxalic acid disorders a provocative marker in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Book of abstracts ISCOMS 2014: Pulmonary medicine and medical physiology; 2014. 4-6th of June; Groningen, The Netherlands. 2014; 546s.
13. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu. Rev. Physiol*. 2006; 68: 403-29.
14. Akin Y, Murat U, Selçuk Y et al. Current Medical Treatment in Pediatric Urolithiasis. *Turkish journal of urology*. 2013;39(4): 253-63.
15. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;11: Art. No.: CD008327. doi: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
16. Escribano J, Balaguer A, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2: Art. No.: CD006022. doi: 10.1002/14651858.CD006022.pub4.

Наукові огляди

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Вілігорська К.В., магістр медицини, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрусак О.В., кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Антонів А.А., кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Хухлина О. С., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Вилигорская К.В., магистр медицины, аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Андрусак О.В., кандидат медицинских наук, асистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Антонив А.А., кандидат медицинских наук, асистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Khukhlina O.S. Dr.med, professor, head of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases at Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Viligorska K.V. Internal medicine master, PhD student of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Andrusiak O.V. PhD, associate professor of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Antoniv A.A. PhD, assistant professor of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.06.2017

Рецензент – проф. Федів О.І.

© О.С. Хухліна, К.В. Вілігорська, О.В. Андрусак, А.А. Антонів, 2017

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ НА ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ НИЖНІХ КІНЦІВОК В УМОВАХ АМБУЛАТОРІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ І СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Б.П. Попадюк

Черчецька амбулаторія загальної практики і сімейної медицини,
Чемеровецького центру первинної медико-санітарної допомоги Хмельницької області, Україна

Ключові слова: трофічна виразка, хронічна венозна недостатність, цинк-желатинові пов'язки, постуральний дренаж, еластична компресія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 169-174

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.111

E-mail:
alina358990@
gmail.com

Мета роботи – покращити результати комплексного консервативного лікування хворих літнього та старечого віку на трофічні виразки нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної, серцево-судинної недостатності та цукрового діабету II типу з використанням ад'ювантної загальної та місцевої фармакотерапії в умовах амбулаторії загальної практики та сімейної медицини.

Матеріал і методи. У статті представлено десятирічний досвід консервативного лікування 834 хворих на трофічні виразки нижніх кінцівок венозної та іншої етіології в умовах стаціонару сільської дільничної лікарні та лікарської амбулаторії загальної практики і сімейної медицини з використанням ад'ювантного загального лікування на основі Орегонського протоколу (1999), а також місцево-мазевих лікувальних пов'язок (Унна-Кефера) з дотриманням принципу перебігу фаз ранового процесу і застосуванням лікувальної та пожиттєвої, щоденної еластичної компресії.

Результати. При виразках діаметром від 2 до 5 см (344) курс лікування до повної епітелізації становив від 2 до 5 тижнів; а при трофічних виразках у діаметрі від 6 до 9 см (179) – 6-10 тижнів. У 31 хворого загоєння проходило під пов'язкою Унна-Кефера, а в 59 хворих при виразках діаметром більше 10 см терміни лікування становили 15-18 тижнів, з багаторазовим використанням пов'язок Унна-Кефера. У 44 (7 %) пролікованих хворих наступили рецидиви виразок через порушення режиму компресійної терапії.

Висновки. Таким чином, застосування вищенаведеного лікування з дотриманням принципу лікування з врахуванням перебігу фаз ранового процесу та лікувальної і пожиттєвої, щоденної еластичної компресії, дає можливість у 93 % отримати стійкий лікувальний ефект.

Ключевые слова: трофическая язва, хроническая венозная недостаточность, цинк-желатиновая повязка, постуральный дренаж, эластическая компрессия.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 169-174

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРИИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ И СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Б.П. Попадюк

Цель работы – улучшить результаты комплексного консервативного лечения больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей на фоне хронической венозной, сердечно-сосудистой недостаточности и сахарного диабета II типа с использованием адъювантной общей и местной фармакотерапии в условиях амбулатории общей практики и семейной медицины.

Материал и методы. В статье представлено десятилетний опыт консервативного лечения 834 больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной и другой этиологии во врачебной амбулатории общей практики и семейной медицины, с днев-

Обмін досвідом

ным стационаром при использовании адъювантного общего лечения на основе Орегонского протокола (1999), а в местной терапии – мазевых лечебных повязок, в т.ч. Унна-Кефера, с тщательным соблюдением принципа течения фаз раневого процесса, а также применения лечебной и пожизненной, ежедневной эластической компрессии.

Результаты. При язвах диаметром от 2 до 5 см (344) курс лечения до полной эпителизации был от 2 до 6 недель; а при ТВ в диаметре от 6 до 9 см (179) составлял 6-10 недель. При этом, у 31 из них заживление наступало под повязкой Унна-Кефера, а у 59 больных при язвах диаметром больше 10 см сроки лечения были 15-18 недель, с многократным использованием повязок Унна-Кефера. В 44 (7 %) пролеченных больных наступили рецидивы язв из-за нарушения режима компрессионной терапии.

Выводы. Таким образом, применение вышеуказанного лечения с соблюдением принципа течения фаз раневого процесса, а также лечебной, и пожизненной, ежедневной эластической компрессии, даёт возможность в 93 % получить стойкий лечебный эффект.

Key words: trophic ulcers, chronic venous insufficiency, zinc gelatinous dressings, postural drainage, elastic compression.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 169-174

CONSERVATIVE TREATMENT ON VENOUS ULCERS OF THE LOWER EXTREMITIES OF ELDERLY AND SENILE AGE IN AMBULATORY GENERAL PRACTICE AND FAMILY MEDICINE

V.P. Popadyuk

Objective. The aim of the work is to improve the results of complex conservative treatment of elderly and senile patients with trophic ulcers of the lower extremities on the background of chronic venous, cardiovascular insufficiency and type II diabetes mellitus with the use of adjuvant general and local pharmacotherapy in a general practice and family medicine outpatient setting.

Materials and methods. The paper presents ten years of conservative treatment 834 patients (of them: in working age – 209, in the elderly and senile – 625), the trophic ulcers of the lower limbs and other venous etiology in a district hospitals (2007-2012) and in ambulatory general practice and family medicine (2013-2016), using a common adjuvant treatment Oregon protocol based (1999) and locally – ointment medical dressings, including Unna's boot, carefully principle of motion phases of wound healing, and the use of medical daily elastic compression.

Result. Ulcers with a diameter of 2 to 5 cm (344) treatment to complete epithelialization was between 2 to 5 weeks; and ulcers in diameter from 6 to 9 cm (179), he was 6-10 weeks. Thus, in 31 patients healing took place under the bandage Unna's boot and in 59 patients with ulcers with a diameter of 10 cm treatment periods were 15-18 weeks, with repeated use of Unna's boot. In 44 (7 %) treated patients with recurrent ulcers occurring due to violation of compression therapy.

Conclusion. Thus, the use of above mentioned treatment, taking into account current phases of wound healing, and medical daily elastic compression makes it possible to get a 93 % sustained therapeutic effect.

Exchange of experience

Вступ. Від 600 тис. до 2,5 млн людей у світі страждають на хронічні трофічні виразки гомілок і стоп. У середньому, за даними різних джерел, трофічні виразки (ТВ) венозної етіології становлять 70-75 % від усіх виразок нижніх кінцівок і трапляються у 2 % дорослого населення індустріально розвинених країн [1]. У пацієнтів літнього і старечого віку частота їх виникнення зростає більше ніж у 3 рази та сягає 4-6 % [2]. За даними наукового дослідження «Дефект», проведеного за ініціативою Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України та Асоціації судинних хірургів України (2006), трофічні виразки трапляються у 27,12 % населення України. При цьому 12,9 % пацієнтів діагностують епітелізовану трофічну виразку, а 7,4 % хворих постійно звертаються за медичною допомогою для лікування відкритої виразки [3, 4, 5, 6]. У хворих на декомпенсовану хронічну венозну недостатність (ХВН) значно збільшуються матеріальні затрати на лікування, знижується соціальна активність та збільшується відсоток їх виходу на інвалідність [6, 7, 8]. Враховуючи, що в Україні частота ТВ при варикозній хворобі сягає 12,9 %, а ХВН у сільського населення трапляється в 15-18 %, то на тлі постаріння сільського населення частота трофічних виразок (ТВ) нижніх кінцівок в осіб літнього і старечого віку виникає втричі частіше і становить 4-7% [4, 6, 7, 8].

Вибір варіанта місцевого лікування визначається перш за все стадією ранового процесу, супутніми ускладненнями (дерматит, целюліт), індивідуальними особливостями пацієнта (наявність полівалентної алергії, непереносимості того чи іншого препарату), його фінансовими спроможностями, а також готовністю хворого до співпраці [6, 9].

Тому застосування методів консервативного лікування ХВН та інших захворювань нижніх кінцівок, які ускладнюються ТВ, в умовах сільської амбулаторії загальної практики і сімейної медицини, на сучасному етапі реформування медичного обслуговування населення є досить актуальним [13, 14].

Мета роботи – покращити результати комплексного консервативного лікування хворих літнього та старечого віку на трофічні виразки нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної, серцево-судинної недостатності та цукрового діабету II типу з використанням ад'ювантної загальної та місцевої фармакотерапії в умовах амбулаторії загальної практики та сімейної медицини.

Матеріал і методи. Представлені дані консервативного лікування ХВН з ТВ за період 2007-2016 років. У період 2007-2012 рр. хворі отримували лікування стаціонарно, а з 2013 по 2016 рр. – в умовах амбулаторії з денним стаціонаром, яка була створена на базі лікарні зі збереженням перев'язочної, автоклавувальної, фізикабінету, лабораторії, аптечного пункту та лікарського, серед-

нього і молодшого персоналу. Проліковано 506 хворих на ТВ, з них: на тлі варикозного розширення вен – 86 (17 %); 405 (80 %) – при посттромботичному синдромі (ПТС) та в 15 (3 %) – на тлі серцевої декомпенсації та діабету.

Чоловіків було 142 (28 %), а жінок – 364 (72 %). За віком пацієнти були розподілені згідно з класифікацією ВООЗ (2015). В юнацькому віці (20-25 років) було 3 хворих, у молодому віці (25-45) пролікували 56 хворих, а в середньому віці (45-60 років) – 67. Пацієнти літнього віку (60-75 років) – 303 особи, старечого (75-90) – 77. У 380 стаціонарних хворих літнього і старечого віку виразки за діаметром 2-5 см – у 253 хворих; 6-9 см – у 84; 10-15 см – у 43 осіб. У хворих на ЦД (9) виразки діаметром 2-5 см були у 6, а 6-9 см – у 3 пацієнтів. Шість пацієнтів з некомпенсованою серцево-судинною патологією страждали венозними трофічними виразками діаметром від 10 до 14 см. Тривалість захворювання на трофічні виразки в пацієнтів становила в середньому 15 років.

У період 2013-2016 років амбулаторне консервативне лікування проводили у 328 хворих, у яких ТВ на тлі варикозної хвороби були в 62 (19 %); причиною ТВ у 256 (78 %) осіб був ПТФС; у 10 (3 %) пацієнтів виразкування наступало при ЦД та некомпенсованій серцево-судинній патології. Чоловіків було 72 (22 %), жінок – 256 (78 %). Вік хворих коливався від 20 до 90 років. В юнацькому віці – 2 хворих, у молодому (25-45) – 36, а в середньому віці (45-60) проліковано 45, що разом у працездатному віці становило 83 хворих. Пацієнтів у літньому (60-75) віці було 196, а в старечому (75-90) – 49. Отож, за десять календарних років (2007-2016) колективом лікарні і амбулаторії загальної практики та сімейної медицини всього проліковано 834 хворих на ТВ, із них у працездатному віці – 209, а в літньому та в старечому – 625 осіб.

При консервативному лікуванні ТВ, ми використовували рекомендації Aleksander (1992) та Орегонського протоколу лікування (1999), що включає: ліжковий режим із постуральним дренажем; системну антибактеріальну терапію, щоденний туалет виразки мильною водою, вологовисихаючі пов'язки, компресійний гольф або бинтування (30-40 мм рт. ст.), місцево кортикостероїди при дерматиті та екземі, постійне носіння компресійних гольфів або бинтування після загоєння виразки.

Результати дослідження та їх обговорення. За десять календарних років (2007-2016) колективом лікарні і амбулаторії загальної практики та сімейної медицини всього проліковано 834 хворих на ТВ, із них осіб літнього та старечого віку – 625 пацієнтів. При обстеженні пацієнтів ми враховували стан трофічних виразок нижніх кінцівок, рестрували не лише їхні розміри та локалізацію, але й констатували тканинні зміни та

Обмін досвідом

клінічні форми ТВ: гнійно-некротичні, епітеліальні та кальозні. Пацієнти скаржилися на прогресування ТВ, гіперпигментацію шкіри гомілки, індурацію підшкірно-жирової клітковини, наявність варикозно розширених вен, а у випадку гострого тромбофлебиту – на інтенсивний біль уздовж стовбура вени та прилеглих до нього тканин. Також пацієнти скаржилися на тривале загоювання виразок, виражений больовий синдром, інтенсивний свербіж шкіри, нічні судоми в литкових м'язах, відчуття тяжкості та набрякання гомілки та стопи, обмеження діапазонів згинання та розгинання стопи в гомілковостопному суглобі ушкодженої кінцівки. В анамнезі у більшості з них був перенесений тромбоз глибоких вен, тобто причиною ТВ і їх рецидивів, та багаторазового лікування був ПТС.

Консервативне лікування ТВ ми проводили згідно з фазами перебігу ранового процесу. У стадії ексудації, як правило, в умовах стаціонару, або денного стаціонару проводили інтенсивну системну терапію ХВН, що включала полівалентні венотоніки, венопротектори (детралекс, актовегін), тромбоцитарні дезагреганти (трентал, пентоксифілін, пентосану полісульфат), вітаміни в різних композиціях; антигістамінні, знеболювальні та нестероїдні протизапальні засоби; антибіотикотерапію (цефалоспорины різного покоління, а в тяжких випадках – карбапенеми); препарати системної ензимотерапії.

Корегувальну терапію супутньої патології виконували цілеспрямовано – патогенетичне медикаментозне лікування (антиаритмічні, гіпотензивні, метаболічні та інші лікарські засоби, при тяжкому перебігу запалення виразки та наростанні SIRS, хворих із супутнім ЦД II типу тимчасово переводили на добову дозу простого інсуліну).

Місцеве лікування включало: щоденний туалет виразки мильною водою з подальшим промиванням розчинами антисептиків. За наявності дерматиту та екземи по краях виразки застосовували місцеві кортикостероїдні препарати. Решту поверхні гомілки – втиранням антитромботичного гелю. Волого-висихаючі пов'язки при больовій формі виразки накладали змоченими в діоксизолі серветками або мазь офлокаїн. При безбольовій формі виразки використовували мазь левоміколь. Препарати на виразку наносили 1-2 рази на добу і фіксували стерильним бинтом, на який накладали компресійний бинт I-II класу або гольф II-III компресійного класу. У нічний період використовували постуральний дренаж – підвищене положення ураженої кінцівки, без еластичної компресії. У стадії грануляції продовжували венотоніки (детралекс), дезагреганти, а місцево за наявності фібрину виразку очищали мазями: вулнузан або іруксол. У подальшому для загоєння виразки накладали щоденно мазь метилурацил з мірамистином або левосин до активної епітелі-

зації. У фазі епітелізації використовували гелі (солкосерил, метрожил та ін.). Як у I, так і в II і III стадіях ранового процесу перев'язка обов'язково закінчувалася накладанням компресійних бинтів I-II класу або надіванням гольфа II-III компресійного класу.

Для запобігання рецидивам ТВ, хворим рекомендували позитивно компресійну терапію (бинти, трикотаж), а в молодшому віці ХВН корегували оперативними методами з використанням сучасних методик лазерної ендovasкулярної корекції варикозу та неспроможних клапанів пронизаних вен в умовах стаціонарів судинної хірургії.

При виразках діаметром від 2 до 5 см (344) курс лікування становив від 2 до 6 тижнів; а при ТВ у діаметрі від 6 до 9 см (179) він становив 6-10 тижнів. При цьому в 31 хворого загоєння проходило під пов'язкою Унна-Кефера з різною концентрацією оксиду цинку, желатини та гліцерину, залежно від пори року. При масивному промоканні пов'язки її поверхню обробляли бетацином або водним розчином йоду. У 59 хворих виразки були діаметром більше 10 см і це викликало збільшення термінів лікування до 15-18 тижнів, а також багаторазову потребу в накладанні у 22 хворих пов'язки Унна-Кефера (О.В.Іванина, 2006).

У 44 (7 %) з них упродовж від 8 місяців до 3 років, після нашого лікування, наступили рецидиви виразок через порушення режиму компресійної терапії і харчування (прогресуючого аліментарного ожиріння), у 93 % (581) – отримали стійкий лікувальний ефект. Вимірювання діаметра ТВ здійснювали кожні 4-5 діб. З цією метою перед початком лікування визначали середній діаметр ТВ. Оброблену антисептиком поліетиленову плівку накладали на поверхню ТВ і окреслювали її контур. Отримані зображення ТВ накладали на листок міліметрового (калібрувального) паперу і визначали найбільший діаметр виразки в сантиметрах. Загоєння ТВ упродовж доби характеризує динаміку регенеративних процесів і залежить не тільки від регенерації епітелію, але й прилеглих уражених тканин.

Таким, чином, застосування методів консервативного лікування ХВН та інших захворювань нижніх кінцівок, які ускладнюються ТВ, в умовах сільської амбулаторії загальної практики і сімейної медицини, на сучасному етапі реформування медичного обслуговування населення необхідно проводити якомога на ранніх стадіях із урахуванням фази перебігу ранового процесу.

Висновок

Застосування вищенаведеного лікування з дотриманням принципу лікування з врахуванням перебігу фаз ранового процесу та лікувальної і позитивної, щоденної еластичної компресії, дає можливість у 93 % отримати стійкий лікувальний ефект.

Exchange of experience

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення генезу утворення виразок на тлі порушень у глибокій та поверхневій венозній системі нижніх кінцівок, а при лікуванні – більш широким застосуванням вітчизняних мазевих середників згідно з фазами перебігу ранового процесу.

Список літератури

1. Галига ТМ. Комплексне лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, ускладненої трофічними виразками [автореферат]. Київ; 2009. 36 с.
2. Русин ВІ, Левчак ЮА, Русин АВ. Хірургічне лікування хронічної венозної недостатності. Клінічна хірургія. 2003;12:21–23.
3. Чернуха ЛМ, Гуч АА, Никульников ПИ. Тяжелые формы варикозной болезни нижних конечностей. Возможна ли радикальность хирургического лечения? Хірургія України. 2005;4:33–37.
4. Тураев ПИ. Хроническая венозная недостаточность и язвы нижних конечностей. Вінниця: Нова книга; 2005. 208 с.
5. Кириенко А И, Богданец Л И, Кузнецов А Н. Новые возможности местного лечения венозных трофических язв. Вести дерматологии и венерологии. 2000;3:64–66.
6. Якушева ЕА. Гемодинамическое обоснование хирургического лечения больных пожилого возраста с варикозными трофическими язвами [автореферат]. Саратов; 2007. 26 с.
7. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: The role of beta-catenin and cmyc in the inhibition of epithelialization and wound healing. Am. J. Pathol. 2005 Jul;167(1):59–69.
8. Segiet O, Brzozowa M, Piecuch A, et al. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. Ann. Vasc. Surg. 2014;30(10):122–27.
9. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration: Report of a multidisciplinary workshop. British. J. of Dermatology. 1995; 132:446–52.
10. Oregon Health Sciences University. Portland. Oregon. 1999.
11. The Aleksander House group. Consensus leg ulcers. Flebology. 1992;7:48-58.
12. Іванина ОВ. Лікування трофічних виразок. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2006;1:45- 47.
13. Чонка П. Амбулаторне лікування венозних трофічних виразок. Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига; 2015. 110 с.
14. Антонюк-Кисіль ВМ, Кучерук ЄФ, Невмержинський АС, Лесь ВМ. Можливості хірургічного лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у пацієнтів похилого і старечого віку в амбулаторних умовах. Вісник наукових досліджень. 2016;3:46-50.

References

1. Halyha TM. Kompleksne likuvannya varykoznoyi khvoroby nyzhnykh kincivok, uskladnenoyi trofichnymu vyrazkamy [Complex of treatment of varicose disease of the

lower extremities, complicated by trophic ulcers]. Kyiv; 2009.36. (In Ukrainian).

2. Rusyn VI, Levchak YuA, Rusyn AV. Khirurhichne likuvannya khronichnoyi venoznoyi nedostatnosti. Surgical treatment of chronic venous insufficiency. Klinichna khirurhiya. 2003;12:21–23. (in Ukrainian).
3. Chernukha LM, Huch AA, Nykulnykov PY. Tyazhelye formy varykoznoy boleznny nyzhnykh konechnostej. Vozmozhna ly radykalnost khyrurhicheskoho lechenyya? [Severe forms of varicose disease of the lower extremities. Is it possible a radical surgical treatment?] Khirurhiya Ukrayiny. 2005;4:33–37 (in Russian).
4. Turaev PY. Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost y yazvy nyzhnykh konechnostej. [Chronic venous insufficiency and ulcers of lower extremity]. Vinnyca: Nova knyha; 2005; 208 (In Ukrainian).
5. Kyryenko AY, Bohdanec LY, Kuznecov AN. Novye vozmozhnosti mestnoho lechenyya venoznykh troficheskyykh yazv. Vesty dermatolohyy y venerolohyy. New possibilities for local treatment of venous trophic ulcers. News of dermatology and venereology. 2000;3:64–66 (in Russian).
6. Yakusheva EA. Hemodynamicheskoe obosnovanye khyrurhicheskoho lechenyya bolnyx pozhyloho vozrasta s varykoznymy troficheskymy yazvamy [Hemodynamic substantiation of surgical treatment of elderly patients with varicose trophic ulcers] Saratov, 2007.26s. (in Russian).
7. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: The role of beta-catenin and cmyc in the inhibition of epithelialization and wound healing. Am. J. Pathol. 2005 Jul;167(1):59–69.
8. Segiet O, Brzozowa M, Piecuch A, et al. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. Ann. Vasc.Surg. 2014;30(10):122– 127.
9. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration: Report of a multidisciplinary workshop. British. J. of Dermatology. 1995;132:446–452.
10. Oregon Health Sciences University. Portland. Oregon. 1999.
11. The Aleksander House group. Consensus leg ulcers. Flebology. 1992;7:48-58.
12. Іваньна ОВ. Лікування трофічних виразок. Український журнал дерматології, венерології, косметології. [Treatment of trophic ulcers. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology]. 2006;1:45- 47(In Ukrainian).
13. Chonka P. Ambulatorne likuvannya venoznykh trofichnykh vyrazok. [Outpatient treatment of venous trophic ulcers]. Ternopil: TDMU Ukrmedknyha; 2015;110 (In Ukrainian).
14. Antonyuk-Kysil VM, Kucheruk YeF, Nevmerzhytskyj AS, Les VM. Mozhlyvosti khirurhichnoho likuvannya trofichnykh vyrazok nyzhnykh kincivok u paciyentiv pokhyloho i starechoho viku v ambulatornykh umovakh. [Possibilities of surgical treatment of trophic ulcers of the lower extremities in patients of the elderly and aged in outpatient conditions]. Visnyk naukovykh doslidzhen. 2016;3:46-50 (In Ukrainian).

Відомості про автора:

Попадок Борис Прокопович, завідувач Черчецької амбулаторії загальної практики і сімейної медицини, Чермеровецького центру первинної медико-санітарної допомоги Хмельницької області (вул. Ліщука, 77, с. Черче, Чермеровецького району, Хмельницької області, поштовий індекс: 31647), Україна.

Обмін досвідом

Сведения об авторе:

Попадюк Борис Прокопьевич, заведующий Черчецкой амбулатории общей практики и семейной медицины, Чемеровецкого центра первичной медико-санитарной помощи Хмельницкой области (ул. Лищука, 77, с. Черче, Чемеровецкого района, Хмельницкой области, почтовый индекс: 31647), Украина.

Information about the author:

Popadyuk B. P.; [head of Cherche Outpatient clinic of general practice and family medicine of the Chemirovtsi center for primary health care] St. Lischuk, 77; Cherche village, Chemerovetsk district, Khmelnytsky region, Index: 31647, Ukraine.

Надійшла до редакції 15.06.2017

Рецензент – проф. Польовий В.П.

© Б.П. Попадюк, 2017

УДК: 616-07-092:351.773:369.22

Debatable papers

ХРОНІЧНА ПАТОЛОГІЯ: ІДЕОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО ЗВ'ЯЗКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ*І.В. Геруш, В.Л. Таралло*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: системний аналіз, динаміка здоров'я.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 175-181

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.112

E-mail:
gerush.igor@
bsmu.edu.ua

Мета роботи – визначити теоретичні основи системного зв'язку експериментальних, клінічних та соціально-медичних досліджень, відповідні інтегральні показники досліджуваних об'єктів з виділенням тих, які придатні й адекватні для управління здоров'ям населення і системою охорони здоров'я в умовах страхової медицини.

Матеріал і методи. Матеріалами дослідження стали теоретичні та суто практичні експериментальні, клінічні та соціально-методичні дослідження, поєднані в комплексних наукових роботах системною ідеологією, похідними методами та інтегральними показниками закону виживання популяцій та закону збереження здоров'я населення.

Результати. Визначення теоретичних засад системного зв'язку експериментальних, клінічних та соціально-медичних досліджень здійснено шляхом узгодження системної ідеології родового поняття «здоров'я» із аспектними (за досліджуваними об'єктами) із залученням для встановлення загальних інформаційно-методичних основ спостереження протягом всього часу спостереження двох законів: виживання популяцій та збереження здоров'я населення. Отримано, що здоров'я постає кодом вирішення всіх організаційних та управлінсько-технологічних питань у реструктуризації та перебудові системи охорони здоров'я.

Висновки. Визначена ідеологія системного зв'язку перебігу процесів здоров'я в основних досліджуваних об'єктах у медицині. Системно погоджено родові визначення «здоров'я» з провідними аспектними, які використовуються в медичних наукових дослідженнях. Встановлена загальна інтегральна основа контрольованого спостереження за здоров'ям досліджуваних об'єктів протягом усього періоду (років) їх існування. Перевірена структуризація базових інтегральних показників для спостереження і контролю «здоров'я» основних об'єктів дослідження в медицині. Визначені провідні показники контролю динаміки здоров'я в ринкових умовах господарювання, придатні і коректні для формування системи медичного страхування населення і фінансового забезпечення закладів страхової медицини. Визначені методичні основи узгодження результатів експериментальних, клінічних та соціально-медичних досліджень.

Ключевые слова: системный анализ, динамика здоровья.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 175-181

ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: ИДЕОЛОГИЯ СИСТЕМНОЙ СВЯЗИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ*И.В. Геруш, В.Л. Таралло*

Цель работы – определить теоретические основы системной связи экспериментальных, клинических и социально-медицинских исследований, соответствующие интегральные показатели исследуемых объектов с выделением тех, которые пригодны и адекватны для управления здоровьем населения и системой здравоохранения в условиях страховой медицины.

Дискусійні статті

Материал и методы. Материалами исследования стали теоретические и практические экспериментальные, клинические и социально-медицинские исследования, объединенные в комплексных научных работах системной идеологией, производными методами и интегральными показателями закона выживания популяций и закона сохранения здоровья населения.

Результаты. Определение теоретических основ системной связи экспериментальных, клинических и социально-медицинских исследований проведено путем согласования системной идеологии родового понятия «здоровья» с аспектными (привязанными к исследованным объектам) с привлечением для установления общих информационно-методических основ наблюдения на протяжении всего периода их контроля двух законов: выживания популяций и сохранения здоровья населения. Получено, что здоровье является кодом решения всех организационных и управленческо-технологических вопросов в реструктуризации и перестройке системы здравоохранения.

Выводы. Определена идеология системной связи протекания процессов здоровья в основных исследуемых объектах в медицине. Системно согласовано родовое определение «здоровье» с ведущими аспектными, которые используются в медицинских научных исследованиях. Установлена общая интегральная основа контролируемого наблюдения за здоровьем исследуемых объектов на протяжении всего периода (лет) их существования. Проведена структуризация базовых интегральных показателей для наблюдения и контроля «здоровья» основных объектов исследования в медицине. Определены ведущие показатели контроля динамики здоровья в рыночных условиях хозяйствования, пригодные и корректные для формирования системы медицинского страхования населения и финансового обеспечения учреждений страховой медицины. Определены методические основы согласования результатов экспериментальных, клинических и социально-медицинских исследований.

Key words: system analysis, health dynamics, medical science.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 175-181

CHRONIC PATHOLOGY: IDEOLOGY OF SYSTEMIC ASSOCIATION OF EXPERIMENTAL STUDIES AND MEDICAL INSURANCE

I.V. Gerush, V.L. Tarallo

Objective: to determine theoretical bases of the systemic association of experimental, clinical and social-medical studies, appropriate integral indices of the examined objects with isolation of those able and adequate to manage the health of population and the system of health care under conditions of insurance medicine.

Materials and methods. The material for the study was theoretical and completely practical experimental, clinical and social-methodical studies associated in comprehensive scientific papers by the systemic ideology, derivative methods and integral indices of the law concerning population survival and the law of maintenance of health of the population.

Results. Theoretical bases of the systemic association of experimental, clinical and social-medical studies were determined by means of conformity of the systemic ideology of the generic notion "health" with aspect ones (on examined objects) and involvement for determination of general information-methodical bases of observation during the whole period of observation of the two laws: survival of populations and maintenance of health of the population. Health is determined to

become a code for the solution of all the organizational and administrative-technological issues in restructuring and reconstruction of the health care system.

Conclusions: *the ideology in the systemic association of health processes in the main examined objects in medicine is determined. A generic definition "health" is systematically coordinated with leading aspect ones used in medical scientific studies. A general integral basis of a controlled observation of health of the examined objects during the whole period (years) of their existence is determined. Structuring of the basic integral indices for observation and control of "health" of the main objects of studies in medicine is checked. Leading indices to control the dynamics of health under market conditions are determined, able and correct for the formation of the system of medical insurance of the population and financial supply of insurance medicine establishments. Methodical bases to coordinate the results of experimental, clinical and social-medical studies are detected.*

Вступ. Проблемна ситуація. На даний час поширення однієї з провідних хронічних хвороб – цукрового діабету стрімко зростає в країнах світу. Ця хронічна патологія поступово переборює хронічну патологію дихальної системи серед провідних чинників смерті. Наведені обставини сприяли стрімкому зростанню чинних до даної патології – її профілактики, перебігу протягом життя та наслідків, цільових наукових досліджень. При цьому фахівці зустрілися з проблемами коректності екстраполяції результатів наукових досліджень, проведених на тваринах, на людей – окремих або на групах хворих, населення певних територій тощо. Ця проблема, урахувуючи колективну бажаність в Україні переходу до страхової медицини, торкнулася визначення ідеології, інформаційних та методичних засадах чинних перетворень з урахуванням світового досвіду [1, 2].

Проблема. Міждисциплінарний характер наведеної ситуації спонукає до пошуку спільної методології та інформаційно-методичних засад для вирішення питань коректної екстраполяції результатів експериментальних наукових досліджень, проведених на тваринах – хворих на цукровий діабет 2-го типу з метою визначення особливостей медичного страхування останніх.

Мета дослідження. Визначити теоретичні основи системному зв'язку експериментальних, клінічних та соціально-медичних досліджень, відповідні інтегральні показники досліджуваних об'єктів з виділенням тих, які придатні і адекватні для управління здоров'ям населення і системою охорони здоров'я в умовах страхової медицини.

Матеріал і методи. Матеріалами дослідження стали теоретичні та суто практичні експериментальні, клінічні та соціально-методичні дослідження, поєднані в комплексних наукових роботах сис-

темною ідеологією, похідними методами та інтегральними показниками закону виживання популяцій та закону збереження здоров'я населення.

Результати досліджень. Вимоги до рішення. Системність об'єктів дослідження і питань медичного страхування хворих, як і загалом населення, зумовлює необхідність залучення до рішення проблеми базових властивостей системи. За таким підходом належить встановити коректний місток (алгоритм) перенесення результатів наукових досліджень, проведених на тваринах, на окрему людину і, згодом, на групу людей (населення).

Форма реалізації рішення. З урахуванням вимог рішення складається із пошуку структурної відповідності складових спільної інформаційної та методичної основи про перебіг процесів здоров'я в досліджуваних об'єктах.

Рішення проблеми міститься в адаптації і глибинному узгодженні родового поняття «здоров'я» із аспектними, чинними до досліджуваних у медицині об'єктів: «здоров'я індивіда», «здоров'я сім'ї», «здоров'я населення», «здоров'я тварин» тощо, а також в узгодженні параметрів динамічного спостереження за здоров'ям чинних об'єктів з методиками їх визначення з урахуванням системної технології спостереження. Остання проступає за схемою, що наведена нижче, де трикутні дужки фіксують узгоджену єдність базових характеристик спостережуваних об'єктів, які спільно репрезентують за безліччю інваріантів станів досліджуваних об'єктів (у певний час за певних умов) перебіг процесів здоров'я, збереження і швидкість втрат його ресурсу.

Схема вирішення проблеми складається з таких етапів:

< морфологія,	функція, (функціонування),	організація, (генетика),	>	[здоров'я та виживання досліджуваних об'єктів]
---------------	-------------------------------	-----------------------------	---	--

Дискусійні статті

- пошук узгоджених визначень здоров'я людини, сім'ї, населення та тварини;
- перевірка здатності цих визначень «працювати»;
- пошук чинних показників здоров'я, придатних для вирішення проблем управління об'єктом та системою його охорони на територіях проживання (існування), можливістю їх залучення до формування інформаційних основ медичного страхування людей.

Стратегія побудови рішення повинна бути орієнтованою на споживача – людину, населення, а також керівника служби охорони здоров'я, із відокремленням чинних стратегічних рішень охорони здоров'я від місцевих (за територією проживання) щодо ресурсної підтримки закладів охорони здоров'я.

Реалізація рішення. У межах розробленої теорії систем [3] і чинних знань, що накопичені в медицині про людину та населення, територію їх проживання та існуючі системи їх життєзабезпечення (зокрема, систему охорони здоров'я) спільним для всіх об'єктів, пов'язаних з людиною та її існуванням, *родовим поняттям «здоров'я»* може бути наступне:

«Здоров'я – інваріант стану організації цілеспрямовано функціонуючого об'єкта, який віддзеркалює системну єдність і неподільність його морфологічних, функціональних та генетичних аспектів, а також здатність вирішувати проблеми, що виникають перед ним».

Наведене визначення із системної точки зору повністю відповідає дефініції здоров'я, запропонованої ВООЗ. Водночас воно принципово відмінне завдяки власній конструктивності.

По-перше, це поняття за формальною структурою притаманне будь-якому системному об'єкту природного або соціального походження, де здійснюється життєдіяльність людини. Воно визначає стан об'єкта – як статусну характеристику його (роль та місце) у системному середовищі, стан – як якість умов взаємодії з урахуванням власних внутрішніх характеристик, які забезпечують цю взаємодію (морфологічний та функціональний аспекти).

Фіксація спостерігачем упродовж дослідження конкретних особливостей об'єкта сприяє визначення його індивідуальності та унікальності. Так, за розглядом навколишнього середовища (природного та соціального) або способу життя окремої людини, групи людей, тварин (як автономних системних об'єктів), кожен з них має власні проявлені і спостережувані стани «здоров'я». Так само і будь-який соціально-виробничий об'єкт, де складовою постає людина (охорона здоров'я, лікарня, будь-який їх підрозділ), у разі оцінки їх станів з позиції цілісності об'єктів, має власну спостережувану якість власної організації і власне «здоров'я», за яким традиційно репрезентуються якість послуг, що надаються

(реалізуються). Іншими словами, поняття «здоров'я» в транскрипції «стан» – це наслідок неподільної, узгодженої єдності *морфології* системного об'єкта та його *функціонування (діяльності)* з еволюційно проявленою на цих засадах спостережуваною якістю *організації* об'єкта. Така дефініція поняття «здоров'я» підносить його на щабель видових характеристик об'єктів, завдяки чому підкреслюється спільність формальної структури запису визначення «здоров'я» для будь-якого з них. Виходячи з наведеного, визначення «здоров'я» для людини, сім'ї, населення і тварин наступні:

«Здоров'я індивіда» – інваріант стану організації цілеспрямовано функціонуючої особистості, яка віддзеркалює неподільну єдність його морфологічних, функціональних та генетичних аспектів, а також здатність вирішувати проблеми, що виникають перед нею.

«Здоров'я сім'ї» – інваріант організації стану цілеспрямовано функціонуючої репродуктивної групи людей (сім'ї), який віддзеркалює єдність її морфологічних та генетичних аспектів, а також здатність вирішувати проблеми виховання нащадків, збереження родини та інші проблеми соціальної комунікації, які виникають перед нею.

«Здоров'я населення» – інваріант стану організації групи людей з чітко означеним способом життя, який репрезентує неподільну єдність її структурно-морфологічного, функціонального та соціально-генетичного аспектів, а також здатність вирішувати виникаючі перед нею проблеми соціальної комунікації [3].

«Здоров'я тварин» – інваріант стану організації інстинктивно функціонуючого об'єкта, який віддзеркалює єдність його морфологічних, функціональних та генетичних аспектів, а також здатність вирішувати харчові, репродуктивні, оберегові та інші проблеми в середовищі існування [4].

Останнє поняття, як і попередні, за своєю формальною структурою спільне для живих системних об'єктів і враховує особливості їх існування в контрольованих умовах. Воно виражає стан об'єкта, як статусну характеристику його існування (роль і місце) у системному середовищі, а також якість умов їх взаємної залежності з урахуванням якості власних внутрішніх характеристик, які забезпечують цю взаємодію.

Зазначимо, що внесений до визначення «здоров'я» термін «інваріант» репрезентує індивідуальність, унікальність і якість спостережуваних станів досліджуваного об'єкта на певному часовому проміжку (у певний момент). Інваріант констатує наслідок проявленого зв'язку (генезис=розвиток) або, іншими словами, «програмованого вирощування» спостережуваних проявів (маркерів) перебігу процесів здоров'я у досліджуваних об'єктів у певний момент і в певному середовищі з урахуванням «інваріантності» сформованої власноруч будови – вироще-

них стану організації об'єкта, його зміненої морфології, традиційних зв'язків (функціонування), а також взаємодії цих морфоструктур у тому чи іншому середовищі існування.

Інваріант – це ядро, незмінна характеристика (показник проявів) стану об'єкта, це системна основа, шаблон. Зазначимо, що він створюється самим дослідником (!) на ґрунті певного аспекту розгляду об'єкта.

Вимір (в узгоджених інтегральних одиницях) величини інваріанта дозволяє дати оцінку якості перебігу процесів здоров'я досліджуваного об'єкта в певних умовах і конкретний момент у різних вікових, статевих та інших статусних групах.

За результатами досліджень популяційних показників здоров'я населення протягом життя, що отримуються за законом виживання популяції – внутрішньої (природженої) та зовнішньої (набутої) життєстійкості населення, та за законом збереження здоров'я населення [3], в якому урховуються провідні чинники хронічних захворювань та смерті, встановлено, що саме урахування чинних інтегральних параметрів здоров'я дозволяє вийти на визначення і досягнення провідних цілей в управлінні здоров'ям населення.

Необхідність динамічного спостереження за хворими на цукровий діабет протягом життя із визначенням обсягу та структури бажаної ресурсної підтримки системи їх медичного опікування в різних вікових, статевих, виробничих групах та різних територіальних умовах мешкання спонукала нас до пошуків чинної інформаційної методичної системи.

Рішення проблеми було знайдено в реалізації технології системного спостереження динамічних об'єктів за вищенаведеною моделлю (схемою) щодо неподільної єдності трьох провідних складових та проявів будь-якого спостережуваного живого об'єкта.

Треба було знайти за даною схемою:

а) інформаційні маркери спостереження контрольованих об'єктів, а саме провідні інтегральні показники їх здоров'я;

б) визначити на цих же засадах чинні методики і технології конструктивного спостереження за динамікою здоров'я досліджуваних об'єктів протягом терміну їх існування (життя);

в) визначити і обґрунтувати організаційні складові для формування якісної і доступної системи охорони здоров'я контрольованих об'єктів з метою сталого покращання їх здоров'я.

Стратегія побудови рішення ґрунтувалась на урахуванні індивідуальних і групових статусних характеристик досліджуваних об'єктів (стать, вік, середовище мешкання, у тварин – вид, маса тіла тощо).

До провідних факторів побудови рішення була віднесена стратифікація показників – маркерів здоров'я об'єктів на різних етапах їх життя:

при народженні, на етапах розвитку (усвідомленого функціонування і/або трудової діяльності), а також у літньому віці (на етапі виходу на пенсію і до кінця життя).

Окрім того, стратегія побудови рішення орієнтувалася на беззаперечне якісне і достатнє забезпечення збереженості ресурсу здоров'я протягом всіх років життя за розрахунками, похідними від законів виживання популяцій та збереження здоров'я населення.

Встановлено (перше), що провідними показниками у визначенні прогнозу здоров'я в момент народження об'єкта спостережених постають два системних параметри (маркери) його здоров'я: внутрішньої (природженої) і зовнішньої життєстійкості – це *морфологічні* характеристики здоров'я об'єкта і їх прояви у різних об'єктах відмінні.

Друге – провідними *функціональними* маркерами поточного спостереження за динамікою здоров'я обговорюваних об'єктів протягом всіх років їх існування (життя) постають показники ризиків їх здоров'ю і життю: за статтю, віком, територіями та умовами існування (це відноситься і до якості та доступності системи охорони здоров'я).

Третє – провідним прикінцевим (наслідковим) маркером якості здоров'я, а також шгучної (для тварини) або створеної самим населенням системи охорони його здоров'я протягом життя постає показник граничної тривалості життя – *генетичний* видовий параметр ресурсу здоров'я і життя, як стану біологічної організації об'єкта з урахуванням середовищних умов його існування.

Наведена система трисності динамічного спостереження за здоров'ям досліджуваних об'єктів започатковує нові концептуальні і методичні умови формування технології управління здоров'ям підпорядкованих об'єктів, системи управління галуззю охорони здоров'я, територіями (осередками мешкання, існування, навчання, праці, лікування, відпочинку) людей і, зокрема, хворих, формує конструктивні основи проведення експериментальних медичних досліджень на тваринах, а також логіку і умови перенесення отриманих за ними результатів на людей з узгодженням результатів медико-статистичних і клінічних чинних досліджень.

Всі показники динамічного спостереження за здоров'ям підпорядкованих об'єктів повністю адаптовані для використання в ринкових умовах господарювання системи охорони здоров'я, зокрема у страховій медицині – завдяки зв'язку всіх параметрів спостереження з ідеологією становлення і витрат ресурсу здоров'я, а також економічних та інших ресурсів його підтримки. 100% відношення до вирішення питань медичного страхування населення України мають не тільки показники страхових ризиків, але й всі інші інтегральні параметри (внутрішньої та зовнішньої життєстійкості, граничної тривалості життя).

Дискусійні статті

Водночас зазначимо: для вирішення поточних питань ресурсної підтримки здоров'я людей і діяльності системи охорони здоров'я найкориснішими і доступними в практиці охорони здоров'я для чинних розрахунків постають показники ризиків здоров'ю і життю.

Останні належить поділяти на ті, що похідні від самого об'єкта, на ті, що похідні від середовища (де проходить існування об'єкта), і на ті, що похідні від взаємодії перших із другими. Окрім того, ризики треба поділяти на «керовані» і «некеровані».

Також зауважимо, що будь-який ризик репрезентує історію власної появи в житті об'єкта, наслідки для існування об'єкта, а величина показника і його коливання створюють умови для визначення обсягу та структури бажаної компенсації з метою усунення або зменшення впливу ризику. Компенсації можуть бути організаційного, технологічного, економічного або комплексного характеру. Саме за ними визначаються обсяг і структура ресурсної підтримки здоров'я об'єктів на певних етапах їх життя, а також чинна підтримка діяльності системи охорони здоров'я.

Визначені ризики – вікові, статеві, за професією, стажем, місцем проживання, якістю і доступністю системи охорони здоров'я, дають конструктивну математичну основу для визначення часткових і повних обсягів бажаних компенсаційних витрат ресурсів, їх структуру і, завдяки цьому, репрезентують бажану ресурсну основу для формування і становлення страхової медицини.

Намагання за результатами комплексних досліджень залучити експериментальні дані (отримані на тваринах) для уточнення можливих ризиків здоров'ю людей та їх життю створює значно більш надійну основу для визначення структури ризиків здоров'ю людей, структурного розподілу коштів, спрямованих на усунення їх впливу, для підтримки роботи закладів системи охорони здоров'я.

Напрямки подальших досліджень. Результати досліджень дозволяють значно розширити коло наукових досліджень у медицині, поширити висновки чинних комплексних досліджень, науково обґрунтувати розвиток і організаційні перетворення в охороні здоров'я людей за різних організаційних форм оздоровчих програм.

Висновки

1. Визначена ідеологія системного зв'язку перебігу процесів здоров'я у провідних досліджуваних об'єктів у медицині.

2. Системно узгоджено родові визначення «здоров'я» із всіма аспектними, які залучаються для наукових досліджень у медицині.

3. Встановлена спільна інтегральна основа контрольованого спостереження за перебігом здоров'я досліджуваних об'єктів протягом всіх років їх існування.

4. Здійснена структуризація базових інтегральних показників для спостереження і контролю «здоров'я» провідних досліджуваних у медицині об'єктів.

5. Визначені провідні показники контролю динаміки здоров'я в ринкових умовах господарювання, придатні та коректні для формування системи медичного страхування населення і фінансового забезпечення закладів страхової медицини.

6. Визначені методичні засади щодо узгодження результатів експериментальних, клінічних та соціально-медичних досліджень.

7. Підтверджено, що здоров'я – є кодом вирішення організаційних та управлінсько-технологічних питань у реструктуризації і перебудові системи охорони здоров'я.

Список літератури

1. Красовский ГН, Рахманин ЮА, Егорова НА. Экстрапопуляция токсикологических данных с животных на человека. – М.: ОАО, «Издательство Медицина»; 2009. 208 с.
2. Грузева ГС, Галиенко ЛІ, Дуфинець ВА, Замкевич ВВ, Іншакова ГВ. Медико-соціальні аспекти проблеми неінфекційних захворювань у дзеркалі світової, європейської та національної статистики. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2016; 1(26):15 – 22.
3. Tarallo VL. Classics of Population Health. – Chernovtsy: BSMU, 2015. 736 p.
4. Геруш ИВ. Теоретические основы связи результатов экспериментальных и клинических исследований. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии». – Самарканд, 3-4 ноября 2016 г. 117.

References

1. Krasovskiy GN, Rahmanin YuA, Egorova NA. Ekstrapopulyatsiya toksikologicheskikh dannykh s zhyvotnykh na cheloveka. – M.: OAO, «Izdatelstvo Meditsina»; 2009. 208 s.
2. Hruzeva HS, Halienko LI, Dufynets VA, Zamkevych VB, Inshakova HV. Medyko-sotsialni aspekty problemy neinfektsiynykh zakhvoriuvan u dzerkali svitovoi, yevropeiskoi ta natsionalnoi statystyky. Skhidnoievrepeiskyi zhurnal hromadskoho zdorov'ia, 2016; 1(26):15 – 22.
3. Tarallo VL. Classics of Population Health. Chernovtsy: BSMU; 2015. 736 p.
4. Gerush IV. Teoreticheskie osnovy svyazi rezultatov eksperimentalnykh i klinicheskikh issledovaniy // Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktualnye problemy gerontologii i geriatrii». Samarkand, 3-4 noyabrya 2016 g. 117.

Відомості про авторів:

Геруш І.В., к.мед.н., доцент, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Таралло В.Л., д.мед. н., професор, професор кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Геруш И.В., к.мед.н., доцент, доцент кафедры биоорганической и биологической химии и клинической биохимии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Таралло В.Л., д.мед. н., профессор, профессор кафедры социальной медицины и организации здравоохранения Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Gerush I.V., Associate Professor, Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Tarallo V.L. Professor, Department of Social Medicine and Organization of Health Care of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.09.2017

Рецензент – проф. Власик Л.І.

© І.В. Геруш, В.Л. Таралло, 2017

ПРАКТИЧНА ПІДГОТОВКА СУЧАСНОГО ЛІКАРЯ**І.Р. Ніцович, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, А.В. Семеняк**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: практична підготовка студентів, самостійна робота, навчально-методичний процес.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 182-186

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.113

E-mail:
akusherstvo1@
bsmu.edu.ua

Мета роботи – підвищити ефективність навчального процесу при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» шляхом впровадження різних видів наукової та навчально-методичної роботи для якісної підготовки сучасного лікаря.

Матеріал і методи. Впровадження у навчальний процес різних методів викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» серед студентів 4-го, 5-го та 6-го курсів спеціальності «Лікувальна справа».

Результати. Залучення студентів до науково-дослідницької роботи формує сучасного логічно мислячого лікаря. Наукова робота студентами здійснюється в різних напрямках – від наукових оглядів до спільних з науковим керівником клінічних досліджень. Важливо, щоб студенти брали активну участь у випробуваннях і мали свій невеличкий, самостійний розділ роботи. Велике значення має розбір цікавих клінічних випадків, спостережень, відеозаписів унікальних операцій, маніпуляцій, сумісна публікація результатів роботи.

Для підвищення ефективності навчання студентів, практичної роботи серед лікарів, нами використовуються результати наукових досліджень, нові освітньо-педагогічні технології, методи інтерактивного навчання, матеріали дистанційного навчання в системі MOODLE.

На кафедрі в сучасній системі дистанційного навчання MOODLE створені інформаційні формати навчальних матеріалів, посібників, підручників, тестових та ситуаційних завдань. При цьому використовується принцип модульного навчання.

Висновок. Для практичної підготовки майбутнього лікаря важливим є залучення студентів у роботу студентського наукового товариства, максимальне використання навчальних Інтернет-ресурсів університету, постійне впровадження у навчальний процес сучасних методик, якісне оцінювання студентів.

Ключевые слова: практическая подготовка студентов, самостоятельная работа, учебно-методический процесс.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 182-186

ПРАКТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА СОВРЕМЕННЫХ ВРАЧЕЙ**И.Р. Ницович, А.М. Юзько, О.А. Андриец, А.В. Семеняк**

Цель работы – повысить эффективность учебного процесса при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология» путем внедрения различных видов научной и учебно-методической работы для качественной подготовки современного врача

Материал и методы. Внедрение в учебный процесс различных методов преподавания дисциплины «Акушерство и гинекология» среди студентов 4-го, 5-го и 6-го курсов специальности «Лечебное дело».

Результаты. Привлечение студентов к научно-исследовательской работе формирует современного логично мыслящего врача. Научная работа студентов осуществляется в разных направлениях – от научных обзоров к совместным с научным руководителем клинических исследований. Важно, чтобы студенты принимали активное участие в испытаниях и имели свой небольшой, самостоя-

тельный раздел работы. Большое значение имеет разбор интересных клинических случаев, наблюдений, видеозаписей уникальных операций, манипуляций, совместимая публикация результатов работы.

Для повышения эффективности обучения студентов, практической работы среди врачей, нами используются результаты научных исследований, новые образовательно-педагогические технологии, методы интерактивного обучения, материалы дистанционного обучения в системе MOODLE.

На кафедре в современной системе дистанционного обучения MOODLE созданы информационные форматы учебных материалов, пособий, учебников, тестовых и ситуационных задач. При этом используется принцип модульного обучения.

Вывод. Для практической подготовки будущего врача важным является привлечение студентов в работе студенческого научного общества, максимальное использование учебных Интернет-ресурсов университета, постоянное внедрение в учебный процесс современных методик, качественное оценивание студентов.

Key words: practical training of students, independent work, teaching and methodical process.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 182-186

PRACTICAL TRAINING OF MODERN DOCTORS

I.R. Nitsovyh, O.M. Yuzko, O.A. Andriyets', A.V. Semenyak

Objective – to increase the efficiency of the educational process in the study of the discipline «Obstetrics and Gynecology» by introducing various types of scientific and educational work for the qualitative training of a modern physician.

Materials and methods. Introduction into the educational process of various methods of teaching the discipline «Obstetrics and Gynecology» among students of 4, 5 and 6 years in the specialty «General Medicine».

Results. Involving students in research work forms a modern logically thinking doctor. Students' scientific work is carried out in different directions - from scientific reviews to cooperation with the scientific leader of clinical research. It is important that students take an active part in the trials and have their own small, independent section of work. Of great importance is the analysis of interesting clinical cases, observations, videos of unique operations, manipulations, and the joint publication of the results of work.

To improve the efficiency of teaching students, practical work among physicians, we use the results of scientific research, new educational and pedagogical technologies, methods of interactive teaching of distance learning materials in the system MOODLE.

At the department in the modern system of distance learning MOODLE created information formats of educational materials, manuals, textbooks, test and situational tasks. In this case, the principle of modular learning is used.

Conclusion. For practical training of the future doctor it is important to involve students in the work of the student's scientific association, the use of educational online resources of the university, the constant introduction of modern methods in the educational process, and the qualitative assessment of students.

Проблеми вищої медичної освіти

Вступ. На сьогодні одним із найважливіших стратегічних завдань вищої освіти в Україні є забезпечення якості підготовки фахівців, їх адаптація до Європейського простору та світового рівня стандартів. Кінцевою метою впровадження реформ є конкурентоспроможність на ринку праці, визнання за межами України дипломів про вищу освіту [1, 2, 3, 4].

Велике значення у формуванні умінь та навичок правильно практично мислити мають наукові дослідження. У наш час наукову роботу складно організувати, хоча вона заслуговує уважного відношення до себе [5].

Мета дослідження. Підвищити ефективність навчального процесу при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» шляхом впровадження різних видів наукової та навчально-методичної роботи для якісної підготовки сучасного лікаря.

Матеріал і методи. Проводилося впровадження у навчальний процес різних методів викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» серед студентів 4-го, 5-го та 6-го курсів спеціальності «Лікувальна справа».

Результати дослідження та їх обговорення. На кафедрі акушерства та гінекології роботи студентського наукового гуртка (СНГ) завжди діяло велике значення. Науковою діяльністю студенти на кафедрі почали займатися ще з далеких післявоєнних років.

Залучаючи студентів до науково-дослідницької роботи, ми готуємо собі майбутні кадри, формуємо сучасного логічно мислячого лікаря. У ході наукових досліджень широко використовуються практичні матеріали з клінічних баз кафедри. Студенти доповідають свої роботи з різних актуальних питань акушерства та гінекології на конференціях, які завжди проходять спільно з лікарями, молодими науковцями. Це створює спадкоємність і зв'язок поколінь між студентами, лікарями та науковцями.

Наукова робота студентами здійснюється в різних напрямках – від наукових оглядів до спільних з науковим керівником клінічних досліджень. Важливо, щоб студенти брали активну участь у випробуваннях і мали свій невеличкий, самостійний розділ роботи.

Велике значення при проведенні СНГ має розбір цікавих клінічних випадків, спостережень, відеозаписів унікальних операцій, маніпуляцій, сумісна публікація результатів роботи. Тоді майбутній лікар буде мати можливість представити в журналі публікації з власної практики, доповісти свої результати на науково-практичній конференції. Результати роботи студенти можуть доповісти на практичних заняттях.

При викладанні дисципліни «Акушерство та гінекологія» використовується принцип модульного навчання. Під час практичних занять проводиться обговорення теоретичного матеріалу з

використанням різноманітних сучасних методик, практична робота у відділенні та оцінювання студентів.

Протягом практичного заняття проводяться різні види контролю знань: початковий, поточний, підсумковий. Різновидом початкового контролю є проведення до початку практичного заняття в системі дистанційного навчання MOODLE тестування студентів, яке, зазвичай, проводять на початку заняття, що є необхідним для виявлення базових знань студентів, вихідного рівня їх підготовки. Тестування студентів поза навчальною аудиторією звільняє час для відпрацювання практичних навичок, дискусій, тощо. Тестування є найбільш актуальним на 4-му та 5-му курсах, коли студенти тільки починають вивчати основи дисципліни. На 6-му курсі втрачається актуальність такого методу, тому питання використання навчального часу для проведення початкового контролю є дискусійним.

Поточний контроль виконує функції мотивації, стимулювання студентів на освоєння знань та умінь, допомагає визначити ступінь засвоєння матеріалу. Поточний контроль проводиться впродовж всього практичного заняття і спонукає студента до безперервної роботи під час заняття, до активної праці навіть у випадку, коли з певних причин він не зміг підготуватися заздалегідь до практичного заняття.

Для підвищення ефективності навчання студентів, практичної роботи серед лікарів, нами використовуються результати наукових досліджень, нові освітньо-педагогічні технології, методи інтерактивного навчання (коротка сучасна лекція-презентація, робота в малих групах, аналіз текстів, рольові ігри, демонстрації домашнього завдання, індивідуальна самостійна робота, дискусії, питання-відповідь, «мозковий штурм»), матеріали дистанційного навчання в системі MOODLE.

На кафедрі в сучасній системі дистанційного навчання MOODLE створені інформаційні формати навчальних матеріалів, посібників, підручників, тестових та ситуаційних завдань.

Орієнтовну можливу модель проведення практичного заняття розглянемо на прикладі 6-го курсу. Практичні заняття зі студентами 6-го курсу проводяться протягом навчального дня за приблизною схемою: практична робота з відпрацюванням практичних навичок – 2-3 години, обговорення теоретичного матеріалу – 2-3 години, контроль знань студентів шляхом вирішення та обговорення тестових завдань «Крок-2» – 1-2 години. Після цього 2-4 години – самостійна робота під контролем викладача у відділеннях пологового будинку з можливістю вечірнього чергування.

Під час практичної роботи студенти беруть участь в обходах, маніпуляціях, обстеженні вагітних і хворих. Викладач акцентує увагу на основ-

них моментах операції, маніпуляцій. У процесі відпрацювання практичних навичок викладач контролює проведення маніпуляцій, обстежень і оцінює їх проведення студентами. Все це стимулює студентів до здобуття якісної освіти.

Підсумковий контроль проводиться наприкінці заняття, циклу навчання і виявляє недоліки у навчанні студентів, викладанні предмета співробітниками кафедри. Це, у подальшому, дає можливість провести корегування навчального процесу, підвищити вимогливість до студентів, співробітників, видати нову навчально-методичну літературу з актуальних проблем акушерства та гінекології. Доцільним при цьому є проведення підсумкових модульних контролів кількома викладачами – тими, хто проводили практичні заняття у даній групі, та викладачами, що не мали відношення до викладання дисципліни на даному курсі. Така практика сприяє більш прозорому оцінюванню не тільки знань студентів, а також роботи викладачів. Ще однією особливістю складання підсумкових модульних контролів при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» є складання модульного контролю студентами при академічній групі, а не особисто. Позитивним у такій практиці складання підсумкового модульного контролю є можливість студентів паралельно продовжувати свій навчальний процес, оскільки різні студенти запам'ятовують краще різний матеріал. Саме за такої ситуації відбувається певний обмін досвідом між студентами, вони можуть порівняти свої знання зі знаннями одногрупників та самостійно визначити свій особистий рівень.

Критерієм оцінювання якості знань є підсумкова рейтингова оцінка, яка складається з поточної оцінки контролю підготовленості студента до заняття, оцінки якості виконання практичних завдань та навичок, оцінки вирішення задач проміжного і підсумкового контролю, інтерпретації лабораторних показників, активності студента на практичному занятті. Оцінка озвучується студентам наприкінці заняття і виставляється в електронний журнал успішності. Все це, у сукупності, сприяє підвищенню ефективності навчання.

Ефективне використання в навчальному процесі будь-яких методів навчання вимагає уміння дотримуватися принципів зворотного зв'язку. Більшість студентів потребує схвалення того, що вони зробили добре і правильно. Але ми часто схильні виділяти негативні моменти, фокусувати увагу на помилках, ніж на перевагах і не помічаємо хорошого. Необхідно відзначити спочатку позитивні моменти, а негативні моменти в подальшому будуть вислухані студентом і взяті до уваги. Необхідно намагатися уникати загальних коментарів, які не мотивують до подальшого навчання, а точно і ясно аргументувати свої враження. Вимогливий негативний зворотній зв'язок

негативно впливає на студентів, викликає почуття протидії, відсутність реакції на неї.

Висновки

1. Запропонована модель навчального процесу позитивно впливає на підвищення рівня професійної підготовки студентів, мотивації їх до навчання.

2. Поділ заняття на етапи, розгляд ситуаційних завдань, наукова складова навчального процесу є інструментом розвитку спілкування у науково-практичній роботі, допомагає вирішити клінічні проблеми, покращує засвоєння матеріалу. Це забезпечить формування клінічного мислення, навичок практичної роботи.

Перспективи подальших досліджень. Подальше впровадження та застосування сучасних різноманітних методів навчання для підвищення ефективності засвоєння дисципліни.

Список літератури

1. Вороненко ЮВ, Сердюк АМ. Визначення критеріїв якості в системі безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів на основі концепції кредитів. Медична освіта. 2007; 3:11–5.
2. Комюніке Конференції міністрів європейських країн, відповідальних за сферу вищої освіти. Матеріали навч.-наук. конф. Основні засади розвитку вищої освіти України; 2007 Трав. Лондон; Київ, 2008; Книга 4: 24–30.
3. Ніцович ІР, Андрієць ОА, Семеняк АВ. Етапи підготовки майбутніх лікарів. Матеріали навч.-наук. конф. Впровадження нових технологій за кредитно-модульної системи організації навчального процесу у ВМ(Ф)НЗ III-IV рівнів акредитації; 2012 Квіт. Тернопіль; Тернопіль. 2012:360-1.
4. Ніцович ІР. Проблеми підготовки кваліфікованого лікаря. Матеріали навч.-наук. конф. Актуальні питання вищої медичної та фармацевтичної освіти: досвід, проблеми, інновації та сучасні технології; 2012 Бер. Чернівці; Чернівці. 2012: 107-8.
5. Ніцович ІР. Застосування інформаційних технологій у навчальному процесі лікарів-інтернів. Матеріали навч.-наук. конф. Актуальні питання вищої медичної та фармацевтичної освіти: досвід, проблеми, інновації та сучасні технології; 2012 Бер. Чернівці; Чернівці. 2012: 106-7.

References

1. Voronenko YuV, Serdiuk AM. Vyznachennia kryteriiv yakosti v systemi bezperernoho profesiinoho rozvytku likariv ta provizoriv na osnovi kontseptsii kredyitiv [Determination of quality criteria in the system of continuous professional development of doctors and pharmacists on the basis of the concept of credits]. Medychna osvita. 2007; 3:11–5. (in Ukrainian).
2. Komuniuke Konferentsii ministriv yevropeiskykh krain, vidpovidal'nykh za sferu vyschoi osvity [Communique of the Conference of Ministers of European Countries responsible for the field of higher education]. Materialy navch.-nauk. konf. Osnovni zasady rozvytku vyschoi osvity Ukrainy; 2007 Trav. London; Kyiv. 2008; Knyha 4: 24–30. (in Ukrainian).
3. Nitsovych IR, Andriets' OA, Semeniak AV. Etapy pidhotovky maibutnykh likariv [Stages of preparation of future doctors]. Materialy navch.-nauk. konf. Vprovadzhennia novykh tekhnolohii za kredytno-modul'noi systemy orhanizatsii navchal'noho protsesu u VM(F)NZ

Проблеми вищої медичної освіти

- III-IV rinviv akredytatsii; 2012 Kvit. Ternopil'; Ternopil'. 2012: 360-1. (in Ukrainian).
4. Nitsovych IR. Problemy pidhotovky kvalifikovanoho likaria [Problems of training a qualified doctor]. Materialy navch.-nauk. konf. Aktual'ni pytannia vyschoi medychnoi ta farmatsevychnoi osvity: dosvid, problemy, innovatsii ta suchasni tekhnolohii; 2012 Ber. Chernivtsi; Chernivtsi. 2012: 107-8. (in Ukrainian).
5. Nitsovych IR. Zastosuvannia informatsiinykh tekhnolohii u navchal'nomu protsesi likariv-interniv [Application of information technologies in the educational process of interns]. Materialy navch.-nauk. konf. Aktual'ni pytannia vyschoi medychnoi ta farmatsevychnoi osvity: dosvid, problemy, innovatsii ta suchasni tekhnolohii; 2012 Ber. Chernivtsi; Chernivtsi. 2012: 106-7. (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Ніцович І. Р., к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Юзько О. М., д.мед.н., завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрієць О. А., д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Семеняк А. В., к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ницович И. Р., к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Юзько О. М., д.мед.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андриец О. А., д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Семеняк А. В., к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Nytsovych Y. R. Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Yuzko O. M., Doctor of Medical Sciences, Head of Department, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Andryets' O. A Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Semeniak A. V., Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 16.05.2017

Рецензент – проф. Кравченко О.В.

© І.Р. Ніцович, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, А.В. Семеняк, 2017

УДК: 378.147.091.31-059.1:[159.97:616.89]

Problems of higher medical education

**ОСОБЛИВОСТІ САМОСТІЙНОЇ ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РОБОТИ
СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ»****А.В. Семеняк, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: самостійна та індивідуальна робота, навчально-методичний процес.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 187-191

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.114

E-mail:
akusherstvo1@
bsmu.edu.ua

Мета роботи – вдосконалити навчальний процес при викладанні дисципліни «Акушерство та гінекологія» для студентів зі спеціальності «Медична психологія» шляхом впровадження різноманітних методів самостійної та індивідуальної роботи

Матеріал і методи. Проведено порівняння засвоєння рівня знань у студентів 4-го, 5-го та 6-го курсів спеціальності «Медична психологія», які виконували додатково, крім самостійної, індивідуальну роботу (основна група) та не виконували індивідуальної роботи (група порівняння).

Результати. Самостійна робота студента у клінічній базі передбачає відпрацювання додаткових чергувань під керівництвом викладача, особливістю зі спеціальності «Медична психологія» є проведення психологічних тестувань.

Індивідуальна робота передбачає формування карт-копій історій хвороби чи пологів, які в подальшому використовуються студентами для написання статей, тез, підготовки доповідей для виступу на конференціях. Кожна самостійна чи індивідуальна робота з акушерства та гінекології містить елементи клінічної психології. Проведено визначення рівня знань під час підсумкового модульного контролю – студенти основної групи отримали відмінні та добрі оцінки, групи порівняння – добрі та задовільні.

Висновки. Особливістю самостійної та індивідуальної роботи студентів зі спеціальності «Медична психологія» при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» є паралельне застосування на практиці набутих знань із клінічної психології, акушерства та гінекології. Виконання індивідуальної роботи сприяє покращенню навчального процесу: відсоток правильних відповідей становить 80 %, на відміну від групи порівняння, де правильні відповіді коливаються в межах 65%, тривалому засвоєнню знань.

Ключевые слова: самостоятельная и индивидуальная работа, учебно-методический процесс.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 187-191

**ОСОБЕННОСТИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ И
ИНДИВІДУАЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
СПЕЦИАЛЬНОСТИ «МЕДИЦИНСКАЯ
ПСИХОЛОГИЯ»****А.В. Семеняк, А.М. Юзько, О.А. Андриец, И.Р. Ницович**

Резюме. Цель работы – усовершенствовать учебный процесс при преподавании дисциплины «Акушерство и гинекология» для студентов по специальности «Медицинская психология» путем внедрения различных методов самостоятельной и индивидуальной работы.

Материал и методы. Проведено сравнение усвоения уровня знаний студентов 4-го, 5-го и 6-го курсов специальности «Медицинская психология», которые выполняли дополнительно, кроме самостоятельной, индивидуальную работу (основная группа) и не выполняли индивидуальную работу (группа сравнения).

Результаты. Самостоятельная работа студента в клинической базе предусматривает отработку дополнительных дежурств под руководством преподавателя, особенностью по специальности

Проблеми вищої медичної освіти

«Медицинская психология» является проведение психологических тестирований.

Индивидуальная работа предусматривает формирование карточек историй болезни или родов, которые в дальнейшем используются студентами для написания статей, тезисов, подготовки докладов для выступления на конференциях. Каждая самостоятельная или индивидуальная работа по акушерству и гинекологии содержит элементы клинической психологии.

Проведено определение уровня знаний во время итогового модульного контроля – студенты основной группы получили отличные и хорошие оценки, группы сравнения – хорошие и удовлетворительные.

Выводы. Особенностью самостоятельной и индивидуальной работы студентов по специальности «Медицинская психология» при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология» является параллельное применение на практике полученных знаний по клинической психологии, акушерству и гинекологии. Выполнение индивидуальной работы способствует улучшению учебного процесса: процент правильных ответов составляет 80 %, в отличие от группы сравнения, где правильные ответы колеблются в пределах 65 %.

Key words: independent and individual work, teaching process

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 187-191

FEATURES OF INDEPENDENT AND INDIVIDUAL WORK OF STUDENTS IN SPECIALTY «MEDICAL PSYCHOLOGY»

A.V. Semenyak, O.M. Yuzko, O.A. Andriyets', I.R. Nitsovych

Objective – to improve the educational process in teaching discipline "Obstetrics and Gynecology" for students in the specialty «Medical Psychology» by introducing various methods of independent and individual work.

Materials and methods. Comparison of the acquisition of the level of knowledge in the students of 4, 5 and 6 years in the specialty «Medical Psychology» who performed individual work (main group) and did not perform individual work (comparison group).

Results. Independent work of the student in the clinical base involves the development of additional alternations under the direction of a teacher, a student in the specialty «Medical Psychology» does psychological tests.

Individual work involves the formation of card-copies of medical history or childbirth, which are later used by students to write articles, abstracts, preparation of reports for speeches at conferences. Each individual work in obstetrics and gynecology contains elements of clinical psychology.

The level of knowledge was determined during the final module control - the students of the main group received excellent and good grades, the groups of comparison are good and satisfactory.

Conclusions. The peculiarity of independent and individual work of students in the specialty «Medical Psychology» in the study of the discipline «Obstetrics and Gynecology» is the application in practice of acquired knowledge of clinical psychology together with obstetrics and gynecology knowledge. Individual work contributes to the improvement of the learning process: the percentage of correct answers is 80 %, unlike the comparison group, where the correct answers range within 65 %.

Вступ. В умовах стрімкого розвитку науки, особливо в галузі медицини, у лікарів виникає потреба постійного саморозвитку та самонавчання, тому основним напрямком викладання клінічних дисциплін у вищій медичній школі має бути підготовка якісних фахівців зі сформованими навичками самостійної роботи при різних видах діяльності. Тільки при такому підході можна сприяти підготовці висококваліфікованих кадрів. Студент, навчаючись у вищому медичному навчальному закладі, повинен оволодіти навичками самоосвіти, що легко досягається за наявності високої мотивації. У реальних умовах, у більшості студентів випускних курсів, спостерігається зниження мотивації, що потребує індивідуального підходу та розробки різноманітних методів самостійної роботи в позааудиторний час при підготовці до практичних занять, під час чергувань у клініці, під час аудиторних практичних занять і лекцій, при написанні історії хвороби [1, 2].

Індивідуальну роботу можна ототожнити із самостійною роботою, однак при цьому є певні особливості. У випадку самостійної роботи загальні цілі при вивченні дисципліни формуються викладачем, що принципово відрізняється від індивідуальної роботи, коли цілі та завдання для себе формує сам студент і досягає своїх власних результатів. Студент формує свою мету виходячи з його власних пізнавальних потреб та інтересів, вибирає власний пізнавальний шлях, спрямований на досягнення результату.

Визначення «Індивідуальної роботи» звучить як форма організації навчального процесу, яка забезпечує реалізацію творчих можливостей студента через індивідуально спрямований розвиток здібностей, науково-дослідну роботу та творчу діяльність [3, 4, 5].

Мета роботи. Вдосконалити навчальний процес при викладанні дисципліни «Акушерство та гінекологія» шляхом впровадження різноманітних методів самостійної та індивідуальної роботи для студентів зі спеціальності «Медична психологія».

Матеріал і методи. Для визначення рівня ефективності засвоєння матеріалу при впровадженні методів самостійної та індивідуальної роботи, проведено порівняння засвоєння рівня знань у студентів 4-го, 5-го та 6-го курсів спеціальності «Медична психологія», які виконували додатково, крім самостійної, індивідуальну роботу (основна група) та не виконували індивідуальної роботи (група порівняння). Особливістю дослідження було визначення рівня знань студентів наприкінці навчального року при складанні підсумкового модульного контролю та через рік, коли студенти розпочинали вивчати наступний модуль. Тобто, у даному випадку проводилося визначення рівня тривалого засвоєння знань.

Результати дослідження та їх обговорення. Дисципліна «Акушерство та гінекологія» вивча-

ється студентами спеціальності «Медична психологія» впродовж трьох років навчання: на 4-му курсі вивчається частина дисципліни, яка включає фізіологічне та патологічне акушерство, на 5-му курсі вивчаються особливості репродуктивної системи та гінекологічні захворювання, на 6-му курсі вивчається дисципліна «Акушерство та гінекологія з основами клінічної психології». Таким чином, навчаючи студентів упродовж трьох років, можна визначити ефективність застосування різних методів навчання.

Викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» у студентів зі спеціальності «Медична психологія» має свої особливості. Слід відмітити, що наявність знань із акушерства та гінекології є вагомою складовою у роботі лікаря – медичного психолога. Більшість вагітних, роділь, породіль та гінекологічних хворих потребують консультації кваліфікованого лікаря – медичного психолога, що робить вивчення дисципліни актуальним. У реальних умовах відсутність посади лікаря – медичного психолога, у штаті більшості пологових будинків, знижує мотивацію студента до навчання. Викладати дисципліну «Акушерство та гінекологія» в таких умовах є складно, тому тільки впровадження різноманітних сучасних методів навчання може сприяти глибокому засвоєнню знань.

Самостійна робота студента у клінічній базі передбачає відпрацювання додаткових чергувань під керівництвом викладача, особливістю у студентів зі спеціальності «Медична психологія» є проведення психологічних тестувань із вагітними, породіллями та гінекологічними хворими.

Індивідуальна робота, у свою чергу, в умовах навчання у клінічній базі передбачає, крім відпрацювання додаткових чергувань у відділеннях, формування особистих карт-копій історій хвороби чи пологів, які в подальшому використовуються студентами для написання статей, тез, підготовки доповідей для виступу на конференціях. Індивідуальна робота проводиться під керівництвом викладача у встановленому порядку згідно з розкладом роботи у відділеннях, з урахуванням потреб і можливостей студента. Завдання викладача при виконанні студентами індивідуальної роботи полягає не в перевірці та оцінюванні вивченого студентом, а в коригуванні його дій, допомозі організувати процес самостійного оволодіння знаннями.

Одним із різновидів індивідуальної роботи на кафедрі є індивідуальні заняття зі студентами, які здійснюються під час додаткових консультацій із дискусійних питань щодо написання тез, статей чи підготовки матеріалів до конференції.

Ефективність індивідуальної роботи залежить незначно від організації процесу на кафедрі. Більшою мірою, ефективність навчання залежить від мотивації студента, що робить такий вид на-

Проблеми вищої медичної освіти

вчання як один із найбільш ефективних методів при вивченні клінічних дисциплін.

Правильно організована індивідуальна робота формує в студентів свідомі самостійні навчальні дії, які згодом реалізуються в чіткі вміння та навички організації лікарської діяльності, сприяють самоствердженню студентів, оскільки в таких умовах студенти спроможні критично оцінити самостійно отримані результати, усвідомлюючи їхнє практичне значення. При виконанні індивідуальної роботи є елемент свободи, відчуття себе вільними від зовнішніх обставин, що сприяє зменшенню внутрішнього напруження та позитивно впливає на засвоєння теоретичного матеріалу. Студенти можуть обирати зручний темп роботи та спосіб виконання завдання, активно використовують для досягнення мети всі засоби, розуміючи, що тільки від власних дій залежить результат.

При вивченні дисципліни студентами зі спеціальності «Медична психологія», застосування індивідуальної роботи сприяє одночасному засвоєнню акушерства, гінекології та клінічної психології за рахунок того, що кожна самостійна чи індивідуальна робота з акушерства та гінекології містить елементи клінічної психології.

Проводячи набір матеріалу для написання статей та тез, студенти зі спеціальності «Медична психологія», на відміну від студентів зі спеціальності «Лікувальна справа», не користуються тільки картами-копіями історій хвороби чи пологів вагітних для написання власної наукової роботи. Вони проводять власні дослідження, які поєднують акушерсько-гінекологічну патологію з психологічними проблемами, що робить роботу більш захопливою та спонукає студентів до вивчення саме акушерства та гінекології, оскільки клінічну психологію студенти знають краще. Таким чином, викладачам вдається не тільки підвищити мотивацію у студентів, а також наблизити студента до розуміння важливості власної професії, з якою акушерство та гінекологія є нероздільними.

Нами запропоновано виконання індивідуальної роботи, зокрема написання тез і статей за результатами власних досліджень, половині студентам, які становили основну групу. Друга половина студентів (група порівняння) не займалися підготовкою власної наукової роботи. Перед впровадженням даного методу зі студентами проведено бесіду та роз'яснено доцільність написання власної наукової роботи. Після отримання згоди студентів, проведено сліпий розподіл їх на групи. У випадку, якщо хтось зі студентів хотів виконувати роботу, але не потрапив до основної групи, він також міг проводити власне наукове дослідження.

Вибір теми для проведення роботи визначався студентом особисто. Також студенти самі формували мету та завдання дослідження. Викладач

сприяв організації набору матеріалу та незначно допомагав у обробці одержаних результатів. Зрештою, всіма студентами підготовлено тези, частина брала участь у виступах на конференціях.

Нами проведено визначення рівня знань у студентів під час підсумкового модульного контролю. Слід відзначити, що незалежно від початкового рівня знань, студенти основної групи отримали добрі та відмінні оцінки. Студенти групи порівняння склали підсумковий модульний контроль на добрі та задовільні оцінки. Наступним кроком було визначення рівня знань студентів через рік, перед вивченням модуля на 6-му курсі, з використанням тестових завдань формату «Крок 2». У результаті встановлено, що всі студенти основної групи склали тестові завдання більше як на 80 % правильних відповідей, на відміну від студентів групи порівняння, у яких правильні відповіді коливалися в межах 65 %.

Висновки

Особливістю самостійної та індивідуальної роботи студентів зі спеціальності «Медична психологія» при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» є можливість застосування набутих студентами знань із клінічної психології в реальних клінічних умовах, що мотивує студента до необхідності засвоєння акушерсько-гінекологічного матеріалу.

Вдосконалити навчальний процес при викладанні дисципліни «Акушерство та гінекологія» можна шляхом виконання самостійної та індивідуальної роботи з урахуванням особливостей спеціальності, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу (відсоток правильних відповідей становить 80 %, на відміну від групи порівняння, де правильні відповіді коливаються у межах 65 %), розвитку навичок самостійної роботи, тривалому засвоєнню знань, про що свідчить достовірно вищий результат отриманих оцінок при складанні підсумкових модульних контролів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше впровадження та застосування сучасних різноманітних методів навчання для підвищення ефективності засвоєння дисципліни.

Список літератури

1. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Кучук ЛА. Досвід викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» для студентів за спеціальністю «Медична психологія». Буковинський медичний вісник. 2012; 16, 3 (63):152-4.
2. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР. Самостійна робота як вагома складова при вивченні дисципліни «Акушерство та гінекологія» студентами спеціальності «Медична психологія». Матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання якості медичної освіти; 2016 Квіт; Тернопіль. Тернопіль; 2016; 2(1):164-5.
3. Вороненко ЮВ, Сердюк АМ. Визначення критеріїв якості в системі безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів на основі концепції кредитів. Медична освіта. 2007; 3:11-5.

4. Карандашев В.М. Методика викладання психології: навч. посібник. Пітер, 2007. 209 с.
5. Ніцович ІР, Андрієць ОА, Семеняк АВ. Етапи підготовки майбутніх лікарів. Матеріали навч.-наук. конф. Впровадження нових технологій за кредитно-модульної системи організації навчального процесу у ВМ(Ф)НЗ III-IV рівнів акредитації; 2012 Квіт; Тернопіль. Тернопіль; 2012:360-1.

References

1. Semeniak AV, Andriiets' OA, Kuchuk LA. Dosvid vykladannia dystsypliny «Akusherstvo ta hinekologhiia» dlia studentiv za spetsial'nistiu «Medychna psykhologhiia» [Experience in teaching discipline «Obstetrics and Gynecology» for students in the specialty «Medical Psychology»]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2012; 16, 3 (63):152-4. (in Ukrainian).
2. Semeniak AV, Andriiets' OA, Nitsovych IR. Samostiina robota yak vahoma skladova pry vyvchenni dystsypliny «Akusherstvo ta hinekologhiia» studentamy spetsial'nosti «Medychna psykhologhiia» [Independent work as a significant component in the study of the discipline «Obstetrics

and Gynecology» by students of the specialty «Medical Psychology»]. Materialy KhIII Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu Aktual'ni pytannia yakosti medychnoi osvity; 2016 Kvit; Ternopil'. Ternopil'; 2016; 2(1): 164-5. (in Ukrainian).

3. Voronenko YuV, Serdiuk AM. Vyznachennia kryteriiv yakosti v systemi bezpererвноho profesiinoho rozvytku likariv ta provizoriv na osnovi kontseptsii kredyitiv [Determination of quality criteria in the system of continuous professional development of doctors and pharmacists on the basis of the concept of credits]. Medychna osvita. 2007; 3:11–5. (in Ukrainian).
4. Karandashev VM. Metodyka vykladannia psykhologii [Methodology of teaching psychology]: navch. posibnyk. Piter, 2007. 209 s. (in Ukrainian).
5. Nitsovych IR, Andriiets' OA, Semeniak AV. Etapy pidhotovky maibutnikh likariv [Stages of preparation of future doctors]. Materialy navch.-nauk. konf. Vprovadzhennia novykh tekhnologii za kredytno-modul'noi systemy orhanyzatsii navchal'noho protsesu u VМ(F)NЗ III-IV rinviv akredyatsii; 2012 Kvit; Ternopil'. Ternopil'; 2012: 360-1. (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Семеняк А. В., к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Юзько О. М., д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрієць О. А., д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Ніцович І. Р., к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Семеняк А. В., к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Юзько О. М., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андрієць О. А., д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Ніцович І. Р., к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Semeniak A. V., Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Yuzko O. M., Doctor of Medical Sciences, Head of Department, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Andriyets' O. A. Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Nitsovych Y. R. Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Obstetrics and Gynecology HSEI Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 16.05.2017

Рецензент – проф. Кравченко О.В.

© А.В. Семеняк, О.М. Юзько, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, 2017

МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ. ЧАСТИНА XVI*За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Масштабні дослідження геному визнані марними. Аналіз усього геному зараз дуже популярний. До нього звертаються вчені з різних галузей. Але співробітники Стенфордського університету вважають цей аналіз не особливо корисним. Мета досліджень геному – порівняння спадкової інформації великої кількості людей – полягає в пошуку генетичних варіацій, пов'язаних з будь-яким захворюванням. Однак безліч таких варіацій, виявлених під час досліджень геному багатьох людей, мінімально впливають на ризик розвитку захворювання. До того ж, окремі захворювання можуть бути пов'язані зі сотнями тисяч варіацій ДНК, практично з кожною її ділянкою, яка активується в тканинах, уражених захворюванням. Тобто на практиці, з точки зору лікування реальних недуг, повний аналіз геному не приносить ніякої користі. Наприклад, кілька років тому на прикладі 250000 людей генетики знайшли приблизно 700 варіацій у геномі, пов'язаних із ростом людини. Однак ці варіації пояснювали тільки 16 % відмінностей у рості людини. Фахівці закликають: замість масштабних досліджень, що стосуються пошуку безлічі слабких зв'язків, слід приділяти більше уваги пошуку мутацій, які безпосередньо викликають захворювання (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=74002>).

Ефект ноцебо – новий феномен, який намагаються розгадати вчені. Про ефект плацебо широко відомо. Але вчені до цього часу продовжують відкривати його нові грані. Наприклад, нерідко прийом статинів (препаратів, що знижують рівень холестерину) викликає побічні ефекти в пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробуваннях і знають, який саме препарат їм дають. Проведене дослідження показує: якщо випробування проводяться "наосліп" (учасники не знають, що їм дають), то частота повідомлень про побічні ефекти в основній і плацебо-групі однакова. Але при проведенні відкритих спостережних досліджень, коли дані про терапію відкриті і пацієнти знають, який препарат приймають, різко зростає число повідомлень про побічні ефекти лікування. Вчені проаналізували феномен, використавши дані клінічного дослідження статинів ASCOT (брали участь понад 10000 добровольців). Три роки учасники отримували статини або плацебо, але не знали, який саме препарат вони приймають. Далі йшов дворічний наглядовий період, протягом якого пацієнти продовжили приймати свої ліки, однак тепер їм повідомляли, що вони приймають статини. З'ясувалося: це знання відразу виливалося в зростання на 41 % кількості повідомлень про м'язові болі. Даний феномен вчені назвали ефектом ноцебо – пацієнт

знає про те, які небажані явища можуть розвиватися на тлі терапії препаратом і саме ці побічні ефекти в нього проявляються, хоча, можливо, викликані і не самим ліками (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73729>).

Японці з'ясували механізм виходу з-під контролю клітин імунної системи. Дослідники з Окінавського інституту науки і технології розкрили раніше невідому роль відомої молекули під назвою JunB і асоційованого з нею гена: JunB має ключове значення в порушенні функціонування особливого типу білих кров'яних клітин – Т-хелперів, які координують відповідь імунної системи, продукуючи цілий ряд комунікаційних сигналів у формі молекул під назвою інтерлейкіни. JunB функціонує в Т-хелперах 17, підтипі, який відповідає за початкову імунну відповідь на інфекцію. Іноді ці Т-хелпери 17 виходять з-під контролю і стають токсичними для кишечника і суглобів людини. Команда з Окінави вивчила процес, у результаті якого Т-хелпери 17 стають токсичними. Одна з комунікаційних молекул імунної системи – інтерлейкін-23 – має «будити» Т-хелпери 17 під час інфекції і змушувати їх боротися з вторгненням. Однак інтерлейкін-23 – це палиця з двома кінцями: вона іноді провокує вихід цих Т-хелперів з-під контролю. Щоб Т-хелпери 17 почули заклик до дії, їм треба відобразити на своїй поверхні рецептори інтерлейкіну-23, що означає активацію відповідного гена – зазвичай «вимкненого». Пошук способу не дати цьому гену активуватися – потенційна можливість припинити весь цей процес. І ось тут на сцену виходить JunB – це фактор транскрипції, який регулює – вмикає і вимикає – діяльність гена або групи генів у ДНК клітини. Вчені ідентифікували JunB, систематично перевіряючи фактори транскрипції в ДНК Т-хелперів 17. З цією метою вони по черзі «вирубували» – порушували послідовність ДНК – гени для кожного фактора транскрипції. Кожен раз вчені перевіряли, чи відображає Т-хелпер 17 свої рецептори інтерлейкіну-23. Відключивши JunB, вони усвідомили, що Т-хелпери 17 більше не відображали рецептори інтерлейкіну-23 і не могли вийти з-під контролю. Більш того, у мишей, у чиїх Т-хелперах не було JunB, не розвивалися пов'язані з Т-хелперами 17 автоімунні захворювання. Найцікавіше це те, що Т-хелпери 17 без JunB як і раніше були здатні акумулюватися в кишечнику і боротися з інфекціями. Якщо вчені зможуть розробити ліки, що будуть боротися безпосередньо з JunB, вони можуть запобігти виходу Т-хелперів 17 з-під контролю, не надаючи негативного впливу

ву на всю імунну систему (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73728>).

Вчені знайшли спосіб уповільнити рак. Фахівці з генної інженерії з американського Університету Рочестера застосували систему редагування геномів CRISPR-Cas на раковій клітині і зуміли зупинити неконтрольоване розмноження. Вчені ізолювали один з ключових протеїнів – Tudor-SN, який відіграє ключову роль у розподілі ракової клітини. Генетикам вдалося за допомогою системи редагування геномів CRISPR-Cas видалити його з клітин. Коли це вдалося зробити, то ракові клітини не змогли ділитися зі звичайною високою швидкістю. Учасники дослідження відзначили, що про застосування методу в медицині поки говорити рано, тому що потрібно провести ще багато дослідів на ракових клітинах різних типів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73653>).

Перша вакцина проти підвищеного холестерину готова до тестів на людях. Медичний університет Відня провів випробування нової вакцини, яка знижує рівень холестерину. Розробники вже мають на руках позитивні результати тестів з мишами і тепер готові перейти до клінічних випробувань. Вакцина має тільки одну задачу – не давати відкладенням забивати судини. Дана вакцина може стати прекрасною альтернативою статинам. Вакцина змушує імунітет атакувати білок PCSK9, тим самим, не даючи накопичуватися в кровотоці "шкідливого холестерину" (ліпопротеїнам низької щільності). У цілому вакцина знижує рівень "шкідливого холестерину" на 50 % строком на 12 місяців, захищаючи від атеросклерозу. Вакцина повинна підійти людям, які не реагують на стандартну терапію, особам із підвищеним холестерином через сімейну гіперхолестеринемію. До того ж, завжди простіше зробити одне щеплення раз на рік, ніж приймати таблетки кожен день. Відомо: перша фаза клінічних випробувань торкнеться 72 добровольців. Вона повинна закінчитися до кінця року, показавши наскільки вакцина безпечна. Поки у вчених є побоювання, що вакцина підвищить ризик діабету (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73974>).

Створена універсальна вакцина від грипу і ГРВІ. Серія нових вакцин передбачає одночасний захист відразу від декількох форм грипу, включаючи пандемічні. Вони вже врятували життя мишей, тхорів і свиней, заражених різними штамми вірусів, такими, як вірус «іспанки», що викликав у 1918 році пандемію. Деякі вакцини з цієї серії в даний момент проходять тестування на пацієнтах. У рамках проекту FLUTCORE, що фінансується ЄС, вченими з iQig вперше був розроблений більш гнучкий процес виробництва вакцини. Замість того, щоб націлювати вакцину на постійно мінливу білкову головку вірусу грипу, вчені створили так звану тандемну ядерну структуру, яка синтезується за допомогою моди-

фікованих дріжджових бактерій. Процес дріжджового синтезу скорочує процес виробництва вакцини від декількох місяців до декількох тижнів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73973>).

Синдром роздратованого кишечника зв'язали з виснаженням імунної системи. Вчені з Університету Аделаїди проаналізували дані пацієнтів з різними типами синдрому роздратованого кишечника (СРК). Фахівці порівнювали зразки крові пацієнтів у періоди загострення і ремісії. Дослідження показало: у всіх добровольців, які страждали від СРК з переважанням діареї, зазначалося однакове виснаження Т-клітин. Ці клітини, які зазвичай активні, у даної групи добровольців були менш чутливі до стимуляції, виробляли менше медіаторів і менше ділилися. Те ж саме часто спостерігається при хронічних інфекціях. Вчені сподіваються, що їх відкриття призведе до розробки нових методів діагностики та лікування СРК (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73972>).

"Розумні бактерії" візьмуть на себе реабілітацію осіб із серцево-судинними захворюваннями. Стенфордський університет розробив нову методику, яка дозволить швидко відновити серце після інфаркту. Вчені пропонують вводити бактерії, що виробляють кисень у результаті фотосинтезу. Якщо судину блокує тромб, серце починає відчувати кисневе голодування через порушення припливу крові. Але, ввівши здатні до фотосинтезу одноклітинні ціанобактерії *Synechococcus elongatus*, можливо прибрати вуглекислий газ, одночасно наситити киснем і цукром м'язові клітини в серці. Як показав аналіз, через 10 хвилин рівень кисню в серці виявився значно вищим, ніж у контрольній групі, а через 45 хвилин також покращилася скоротливість шлуночків. Що важливо, ця процедура не викликала імунної відповіді, а значить була безпечною. Правда, є проблема - безпосередньо відкрита операція на серці, яка несе з собою ризики. Зараз вчені розробляють метод доставки *Synechococcus elongatus* через вени. До речі, крім кардіології, методика може перевернути трансплантологію (бактерії будуть зберігати донорські органи) (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73920>).

Бактерії в ротовій порожнині заважають деяким жінкам завагітніти. Вчені з Університету Гельсінкі радять жінкам, які намагаються завагітніти, стежити за станом ясен. Справа в тому, що бактерії *Porphyromonas gingivalis*, що викликають пародонтит (хвороба ясен), зменшують вірогідність зачаття. Ймовірно, через захворювання ясен підвищується рівень запалення в організмі. А запалення перешкоджає овуляції й імплантації ембріона. Крім того, можливо, воно впливає на вироблення гормонів і збільшує ризик ендометріозу. У дослідженні взяли участь 256 здорових жінок віком від 19 до 42 років. Учасниці відмовилися від контрацепції, оскільки намага-

Медичні internet-вісті

лися завагітніти. Вчені протягом року оцінювали стан ротової порожнини, ясен і репродуктивних органів жінок. Дослідження показало: жінкам, в яких у слині були *Porphyromonas gingivalis* або антитіла, які вказують на наявність цих бактерій, вдавалося завагітніти в три рази рідше, ніж учасницям без вищезазначених бактерій і антитіл. А в учасниць із бактеріями й ознаками хвороби ясен ймовірність завагітніти виявилася в 4 рази нижчою. Фахівці врахували чинники, які могли вплинути на результати, такі, як соціально-економічний статус і загальний стан здоров'я (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73905>).

Австралійці вилікують алергію генною терапією. Проблема з астмою і алергіями полягає в тому, що в імунних клітин – Т-клітин – є свого роду пам'ять, вони виробляють резистентність до лікування. Вчені змогли «стерти» пам'ять у Т-клітинах тварин за допомогою генної терапії, зменшити чутливість імунної системи так, що вона почала переносити алергенні білки. Для цього в стовбурових клітинах крові вчені відредагували ген, який регулює пам'ять про алергічні протеїни, потім ці клітини імплантують реципієнту. Стовбурові клітини виробляють нові клітини крові з пам'яттю про потрібні білки, і вони вже будуть звертатися до певних імунних клітин, «вимикаючи» реакцію на алергени. У дослідженні використовувався експериментальний астматичний алерген, але це дослідження можна застосувати і для того, щоб лікувати сильні алергії на арахіс, бджолину отруту, молосків та інші. Завдання у вчених неймовірно амбітні. Мета – створити дешеву і просту терапію, одну ін'єкцію, яка вилікує алергію раз і назавжди. Це повинно замінити нинішні батареї антигістамінних препаратів і довгі, дорогі і болючі процедури, якими не особливо ефективно лікують алергію в наш час (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73797>).

Британські вчені вражені новим препаратом проти раку простати. Клінічні випробування нового препарату "абіратерон" (Abiraterone) для лікування раку простати показали, що його застосування на ранніх стадіях захворювання рятує життя багатьох пацієнтів. "Абіратерон", також відомий як "Зайтіга" (Zytiga), відноситься до препаратів гормональної терапії. На відміну від хіміотерапії, коли медикаменти вбивають клітини злоякісної пухлини, даний препарат перешкоджає надходженню до пухлини тестостерону, що не дає їй рости. Вчені стверджують, що провели випробування приблизно на двох тисячах пацієнтів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73791>).

Глобальне потепління призведе до глобального недосипання. У міру підвищення температури Землі все більша кількість людей буде страждати від безсонних ночей. До таких висновків прийшли фахівці з Каліфорнії, які досліджу-

вали сон літніх американців. Результати роботи з даними про сон 765 тисяч жителів США показали, що нічна температура навколишнього середовища, яка перевищує на один градус Цельсія середньомісячне значення, стала причиною приблизно трьох додаткових ночей з неспокійним сном. За даними досліджень, систематичне недосипання підвищує ризик загострення хронічних захворювань і зниження когнітивних функцій. Крім того, низька якість сну пов'язується зі зменшенням об'єму мозку. Вчені відзначають, що люди з низьким доходом більше страждали від проблем зі сном, тому що не могли залишати кондиціонери включеними всю ніч. Найвираженіше тенденція проявлялася в літню пору (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73776>).

Дослідники виявили фермент, який здатний стирати спогади. Співробітники Медичної школи Перельмана при Університеті Пенсільванії знайшли в мозку мишей фермент, який "вимикає" і "вимикає" гени в процесі формування нових спогадів. Йдеться про фермент ACSS2. Коли утворюються спогади, синапс перебудовується. Даний процес контролюють гени, пов'язані з пам'яттю. Приєднання радикалів до певних точок геному сприяє експресії генів і утворенню потрібних білків. Дослідження показало, що ACSS2 прикріплювався до генів, пов'язаних з пам'яттю, і регулював приєднання радикалів. Зменшення концентрації ACSS2 у мишей призводило до зниження експресії генів, пов'язаних з пам'яттю. Інформація в цих гризунів не переходила в довгострокову пам'ять (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73775>).

Проблеми з імунною системою загрожують облісінням. Прийнято вважати, що у втраті волосся на голові винен підвищений рівень тестостерону або ж мутації в генах, що контролюють ріст волосся на обличчі та інших частинах тіла. Виявляється, є й інша причина – аномальна робота імунних клітин. Це відкриття було зроблено завдяки експерименту з мишами. Імунні клітини тварин гинули в довільному місці, коли мишам вводили токсин. Такий метод дозволив отримати зразки шкіри, очищені від імунних клітин. Місця зі шкірою, позбавленою імунних клітин, поголили. І виявилось, на цих зонах волосся не відростало. Щоб розібратися в тому, що відбувається, вчені позначили імунні і стовбурові клітини в шкірі фарбою, яка світиться. Це показало взаємодію клітин. Регулюючі Т-клітини брали активну участь у рості волосся. Вони виробляли хімічні сигнали – молекули білка Jag1, які змушували стовбурові клітини цибулини рости і формувати нове волосся. Причому до безпосередньої захисної імунної функції описаний процес не мав ніякого відношення. Вчені вважають: якщо в людини є проблеми з регенерацією шкіри, можливо, у неї одночасно випадає волосся (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73662>).

Виявлено рецептори, якими користується пневмокок, щоб потрапити в головний мозок. Фахівці з Каролінського інституту (Karolinska Institutet) досліджували тканини мозку померлих від менінгіту пацієнтів і виявили, що 90-95 % пневмококів скупчувалися біля двох рецепторів клітин гематоенцефалічного бар'єру: PECAM-1 і pIgR. Блокування цих рецепторів у мишей за допомогою антитіл виявилось більш ніж ефективним - у контрольної групи концентрація бактерій у мозку була в сотні разів вищою, ніж у особин, які пройшли терапію зі застосуванням антитіл. Антибіотики також допомагали мишам набагато краще, якщо тваринам пропонували їх у комбінації з антитілами. Деякі миші повністю вилікувалися в результаті такої терапії. Можливо, антитіла зможуть боротися і з резистентними до антибіотиків бактеріями, запобігаючи зараженню шляхом блокування пневмококам доступу в мозок (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73499>).

Сигаретний дим провокує розвиток діабету другого типу. Чим частіше людина стикається з сигаретним димом, тим вищий ризик розвитку діабету другого типу, повідомляють дослідники з США, долучивши до своєї роботи більше 100000 людей, за якими вони спостерігали протягом 24 років. За ці роки в кожній 18 людини розвинувся діабет другого типу. Проаналізувавши наявні дані, вчені прийшли до висновку, що люди, які курили більше двох пачок у день, захворювали діабетом частіше за інших. На кожні 10000 осіб приблизно 30 завзятих курців щорічно отриму-

ють цей діагноз. Серед некурящих і тих, хто не стикається з сигаретним димом, таких 25 з 10000. Ризик зростає серед людей, що кинули палити, або які курять пасивно. Так, серед представників цих груп, у 39 з 10000 щорічно розвивається діабет. Після того, як дослідники взяли до уваги такі фактори ризику, як вага, вік і сімейна історія захворювання, виявилось, що ризик у колишніх курців на 12 % перевершує ризик у людей, які регулярно піддаються впливу тютюнового диму (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=74001>).

Вчені отримали нові дані про дію анестезії. Колектив німецьких і американських вчених прийшов до висновку, що анестезія діє не так, як вважалося раніше. Раніше вважалося, що анестезія блокує свідомість за рахунок порушення передачі інформації між відділами мозку. Дослідники вирішили перевірити гіпотезу, згідно з якою відбувається не зменшення інформації через порушення зв'язків між відділами мозку, а зменшення інформації безпосередньо в початковій точці. Вчені ввели піддослідних тхорів у несвідомий стан із застосуванням препарату ізофлуран. Спостереження показали, що скорочення кількості інформації йде відразу в префронтальній корі мозку, а не під час її передачі в інші відділи, тобто передавати було вже майже нічого. Таким чином, анестезія діє безпосередньо на зв'язок між нервовими клітинами всередині деяких відділів мозку (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=73794>).

Надійшла до редакції 30.06.2017

© За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки, 2017

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ “БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК”

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні дослідження, критичні наукові огляди та випадки з лікарської практики з різних проблем клінічної та експериментальної медицини. Крім того, редакція приймає матеріали з розділів "Проблеми вищої школи", "Ювілеї", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Об'єм оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дисковій CD-R(W) чи на електронну пошту у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 2003. Ім'я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α, β, γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

УДК

Назва роботи мовою оригіналу статті
Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів

Короткий опис роботи

Мета роботи –
Матеріал і методи.
Результати.
Висновки.
Ключові слова:

Название работы на русском языке

Авторы (П.П. Петренко ...)

Цель работы –
Материал и методы.
Результаты.
Выводы.
Ключевые слова:

Title (англійською мовою)

The authors (P.P. Petrenko ...)

Objective –
Materials and methods.
Results.
Conclusions.
Key words:

Структура статті:

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи.
Матеріал і методи.
Результати дослідження та їх обговорення.
Висновки

Перспективи подальших досліджень.

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References:

Відомості про авторів: (українською, російською, англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Сведения об авторах:

Information about authors:

Взірець оформлення: наукових оглядів (Review)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів

Короткий опис роботи

Мета роботи –
Висновки.
Ключові слова:

Название работы на русском языке

Авторы (П.П. Петренко ...)

Цель работы –
Выводы.
Ключевые слова:

Title (англійській мові)

The authors (P.P. Petrenko ...)

Objective –
Conclusions.
Key words:

Структура статті:

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан

вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи –

Основна частина.

Висновки

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References:

Відомості про авторів: (українською, російською, англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Сведения об авторах:

Information about authors:

Взірець оформлення: спостереження з практики (practical observations)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну

надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів

Резюме.

Ключові слова:

Название работы на русском языке

Авторы (П.П. Петренко...)

Резюме.

Ключевые слова:

Title

The authors (P.P. Petrenko...)

Abstract.

Key words:

Структура статті:

Опис клінічного випадку

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References:

Відомості про авторів: (українською, російською, англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Сведения об авторах:

Information about authors:

Авторське резюме повинно виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

- 1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;
- 2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок – контроль;
- 3) обов'язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);
- 4) обов'язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;
- 5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;
- 6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;
- 7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні джерела літератури;
- 8) обов'язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх введення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідали їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота, або Гельсінкської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія X^2 ; число ступеня свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього – ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм – необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті

статті або подавати у двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиц" (опція "Таблиця – вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото. Таблиці та рисунки виносити в кінець статті, після резюме англійською мовою.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім – розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:

Стаття з журналу (1-6 авторів) тільки номер журналу

Дуринян ЭР, Байбарина ГВ. Патогенез, дифференциальная диагностика, клиника и принципы лечения гиперандрогении. Акушерство и гинекология. 2002;4:62-4.

Стаття з журналу (1-6 авторів) том і номер журналу (Номер)

Кондратьева ТА, Артымук НВ. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Мать и Дитя в Кузбассе. 2009;2(37):3-7.

Стаття з журналу (6 і більше авторів)

Дедов ИИ, Андреева ЕН, Пищулин АА, Третьякова ОС, Сухарева ИА, Сингхрол Р, и др. Андроген-зависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе. Клиническая дерматология и венерология. 2010;5:84-9.

Книга

Мурашко НВ, Данилова ЛИ. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз: учеб.-метод. пособ. Минск: БелМАПО; 2011. 34 с.

Доброхотова ЮЭ, Рагимова ЗЭ, Ильина ИЮ, Ибрагимова ДМ. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с.

Вентцель ЕС. Системы обработки информации. 4-те вид. Київ: Політехніка; 2002. 552 с.

Книга за редакцією

Герасимов БМ, редактор. Интеллектуальные системы поддержки решений менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.

Автореферат

Манухина ЕИ. Восстановление репродуктивного здоровья у пациенток с гиперандрогении [автореферат]. Москва; 2012. 36 с.

Електронний ресурс

Infertility in Women In-Depth Report. [Інтернет]. [Цитовано 2017 бер 27]. Доступно: <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html>

та окремо References: (наводиться латиницею - транслітерація).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php> для української мови. Система автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

References:

1.Dobrokhotova YuE, Ragimova ZE, Il'ina IYu, Ibragimova DM. Giperandrogeniya i reproductivnoe zdorov'e zhenshchiny [Hyperandrogenism and reproductive health of women]. Moskva: GEOTAR-Media; 2015. 144 s. (in Russian).

Або

Dudchik MV. Pryntsyry likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatktiv matky [Principles of treatment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць – СІ.

Не варто використовувати абривіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує, що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

11. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

12. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов'язкові.

13. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

58002, м. Чернівці

пл. Театральна, 2

Вищий державний навчальний заклад України

“Буковинський державний медичний університет”

Редакція журналу “Буковинський медичний вісник”

E-mail: bmh@bsmu.edu.ua

(зверніть, будь ласка, увагу на зміну e-mail журналу!!!)

Зміст	Contents
Оригінальні дослідження	Original research
<i>Богущька Н.К. Гендерно-специфічні відмінності фенотипів бронхіальної астми у дітей залежно від пубертату</i>	3 <i>Bogutska N.K. Gender-specific differences of bronchial asthma phenotypes in children depending on puberty status</i>
<i>Боровик К.М., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г. Вітронектин як маркер прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння</i>	8 <i>Borovyk K.M., Kravchun P.G., Ryndina N.G. Vitronectin as a marker of forecasting recurrent cardiovascular events within 6 month observation after acute myocardial infarction in obese patients</i>
<i>Гайструк Н.А., Дубас Л.Г., Поніна С.І. Особливості перебігу вагітності та стан плода у вагітних із багатоводдям</i>	15 <i>Haistruk N.A., Dubas L.G., Ponina S.I. Peculiarities of pregnancy development and condition of fetus in pregnant women diagnosed with polyhydramnios</i>
<i>Гараздюк М.С., Бачинський В.Т., Владковська Н.І., Гараздюк О.І. Судово-медична ефективність методу цитологічного дослідження цереброспінальної рідини для визначення давності настання смерті</i>	22 <i>Garazdiuk M.S., Bachynskiy V.T., Vladkovska N.I., Garazdiuk O.I. Forensic efficiency of the cytological method of cerebrospinal liquid research in post-mortem interval estimation</i>
<i>Карлійчук М.А. Діагностичні критерії субклінічної стадії діабетичної оптичної нейропатії</i>	29 <i>Karliychuk M.A. Diagnostic criteria of subclinical stage of diabetic optic neuropathy</i>
<i>Ординський Ю.М., Рябоконт М.О., Денефіль О.В. Вплив стресу на організм самців і самиць щурів з різною резистентністю до гіпоксії</i>	36 <i>Ordynskiy Yu.M., Riabokon M.O., Denefil O.V. Stress effect on male and female rats' organisms with various hypoxia resistance</i>
<i>Петюніна О.В. Асоціація інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST з поліморфізмом A1166C гена рецептора до ангіотензину II першого типу</i>	44 <i>Petyunina O.V. Association of myocardial infarction with ST segment elevation with A1166C polymorphism of AGT2R1 gene</i>
<i>Погорєлов В.В., Багмут І.Ю., Жуков В.І. Патогенетичні чинники метаболічних порушень при компресійно-ішемічній радикуломієлопатії</i>	51 <i>Pogorelov V.V., Bagmut I.Y., Zhukov V.I. Pathogenetic factors of neurometabolic disturbances in patients with compression-ischemic radiculomyelopathy</i>
<i>Приступа Л.Н., Бондаркова А.М. Клініко-генетичне фенотипування бронхіальної астми</i>	59 <i>Prystupa L.N., Bondarkova A.N. Clinical-genetic phenotyping bronchial asthma</i>

Свіжак В.К. <i>Порівняльна антимікробна активність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь</i>	68	Svizhak V.K. <i>Comparative antimicrobial characteristics of drugs from imidazole group derivatives of three generations</i>
Свінцицький І.А. <i>Статево-вікові особливості атеросклеротичного ураження вінцевих артерій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі</i>	75	Svintsitskyi I.A. <i>Age and sex-related features of coronary atherosclerotic lesions in patients with stable ischemic heart disease and no history of myocardial infarction</i>
Сидорчук Л.І., Бурденюк І.П., Дейнека С.Є., Яковець К.І., Сидорчук І.Й., Бурденюк В.І., Тащук К.Г. <i>Селекція стійких варіантів умовно-патогенних мікроорганізмів за використання етонію в клінічних умовах протягом 40 років</i>	83	Sydorchuk L.I., Burdeniuk I.P., Deineka S.E., Yakovets K.I., Sydorchuk I.Y., Burdeniuk V.I., Tashchuk K.G. <i>The selection of resistant variants of opportunistic microorganisms using aethonium in clinics for 40 years</i>
Смаглюк Л.В., Соловей К.О., Ляховська А.В. <i>ЕМГ-активність жувальних м'язів у пацієнтів на початку стадії ретенції</i>	91	Smahliuk L., Solovei K., Liakhovska A. <i>EMG-activity of chewing muscles in patients at the beginning of the retention stage</i>
Столярова О.Ю. <i>Маркери чинників ризику перебігу раку легенів</i>	98	Stoliarova O.Yu. <i>Risk factors markers of lung cancer</i>
Унгуриян Т.М., Заморський І.І. <i>Вплив одноразового введення церулоплазміну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у крові та тканині нирок за умов гострого пошкодження нирок</i>	103	Unhurian T.M., Zamorskyi I.I. <i>The influence of single administration of ceruloplasmin on the prooxidant-antioxidant balance in blood and kidney tissue of under the conditions of acute kidney injury</i>
Федів О.І., Цинтар Т.П., Ушаков В.І. <i>Цитокіновий профіль і вміст адипокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень</i>	108	Fediv O.I., Tsyntar T.P., Ushakov V.I. <i>Cytokine profile and the content of adipokines in patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with chronic obstructive pulmonary disease</i>
Черепій Н.В. <i>Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у осіб із вперше виявленим захворюванням залежно від статі та віку</i>	114	Cherepii N.V. <i>Clinical and functional features of newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease course in patients, depending on gender and age</i>
Ямка Я.М. <i>Медико-гігієнічні аспекти проблеми вживання енергетичних напоїв студентами-медиками</i>	123	Yamka Ya.M. <i>Medico-hygienic aspects of the problem of energy drinks consumption by medical students</i>

Зміст

<i>Яринич Ю.М., Сидорчук Л.П.</i> <i>Асоціація поліморфізму генів ACE (I/D) та PPAR-Г2 (PRO12ALA) із розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння</i>	131	<i>Yarynych Yu.M., Sydorchuk L.P.</i> <i>Association of polymorphism of ACE (I/D) and PPAR-G2 (PRO12ALA) genes with the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension and obesity</i>
Наукові огляди		Scientific reviews
<i>Владиченко К.А.</i> <i>Морфофункціональні особливості інтерстиціальних клітин Кахаля органів сечовидільної системи людини (огляд літератури)</i>	141	<i>Vladychenko K.A.</i> <i>Interstitial cells of cajal urinary system (review of literature)</i>
<i>Неспрядько В.П., Мороз Ю.Ю.</i> <i>Зміни зубощелепного апарату, які виникають внаслідок оклюзійних порушень у період адаптації пацієнтів до незнімних зубних протезів (огляд літератури)</i>	146	<i>Nespriadko V.P., Moroz Yu.Yu.</i> <i>Changes in the dental-jaw apparatus that appear due to occlusal disorders during the period of adaptation of patients to the fixed dentures (review of literature)</i>
<i>Сеніютович Р.В., Унгурян В.П., Кравчук С.Ю., Малишевський І.О., Шульгіна В.В., Кушнерик Л.Я., Чупровська Ю.Я.</i> <i>Сучасні рекомендації щодо лікування місцево-поширеного раку молочної залози (огляд літератури)</i>	154	<i>Seniutovych R.V., Unguryan V.P., Kravchuk S.Yu., Malyshevsky I.O., Shulgina V.V., Kushneryk L.Y., Chuprovskaya J.Ya.</i> <i>Current recommendations for the treatment of locally advanced breast cancer (review of literature)</i>
<i>Хухліна О.С., Вілігорська К.В., Андрусак О.В., Антонів А.А.</i> <i>Нові підходи до лікування хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідного хронічного пієлонефриту (огляд літератури)</i>	161	<i>Khukhlina O.S., Viligorska K.V., Andrysiak O.A., Antoniv A.A.</i> <i>New approaches to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and comorbid chronic pyelonephritis (review of literature)</i>
Обмін досвідом		Exchange of experience
<i>Попадюк Б.П.</i> <i>Консервативне лікування хворих літнього та старечого віку на трофічні виразки нижніх кінцівок в умовах амбулаторії загальної практики і сімейної медицини</i>	169	<i>Popadyuk B.P.</i> <i>Conservative treatment on venous ulcers of the lower extremities of elderly and senile age in ambulatory general practice and family medicine</i>
Дискусійні статті		Debatable papers
<i>Геруш І.В., Таралло В.Л.</i> <i>Хронічна патологія: ідеологія системного зв'язку експериментальних досліджень і медичного страхування</i>	175	<i>Gerush I.V., Tarallo V.L.</i> <i>Chronic pathology: ideology of systemic association of experimental studies and medical insurance</i>

<i>Проблеми вищої медичної освіти</i>	<i>Problems of higher medical education</i>
<i>Ніцович І.Р., Юзько О.М., Андрієць О.А., Семеняк А.В. Практична підготовка сучасного лікаря</i>	182 <i>Nitsovych I.R., Yuzko O.M., Andriyets' O.A., Semenyak A.V. Practical training of modern doctors</i>
<i>Семеняк А.В., Юзько О.М., Андрієць О.А., Ніцович І.Р. Особливості самостійної та індивідуальної роботи студентів спеціальності «Медична психологія»</i>	187 <i>Semenyak A.V., Yuzko O.M., Andriyets' O.A., Nitsovych I.R. Features of independent and individual work of students in specialty «Medical psychology»</i>
<i>Медичні internet-вісті</i>	<i>Medical internet-news</i>
<i>Медичні internet-вісті. Частина XVI За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки</i>	192 <i>Medical internet-news. Part XVI. Edited by K.I. Yakovets, S.Y. Deineka</i>
<i>Вимоги до оформлення рукописів, що направляються до журналу «Буковинський медичний вісник»</i>	196 <i>Requirements for drawing up manuscripts that are directed to the journal «Bukovinian Medical Herald»</i>