

ISSN 2519-4151

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

Медико-філософський журнал



№ 2 (30)
2017



ІНТЕГРАТИВНА **А**НТРОПОЛОГІЯ

Медико-філософський журнал

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Р. С. ВАСТЬЯНОВ

Відповідальний секретар

Кандидат медичних наук доцент С. П. ПАШОЛОК

Редакційна колегія

К. В. Аймедов, М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. Є. Вансович,
Р. С. Вастьянов, Ю. В. Вороненко, Л. С. Годлевський,
І. В. Голубович, Т. В. Дегтяренко, І. А. Доннікова,
І. В. Єршова-Бабенко, В. Й. Кресюн, Г. Ф. Кривда,
О. О. Мардашко, І. Г. Мисик, С. П. Пашолок,
В. І. Подшивалкіна, С. В. Пустовіт, І. Й. Сейфулліна,
О. М. Стоянов, В. Б. Ханжи

Редакційна рада

Іон Абабій (Молдова)
Олена Вальдман (Росія)
Тетяна Гардашук (Україна)
Микола Головенко (Україна)
Ігор Гук (Австрія)
Ірина Добронравова (Україна)
Енні Жанг (Китай)
Микола Кисельов (Україна)
Віталій Кордюм (Україна)
Сергій Максименко (Україна)
Спірос Маркетос (Греція)
Джеймс Сміт (США)
Деніс Уїтлі (Велика Британія)
Рольф Цинкернагель (Швейцарія)
Євген Чазов (Росія)
Віктор Чупіна (Румунія)

Зміст

Contents

*Методологія
інтегративних процесів*

*Methodology of
Integrative Processes*

В. О. Ульянов, В. Б. Ханжи, О. І. Сирма
Синергетика як методологічне
обґрунтування дослідження
результатів нанобіокомплексування **4**

V. O. Ulyanov, V. B. Khanzhi, O. I. Syrma
Synergetics as a Methodological Basis of
the Research of Results of
Nanobiocomplexation

Т. В. Дегтяренко, Р. С. Вастьянов
Значення
наукових праць І. М. Сеченова
для створення сучасної системної
психофізіології **9**

T. V. Degtyarenko, R. S. Vastyanov
I. M. Sechenov
Scientific Works Importance
for the Modern Systemic
Psychophysiology Creation

*Репродукція. Медичні, етичні
та соціальні проблеми*

*Reproduction. Medical, Ethic
and Social Problems*

І. О. Калиниченко, Д. О. Калиниченко
Антропометричні характеристики
дівчат раннього репродуктивного віку
міських і сільських поселень **17**

I. O. Kalinichenko, D. O. Kalinichenko
Anthropometrical Characteristics of
Girls of Early Reproductive Age
from Urban and Rural Settlements

*Патологічні стани
і сучасні технології*

*Pathological States and
Modern Technologies*

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко
Особливості прогестерон-синтетичних
і апоптотичних процесів у структурних
елементах жовтого тіла
при апоплексії яєчника **22**

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko
The Peculiarities of Progesteron-Synthetic and
Apoptotic Processes in Corpus Luteum
Structural Elements in Case Of
Ovarian Apoplexy

І. В. Савицький, С. Г. Знамеровський,
Р. Г. Ленік, О. В. Білаш, І. В. М'ястківська
Динаміка активності ферментів
аспартатамінотрансферази
і аланінамінотрансферази в умовах
експериментального жовчного перитоніту **26**

I. V. Savytskyy, S. G. Znamerovskyy,
R. G. Lenik, O. V. Bilash, I. V. Myastkivska
Activity Dinamics of Aspartate Aminotransferase
and Alanin Amintransferase Enzymes in
Conditions of Experimental
Cholic Peritonitis

- Н. А. Гайструк, Л. Г. Дубас,
А. Н. Гайструк, С. В. Топольницька
Сучасні напрями оптимізації
системи лікувально-профілактичних
заходів передчасних пологів
у вагітних з багатоводдям 30
- N. A. Gaystruk, L. G. Dubas,
A. N. Gaystruk, S. V. Topolnitska
Modern Directions of Optimization of
the System of Treatment and Prophylactic
Measures of Preterm Birth in
Pregnant Women with Polyhydramnios
- А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер
Особливості перебігу та діагностика
гнійно-запальних захворювань
щелепно-лицевої ділянки
у хворих на цукровий діабет 33
- A. Yu. Adubetska, S. A. Schneider
Features of
the Clinical Outcomes and Diagnostics of
Maxillofacial Space Infection in
Patients with Diabetes Mellitus
- В. В. Грубнік, Р. П. Ромак
Значення стану сторожових
лімфатичних вузлів для визначення
клінічної стадії захворювання
й планування лікування 39
- V. V. Grubnik, R. P. Romak
The Status of
Sentinel Lymph Nodes
to Determine the Clinical Stage of
Disease and Treatment Planning
- О. І. Тірон, І. І. Кувшинова,
В. Є. Бреус, А. В. Тодорова
Ієрархія структури зубної емалі
як основний фактор, що зумовлює
анізотропію її механічних властивостей 47
- O. I. Tiron, I. I. Kuvshinova,
V. Ye. Breus, A. V. Todorova
The Hierarchical Structure of the Tooth Enamel
as a Factor Which is Responsible
for the Anisotropy of Its Mechanical Properties
- М. А. Каштальян, Ф. Дауаді,
І. М. Самарський
Застосування збагаченої тромбоцитами
плазми в комплексному лікуванні
вогнепальних поранень 53
- M. A. Kashtalyan, F. Dhaouadi,
I. M. Samarsky
The Use of Platelet-Rich Plasma in
Complex Treatment of Patients with
Gunshot Wounds
- Г. Плечинте
Лімфаденопатія з тривалою
гіпереозінофілією (8 років)
під час токсокарозу — клінічний випадок 55
- Gh. Plăcintă
Lymphadenopathy with
Prolonged Hypereosinophilia (for 8 Years)
During Toxocariasis — Case Report
- О. А. Галушко
Застосування
комбінованої нейропротекції
у хворих на гострий інсульт
при супровідному цукровому діабеті 60
- O. A. Halushko
Application of
Combined Neuroprotection in
Diabetic Patients with
Acute Stroke
- Ю. І. Карпенко, М. Ханафі
Сучасні підходи до лікування
шлуночкової диссинхронії:
стан проблеми у світі та здобутки
Одеської кардіологічної школи 65
- Yu. I. Karpenko, M. Hanafi
Modern Approaches to the Treatment of
Ventricular Desynchrony: the State of the Problem in
the World and the Achievements of
the Odessa Cardiological School
- О. П. Шармазанова,
О. О. Демидова, Хамза Суїссі
Клініко-морфологічна характеристика
будови скроневих кісток
за даними комплексного обстеження 68
- O. P. Sharmazanova,
O. O. Demidova, Hamza Souissi
Clinical and Morphological Characteristics
of Temporal Bones Structure
under Complex Examination

Людина і суспільство

Person and Society

- І. П. Попеско-Гуркалова
Роль наукових шкіл у формуванні
висококваліфікованих кадрів
для патологічної фізіології 73
- I. P. Popesko-Gurkalova
The Role of Scientific Schools in
Training of High Quality Specialists
for Pathologic Physiology

О. Л. Холодкова, О. І. Білявський,
Н. А. Антонова
До 115-річчя музею кафедри анатомії людини
Одеського національного
медичного університету.
Частина I. Історія створення та засновники

O. L. Kholodkova, O. I. Bilyavskiy,
N. A. Antonova
To 115th Anniversary of Museum of
Human Anatomy Department of
Odessa National Medical University.
Part I. History of Development And Founders

Правила оформлення статей The Manual of Article Style
для журналу «Інтегративна антропологія» 80 for the Journal “Integrative Anthropology”

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 4 від 21.11.2017 р.

Integrativna antropologija. Mediko-filosofskij žurnal [Text] /
founder the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa :
ONMedU, 2017
2017 N 2 (30). – 130 copies
ISSN 2519-4151

© Одеський національний медичний університет, 2017

Інтегративна антропологія. Медико-філософський журнал № 1 (29) 2017. ISSN 2519-4151.	
<p>Адреса редакції: 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p>Телефони: (067) 734-74-99 (048) 711-72-54 (048) 728-54-74</p> <p>Сайт: http://anthropology.odmu.edu.ua</p> <p>E-mail: vastyanov@odmu.edu.ua</p>	<p>Редактор випуску В. М. Попов</p> <p>Літературні редактори і коректори А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун</p> <p>Художній редактор А. В. Попов</p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, А. В. Попов</p> <p>Поліграфічні роботи М. Р. Мерешко, Л. В. Титова</p> <p><i>На обкладинці:</i> Ампутація. Гравюра XVI століття. Вважається першим в історії зображенням даної операції</p>
<p>Журнал зареєстровано у Міністерстві юстиції України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 22314-12214ПР від 23.09.2016. Передплатний індекс 08210. Підписано до друку 28.12.2017. Формат 60x84/8. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 100. Зам. 1984. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.</p>	

УДК 004.89:001.8-027.31

В. А. Ульянов, д-р мед. наук, проф.,

В. Б. Ханжи, д-р филос. наук,

Е. И. Сырма, канд. мед. наук

СИНЕРГЕТИКА КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАНОБИОКОМПЛЕКСИРОВАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 004.89:001.8-027.31

В. А. Ульянов, В. Б. Ханжи, Е. И. Сырма

СИНЕРГЕТИКА КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАНОБИОКОМПЛЕКСИРОВАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Статья посвящена выявлению методологических возможностей синергетики (в частности, концепции «целое в целом») в исследовании результатов взаимодействия нано- и биообъектов (систем «наноматериал — биообъект») с учетом их самоорганизующейся природы. Авторы от дискретного рассмотрения объектов синергетического порядка (с одной стороны, человеческого организма, с другой — наночастиц) движутся к осмыслению более масштабных систем — нанобиокомплексов. Сделан акцент на целесообразности холистического (на фоне теоретико-множественного) подхода в изучении сложного целого, показаны синергетические принципы его конструирования.

Ключевые слова: наночастица, биообъект, нанобиокомплексирование, синергетика, «целое в целом».

UDC 004.89:001.8-027.31

V. A. Ulyanov, V. B. Khanzhi, Ye. I. Syrma

SYNERGETICS AS A METHODOLOGICAL BASIS OF THE RESEARCH OF RESULTS OF NANOBIOCOMPLEXATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article is devoted to the identification of methodological possibilities of synergetics (in particular, “a whole in a whole” concept) in research of the results of the interaction of nano- and bio-objects («nanomaterial-biological object” systems) based on their self-organizing nature. The authors are moving from a discrete examination of objects of a synergistic order (on the one hand, a human body, on the other hand, nanoparticles) towards the comprehension of wider systems — nanobiocomplexes. The emphasis on the relevance of the holistic (against the background of the set-theoretic) approach in the study of a complex whole is made, the synergetic principles of its construction are shown.

Key words: nanoparticles, bio-object, nanobio-complexation, synergetics, “a whole in a whole”.

Активная интеграция знаний в контексте нанонауки и возможное применение наночастиц (НЧ) в медицине привели к созданию нового направления фундаментальных исследований, изучающего эффекты взаимодействия нано- и биообъектов. При этом следует отметить, что поскольку используемые методологические подходы в изучении этих эффектов устремлены узкопредметно, выявление общих закономерностей исследуемого весьма затруднительно. Позиционирование нанотехнологического подхода в качестве перспективного пути решения множества

медико-биологических проблем, а также как инструмента получения новых знаний вызывает необходимость философского осмысления его значимости и роли в современной науке, в частности, в методологическом аспекте. Спектр возможных применений нанотехнологий создает новые вызовы для методологии науки, требует междисциплинарного взаимодействия, поэтому не случайным оказывается всплеск призывов к подобному сотрудничеству в современной литературе [1; 3; 13].

Цель статьи — выявление методологических потенциалов синергетики в исследовании результатов взаимодействия нано- и биообъектов (нанобиокомплексов).

Фундаментальное рассмотрение биологического (в частности, человеческого) организма на принципах целостности и системности осуществлено в трудах физиологов А. А. Ухтомского (1951), И. П. Павлова (1951), И. М. Сеченова (1952), Л. А. Орбели (1961), Л. фон Бергаланфи (1973), И. И. Шмальгаузена (1982). Исследователями было показано, что функциональное значение любой из систем организма не может быть глубоко понято в отрыве от целого. Как известно, при формировании организма коэволюция частных систем приводит к возникновению более масштабной системы (организма как целого), что требует адекватной этому целому системы регуляции — это есть основополагающий принцип самоорганизации многоуровневых построений. Несколько позже в ряде работ (например, [5]) была выявлена специфическая (на фоне общесистемной) совокупность качеств организма человека, что позволило представить эту систему как относящуюся к более конкретному типу — сложным самоорганизующимся системам. Оказалось, что система человеческого организма обладает такими характеристиками, как многоуровневость структуры, коэволюционный характер развития, неравновесность состояния, нелинейность взаимодействий, взаимосвязанность хаоса и порядка, фундаментальность роли случайности, наличие отрицательной и положительной обратных связей, т. е. циклической каузальности (обобщены и прояснены в работе [12, с. 51–68] как свойства сложных самоорганизующихся систем вообще).

С другой стороны, в контексте осуществляемого исследования для нас особый интерес представляют работы современных авторов, в которых изучаются свойства НЧ, показывающие эти объекты как обладающие способностью к саморегуляции и саморазвитию. Так, НЧ характеризуются формо-, дозо- и размерозависимыми эффектами, т. е. изменением свойств в зависимости от размера или формы при одинаковом химическом составе. Это обусловлено нелинейным характером изменений поверхностных свойств НЧ, что приводит к разнице поверхностных энергий [3]. Этот феномен наблюдается и при взаимодействии с биообъектами [13; 21; 22], однако при этом следует отметить, что кроме зависимости от размера или формы, эффекты взаимодействия НЧ зависят от исследуемой клетки или ткани. При взаимодействии одинаковых по размеру и форме НЧ с разными тканями эффекты будут отличаться, т. е. в данном случае наблюдается некая избирательность взаимодействия. Сущест-

вуют данные о тропности, т. е. избирательной способности к воздействию, НЧ к определенным клеткам в зависимости от их химической структуры. Так, НЧ золота тропны к клеткам Лангерганса эпидермиса, при этом функциональная активность и способность к миграции этих клеток повышается [17; 18]. В свою очередь, НЧ серебра тропны к эпителиоцитам кожи: проникая в их ядерный аппарат, они изменяют белковый синтез и способность к делению [19].

Также следует учитывать способность НЧ к самосборке, что используется при их синтезе методом «снизу-вверх». Однако есть данные, что самосборка может инициироваться и регулироваться биологическими объектами. Так, в водных растворах в присутствии олигомеров ДНК отмечается рост НЧ серебра [23]. Имеются экспериментальные данные о том, что эпителиоциты кожи человека способны восстанавливать ионы золота с образованием сферических НЧ [16]. Такими же способностями обладают и другие биообъекты, например, лекарственный базидиомицет *Lentinula edodes* [9]. При попадании НЧ в ткани отмечается их кластеризация, изменение физико-химических и биологических свойств, что затрудняет анализ эффектов (в первую очередь, отдаленных) такого взаимодействия. Показанное позволяет отнести НЧ к тому же типу систем, что и человеческий организм, — к сложным самоорганизующимся системам. Более того, уже заявлено о том, что их эмерджентные свойства сопоставимы с биологическими [1].

Вышеприведенный анализ подводит к исследовательской необходимости, выходящей за пределы сугубо медико-биологической предметной сферы и восходящей к некоему метауровню — уровню философско-методологического обобщения. Учитывая непредсказуемость возможных результатов нелинейного синтеза двух разнопорядковых самоорганизующихся объектов: наноматериалов и человеческого организма, — мы полагаем необходимым актуализировать проблему разработки новых методологических подходов в исследовании этих комплексов, а также прогнозирования (в последующих публикациях) возможных последствий нанобиокомплексирования. Итак, в результате взаимодействия этих самоорганизующихся систем формируется новая макросистема «наноматериал — биообъект». Такая система окажется принципиально неаддитивной. Это означает, что она обладает определенной совокупностью свойств, не наличествующих в ее частях, рассмотренных по отдельности, а также в их математической совокупности. Особенности

свойства, порожденные на стыке указанного взаимодействия, превалируют над ожидаемыми по результатам оценки самих взаимодействующих компонентов. Именно через категорию неаддитивности проясняется различие между линейными и нелинейными системами. Украинский ученый Л. Д. Бевзенко по этому поводу указывает: «Что радикально различает линейные и нелинейные миры? Одно из самых ярких различий — неаддитивность результирующей нескольких воздействий» [2, с. 401].

Показанная картина требует принципиально изменения методологического ракурса при рассмотрении подобных объектов. Теоретико-множественный подход, при котором движение мысли исследователя осуществляется от частей к целому как результату их суммирования, должен уступить место холистическому подходу (как на том настаивают, например, авторы одной из теорий систем — А. И. Уёмов, Л. Н. Терентьева, А. Ю. Цофнас). В центре такого понимания — идея приоритета целого по отношению к частям (элементам), реализация которой осуществляется посредством нахождения некоего системообразующего начала — концепта, детерминирующего уложение элементов в структуру объекта. Эта же идея была подхвачена синергетикой (заметим, что несмотря на значительные разногласия во взглядах адептов системного подхода и синергетики, их сближает холистическое понимание конституирования систем).

В связи с этим следует обратить внимание на укоренившееся в синергетической литературе понятие коэволюции (в пер. с лат. — «совместная эволюция»). Это понятие, вошедшее в биологический оборот во второй половине XX в. (ввел в 1968 г. Н. В. Тимофеев-Ресовский), достаточно быстро из узкоспециального, используемого для описания совместного существования различных биологических индивидов и видов, трансформировалось в междисциплинарное. Используя идеи А. А. Богданова, В. И. Вернадского, значительный импульс расширению его применимости придали в своих работах Н. Н. Моисеев, И. Р. Пригожин, Э. Янч, С. П. Курдюмов, Е. Н. Князева и другие исследователи. Так, Е. Н. Князева, развивая коэволюционистские идеи С. П. Курдюмова, выделяет следующие условия нелинейного синтеза и коэволюции подсистем, вытекающие из синергетических принципов конструирования сложного целого [6, с. 81–82]. Отметим некоторые из них:

— общий темп развития, являющийся «...показателем того, что мы имеем дело с целостной

структурой, а не с конгломератом разрозненных фрагментов» [6, с. 81];

— наличие ряда альтернативных способов сборки менее масштабного в более масштабное;

— способность синтезируемых единиц трансформироваться в соответствии с потребностями возникающего целого (в работе [12, с. 223] прояснен наиболее оптимальный, с точки зрения автора, принцип согласования подсистем — принцип комплементарности);

— «нарушение симметрии», позволяющее объединение «разновозрастных структур» в единую эволюционирующую структуру, ибо «...путь к возрастающей сложности мира — это путь увеличения моментов нарушения симметрии в конфигурации сложных структур» [6, с. 82];

— естественность одновременности, на первый взгляд, несовместимых процессов — роста сложности организации (возникновение «диссипативных структур» — термин И. Р. Пригожина [10]) и роста энтропии, характеризующей уровень дезорганизации, хаотизации, рассеяния системы;

— необходимость периодического возникновения ситуаций «на краю хаоса» (С. Кауфман [15, с. 71]), когда иное состояние системы или иной ход процесса ее становления конституируются малыми флуктуациями.

В рамках синергетики как методологического основания исследования сложных самоорганизующихся систем был сделан важнейший акцент на необходимости учета принципиальной неоднозначности в иерархическом соотношении более масштабных и менее масштабных единиц системы. Как нам видится, достаточно продуктивным оказывается предложение современного украинского ученого И. В. Ершовой-Бабенко отказаться в характеристике структурных отношений сложных самоорганизующихся систем от пары категорий «часть-целое» в пользу терминологической конструкции «целое в целом» [4]. Автор подчеркивает, что такое изменение акцента отвечает природе подобных систем: «месторасположение» подсистемы не определяет уровня ее сложности. «То “целое”, которое внутри другого целого, — пишет исследователь, — вполне может быть сложнее его, а уровень сложности системы в этом случае определяется как способность к созданию того, что сложнее ее самой» [4, с. 315].

Возвращаясь к размышлению непосредственно о функционировании и развитии нового системного образования — наноорганизма, необходимо иметь в виду важное обстоятельство. Слож-

ная самоорганизующаяся система (а таковой является и человеческий организм, и его «усовершенствованная модель» — нанобиообъект) обладает многоуровневой структурой, в рамках которой каждый следующий, более масштабный, уровень, являющийся результатом нелинейного синтеза элементов менее масштабного уровня, при этом сам вовлечен как элемент в иерархически еще более масштабную единицу. У современного исследователя О. Мостяева в связи с этим находим: «Кожен рівень складності розглядається як емерджентний продукт об'єднання нижчих рівнів, при цьому нижчі рівні зберігають у ньому значну частину своєї структури та мають певну функціональну автономію, але непрямим та нелінійним способом впливають на якості вищого рівня. Останній породжується не адитивним, а якісним, кооперативним ефектом узгодженої дії елементів нижчого рівня» [8, с. 55].

В таком случае выходит, что неаддитивность системы от уровня к уровню будет только возрастать. В контексте нашего исследования это означает, что природная неаддитивность организма как целого, свойства которого не исчерпываются свойствами его частей, значимым образом приращается на следующем ее уровне — том, который конституируется нелинейным синтезом организма и НЧ. Некоторые новообразовавшиеся свойства, без сомнения, окажутся непредсказуемыми, и не может быть никакой уверенности, что подобная эмерджентность принесет организму однозначно позитивный для него эффект. Например, известно [14], что при введении НЧ в ткани организма первыми на это вмешательство откликаются макрофаги (клетки, выполняющие функцию фагоцитоза). При этом они, реагируя на чужеродное воздействие, поглощают НЧ, формируя особый вид фагосом (назовем их «нанофагосомы»), в которых обнаруживаются скопления НЧ (рис. 1). В результате подобного взаимодействия внутри клетки появляются новые частицы, т. к. изменился их размер, следовательно, и их физико-химические характеристики. Кроме того, при этом взаимодействии отмечается изменение функциональной активности макрофагов [20].

Сложность ситуации в том, что подобное взаимодействие (термин М. С. Дмитриевой) приводит к изменению или потере свойств, присущих каждому из объектов при их дискретном существовании. Это значительно затрудняет прогнозирование развития подобных образований, ибо традиционное прогнозирование — от причин, заложенных в частях, к следствиям, ожида-

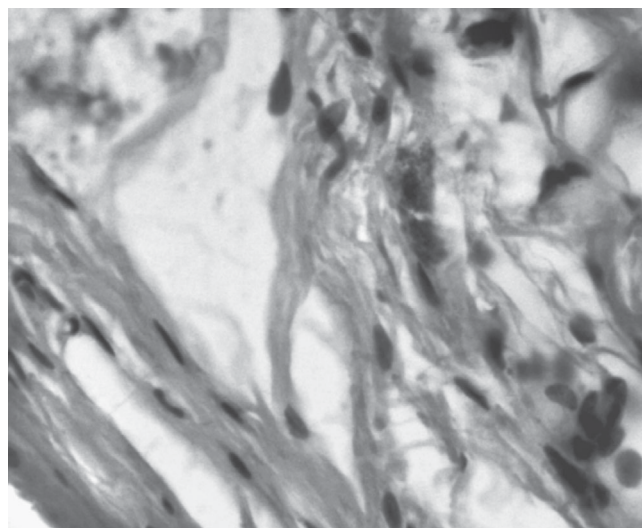


Рис. 1. Дерма кожи крысы, третьи сутки после введения наночастиц серебра. Скопление наночастиц серебра в макрофаге дермы кожи. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

емым в целом, — как было указано выше, в данном случае непродуктивно. Полученный новый комплекс функционирует в организме как автономная единица, и к ней неприменима та методология исследования, которая использовалась в отношении как наночастиц, так и организма при их рассмотрении самих по себе.

В последние десятилетия осмысление различных аспектов самоорганизации обрело широчайший охват. К его векторам относятся: разработка теории диссипативных структур (И. Пригожин), изучение возможностей приложения методологического аппарата синергетики к физическим и химическим процессам (Г. Хакен), теория катастроф (В. И. Арнольд, Р. Том), разработка теории самоорганизации на базе математических идей (А. А. Самарский, С. П. Курдюмов, Е. Н. Князева), исследование истории с позиций синергетики (Д. С. Чернавский, Г. Г. Малинецкий, С. П. Капица), научное приложение синергетической методологии (М. С. Дмитриева, В. С. Стёпин, В. И. Аршинов, В. Г. Буданов), психосинергетика (И. В. Ершова-Бабенко), социосинергетика (И. С. Добронравова, Л. Д. Бевзенко), синергетический подход в рассмотрении культуры и социокультурных процессов (О. Н. Астафьева, И. А. Донникова) и многие другие. Как видно, синергетика претендует на максимально возможный охват процессов самоорганизации в природной, идеальной, социальной сферах, на меж- и трансдисциплинарный уровень изучения возникновения и развития все более сложных и иерархически более высокоорганизованных систем.

Как указывает автор термина «синергетика» Г. Хакен [11, с. 15], лежащее в его основании греческое слово «синергия» («со-действие», «согласованное действие») призвано подчеркнуть важность обращения внимания на процессы кооперации, совместности. И поскольку в русле исследования процессов самоорганизации появилось новое течение, ориентированное на изучение результатов нелинейного синтеза нано- и биосистем (нанобиокомплексов), то особое внимание ученые должны обратить на механизмы согласования действий подсистем (наночастиц и организма). Авторы концепции аутопоэзиса (автопоэзиса) У. Матурана и Ф. Варела [7] настаивают на том, что макросистема только в том случае оказывается способной к выживанию и дальнейшему позитивному становлению, когда появление изменений в одной ее составляющей (приведших эту компоненту к состоянию несовместимости с иными единицами системы) вызывает комплементарные изменения в состоянии и развитии «соседей». Это позволяет дальнейшее сосуществование в обновленном формате. В противном же случае будут нарушены фундаментальные принципы конституирования сложного целого. Как следствие, вместо ожидаемых процессов взаимoadaptации, кооперации, совместного сотворения нового на первый план могут выйти возникающие между подсистемами противоречия, причем нередко — взаимоуничтожительные. Надеяться на то, что нас не убивающее сделает нас сильнее (Ф. Ницше), ученый, пожалуй, не вправе.

Выводы

1. В работе показано, что взаимодействие наночастиц и биологических объектов есть взаимодействие сложных самоорганизующихся систем, в результате которого возникает макросистема «наноматериал-биообъект», также относящаяся к этому типу.

2. Аргументирована мысль, что ввиду принципиальной неаддитивности подобных макросистем, актуализируется необходимость выбора адекватной методологии их исследования: теоретико-множественный подход должен уступить место холистическому подходу, зиждущемуся на идее приоритета целого по отношению к частям.

3. В качестве одного из оптимальных методологических оснований исследования результатов «нанобиокомплексирования» выдвинута синергетика как теория самоорганизации сложных нелинейных систем, а в ее рамках — концепция И. В. Ершовой-Бабенко «целое в целом». Предложенная модель позволяет учесть момент не-

однозначности в иерархическом соотношении более масштабных и менее масштабных единиц системы, а также важнейшее обстоятельство возрастания неаддитивности системы от уровня к уровню. Это, в свою очередь, требует дополнительных усилий ученых по выработке стратегии, которая даст возможность комплементаризировать сосуществование компонентов нанобиокомплексов.

Ключові слова: наночастинка, біооб'єкт, нанобіокомплексування, синергетика, «ціле в цілому».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Философские проблемы развития и применения нанотехнологий* / А. Абрамян, В. Аршинов, В. Беклемишев, Р. Вартанов // *Наноиндустрия*. – 2008. – № 1. – С. 4–11.
2. *Бевзенко Л. Д.* Социология революций и эвристические возможности понятия социальной бифуркации / Л. Д. Бевзенко // *Синергетическая парадигма. Социальная синергетика* : сборник / Г. А. Аванесова [и др.]. – М. : Прогресс-Традиция, 2009. – С. 395–416.
3. *Гусев А. И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – 2-е изд., испр. – М. : Физматлит, 2007. – 416 с.
4. *Ершова-Бабенко И. В.* Психомерные среды в контексте психосинергетики и их роль в постнеклассическом понимании социума — нелинейное целое в нелинейном целом / И. В. Ершова-Бабенко // *Синергетическая парадигма. Социальная синергетика* : сборник / Г. А. Аванесова [и др.]. – М. : Прогресс-Традиция, 2009. – С. 314–326.
5. *Калужский М. Л.* Самоорганизующиеся системы: в природе, обществе и экономике : монография / М. Л. Калужский. – М. : Директ-Медиа, 2015. – 223 с.
6. *Князева Е. Н.* Темпоральная архитектура сложности / Е. Н. Князева // *Синергетическая парадигма. Синергетика инновационной сложности* / Отв. ред. В. И. Аршинов. – М. : Прогресс-Традиция, 2011. – С. 66–86.
7. *Матурана У.* Древо познания. Биологические корни человеческого понимания / Умберто Р. Матурана, Франсиско Х. Варела ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Прогресс-Традиция, 2001. – 224 с.
8. *Мостяев О.* Світ як затриманий розпад. Роздуми щодо еволюції відкритих систем / Олександр Мостяев. – К. : МП Леся, 2004. – 346 с.
9. *Никитина В. Е.* Биологический синтез золотых наночастиц ксилотрофным базидиомицетом *Lentinula edodes* / В. Е. Никитина // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2013. – № 4. – С. 402–408.
10. *Пригожин И. Р.* Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой / Илья Пригожин, Изабелла Стенгерс ; пер. с англ. Ю. А. Данилова ; общ. ред. и послесл. В. И. Аршинова, Ю. Л. Климонтовича, Ю. В. Сачкова. – М. : Книга по Требованию, 2012. – 430 с.
11. *Хакен Г.* Синергетика : монография / Герман Хакен ; пер. с англ. В. И. Емельянова ; под ред. Ю. Л. Климонтовича и С. М. Осовца. – М. : Мир, 1980. – 408 с.
12. *Ханжи В. Б.* Парадигмы времени: от онтологического к антропологическому пониманию : монография / В. Б. Ханжи. – Херсон : Гринь Д. С., 2014. – 360 с.

13. *Біологічні аспекти наномедицини* / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторина, О. О. Савенкова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 4. – С. 31–36.
14. *Quantum dots induced monocyte chemotactic protein-1 expression via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling pathways in macrophages* / Chia-Chi Ho, Yueh-Hsia Luo, Tsung-Hsien Chuang [et al.] // *Toxicology*. – 2013. – Vol. 308. – P. 1–9.
15. *Kauffman S. At Home in the Universe: The Search for the Laws of Self-Organization and Complexity* / Stuart Kauffman. – N. Y. : Oxford university press, 1995. – 321 p.
16. *Bio-synthesis of gold nanoparticles by human epithelial cells, in vivo* / E. Larios-Rodriguez, S. J. Rangel-Ayon, G. Castillo [et al.] // *Nanotechnology*. – 2011. – Vol. 22. – N 35. – P. 67–68.
17. *Larregina A. T. Direct transfection and activation of human cutaneous dendritic cells* / A. T Larregina, S. C. Watkins, G. Erdos, L. A. Spencer, W. J. Storkus // *Gene Therapy*. – 2011. – N 8. – P. 608–617.
18. *Qu Y. Proteomic analysis of molecular biocompatibility of gold nanoparticles to human dermal fibroblasts-fetal* / Qu Y., Huang Y., Lu X. // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2013. – N 9. – P. 40–52.
19. *Samberg M. E. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro* / M. E. Samberg, N. A. Oldenburg, S. J. Monteiro-Riviere // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – N 118. – P. 407–413.
20. *Changes in inter- and intra-differon skin tissues heteromorphism under conditions of influence of silver nanoparticles of 20, 30, 70 nm* / O. I. Syrma, V. M. Skobeeva, M. Andriluka, V. O. Ulianov // *Интегративная антропология*. – 2017. – N 1. – С. 55–58.
21. *Material nanosizing effect on living organisms: non-specific, biointeractive, physical size effects* / F. Watari, N. Takashi, A. Yokoyama [et al.] // *J. R. Soc Interface*. – 2009. – N 6. – P. 371–388.
22. *Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles* / Lara Yildirim, Nguyen T. K. Thanh, Marilena Loizidou, Alexander M. Seifalian // *Nano Today*. – 2011. – N 6. – P. 585–607.
23. *Zon V. B. Photo-induced growth of DNA-capped silver nanoparticles* / Vera B. Zon, Glenn A. Burley, Ulrich Rant // *Nanotechnology*. – 2011. – Vol. 23. – N 11. – P. 1624–1627.

Поступила в редакцію 03.10.2017

Рецензент д-р филос. наук, проф. С. В. Пустовит,
дата рецензії 10.10.2017

УДК 616-092:612.8

Т. В. Дегтяренко¹, д-р мед. наук, проф.,
Р. С. Васьянов², д-р мед. наук, проф.

ЗНАЧЕННЯ НАУКОВИХ ПРАЦЬ І. М. СЕЧЕНОВА ДЛЯ СТВОРЕННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМОЇ ПСИХОФІЗІОЛОГІЇ

¹ ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет
імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-092:612.8

Т. В. Дегтяренко¹, Р. С. Васьянов²

ЗНАЧЕННЯ НАУКОВИХ ПРАЦЬ І. М. СЕЧЕНОВА ДЛЯ СТВОРЕННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМОЇ ПСИХОФІЗІОЛОГІЇ

¹ ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського»,
Одеса, Україна,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Автори розглядають основні етапи розвитку, формування та сьогодення психофізіології, яка нині є міждисциплінарною наукою, що вивчає нейрофізіологічні основи психічної діяльності людини в онтогенетичних і гендерних, а також комунікативних та соціокультурних аспектах. Прогресивний розвиток різновидів психонейрофізіології, антропо-, психо- та онтогенетики, психофармакогенетики й споріднених дисциплін суттєво збагатив інтегративну антропологію та психологію. В історичному контексті висвітлено концептуальні засади формування підґрунтя сучасної психофізіології, яка поєднала в собі окремі розділи фізіології, нейрофізіологічні механізми формування вищих психічних функцій та вищої нервової діяльності людини. Велику увагу автори приділяють провідному значенню епохальних наукових праць видатного фізіолога Івана Михайловича Сеченова, який багато зробив для заснування системної психофізіології. Описується час, протягом якого вчений працював в Одесі. Зроблено висновок, що видатна роль І. М. Сеченова у формуванні психофізіології полягає у тому, що він першим в світі дав правомірність детерміністського підходу до організації всіх форм психічної діяльності людини.

Ключові слова: фізіологія, І. М. Сеченов, рефлекторна концепція, психофізіологія, психічна діяльність, психофізіологія індивідуальності.

I. M. SECHENOV SCIENTIFIC WORKS IMPORTANCE FOR THE MODERN SYSTEMIC PSYCHOPHYSIOLOGY CREATION

¹ SU "K. D. Ushynsky South-Ukrainian National Pedagogical University", Odessa, Ukraine,² The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The authors consider the main stages of development, formation and present days of psychophysiology which is now an interdisciplinary science that studies neurophysiological bases of human mental activity in both ontogenetic and gender together with communicative and socio-cultural aspects. The progressive development of psycho-neurophysiology subtypes, anthropo-, psycho- and ontogenetics, psychopharmacogenetics and related disciplines has substantially enriched the integrative anthropology and psychology background. The conceptual principles of modern psychophysiology development which combines certain chapter of human physiology, neurophysiological mechanisms of higher mental functions and higher human nervous activity are given in the historical context.

The authors attracted great attention to physiologist Ivan Mikhailovich Sechenov epoch-making scientific works prominent importance for systemic psychophysiology establishment. The time interval of I. M. Sechenov work in Odessa is described. The conclusion is made that the outstanding I. M. Sechenov role in psychophysiology formation is that he was the first in the world to prove the legitimacy of the deterministic approach to the organization of all forms of human mental activity.

Key words: physiology, I. M. Sechenov, reflectory concept, psychophysiology, psychic activity, individual psychophysiology.

Психофізіологія сьогодні є міждисциплінарною галуззю знань, що вивчає нейрофізіологічні основи психічної діяльності людини, тобто внутрішні та зовнішні детермінанти психічних станів і поведінки особистості, як в онтогенетичних та гендерних аспектах, так і в комунікативних та соціокультурних. Психофізіологія досліджує роль біологічних чинників, зокрема генетично детермінованих властивостей центральної нервової системи, в реалізації психічної діяльності людини, і принциповим є те, що вона розглядає психофізіологічні стани та психічні процеси в єдності з їх нейрофізіологічними субстратами та інформаційними процесами [1–5]. Інтегративна антропологія та психологічна наука за останнє десятиріччя суттєво збагатилися за рахунок інтенсивного розвитку таких наукових напрямів, як антропогенетика, психогенетика, онтогенетика, генетична психофізіологія, нейрофізіологія, нейропсихологія, психонейроімунологія, психофармакогенетика [7; 13].

Предметом психофізіології слід вважати розкриття психофізіологічних механізмів і закономірностей, які визначають траєкторії онтогенетичного розвитку (нейроонтогенезу зокрема), індивідуальні особливості реактивності організму на інформаційні стимули різного генезу, психологічні ознаки та властивості особистості, а також характер поведінки людини в різних сферах діяльності, включаючи навчання, працю, спорт та соціальну активність.

Термін «психофізіологія» вперше було запропоновано французьким філософом Н. Массіасом на початку ХІХ ст. для позначення широкого ко-

ла досліджень щодо розкриття механізмів організації психічної діяльності людини, які спиралися на інтерпретацію об'єктивних показників оцінки функціонального стану систем мозку нейрофізіологічними методами [12].

Сучасна вітчизняна психофізіологія на концептуальних засадах системно-ієрархічного підходу поєднала в собі розділи нормальної фізіології (вікову фізіологію, фізіологію сенсорних систем, фізіологію мислення та мовлення) і нейрофізіологічні основи організації вищих психічних функцій та вищої нервової діяльності людини [8; 10]. Нині найбільш значного прогресивного розвитку набули такі перспективні новітні напрями психофізіологічної науки, як диференціальна і генетична психофізіологія, психофізіологія індивідуальності, але фундаментальною основою для створення системної психофізіології стали наукові праці видатних нейрофізіологів ХІХ ст., зокрема твори І. М. Сеченова.

Динаміка історичних етапів розвитку системної психофізіології збігалася за багатьма аспектами з онтологією методологічних підходів до дослідження співвідношення фізичного і психічного в детермінації психічної діяльності людини. Зважаючи на вищевикладене, актуальним для інтегративної антропології та психології є висвітлення значення концептів геніальних наукових праць І. М. Сеченова та його послідовників для становлення сучасної системної психофізіології, що і стало метою поданої статті.

Пріоритет у розкритті фізіологічних основ психічної діяльності людини, як відомо, належить видатному нейрофізіологу І. М. Сеченову. У 1863 р. він опублікував свій науковий твір «Pe-

флексы головного мозга», який набув міжнародного визнання. Спочатку ця робота мала назву «Попытка ввести физиологические основы в психические процессы». Така первісна авторська назва праці Сеченова безпосередньо формулює основну його мету — спробу створити вчення про фізіологічні основи психіки. Саме в цьому слід вбачати становлення «психофізіології» як галузі знань, яка сьогодні характеризується доволі широким розгалуженням: загальна психофізіологія; психофізіологія сенсорних систем мозку та різних видів сприйняття; генетична психофізіологія; вікова психофізіологія; диференціальна психофізіологія; психофізіологія станів людини при різних видах діяльності, психофізіологія стрес-реактивності, психофізіологія індивідуальності. Втретє наукова праця І. М. Сеченов «*Рефлексы головного мозга*» вийшла в світ у 1873 р. окремою книгою разом з роботою «*Кому и как разрабатывать психологию?*», отримавши назву «*Психологические этюды*». В 1884 р. цю роботу опубліковано у Франції під заголовком «*Etudes psychologiques*». Безсумнівно, що І. М. Сеченов розглядав свої наукові праці, насамперед, як психологічні, але вони органічно були пов'язані з науковими експериментальними дослідженнями Сеченова-фізіолога. Протягом усього життя він намагався знищити розрив між психологією і фізіологією центральної нервової системи (ЦНС), бо був упевнений, що чіткої межі між цими науками не існує і саме ця межа має стати фундаментом для достеменного пізнання особистісних властивостей людини.

Рефлекторна концепція Сеченова стала фокусом антропологічної науки і водночас методом концентрованого аналізу всієї історії психофізіології. Психологія як самостійна наука виникла у ІХ ст., і саме як психофізіологія, оскільки тоді детерміністичне пояснення природи психічного мало бути тільки психофізіологічним. Психологія, на думку І. М. Сеченова, втрачає свій науковий характер, якщо пориває прямий зв'язок з нейрофізіологією, з необхідним розглядом за своєю сутністю власне психофізіологічних проблем.

Вчення про рефлекс до середини ХІХ ст. уже мало довгу історію, але саме в цей період опиняється у кризі. Відбулося це тому, що зіткнулися принципово різні, несумісні одна з одною концептуальні тенденції, як-то: різкий розрив між рефлекторним розумінням діяльності спинного мозку й адетерміністичним розумінням діяльності головного мозку (М. Холл, І. Мюллер); спроби знайти загальний принцип для роботи всіх по-

верхів нервової системи, протиставляючи при цьому сенсорну і рефлекторну ланки (Плюгер); поширення на всю рефлекторну діяльність рефлекторного принципу і на тлі цього абсолютно механістичне розуміння його внаслідок визнання психіки епіфеноменом (М. Шифф); драматизм ідеалістичної боротьби з рефлекторною нейрофізіологічною концепцією. Кризовий стан вчення про рефлекс на той час детально представлено в монографії знаного психолога М. Г. Ярошевського «*Проблемы детерминизма в психофизиологии XIX века*» (1862). Ця праця присвячена, в основному, аналізу наукового спадку І. М. Сеченова, висвітленню його боротьби за новий тип детермінізму і містить глибокий аналіз історії детермінізму у світовій філософсько-психологічній науці протягом трьох попередніх століть. У цей час — на початку 60-х рр. ХІХ ст. — видатному вченому І. М. Сеченову вдалося не тільки знайти вихід з тієї кризи, у якій опинилося вчення про рефлекс, а і впевнено вказати перспективи для розвитку фізіології нервових центрів, а також закласти фундаментальні основи системної психофізіології.

Прослідковується зв'язок між рішенням І. М. Сеченова написати фізіологічний твір, що науково пояснив би теорію причинної зумовленості вольових дій людини, та боротьбою матеріалістів з ідеалістами, яка розгорілася після появи «Антропологічного принципу» М. Г. Чернишевського та видання роману «*Что делать?*». Виходячи з позицій детермінізму в розумінні діяльності людини, І. М. Сеченов спромігся довести, що «*идея детерминизма, устанавливая необходимость человеческих поступков и отвергая вредную побасенку о свободе воли, нимало не уничтожает ни разума, ни совести человека, ни оценки им своих действий*». Без перебільшення можна вважати, що ніколи раніше в історії філософської думки не проводилася дискусія з таких спеціальних питань, як співвідношення нервового акту і психічного, зовнішнього і внутрішнього досвіду, немимовільних і мимовільних рухів, відчуття і мислення. Видатний психолог М. Г. Ярошевський зазначав, що І. М. Сеченов став кумиром для цілого покоління представників передової наукової думки не тільки тому, що в його трактаті «Фізіологія нервової системи» була присутня нова матеріалістична схема організації роботи мозку, а і завдяки тому, що ця схема сприймалася в світі важливих для шістдесятників проблем визначення рушійних сил поведінки людини і формування високоморальної особистості, яка буде здатною самовіддано служити народу [11]. Безсумнів-

но, що подальша розробка вищезазначених проблем вельми актуальна і сьогодні для розв'язання негайних проблем сучасної соціальної і військової психології та психофізіології індивідуальності.

І. М. Сеченовим було вперше запропоновано новий підхід для пояснення взаємозв'язку психічного і фізіологічного: він наголошував, що взаємодія особи із зовнішніми умовами існування не зводиться до суто обміну речовин або інших біологічних чинників, а зумовлена функціонуванням *«спеціальних органів осведомлення об оточуючих предметах, а також контролю и управління приспособительными действиями в соответствии с полученной информацией»*. Вражає те, що у процесі створення вчення про відчуття людини І. М. Сеченов відкрив подвійну інформацію про властивості предметів самих по собі та про значення цих властивостей для виживання особистості. На його думку, психічна діяльність людини визначається не стільки простою інформацією, скільки створеним індивідом образом предмета та метою (потребою) цієї діяльності. Майбутнє при цьому цілком без усяких містичних тлумачень залучається до дійсності, а психічне — у детермінацію фізіологічного. Таким чином, І. М. Сеченовим було створено програму істинної психофізіології, яка була спроможна не зводити ні психічне до фізіологічного, ні фізіологічне до психічного. Проте Сеченов тільки створив правомірну програму для послідовників, які в подальшому почали її реалізовувати.

Слід відмітити, що геніальні ідеї І. М. Сеченова реалізувалися в наукових працях видатного вітчизняного нейрофізіолога П. К. Анохіна, що, насамперед, стосується запропонованої ним функціональної системи поведінки людини, спрямованої на досягнення пристосувального результату (саме передбачення його образу є системоутворювальним чинником такої функціональної системи). Сьогодні новітні вітакультурна методологія і професійне методологування, які знайшли відображення в монографії відомого психолога А. В. Фурмана за ідеєю та змістом [12], на нашу думку, за концептом рефлексивної системомислєдїяльнїсної методології підтверджують і вдало розвивають геніальні передбачення І. М. Сеченова.

І. М. Сеченов працював тоді, коли відбувалося відокремлення психології від філософії, що і зумовило її перетворення в самостійну галузь знань. Важливе значення мало поширення в цей час психологічного експерименту, який народився з досліджень органів чуттів саме фізіоло-

гами. Піонери експериментальної психології, зокрема В. Вундт (1874), намагалися створити фізіологічну психологію, але слід відмітити принципову розбіжність між фізіологічною психологією В. Вундта і науковими працями І. М. Сеченова. Так, якщо у І. М. Сеченова ми спостерігаємо підпорядковану системність, то у В. Вундта бачимо багато важливих експериментальних фактів щодо окремих питань, які вступають в протиріччя з розвинутою ним раніше системною психологією.

Логічним постає питання, яким чином можна пояснити видатні успіхи І. М. Сеченова у створенні вчення про фізіологічні основи психічної діяльності? Насамперед у своїх наукових працях він доводив єдність природи і людини, організму і середовища та вищої нервової діяльності індивіда з впливом чинників навколишнього світу. Ідея детермінізму всіх проявів психічної діяльності людини (генеральна ідея *«Рефлексов головного мозга»*) стала у подальшому найважливішим принципом наукової психології та сучасної психофізіології. Концепція І. М. Сеченова успішно усунула наявність протистояння рефлекторної діяльності ЦНС і психічної діяльності людини. Науковим подвигом видатного вченого стало те, що своїми експериментальними дослідженнями він довів: усі акти психічної діяльності людини за походженням є рефлексогенними — і це мало революційне значення як для фізіології вищої нервової діяльності, так і для психологічної науки.

І. М. Сеченов розглядав рефлекс як закономірну, детерміновану відповідь організму на вплив середовищних чинників і вважав його одиницею аналізу, що підлягає дослідженню в фізіології ЦНС та психології. Таким чином, відбулося нове становлення проблеми взаємозв'язку фізіології і психології, тобто, на думку вченого, предметом психології мали стати рефлекторні акти з їх початком (мотивація із сучасних позицій), серцевиною (прийняття життєвих рішень) і закінченням (корисний пристосувальний результат), а не окремо вилучені суто психічні свідомі процеси. Протягом усього свого життя І. М. Сеченов боровся проти відокремлення психічного, тобто проти відриву свідомого елемента від зовнішнього стимулу, а наприкінці — від вчинку. Тут ми можемо зазначити, що геніальне передбачення вченого-нейрофізіолога збігається із загальноприйнятою сьогодні вчинково-діяльнісною методологією В. А. Роменця [12].

Маємо відмітити, що представники сучасної вітчизняної психологічної науки і досі не позба-

вилися цих недоліків. Тому слід звернути увагу на те, що в своїх психологічних працях І. М. Сеченов вирізняє дві важливі проблеми: 1) розвиток пізнавальних функцій — від відчуття до мислення; 2) проблему формування свідомих дій на підставі мимовільних. Розробка цих глобальних проблем антропологічної науки і нині залишається не досконалою. Необхідно зауважити, що Сеченов розглядає їх як взаємопов'язані, і це було вперше зазначено вченим у главі про мимовільні рухові дії в книзі *«Рефлексы головного мозга»*.

За твердженням І. М. Сеченова неможливо дати наукове пояснення таким психічним процесам, як відчуття, сприйняття, уявлення та мислення, якщо розглядати їх як самостійні явища, а не інтегральну частину психічного процесу, який розпочинається із зовнішнього імпульсу, що діє на органи відчуття та закінчується психомоторним актом або вчинком або затримкою таких.

І. М. Сеченов завжди бачив у психічному нерозривну єдність ідеального, тобто суб'єктивного образу з матеріальним підґрунтям мозкових процесів. У виданій ним через три роки після *«Рефлексов головного мозга»* книзі *«Физиология нервной системы»* спеціальний параграф присвячується такому питанню: рухові дії є наслідком болю чи вони не залежать від нього? З філософських позицій, це питання формулюється так: чи входять психічні явища до подій, які викликають реакції організму, або вони є тільки епіфеноменом? У цій суто фізіологічній праці І. М. Сеченов дає позитивну відповідь на питання щодо відчуття болю, він підкреслює у своїх працях дієвість саме психічного в детермінації усіх рефлекторних актів людини.

Ідея І. М. Сеченова щодо рефлекторної основи психічної діяльності надала йому можливість створити програму цілісної системи в психології та психофізіології, тимчасом як більшість його сучасників і послідовників завжди спрямовували свої наукові інтереси на дослідження окремих розділів психології: вчення про відчуття, психологія пам'яті, мислення, воля, особистість. Скоріше за все, цьому слугувала його активна життєва позиція, багатий досвід міждисциплінарних наукових досліджень, виконаних на межі фізіології, хімії, психології, природних випробувань тощо. Протягом 6 років перебування та плідної роботи в Одесі він провів у спільних перемовинах, ділових і творчих стосунках з ембріологом О. О. Ковалевським, фізиком М. А. Умовим, І. І. Мечниковим та іншими колегами. Про популяр-

ність І. М. Сеченова в Одесі того часу свідчить те, що він обирався суддею до університетського суду честі та був членом опікунської ради з надання допомоги бідним студентам [4].

Разом із експериментальними дослідженнями Іван Михайлович приділяв велику увагу питанням психології, інтерес до якої він мав ще з молодості. Детально вивчаючи і критично аналізуючи класичні його фізіологічні відкриття, можна здивуватися, наскільки глибоко Сеченов в умовах найжорсткішого урядового пресингу і реакції розумів і досліджував психологію та заклав тим самим фундамент сучасної психофізіології.

Відзначмо, що саме психофізіологія, посідаючи середнє положення і об'єднуючи в собі низку нейробіологічних і психологічних наук, наприклад, диференціальну психофізіологію, психогенетику, психонейроімунологію, спеціальну психологію, педагогіку тощо, вивчає нейрофізіологічні механізми психічних процесів і станів людини (сприйняття, увагу, пам'ять, темперамент, емоції, свідомість, мову та ін.). Психофізіологія — міждисциплінарна наукова галузь, яка виникла на підставі поєднання концептуальних позицій нейрофізіології і диференціальної психології: генетично детерміновані біологічні задатки людини у вигляді унікальних нейрофізіологічних особливостей функціонування мозкових структур є основою для формування психологічних ознак особистості та міжіндивідуальної варіативності психічного образу людини.

Отже, вважаємо, що І. М. Сеченов, який в своїх роботах об'єднав фізіологічні нервово-рефлекторні позиції з розумінням функціонування психічних процесів людини, по праву вважається засновником сучасної психофізіології. За І. М. Сеченовим, психічні явища не є властивостями душі як безтілесної сутності, а є процесом, який за способом походження подібний рефлексу. Вони не зводяться до того, що дано людині при спостереженні за своїми відчуттями, ідеями, почуттями, а включають до свого складу вплив зовнішнього подразника і рухову відповідь на нього. Таким чином, психічні явища, як і рефлекси, є відповідями мозку на зовнішні та внутрішні впливи. Наголосимо, що вище були наведені сформульовані І. М. Сеченовим фундаментальні засади сучасної психофізіології.

Розуміння І. М. Сеченовим природи психічної діяльності як рефлекторної поглиблювалося розглядом її як сигнальної діяльності. За І. М. Сеченовим, початкова ланка рефлексу не подразники-стимули, дія яких обмежена порушенням нервових волокон, а подразники-сигнали. Вони, по-

перше, є носіями відомостей про об'єкт, «знарядям розрізнення зовнішніх умов», «знаряддям орієнтації», а по-друге — здатні забезпечувати діяльність виконавчих органів тіла (м'язів). М'язи мають чутливість і передають в мозок сигнали про доступні ефекти, що дозволяє в разі необхідності автоматично коректувати поведінку. Таким чином, І. М. Сеченов трактував рефлекс не як механічну відповідь нервового центру на зовнішній подразник, а як «узгодження руху з відчуттям». Передбачаючи поняття про зворотний зв'язок як регулятор поведінки, засновник російської наукової психології ввів принцип саморегуляції нерво-психічної діяльності.

Продовжуючи і розвиваючи свої психологічні спостереження і розробки, в одеський період життя І. М. Сеченов створив неперевершений трактат «*Кому и как разрабатывать психологию*», що послужив наріжним каменем подальшого розвитку об'єктивного вивчення вищої нервової діяльності та заклав фундамент фізіологічної психології, яка втілювалася в дослідженнях Івана Петровича Павлова і його численних послідовників. На підставі цієї роботи учень І. М. Сеченова Б. Ф. Веріго спільно з видатним психологом М. М. Ланге поглибили і розробили цілий напрям у фізіології та психофізіології [4].

Таким чином, є підстави говорити про те, що І. М. Сеченов, давши фізіологічне трактування основним психологічним процесам, заклав основи матеріалістичної психофізіології. З діяльності головного мозку народжується весь внутрішній світ людини, її поведінка залежить від зовнішніх подразників. На відміну від К. Д. Кавеліна, який вважав поведінку причинно незумовленою, І. М. Сеченов стверджував, що поведінка рефлекторна за своїм механізмом і є актом взаємодії організму з середовищем, чим можна пояснити всі особливості психічних явищ. Він вважав, що експериментальне вивчення психічно регульованої поведінки є головним завданням наукової психології.

Виходячи з того, що психічна діяльність подібно до рефлексу відбувається об'єктивно, І. М. Сеченов розробляв питання про об'єктивні методи психології. Він показав неспроможність поняття про внутрішній досвід або, за термінологією К. Д. Кавеліна, «умогляду», «психічного зору», за допомогою якого психічна суть є безпосередньо пізнаваною. Великий вчений-матеріаліст відкинув метод «психічного зору», тобто, інтроспекції як ненауковий. За його допомогою можна безпосередньо спостерігати не психічні процеси, а їхні результати. Вивчення психічної

діяльності, як і будь-яких інших об'єктів дійсності, можливе тільки опосередкованим шляхом, через об'єктивний зовнішній досвід.

І. М. Сеченов довів, що рефлекторний початок — основа всіх свідомих і несвідомих дій. Згодом І. П. Павлов у вченні про умовні рефлекси повністю підтвердив правильність думки Сеченова. Так були остаточно роз'яснені закони роботи великих півкуль головного мозку і розвіяний міф про існування душі. Праці наукових послідовників І. М. Сеченова — В. М. Бехтерева і І. П. Павлова зміцнили в психофізіології детерміністський підхід до механізмів поведінки і стимулювали розробку об'єктивних методів дослідження.

У цьому аспекті провідною думкою І. М. Сеченова стало підкреслення наявності співдружності (узгодженості) рухової активності людини з відчуттям, він правомірно вважав, що пізнавальні процеси є регуляторами психомоторних актів суб'єктів діяльності. Органи чуття (аналізатори — за І. П. Павловим) Сеченов розглядав як регулятори рухових дій, і це його принципове положення виявилось тим новим фундаментальним концептом, згідно з яким відбулися у подальшому дослідження відчуттів, сприйняття, пізнавальних процесів і мислення. Розумність думки, писав він, починається тільки з того моменту, коли вона стає керівником певних дій. Слід наголосити, що І. М. Сеченов здолав розрив між когнітивною і дієвою сторонами психіки, що не втрачає свого фундаментального значення для сучасної психології та психофізіології. Сутність концепції І. М. Сеченова полягала в розумінні того, що вся психічна діяльність людини є аналітико-синтетичною, бо розвиток чуттєвого пізнання відбувається шляхом аналізу і синтезу, що надало йому можливість здолати відрив мислення людини від чуттєвого пізнання реального світу.

І. М. Сеченов вважав, що синтез відбувається за механізмом асоціацій, а в поняття «асоціація» ним було вперше внесено принцип рефлекторної теорії. На думку вченого, асоціюються цілісні рефлекси, сама ж асоціація є послідовним ланцюгом рефлексів, в якому кінець кожного попереднього зливається з початком наступного в часі. При цьому м'язові відчуття виконують своєрідну роль з'єднувальної ланки між певними відчуттями індивіда, що асоціюються одне з одним. Отже, завдяки Сеченову питання про мимовільні рухи було перенесено в площину дослідження розвитку психомоторної активності людини, стало зрозумілим, що свідомі, і несвідомі рухові акти за своїми механізмами є рефлекторними.

Також І. М. Сеченов вперше довів, що будь-які рухові дії стають мимовільними, якщо вони заучуються, і що більшою мірою це відбувається, то легше вони підкоряються волі суб'єкта, який виконує рухи, і навпаки. Дуже важлива пріоритетність думки вченого щодо іншої ознаки мимовільних рухів, а саме значення вольового зусилля особистості: вольовому контролю можуть підкорятися тільки ті рухові дії, які супроводжуються свідомими відчуттями індивіда (кінестетичні, зорові, слухові). У наукових працях останніх років свого життя Іван Михайлович приділив увагу детальній розробці психофізіологічних питань, які були пов'язані з формуванням складних рухових актів, необхідних для трудової діяльності людини.

Слід наголосити, що нове розуміння предмета психологічних досліджень було пов'язане у І. М. Сеченова з новою для його часу методологією: по-перше, він категорично відкинув можливість відбудовувати наукову психологію умоглядним методом, виходячи з аналізу душі та її властивостей; по-друге, ним вперше була висунута умова розробляти психологію такими об'єктивними методами, які використовуються природничими науками.

Враховуючи вищезазначене, можна дійти правомірною висновку, що саме І. М. Сеченову належить пріоритет в становленні системної психофізіології, яка вивчає особливості психічної діяльності людини тільки на підставі використання об'єктивних методів оцінки психофункціонального стану людини.

Актуальність сеченівських концептів необхідності об'єктивної доказової бази як особистісної методології наукового пізнання в інтегративній антропології та психології зберігається і сьогодні. При цьому І. М. Сеченов не заперечував і можливості самоспостереження (воно використовується в усіх психологічних опитувальниках різного напрямку), але вважав, що побудова наукової психології має відбуватися на підставі аналізу об'єктивних параметрів оцінки відчуттів, сприйняття, мислення.

Необхідно відмітити, що І. М. Сеченовим вперше висунута ідея психофізичного розвитку як основного фундаменту побудови наукової психології, що було вагомим внеском у розробку вікової та дитячої психології. Більше того, він показав, що вивчення онтогенетичних етапів розвитку психіки дитини є тим шляхом, який забезпечує розробку питань загальної, системної та диференціальної психології. У сучасній вітчизняній психофізіологічній науці онтогенезу вищих психіч-

них функцій дитини та дорослих приділяється належна увага [5; 6; 9].

У своїх працях І. М. Сеченов неодноразово наголошував, що без з'ясування закономірностей роботи психофункціональних систем мозку обмежується можливість пізнання проблем організації психічної діяльності людини. Відкриття таких закономірностей відбулося вже у ХХ ст., провідна роль у цьому належить геніальному послідовнику І. М. Сеченова — нейрофізіологу І. П. Павлову, який своїми експериментальними роботами довів правомірність фундаментальних положень свого Вчителя. Вражає те, що сеченівське поняття «*рефлексов с психологическим осложнением*» можна порівняти з поняттям умовного рефлексу, сеченівське поняття «чуттєвих сигналів» — з павловським поняттям аналізаторів, сеченівське розуміння ролі аналізу і синтезу в розвитку психіки — з відкритими І. П. Павловим механізмами аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку та значенням аферентного й еферентного синтезу в функціональній системі поведінки людини за П. К. Анохіним.

Таким чином, слід зробити висновок, що у своїх наукових працях І. М. Сеченов показав, як організація психічної діяльності людини відбувається під впливом чинників на органи чуття і є віддзеркаленням об'єктивної реальності навколишнього світу. Своїми пріоритетними роботами видатний вчений переконливо довів правомірність детерміністського підходу до організації всіх форм психічної діяльності людини, що забезпечило створення та подальший розвиток загальної та когнітивної психології, системної та диференціальної психофізіології, а також психофізіології індивідуальності.

Ключові слова: фізіологія, І. М. Сеченов, рефлексорна концепція, психофізіологія, психічна діяльність, психофізіологія індивідуальності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров Ю. А. Психофизиология / Ю. А. Александров. – СПб. : Питер, 2006. – 464 с.
2. Апчел В. Я. Основы генетической психофизиологии : учеб. пособие для студентов высших учеб. заведений, обучающихся по направлению «Психология» / В. Я. Апчел, Т. В. Дегтяренко. – СПб. : ЧОУ ВО НИУД, 2016. – 144 с.
3. Батуев А. С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем / А. С. Батуев. – СПб. : Питер, 2006. – 317 с.
4. Дегтяренко Т. В. Вклад в развитие отечественной психофизиологии и основ когнитивной психологии И. М. Сеченова / Т. В. Дегтяренко, Р. С. Вастьянов // Наука і освіта. – 2015. – № 1. – С. 43–48.
5. Голубева Э. А. Способности. Личность. Индивидуальность / Э. А. Голубева. – Дубна : «Феникс +», 2005. – 512 с.

6. Дегтяренко Т. В. Психофізіологія раннього онтогенезу / Т. В. Дегтяренко. – К : УАІП «Рада», 2011. – 352 с.

7. Дегтяренко Т. В. Антропогенетика : учебник для студентів психолого-педагогічного профіля / Т. В. Дегтяренко, В. Ф. Коджебаш. – Одеса : Бондаренко М. А., 2016. – 268 с.

8. Дегтяренко Т. В. Психосоціальний стрес: чинники та особистісні детермінанти / Т. В. Дегтяренко, О. А. Чокан-Щербатюк // Наука і освіта. – 2015. – № 10. – С. 22–26

9. Ильин Е. П. Психофізіологія состояний человека / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2005. – 412 с.

10. Макаренко М. В. Онтогенез психофізіологічних функцій людини / М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб. – Черкаси : Вертикаль, 2011. – 256 с.

11. Кокун О. М. Психофізіологія / О. М. Кокун. – К : Центр навчальної літератури, 2006. – 184 с.

12. Психофізіологія : навч. посібник / М. Ю. Макаруч, Т. В. Куценко, В. І. Кравченко, С. А. Данілов. – К. : ООО «Інтерсервіс», 2011. – 329 с.

13. Равич-Щербо И. В. Психогенетика : учебник / И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. Л. Григоренко. – М. : Аспект Пресс, 2000. – 447 с.

Надійшла до редакції 28.08.2017

*Рецензент д-р мед. наук, проф. К. В. Аймедов,
дата рецензії 04.09.2017*

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**
Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

УДК 612.661:614.7

І. О. Калиниченко, д-р мед. наук, проф.,
Д. О. Калиниченко

АНТРОПОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІВЧАТ РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ МІСЬКИХ І СІЛЬСЬКИХ ПОСЕЛЕНЬ

*Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка,
Суми, Україна*

УДК 612.661:614.7

І. О. Калиниченко, Д. О. Калиниченко
АНТРОПОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІВЧАТ
РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ МІСЬКИХ І СІЛЬСЬКИХ ПОСЕЛЕНЬ
Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Суми, Україна

Профілактична спрямованість системи охорони здоров'я потребує використання комплексного підходу до оцінки індивідуального здоров'я, складовим компонентом якого має бути оцінка фізичного розвитку і діагностика соматотипу як структурної характеристики конституції.

Під час дослідження визначено особливості антропометричних і соматотипологічних характеристик дівчат раннього репродуктивного віку міських і сільських поселень. Установлено, що середні значення антропометричних показників студенток мають тенденцію до переваги у осіб, які мешкають у сільських поселеннях, порівняно із постійними жителями міст. Серед дівчат із сільської місцевості, які мали дисгармонійний розвиток, виявлено менше осіб з дефіцитом і надлишковою масою тіла, ніж у міських дівчат. Тенденція до астенізації підтверджується більш пізнім менархе у дівчат з міст порівняно з дівчатами із сільських поселень і більшою кількістю виявленої гінекологічної патології, що, ймовірно, можна пояснити негативним впливом забруднення навколишнього середовища на діяльність репродуктивної системи.

Ключові слова: репродуктивний вік, студентки, фізичний розвиток, тип конституції.

UDC 612.661:614.7

I. O. Kalinichenko, D. O. Kalinichenko
ANTHROPOMETRICAL CHARACTERISTICS OF
GIRLS OF EARLY REPRODUCTIVE AGE FROM URBAN AND RURAL SETTLEMENTS
Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko, Sumy, Ukraine

The preventive orientation of a health system demands use of an integrated approach to an assessment of individual health, component of which should be the assessment of physical development and diagnosis of somatotype as the structural characteristics of the constitution.

During the study the peculiarities of somatotypological and anthropometrical characteristics of girls of early reproductive age from urban and rural settlements are defined. It is established that the average value of anthropometrical indices of students tends to prevalence in people who live in rural settlements in comparison with constant female residents of the cities. Among girls from rural areas who had disharmonious development are found fewer people with deficiency and overweight than in urban girls. The tendency to astenisation is confirmed by later menarche in girls from cities in comparison with girls from rural settlements and the large number of diagnosed gynecologic pathology that can probably be explained by the negative impact of environmental pollution on the activities of the reproductive system.

Key words: reproductive age, students, physical development, constitution type.

Постановка проблеми

Медико-демографічна ситуація, що склалася останніми роками в Україні, свідчить про незадовільний стан здоров'я населення і проявляється у його від'ємному прирості та високому рівні по-

ширеності хронічних неінфекційних захворювань [1]. Особливе занепокоєння викликає стан здоров'я дівчат і жінок раннього репродуктивного віку, від якого потенційно залежить відтворення населення. У Концепції розвитку системи громадського здоров'я зазначено, що соціальний детермінант здоров'я — це умови, в яких люди народжуються, ростуть і живуть, а також сфери, що

впливають на ці умови, зокрема стан економічного розвитку, соціальні норми, державна політика та політична система країни [2]. Реалізація цього принципу передбачає вивчення та моніторинг соціальної детермінанти здоров'я, запобігання шкідливому впливу навколишнього природного середовища на здоров'я людини. На жаль, стійкість негативної динаміки росту патології може зберігатися, оскільки вона багато в чому зумовлена такими чинниками, як несприятливі умови довкілля, хронічний стрес, низький рівень матеріального забезпечення сімей та сформованості навичок здорового способу життя.

Зважаючи на вищевказане, пріоритетності набуває профілактична спрямованість системи охорони здоров'я, що потребує використання комплексного підходу до оцінки індивідуального здоров'я, складовим компонентом якого мають бути оцінка фізичного розвитку (ФР) і діагностика соматотипу як структурної характеристики конституції.

Дослідження виконано згідно з темою науково-дослідної роботи кафедри медико-біологічних основ фізичної культури ННІ фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Оцінка репродуктивного здоров'я підлітків і молоді з різними типами гендерної ідентичності» (Номер державної реєстрації 046U007542; 09.2016–12.2020 рр.).

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Доведено, що хвора жінка репродуктивного віку не може народити абсолютно здорову дитину, а хвора новонароджена дівчинка у майбутньому з великою ймовірністю буде мати проблеми з репродуктивним здоров'ям (РЗ) [3]. Тому проблеми РЗ молоді набувають сьогодні медико-соціального характеру [4]. Зокрема, фахівцями визначається збільшення кількості порушень статевого розвитку (В. С. Богатирьов, 1999; С. О. Левенець, 2010; Б. Б. Пинхасов, 2012; О. А. Андрієць, 2012), гінекологічної патології, безплідності (Н. Г. Гойда, 2000; І. Б. Вовк, 2009; О. Л. Кудрина, 2010; Т. Ф. Татарчук, А. В. Московкіна, 2013; 2014; В. І. Пирогова, 2014; С. І. Жук, 2015), що доводить важливість вивчення причин і механізмів порушення РЗ. У цьому аспекті заслуговує на увагу зв'язок РЗ на всіх етапах онтогенезу із ФР та конституційними особливостями організму [5; 6].

Загальновідомо, що ФР людини — один із найважливіших показників її здоров'я, який відображає соціально-економічні зміни як позитивної, так і негативної спрямованості. Гармонійний розвиток організму в юнацькому віці багато в чому визначає подальшу долю жінки як у медичному, так і в соціальному аспектах.

Сучасні дослідження акцентовані на регіональних відмінностях антропометричних показників у масштабах області та країни в цілому з метою виявлення територіально і екологічно зумовлених особливостей будови тіла і ФР дітей та їх впливу на здоров'я (Е. Н. Хрисанфова, И. В. Перевозчиков, 2005; Н. С. Полька, А. Г. Платонова, 2010–2015; О. І. Іванова, Л. М. Басанець, 2004). Однак серед опублікованих наукових робіт не трапляється повідомлень про виокремлення періоду «раннього репродуктивного віку» з антропометричними та соматотипологічними характеристиками, що сформувалися під впливом регіональних особливостей проживання і могли б слугувати діагностичними критеріями.

Для об'єктивної оцінки стану здоров'я населення часто використовують методи донозологічної діагностики, що є системою методів дослідження, спрямованих на визначення рівня (якості, стану) здоров'я людини або популяції практично здорових людей. Такий підхід дозволяє із загальної маси обстежених виділити групу осіб з так званим преморбідним станом, що потребує впровадження відповідних профілактичних заходів або лікування за відсутності явних клінічних проявів [7].

Актуальність виокремлення періоду «раннього репродуктивного віку» для проведення моніторингу зумовлена тим, що даний віковий період є стадією онтогенетичного розвитку між підлітковим віком і зрілістю та найбільш доступний і перспективний щодо вироблення критеріїв діагностики ризику відхилень РЗ, а також розробки профілактичних заходів. Тому дослідження дівчат і жінок цієї вікової групи має прогностичне значення для оцінки здоров'я нинішньої та майбутніх популяцій.

У матеріалах ВООЗ (<http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs334/ru/>), під час аналізу здоров'я жінок і дівчат, вирізняють досить широкі вікові діапазони: дівчата-підлітки (10–19 років), жінки репродуктивного віку (15–44 роки) і дорослі жінки (20–59 років), що не дозволяє однозначно виокремити групи для спостереження.

Слід відзначити, що для уточнення термінології у назві періодів репродуктивного віку було проаналізовано вікову періодизацію, прийняту на VII Всесоюзній конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії (1965), згідно з якою діапазон 20–35 років визнано як «перший зрілий вік» (цит. за: Морфология человека / под

ред. В. П. Чтецова, Б. А. Никитюка. М., 1990), з характеристиками відносної стабільності параметрів організму, закінчення формування «типово жіночих» і «типово чоловічих» особистісних якостей.

На думку фахівців, підлітковий період — 15–19 років і початок раннього репродуктивного періоду до 25 років — це важливий період в житті дівчини, коли встановилися менструація і регулярна овуляція, можлива реалізація репродуктивної функції (<http://www.mcrm.ru/encyclopedia/infertility/94/>). Таким чином, закінчення росту, формування організму і статевих ознак до 20 років та перехід до активного репродуктивного періоду (25–35 років) дозволяють виокремити діапазон 20–24 років як період «раннього репродуктивного віку».

Виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми

Стан РЗ молоді є однією з небагатьох тем, яка обговорюється не тільки серед фахівців, а й широким загалом, що визначає особливу гостроту і актуальність проблеми. Залишаються недостатньо висвітленими питання оцінки соматотипу віковим діапазоном 20–24 роки з використанням антропометричних показників, встановлення регіональних особливостей розподілу соматотипів серед дівчат і жінок та зв'язку з РЗ.

Мета статті — визначити особливості антропометричних і соматотипологічних характеристик дівчат раннього репродуктивного віку міських та сільських поселень.

Організація та методи дослідження

У дослідженні брали участь 326 студенток 3–4-го курсів вищих навчальних закладів Сум, серед яких 65 % — постійні мешканки міст і 34 % — особи з постійним місцем проживання у сільській місцевості. Середній вік обстеженого контингенту ($20,87 \pm 0,26$) року.

Дослідження проводили з дотриманням принципів добровільності, з гарантією захисту прав і свобод людини, недоторканості її фізичної та психічної цілісності, базуючись на принципах справедливості й рівності, з попереднім детальним інформуванням волонтерів про суть дослідження. Від кожного суб'єкта отримано письмову згоду на участь у науковому дослідженні та на проведення діагностичних заходів згідно з «Гельсінкською декларацією Всесвітньої медичної асоціації» (2005).

Результати первинних досліджень вносили у спеціальний протокол, який містив паспортні дані

та розділ антропометричних вимірювань. За допомогою загальноприйнятих методик досліджувалися соматометричні показники: довжина тіла (ДТ), маса тіла (МТ), окружність грудної клітки (ОГК). Середня товщина підшкірного жиру (ТПЖ) визначалася за товщиною чотирьох шкірно-жирових складок методом каліперометрії.

Зважаючи на те, що у досліджуваному віковому діапазоні ростові процеси досягають стабільності, гармонійність ФР вважали доцільним оцінювати за співвідношенням масо-ростових показників відповідно до класифікації ВООЗ із розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле (ІК)) за формулою

$$IK = \frac{MT, \text{ кг}}{DT, \text{ м}^2}$$

Критеріями оцінки маси тіла для дорослих є такі нормативні показники: $IK \leq 18,5 \text{ кг/м}^2$ — недостатня МТ; $18,5 < IK < 24,99 \text{ кг/м}^2$ — гармонійний ФР; $IK \geq 25 \text{ кг/м}^2$ — надмірна МТ; $IK \geq 30,00$ — ожиріння [8]. Особливості статевого розвитку оцінювали за віком менархе.

Для визначення типу конституції використовувався спосіб індексної оцінки Антомонова — Калиниченко, що базується на розрахунках за формулою, у якій враховані основні довжинні, об'ємні, масові показники і співвідношення до довжинної характеристики:

$$ITK = \frac{(DT - MT) \times (DT - ОГК)}{DK},$$

де *ITK* — індекс типу конституції; *DT* — довжина тіла, см; *MT* — маса тіла, кг; *ОГК* — окружність грудної клітки, см.

Запропонований спосіб передбачає використання тільки антропометричних характеристик, не потребує спеціальної підготовки персоналу і забезпечує оперативну оцінку типу конституції дітей [9].

Межі значень ІТК для окремих соматотипів визначали, спираючись на закон нормального розподілу показників, тому для середніх значень, що характеризують нормостенічний тип конституції, обрано діапазон $\pm \sigma$. Середнє значення ІТК становить ($55,27 \pm 7,33$) у. о., що дозволило визначити межі значень ІТК для нормостенічного типу конституції — від 47,94 до 62,60 у. о., для астеничного типу — більше 62,61 у. о., для гіперстенічного — менше 47,93 у. о.

У ході дослідження використовувалися результати комплексних медичних оглядів, що були скопійовані з медичної документації.

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми Statistica 10,0. Ста-

тистичну значущість різниці між характеристиками незалежних вибірок, що досліджувалися, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою за умови $p < 0,05$. Розраховували коефіцієнт Пірсона. Для визначення статистичної значущості різниці між частками використовували χ^2 Пірсона.

Виклад основного матеріалу дослідження

За результатами антропометричного обстеження виявлено, що середня ДТ студенток становила ($164,72 \pm 0,59$) см, МТ — ($58,19 \pm 0,89$) кг, ОГК — ($85,42 \pm 0,59$) см, ТПЖ — ($0,89 \pm 0,06$) см.

Порівняльний аналіз цих показників у дівчат із міської та сільської місцевості дозволив виявити певні відмінності між групами. Показники ДТ, МТ, ОГК у студенток, постійним місцем проживання яких була сільська місцевість, мали тенденцію до перевищення аналогічних показників міських дівчат: ($165,06 \pm 0,69$) см, ($59,75 \pm 1,07$) кг, ($86,59 \pm 0,82$) см та ($163,91 \pm 1,10$) см, ($57,30 \pm 1,30$) кг, ($85,18 \pm 0,73$) см відповідно ($p > 0,05$). Крім того ТПЖ у дівчат з міських поселень була меншою порівняно з показником дівчат із сільських поселень — ($0,88 \pm 0,07$) і ($0,91 \pm 0,08$) см відповідно ($p > 0,05$).

У цілому гармонійний ФР визначався у ($66,33 \pm 2,61$) % досліджених. Установлено, що питома вага груп студенток з гармонійним ФР відрізнялася за критерієм місця постійного проживання, зокрема більша частка осіб з гармонійним ФР траплялася серед сільських дівчат — ($70,59 \pm 2,52$) % порівняно з міськими дівчатами — ($64,06 \pm 2,65$) % ($p > 0,05$). Студенток з ожирінням у групах спостереження не виявлено.

Проте необхідно зауважити, що серед дівчат із сільської місцевості, які мали дисгармонійний розвиток, виявлено менше осіб із дефіцитом і надлишковою МТ — ($20,59 \pm 2,23$) і ($8,82 \pm 1,57$) % відповідно, ніж у міських дівчат — ($23,44 \pm 2,34$) і ($12,50 \pm 1,83$) % відповідно ($p > 0,05$). Встановлений факт можна пояснити впливом характеру харчування, особливостями побуту та більшою фізичною активністю жителів сільської місцевості.

Серед студенток переважав нормостенічний тип конституції — ($71,43 \pm 2,50$) %, гіперстенічний тип зустрічався у ($18,37 \pm 2,14$) % оглянутих, майже вдвічі менше встановлено осіб з астенічним типом ($10,20 \pm 1,67$) %. Серед дівчат із сільської місцевості нормостенічний тип виявляли частіше ($73,53 \pm 2,44$) %, ніж серед дівчат з міста — ($70,31 \pm 2,53$) % ($p > 0,05$).

За чисельністю осіб з надмірною МТ суттєвих відмінностей між порівнюваними групами студенток з міст і сіл не встановлено — ($18,75 \pm 2,16$) і ($17,65 \pm 2,11$) % відповідно.

При цьому жительки міст були більш схильні до астенічного типу конституції — ($10,94 \pm 1,72$) % порівняно з сільськими дівчатами — ($8,82 \pm 1,57$) % ($p > 0,05$). Виявлена тенденція підтверджується більш пізнім менархе у міських дівчат — ($13,26 \pm 0,27$) року порівняно з сільськими дівчатами — ($12,47 \pm 0,17$) року ($p > 0,05$). Взаємозалежність процесу росту і статевого дозрівання також підтверджується зворотним кореляційним зв'язком між показником ДТ і початком менархе ($r = -0,357$; $p < 0,05$).

Переважання серед обстежуваних груп питомої ваги студенток із сільської місцевості з гармонійним ФР, нормостенічного типу конституції і більш своєчасними темпами статевого розвитку порівняно з жительками міст, імовірно, можна пояснити меншим аеротехногенним забрудненням довкілля, на що вказують науковці у попередніх дослідженнях (Г. М. Даниленко, С. А. Пашкевич, 2003; Л. А. Бусел, В. И. Циркин, 2006; Ю. Г. Антипкін, 2008; О. Ю. Шилова, 2011; О. В. Филатова, 2007, 2014; Г. С. Сенаторова, Л. Г. Тельнова, 2013; Л. И. Кох, Г. А. Бурцева, 2015). Зокрема, підтверджується негативний вплив забруднення навколишнього середовища на продукцію статевих гормонів, що може проявлятися затримкою статевого розвитку у дівчат з міст, де є найвищою концентрація шкідливих речовин, в основному пов'язаних із забрудненням викидами автотранспорту. У ході дослідження було проаналізовано регіональні доповіді про стан навколишнього природного середовища в Сумській області за останні роки, що публікує Міністерство екології та природних ресурсів України (<http://www.menr.gov.ua/>).

Незважаючи на поступове зменшення обсягів викидів забруднюючих речовин в атмосферу з 87,979 тис. т у 2011 р. до 57,89 тис. т у 2015 р., проблему забруднення в області визначають викиди від пересувних джерел, які становлять майже 70 % від загального обсягу викидів (49,39 тис. т.). При цьому серед населених пунктів найбільшого антропогенного навантаження зазнає атмосфера міст Суми (6,48 тис. т), Шостка (0,27 тис. т.), Охтирка (0,59 тис. т.) на противагу кількості викидів у сільській місцевості області (0,033–0,099 тис. т), що дає підстави виокремлювати групи дослідження репродуктивного потенціалу молоді. За результатами комплексних медичних оглядів і цільового гінекологічного обстеження встановлено, що у 23,47 % студенток діагностовані відхилення у репродуктивній системі. У структурі

гінекологічної патології переважали альгоменорея (38,76 %) й альгодисменорея (25,18 %), ерозія шийки матки (15,24 %), кісти яєчників (8,6 %), що можна пояснити порушеннями гормонального фону. Встановлений зв'язок між ростовими процесами і гормональним статусом підтверджується тим, що гінекологічна патологія, пов'язана із його нестабільністю, вдвічі частіше виявляється серед осіб астеничного типу конституції (30,0 %), ніж серед дівчат гіперстенічного типу (16,67 %).

Якщо зважати на той факт, що накопичення необхідної підшкірної жирової тканини у період росту і формування систем організму не тільки визначає початок і підтримку репродуктивної функції у дівчат, а й забезпечує потреби вагітності, перешкоджає розвитку метаболічних порушень, хронічних неінфекційних захворювань і підтримує РЗ, то можна пояснити меншу кількість виявленої гінекологічної патології неінфекційної етіології.

Гінекологічна патологія частіше діагностувалася у міських дівчат (28,13 %), порівняно з сільськими дівчатами — (14,71 %; $p < 0,05$). При цьому різниця у кількості виявленої патології не може пояснюватися більшою доступністю медичних послуг у місті, адже студентки протягом 2–3 років перебувають у спільних умовах організованих колективів навчальних закладів.

Висновки

Таким чином, ФР, характеризуючи процеси росту і розвитку, правомірно вважається одним із найбільш важливих критеріїв, які відображають стан здоров'я населення, а дані, отримані під час антропометричних досліджень однорідних груп, при сумарії результатів можуть служити основою для популяційного моніторингу на конкретній території.

Середні значення ДТ, МТ, ОГК переважають у студенток, які мешкають у сільських поселеннях, порівняно із постійними жителями міст. Більшість осіб з гармонійним ФР зустрічалися серед дівчат із сільської місцевості — (70,59±2,52) %, ніж серед городянок (64,06 %). Серед дівчат із сільської місцевості, які мали дисгармонійний розвиток, виявлено менше осіб з дефіцитом і надмірною МТ — (20,59±2,23) і (8,82±1,57) % відповідно, ніж у міських дівчат — (23,44±2,34) і (12,50±1,83) % відповідно.

Тенденція до астенизації підтверджується більш пізнім менархе у дівчат із міст — (13,26±0,27) року порівняно з дівчатами із сільських поселень — (12,47±0,17) року ($p > 0,05$), що, імовірно, можна пояснити негативним впливом

забруднення навколишнього середовища на продукцію статевих гормонів і незначною затримкою статевого розвитку мешканок міст. Гінекологічна патологія, що пов'язана із нестабільністю гормонального фону, вдвічі частіше виявляється серед осіб астеничного типу конституції (30,0 %), ніж серед дівчат гіперстенічного типу (16,67 %).

Перспективами подальших наукових розвідок у даному напрямі передбачається дослідження кумулятивного впливу чинників навколишнього середовища на стан репродуктивного здоров'я дівчат раннього репродуктивного віку, які мешкають у регіонах із різним аеротехногенним навантаженням.

Ключові слова: репродуктивний вік, студентки, фізичний розвиток, тип конституції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Концепція* Загальнодержавної програми «Здоров'я — 2020: український вимір»: станом на 31 жовтня 2011 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpd?docid=244717787>
2. *Концепція* розвитку системи громадського здоров'я: станом на 30 листопада 2016 р. № 1002–р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpddocid=249618799>.
3. *Гойда Н. Г.* Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) / Н. Г. Гойда, Н. Я. Жилка // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – № 2 (8). – С. 3–14.
4. *Щорічна доповідь* про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. Шафранського В. В. ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – С. 88–107.
5. *Чайка Г. В.* Моделювання нормативних показників рівня статевих гормонів у дівчат підліткового віку в різні фази менструального циклу в залежності від антропометричних та соматотипологічних показників / Г. В. Чайка, І. В. Гунас, Б. Ф. Мазорчук // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 160–163.
6. *Камінська Н. А.* Вікові, статеві та соматотипологічні особливості маси, площі та поздовжніх розмірів тіла у практично здорових міських юнаків і дівчат Поділля / Н. А. Камінська, О. А. Серебреннікова, Г. В. Чайка // Вісник морфології. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 404–408.
7. *Подригало Л. В.* Донозологические состояния у детей, подростков и молодежи: диагностика, прогноз и гигиеническая коррекция / Л. В. Подригало, Г. Н. Даниленко. – К. : Генеза, 2014. – 200 с.
8. *Международная программа СИНДИ* // Медицинские вести. – 1997. – № 2. – С. 24–25.
9. *Пат. 46269* Україна, МПК А61В 5/107 Спосіб оцінки типу конституції у дітей / Л. В. Квашніна, І. О. Калиниченко, Н. С. Польша, М. Ю. Антомонов ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». – № U200907443 ; заявл. 16.07.2009 ; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 23.

Надійшла до редакції 28.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Т. В. Дегтяренко,
дата рецензії 04.09.2017

УДК 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

І. З. Гладчук, д-р мед. наук, проф.,
О. Я. Назаренко, д-р мед. наук

ОСОБЛИВОСТІ ПРОГЕСТЕРОН-СИНТЕТИЧНИХ І АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СТРУКТУРНИХ ЕЛЕМЕНТАХ ЖОВТОГО ТІЛА ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна*

УДК 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко
**ОСОБЛИВОСТІ ПРОГЕСТЕРОН-СИНТЕТИЧНИХ І АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ
У СТРУКТУРНИХ ЕЛЕМЕНТАХ ЖОВТОГО ТІЛА ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна*

У роботі подані результати імуногістохімічного вивчення прогестерон-синтетичних і апоптотичних процесів, що відбуваються в структурних елементах основного джерела внутрішньочеревної кровотечі оваріальної етіології — жовтого тіла й кісти жовтого тіла яєчника. У вилучених у процесі оперативного втручання макропрепаратах на імуногістохімічному рівні в клітинах строми, епітелію й капілярів вивчалися особливості експресії проапоптотичного трансмембранного білка — CD95. Прогестерон-синтетичну активність оцінювали шляхом підрахунку відносної кількості клітин-продуцентів прогестерону в епітеліальному компоненті жовтого тіла. Встановлений статистично вірогідний негативний взаємозв'язок між кількістю клітин-продуцентів прогестерону й рівнем експресії CD95. Вірогідно високий рівень експресії фактора апоптозу CD95 і відносно низька кількість прогестерон-синтезуючих гранульозо-тека-лютеоцитів у кістозно-змінених жовтих тілах свідчить про те, що апоплексія яєчника в пацієнок із мінімальним і помірним об'ємом гемоперитонеума розвивається в основному на стадії регресу жовтого тіла й відбувається на тлі хронічної недостатності лютеальної фази менструального циклу. І навпаки, у хворих, де апоплексія яєчника супроводжується більшим об'ємом внутрішньочеревної крововтрати, високий вміст клітин-продуцентів прогестерону й низька апоптотична активність свідчать про те, що в цієї категорії хворих захворювання розвивається на стадії розквіту функціональної активності жовтого тіла і для них не характерна наявність синдрому недостатності лютеїнової фази менструального циклу.

Ключові слова: апоплексія яєчника, апоптоз, CD95, прогестерон, жовте тіло яєчника, імуногістохімія.

UDC 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko
**THE PECULIARITIES OF PROGESTERONE-SYNTHETIC AND APOPTOTIC PROCESSES IN
CORPUS LUTEUM STRUCTURAL ELEMENTS IN CASE OF OVARIAN APOPLEXY**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,
Military-Medical Clinical Centre of South Region, Odessa, Ukraine*

The results of immunohistochemical studies of both progesterone-synthetic and apoptotic processes inside the structural elements of the main source of intra-abdominal bleeding of ovarian etiology, the corpus luteum and its cysts are presented. The peculiarities of proapoptotic transmembrane protein — CD95 expression within stromal and epithelial cells and capillary cells were studied in the extirpated throughout the operative interventions macrosamples. Progesterone-synthetic activity was determined by counting the relative number of progesterone progenitor cells in the corpus luteum epithelial component. A statistically significant negative relationship between the number of progesterone progenitor cells and CD95 expression level was established. A significantly high level of CD95 apoptosis factor expression and a rela-

tively low amount of progesterone-synthesizing granulosa-theca-luteocytes in the cystic-altered corpus luteum indicate that ovarian apoplexy in patients with minimal and moderate hemoperitoneum develops mainly at the stage of corpus luteum regression and occurs on background of chronic failure of the menstrual cycle luteal phase.

Otherwise, in patients where ovarian apoplexy accompanies by a high volume of intraabdominal hemorrhage the big level of progesterone-producing cells and low apoptotic activity indicate that disease develops in these patients at the pick of corpus luteum functional activity isn't characterized by the luteal phase insufficiency syndrome.

Key words: ovarian apoplexy, apoptosis, CD95, progesteron, ovarian corpus luteum, immunohistochemistry.

Апоплексія яєчника (АЯ), яка тривалий час у вітчизняній літературі іменувалася різними термінами (гематома яєчника, кровотеча з яєчника, розрив кісти жовтого тіла (ЖТ), інфаркт яєчника, розрив яєчника), визначається як раптовий крововилив у яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини й кровотечею в черевну порожнину [1]. У переважній більшості випадків (від 55 до 90 %) джерелом кровотечі стає ЖТ або його кіста, що, на думку О. К. Хмельницького (1994), є анатомічним варіантом його нормальної будови [2; 3].

Жовте тіло — мінуща ендокринна залоза яєчника, що періодично формується й піддається інволюції, фізіологічна доцільність якої полягає в секреції прогестерону для пролонгування вагітності [6]. З гістологічної точки зору, у формуванні й розвитку ЖТ розрізняють чотири стадії — проліферації й ангиогенезу, залозистого метаморфозу, розквіту і зворотного розвитку [4; 5].

Регрес ЖТ в основному відбувається за рахунок генетично запрограмованої клітинної загибелі — апоптозу, клініко-лабораторним проявом якого є пригнічення прогестерон-синтетичної активності гранулозо-тека-лютеїнових клітин [7; 8]. Fas/APO-1, який також називають CD95 (CD — cluster differentiation), — один з основних генів і клітинних мембранних білків-активаторів апоптотичного процесу. CD95/Fas/APO-1 здатний запускати в клітині апоптоз після взаємодії із його лігандом (FasL) або з агоністичними моноклональними антитілами (МКА) до Fas [9].

У первинних і примордіальних фолікулах тільки овоцити імунопозитивні до CD95/Fas. У вторинних й антральних фолікулах овоцити слабо імунопозитивні. У преовуляторних фолікулах ані гранульозні клітини, ані тека-клітини, ані овоцити не дають позитивну реакцію на CD95/Fas. У ЖТ відзначається підвищення імунопозитивної відповіді під час пізньої лютеїнової фази. Біле тіло не дає забарвлення на CD95/Fas. Отже, саме CD95/Fas-антиген є медіатором апоптозу при регресії ЖТ і фолікулярної атрезії [10; 11].

Мета роботи: оцінити прогестерон-продукуючу активність і ступінь вираженості клітинного

апоптозу за даними визначення відносної кількості клітин-продуцентів прогестерону й експресії CD95 у структурних елементах жовтого тіла й кісти жовтого тіла — джерел патологічної кровотечі у хворих з АЯ при різних клінічних варіантах перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 (100,0 %) пацієнок з АЯ, що виникла внаслідок ушкодження судин ЖТ і кісти ЖТ. Усім пацієнткам, у зв'язку з внутрішньочеревною кровотечею яєчникового походження, була виконана лапароскопічна операція в обсязі резекції яєчника з видаленням джерела кровотечі. Досліджувані жінки були поділені на три однакові групи залежно від об'єму інтраабдомінальної кровотечі: до I групи включені жінки з гемоперитонеумом до 200 мл, до II — пацієнтки із внутрішньочеревною кровотечею об'ємом 200–500 мл і в III групу — хворі, у яких гемоперитонеум перевищував 500 мл.

Імуногістохімічне дослідження оперативним шляхом вилученого джерела оваріальної кровотечі проводили на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм непрямим і прямим методами Кунса за методикою Brosman (1979) [12]. Клітини-продуценти прогестерону визначали МКА, міченими флуоресцеїном ізотіоціанатом (ФІТЦ) до прогестерону (Novocastra Laboratories Ltd.), апоптозно змінені клітини — КА CD95 (Novocastra Laboratories Ltd.). Як люмінесцентну мітку використовували F(ab)-2 — фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Комп'ютерно-морфометричне дослідження проводили в люмінесцентному мікроскопі "Axioskop 40". Підраховували кількість клітин, що експресують рецептори до CD95, і, перераховуючи на 100 клітин, визначали апоптозний індекс. У полі зору мікроскопа × 400 підраховували кількість клітин-продуцентів прогестерону. Оптичну щільність імунофлуоресценції визначали за методом Г. І. Губіної-Вакулик і співавт. (2009) за допомогою мікроскопа "Axioskop 40" і програмного забезпечення Biostat.exe [13]. Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики. Проводили кореляційно-регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

У кістозно-зміненому ЖТ яєчників у пацієнток I групи при обробці МКА CD95 візуально відзначалися численні імунофлуоресціюючі апоптозно змінені епітеліальні, стромальні й судинні клітини (рис. 1). Апоптозний індекс становив $(9,20 \pm 0,46)$ ум. од. (табл. 1).

У препаратах I групи, оброблених МКА до прогестерону, виявлялося специфічне світіння нечисленних гранульозо-тека-лютеїнових клітин (рис. 2). Відносна кількість цих клітин становила $(15,1 \pm 0,4)$ ум. од. (див. табл. 1).

Візуальна кількість імунофлуоресціюючих клітин у препаратах II групи, оброблених МКА до CD95, практично відповідала такій у I групі (рис. 3). Проте апоптозний індекс, поданий у табл. 1, — $(8,20 \pm 0,38)$ ум. од. — свідчить про тенденцію до зниження ступеня вираженості апоптозу в клітинних елементах джерел інтраабдомінальних кровотеч яєчникового походження для спостережень II групи порівняно з такими в I групі.

Цікаво, що в препаратах II групи, оброблених МКА до прогестерону, не виявлялися істотні особливості порівняно із препаратами I групи, тому що специфічне світіння визначалося в нечисленній популяції лютеоцитів (рис. 4). Однак морфометричні дані вказують на тенденцію до підвищення відносної кількості цих клітин — $(16,54 \pm 0,47)$ ум. од. (див. табл. 1).

Як і в попередніх групах спостережень, у мікропрепаратах III групи, оброблених МКА до CD95, виявлене специфічне світіння епітеліальних, стромальних і судинних клітин ЖТ яєчника — джерела АЯ (рис. 5). Однак при вивченні апоптозу клітинних елементів ЖТ у спостереженнях цієї групи звертали на себе увагу нечисленні клітини, що експресують рецептори до CD95. Апоптозний індекс у цій групі виявився мінімальним — $(6,20 \pm 0,35)$ ум. од. порівняно з таким в I та II групах (див. табл. 1).

У препаратах III групи, оброблених МКА до прогестерону, візуально відзначалося збільшення відносної кількості клітин, мічених МКА до прогестерону, порівняно з даними I та II груп (рис. 6). Це підтверджується результатами морфометричного дослідження — $(22,50 \pm 0,56)$ ум. од. (див. табл. 1).

У результаті проведеного імуногістохімічного дослідження ЖТ і кісти ЖТ яєчника на визначення відносної кількості клітин-продуцентів прогестерону й ступеня експресії проапоптотичного

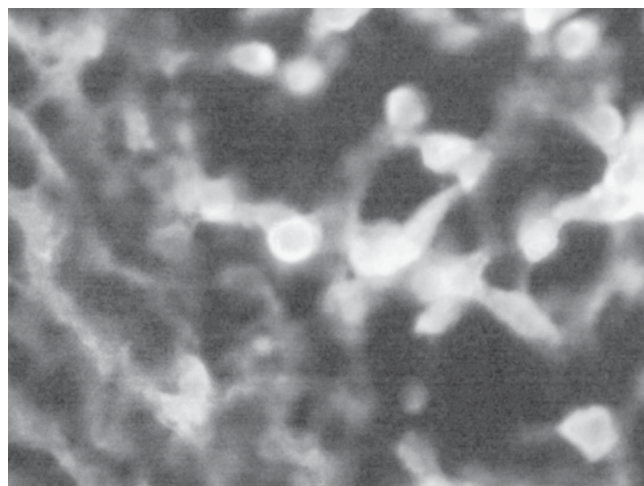


Рис. 1. Численні клітини, що експресують рецептори CD95 у жовтому тілі яєчників. Спостереження I групи. Непрямий метод Кунса із МКА CD95. $\times 400$

Таблиця 1
Оптична щільність імунофлуоресценції CD95 і відносна кількість клітин-продуцентів прогестерону в структурних елементах жовтих тіл при апоплексії яєчника з різним об'ємом гемоперитонеума, $M \pm m$

Група	Апоптозний індекс	Відносна кількість клітин-продуцентів прогестерону
I	$9,20 \pm 0,46^*$	$15,1 \pm 0,4^*$
II	$8,20 \pm 0,38^*$	$16,54 \pm 0,47^*$
III	$6,20 \pm 0,35$	$22,50 \pm 0,56$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показником III групи.



Рис. 2. Клітини-продуценти прогестерону в жовтому тілі яєчника. Спостереження I групи. Прямий метод Кунса із МКА до прогестерону. $\times 400$

фактора — CD95 у хворих з АЯ, залежно від обсягу гемоперитонеума, були виявлені певні особливості. Так, для спостережень I та II груп були характерні однотипні, порівняно з III групою, зміни з боку структурних компонентів ЖТ яєчників. Досить високий показник апоптозного інде-

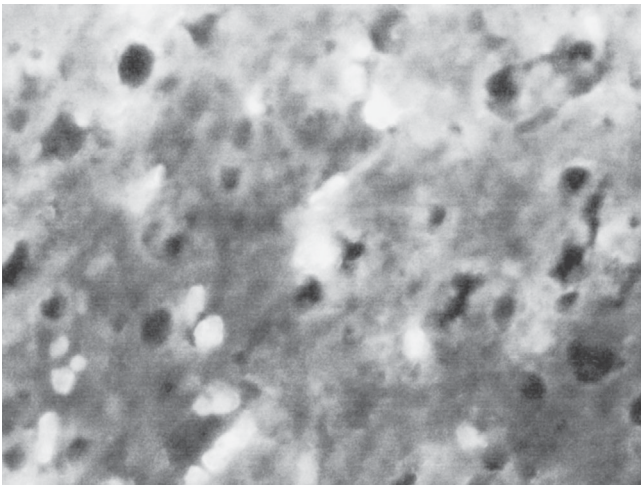


Рис. 3. Клітини, що експресують рецептори CD95 у структурах жовтого тіла. Спостереження II групи. Непрямий метод Кунса із МКА CD95. $\times 400$



Рис. 4. Нерівномірне світіння клітин-продуцентів прогестерону жовтого тіла яєчника. Спостереження II групи. Прямий метод Кунса із МКА до прогестерону. $\times 400$

ксу (порівняно з III групою) свідчить про посилення інволютивних процесів у джерелах АЯ в пацієнок I та II груп. На тлі інволютивних змін знижується прогестерон-продукуюча активність гранульозно-тека-лютеїнових клітин.

Невисокий апоптозний індекс стромальних, судинних і епітеліальних клітин у мікропрепаратах III групи, порівняно з аналогічними даними в I та II групах, вказує на високу морфофункціональну активність жовтого тіла у хворих з АЯ з максимальним об'ємом гемоперитонеума. Щодо епітеліальних клітин це підтверджується високою прогестерон-продукуючою активністю.

Висновки

Таким чином, виявлений у хворих з АЯ вірогідний негативний кореляційний взаємозв'язок

між ступенем вираженості апоптозу й рівнем прогестерон-продукуючої активності в структурних елементах ЖТ яєчника свідчить, що АЯ, супроводжувана мінімальним і помірним гемоперитонеумом, розвивається на пізніх стадіях фізіологічної еволюції менструального ЖТ на тлі посилення апоптотичних процесів. Жовті тіла пацієнок цих груп характеризуються зниженою прогестерон-продукуючою активністю, що супроводжується перманентним прогестерон-дефіцитним станом, характерним для синдрому недостатності лютеїнової фази менструального циклу (НЛФ-синдрому). Тяжкий клінічний перебіг АЯ, супроводжуваний максимальним об'ємом гемоперитонеума, розвивається на ранніх стадіях формування ЖТ. Цим пацієнткам у зв'язку з високим рівнем прогестерон-продукуючих клі-

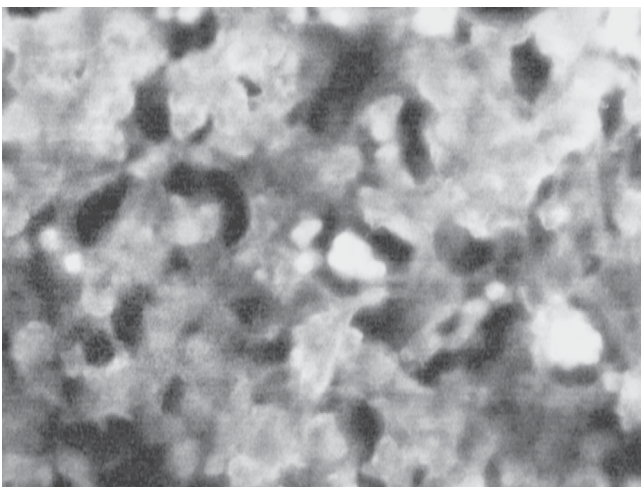


Рис. 5. Нечисленні клітини, що експресують рецептори CD95 у жовтому тілі яєчника. Спостереження III групи. Непрямий метод Кунса із МКА CD95. $\times 400$

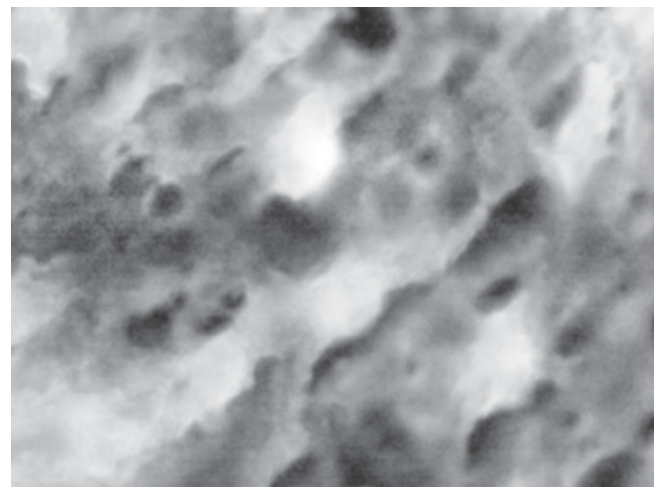


Рис. 6. Яскраве світіння численних клітин-продуцентів прогестерону в жовтому тілі яєчника. Спостереження III групи. Прямий метод Кунса із МКА до прогестерону. $\times 400$

тин не властива наявність прогестерон-дефіцитного стану, характерного для НЛФ-синдрому. Отримані результати відкривають перспективи подальших досліджень, які передбачають розробку адекватної патогенетичної терапії й профілактики АЯ з урахуванням значущості даних прогестерон-синтетичних і апоптотичних процесів у структурних компонентах ЖТ, характерних при тій або іншій клініко-морфологічній формі захворювання.

Ключові слова: апоплексія яєчника, апоптоз, CD95, прогестерон, жовте тіло яєчника, імуногістохімія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. М.* Акушерство і гінекологія : підручник для післядиплом. освіти лікарів, студентів, магістрів, аспірантів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акредитації, клініч. ординаторів : у 2-х т. / В. М. Запорожан, М. П. Цегельський, Н. М. Рожковська. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – Т. 2 : Гінекологія. – 418 с.
2. *Гладчук І. З.* Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаків, О. В. Якименко // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – № 4 (24). – С. 56–58.
3. *Хмельницький О. К.* Патоморфологічна діагностика гінекологічних захворювань. – СПб. : СОТИС, 1994. – 480 с.
4. *Марченко Л. А.* Желтое тело. Механизмы формирования и регресса / Л. А. Марченко // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 14–17.
5. *Морфогенез и гистофизиология желтого тела* / О. В. Волкова, Т. Г. Боровая, М. И. Пекарский, Ю. В. Полинцев

// Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1985. – Т. LXXXVIII, № 3. – С. 5–19.

6. *Запорожан В. М.* Гінекологічна патологія. Атлас : навч. посібник / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.

7. *Arends M. J.* Apoptosis, the role of the endonuclease / M. J. Arends, R. G. Morris, A. N. Willie // *Am. J. Pathol.* – 1990. – Vol. 136. – P. 593–598.

8. *Arends M. J.* Apoptosis, mechanism and roles in pathology / M. J. Arends, A. H. Wyllie // *Int. Rev. Exp. Pathol.* – 1991. – Vol. 32. – P. 223–254.

9. *Sharabidze N.* Cell adhesion and apoptosis in ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis / N. Sharabidze, G. Burkadze, M. Sabakhtarashvili // *Georgian Med. News.* – 2006. – Feb. – Vol. 131. – P. 33–37.

10. *Дубровина С. О.* Апоптоз в яичниках / С. О. Дубровина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33–37.

11. Immunological evidence for the expression of the Fas antigen in the infant and adult human ovary during follicular regression and atresia / H. Kondo, T. Maruo, X. Peng, M. Mochizuki // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1996. – Vol. 81, N 7. – P. 2702–2710.

12. *Brosman M.* Immunofluorescencne vysetrovanie formalparafinovego materialu / M. Brosman // *Cs. patol.* – 1979. – Vol. 15, N 4. – P. 215–220.

13. *Губіна-Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В.* Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. – Патент на корисну модель № 46489 G01N 33/00, 25.12.2009. – Бюл. № 4.

Надійшла до редакції 09.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук, проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 12.10.2017*

УДК 616-092.9:616-0.35

І. В. Савицький, д-р мед. наук, проф.,
С. Г. Знамеровський,
Р. Г. Ленік,
О. В. Білаш,
І. В. М'ястківська

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АСПАРТАТАМІНОТРАНСФЕРАЗИ І АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-092.9:616-0.35

І. В. Савицький, **С. Г. Знамеровський**, **Р. Г. Ленік**, **О. В. Білаш**, **І. В. М'ястківська**
ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АСПАРТАТАМІНОТРАНСФЕРАЗИ
І АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Жовчний перитоніт, який є тяжким захворюванням черевної порожнини за ступенем тяжкості, прогнозу і відсотка летальності, залежить від ендогенної інтоксикації. У комплексному лікуванні перитонітів перспективним напрямом вважається пошук нових способів санації черевної порожнини. Дослідження проводили на 180 щурах лінії Вістар. Тварини були розподілені на чотири групи. Запропонований комплексний метод санації черевної порожнини виявив свою ефективність при аналізі ферментів аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ): у 4-й групі (з про-

веденням комплексної санації) показники більшою мірою наближаються до значень норми порівняно з двома іншими експериментальними групами, в яких також проводилося моделювання жовчного перитоніту. При дослідженні АСТ найбільш виражена позитивна динаміка в 4-й групі спостерігається на сьому добу. Активність АЛТ в 4-й групі більшою мірою наближається до значень норми на третю добу.

Ключові слова: жовчний перитоніт, експериментальна модель, санація черевної порожнини, аспартат-амінотрансфераза, аланінамінотрансфераза.

UDC 616-092.9:616-0.35

I. V. Savytskyi, S. G. Znamerovskyy, R. G. Lenik, O. V. Bilash, I. V. Myastkivska

ACTIVITY DYNAMICS OF ASPARTATE AMINOTRANSFERASE AND ALANIN AMINOTRANSFERASE ENZYMES IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHOLIC PERITONITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Cholic peritonitis is a severe disease of abdominal cavity, which depends on endogenic intoxication between hardness, prognosis and percentage of mortality. In complex treatment of peritonitis, promising directions can be finding of new sanitation ways of abdominal cavity. The investigation was conducted on 180 mice of Vistar line. These animals were divided into 4 groups. Proposed complex abdominal cavity sanitation method showed its efficiency during analyzing enzymes AST and ALT: in the 4th group (with complex sanitation) numbers are close to the normal values, in comparison with 2 other groups, in which modeling of cholic peritonitis was acting too. During the research of AST more visible dynamics of the 4th group was on the 7th day. Activity of ALT in the 4th group is approximately to normal values on the 3rd day.

Key words: cholic peritonitis, experimental model, sanitation of abdominal cavity, aspartate aminotransferase, alanin aminotransferase.

Вступ

Жовчний перитоніт (ЖП), який є тяжким захворюванням черевної порожнини, за ступенем тяжкості, прогнозу і відсотка летальності залежить від ендогенної інтоксикації [1–4]. У комплексному лікуванні перитонітів перспективним напрямом вважається санація черевної порожнини, зокрема гіпохлоридом натрію [5; 6]. Як ефективний засіб детоксикації добре зарекомендував себе декаметоксин [7]. Для профілактики спайкового процесу при оперативних втручаннях використовується гіалуронова кислота [8]. Враховуючи поліморфізм перитонітів у цілому і жовчного перитоніту зокрема, не існує єдиної гіпотези механізмів розвитку метаболічних порушень за даної патології [9].

За даними літератури, динаміка показників крові, а також активності ферментів відображає адаптаційні механізми, а самі ферменти, що визначаються в плазмі крові, забезпечують підтримку метаболічних показників [10]. Серед ферментів, пов'язаних з обміном амінокислот і білків, значний інтерес викликає дослідження амінотрансфераз [10].

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) бере активну участь у процесах гліюконеогенезу, забезпечуючи перехід гліюкози в аланін та підтримуючи таким чином баланс гліюкози і білка в плазмі крові. Регуляція рівня гліюкози в крові забезпечується за рахунок високої активності ензиму. Як відомо, в стресових ситуаціях гліюкортикоїди значно стимулюють синтез АЛТ, тим самим впливаючи на трансамінування аланіну в піруват для подальшого синтезу гліюкози [11].

Аспартатамінотрансфераза (АСТ) відіграє ключову роль у процесах метаболізму, забезпечуючи доступ субстратів у цикл Кребса. При цьому ензим каталізує перенесення аміногрупи з аспарагінової кислоти на α -кетоглутарову кислоту. Можна використовувати АСТ як маркер для оцінки стану мітохондрій, у свою чергу, АЛТ регулює синтез гліюкози з амінокислот. Відповідно динаміка АСТ відображає катаболічну, а АЛТ — анаболічну направленість метаболізму [10].

Мета роботи — дослідження динаміки активності АСТ і АЛТ в крові тварин на тлі експериментального жовчного перитоніту та способів його корекції.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 180 щурах лінії Вістар, середня маса яких становила 180–200 г. Тварини були розподілені на чотири групи:

1-ша група — інтактна (20 особин);

2-га група — контрольна — щури, яким моделювали ЖП без подальшої корекції (80 особин);

3-тя група — щури, яким корекцію змодельованого ЖП проводили за допомогою санації черевної порожнини розчином фурациліну (1 : 5000) з подальшим застосуванням стандартної антибіотикотерапії (40 особин);

4-та група — щури, яким змодельований ЖП коригували за допомогою комбінованої схеми санації черевної порожнини, а саме: перша санація — 0,04 % розчином натрію і гіпохлориду через 12 год після другого введення жовчі [12]; друга санація — сумішшю, до складу якої входить поєднання декаметоксину (10 мг на 50 мл

**Динаміка активності
ферменту аспартатамінотрансферази
при експериментальному жовчному перитоніті
та способах його корекції, M±m**

Група дослідження	Доба, коли брали кров для дослідження		
	Перша	Третя	Сьома
1-ша	58,0±3,1	74,0±1,1	70,3±1,6
2-га	394,0±3,7 p ₂₋₁ <0,001	356,1±4,1 p ₂₋₁ <0,001	Немає тих, що вижили
3-тя	320,8±7,1 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	265,0±4,7 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	148,0±3,9 p ₃₋₁ <0,001
4-та	283,9±8,3 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001 p ₄₋₃ <0,001	134,0±7,5 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001 p ₄₋₃ <0,001	94,8±6,1 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₃ <0,001

Примітка. У табл. 1, 2: p₂₋₁, p₃₋₁, p₃₋₂, p₄₋₁, p₄₋₂, p₄₋₃ — статистична значущість відмінностей між відповідними групами.

розчину), натрію гіалуронату (250 мг на 50 мл розчину) і сукцинатного буферу, через 6 год після проведення першої санації (40 особин).

Жовчний перитоніт моделювали за схемою, запропонованою авторами [13]: тваринам внутрішньом'язово вводили стерильний 10 % розчин хлориду кальцію (1 мг на 100 г маси тварини), чим створювали вогнище асептичного запалення. Потім через 72 год двічі вводили внутрішньоочеревинно жовч по 0,33 мл на 100 г маси тварини з інтервалом у 12 год.

Кров з хвостової вени брали наприкінці першої, третьої та сьомої доби моделювання ЖП.

Дослідження проводили згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 р. та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.).

Визначення ферментів АСТ та АЛТ проводили за допомогою реактивів фірми «Согма» (Польща). Одиниці виміру — ОД/л.

Як математично-статистичні методи обробки результатів були використані показники і методи в пакеті статистичного аналізу SPSS 19.0.

Перед застосуванням параметричних методів, базованих на нормальності статистичного розподілу, були використані методи перевірки досліджуваних рядів кількісних даних на нормальність за допомогою критерію Шапіро — Уїлка (Shapiro-Wilk's W-test) [14].

Впевнившись, що розподілення даних у вибірках не відрізняється від нормального, використовували параметричний критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні [15].

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні динаміки АСТ були отримані такі результати (табл. 1). На першу добу виявлено значне підвищення показника в групах, де моделювали ЖП. Так, у 2-й групі, де моделювання ЖП проводили без подальшої корекції, АСТ підвищена на 579,3 %. У 3-й групі, в якій ЖП коригували за допомогою санації розчином фурациліну з подальшим застосуванням стандартизованої антибіотикотерапії, досліджуваній показник підвищився на 453,1 %. У 4-й групі під впливом комплексного способу санації, що складалася з натрію гіпохлориду, декаметоксину, натрію гіалуронату та сукцинатного буфера, підвищення цього показника менш виражене, ніж у шурів двох попередніх груп, — на 389,5 % порівняно з результатами норми. На третю добу ситуація

така: у 2-й групі підвищення становило на 381,2 %, у 3-й — на 258,1 %, а в 4-й — на 81,08 % порівняно з інтактною групою.

На сьому добу виявлено, що в 3-й групі АСТ підвищилася на 210 % порівняно з 1-ю групою, а в 4-й — лише на 34,85 % порівняно з результатами дослідження активності даного показника в інтактних шурів. Тварини 2-ї групи не дожили до сьомої доби.

На першу, третю і сьому добу статистичні відмінності між усіма отриманими результатами в групах є дуже високо значущими (на рівні значущості p<0,001).

Аналіз отриманих результатів змін активності АЛТ показав таке (табл. 2).

На першу добу, порівняно з результатами інтактної групи, у 2-й групі активність ферменту підвищилася на 166,53 %, у 3-й групі — на 90 %, у 4-й — на 76,5 % порівняно з 1-ю групою.

На третю добу підвищення виражене меншою мірою. Так, у 2-й групі активність ензиму більша на 117,82 %, у 3-й — на 53,82 %, а в групі, де проводилася комплексна санація черевної порожнини, — лише на 31,27 % порівняно з групою інтактних тварин. На сьому добу спостерігається ще менш виражене підвищення досліджуваного ферменту в групах, яким проводили санацію черевної порожнини на тлі експериментального ЖП: на 46,20 % у 3-й групі та на 36,80 % у 4-й групі. Тварини 2-ї групи не дожили до вказаного терміну.

Виявлено відмінності при аналізі показника в усіх групах на першу, третю, сьому добу експери-

Таблиця 2

**Динаміка активності
ферменту аланінамінотрансферази
при експериментальному жовчному перитоніті
та способах його корекції, $M \pm m$**

Група дослідження	Доба, коли брали кров для дослідження		
	Перша	Третя	Сьома
1-ша	49,0±0,8	55,0±0,28	50,0±0,6
2-га	130,6±3,1 $p_{2-1} < 0,001$	119,8±2,3 $p_{2-1} < 0,001$	Немає тих, що вижили
3-тя	93,1±2,6 $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	84,6±1,8 $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	73,1±5,8 $p_{3-1} < 0,001$
4-та	86,5±0,4 $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,001$	72,2±0,9 $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-2} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,001$	68,4±3,1 $p_{4-1} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,01$

менту на рівні значущості $p < 0,001$, і лише на сьому добу відмінності між 3-ю і 4-ю групою знаходяться на рівні значущості $p < 0,01$.

Протягом усього експерименту при аналізі активності АСТ і АЛТ спостерігається найбільш виражена позитивна динаміка в 4-й групі: результати даної групи максимально наближаються до результатів норми порівняно з іншими експериментальними групами. Найкраще проявляється ефективність запропонованого комплексного способу санації на сьому добу дослідження АСТ та на третю добу — АЛТ.

Висновки

1. Запропонований комплексний метод санації черевної порожнини проявив свою ефективність при аналізі ферментів АСТ та АЛТ: у 4-й групі показники більшою мірою наближаються до значень норми порівняно з двома іншими експериментальними групами, в яких також проводилося моделювання жовчного перитоніту.

2. При дослідженні аспартатамінотрансферази найбільш виражена позитивна динаміка в 4-й групі спостерігається на сьому добу.

3. Активність аланінамінотрансферази в 4-й групі більшою мірою наближається до значень норми на третю добу.

Ключові слова: жовчний перитоніт, експериментальна модель, санація черевної порожнини, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Clinical Application of the Hanover Classification for Iatrogenic Bile Duct Lesions* [Electronic resource] / Н. Bektaş,

М. Kleine, А. Tamac [et al.] // *HPB Surg.* – 2011. – 10 p. – Access mode : <https://www.hindawi.com/journals/hpb/2011/612384>

2. *Kapoor S. Bile duct Leaks from the Intrahepatic Biliary Tree: A Review of Its Etiology, Incidence, and Management* [Electronic resource] / S. Kapoor, S. Nundy // *HPB Surg.* – 2012. – 9 p. – Access mode : <https://www.hindawi.com/journals/hpb/2012/752932>

3. *Динамика показателей крови как маркер тяжести течения желчного перитонита* / И. В. Савицкий, С. Г. Знамеровский, Е. Л. Кошельник [и др.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – № 7 (7). – С. 1027– 1041. – doi:org/10.5281/zenodo.1000944

4. *Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by Streptococcus pneumoniae: A Matched Case-Control Study* / Т. Kim, S. I. Hong, S. Y. Park [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, N 22. – e3796. – doi: 10.1097/MD.0000000000003796

5. *Влияние комплексного применения натрия гипохлорита и альфа-токоферола на состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном желчном перитоните* / Э. А. Петросян, В. И. Сергиенко, А. А. Сухинин [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2005. – № 139 (4). – С. 391–394.

6. *Салахов Е. К. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространенными формами перитонита* / Е. К. Салахов, А. П. Власов // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 4. – С. 158–162.

7. *Программированная санация брюшной полости при перитоните* / А. М. Хаджибаев, Х. Х. Асомов, У. Р. Рискиев [и др.] // *Український хіміотерапевтичний журнал.* – 2012. – № 3 (26). – С. 244–246.

8. *Патогенез, осложнения и контроль спаечного процесса в гинекологии и хирургии* / А. И. Дронов, К. О. Задорожная, В. Л. Дронова [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2015. – № 2 (14). – С. 124–129.

9. *Метаболические нарушения при экспериментальном желчном перитоните* / О. А. Терещенко, А. А. Боташев, А. М. Лайпанов [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2010. – № 3/4 (117/118). – С. 178–183.

10. *Купреева М. С. Оценка ферментемии при желчном перитоните с позиций изменений метаболизма организма* / М. С. Купреева, Э. А. Петросян, А. А. Сухинин // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2009. – № 5 (110). – С. 64–67.

11. *Биохимия человека* : в 2-х т. : пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – 415 с.

12. *Терещенко О. А. Комплексная оценка эффекта окислительной детоксикации при лечении желчного перитонита* : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.00.27 «Хирургия» / О. А. Терещенко ; Краснодар : ГОУВПО «Кубанский государственный медицинский университет». – М., 2010. – 21 с.

13. *Пат. 2175784* Российская Федерация, МПК G09B23/28 Способ моделирования желчного перитонита / Петросян Э. А., Сергиенко В. И., Каде А. Х., Петровский А. Н., Любавин А. Н., Горбов Л. В., Погосян А. Э., Бабаева Г. А. ; заявитель и патентообладатель Петросян Э. А. ; заявл. 28.07.1999 ; опубл. 10.11.2001, Бюл. № 31.

14. *Shapiro S. S. An analysis of variance test for normality (complete samples)* / S. S. Shapiro, M. B. Wilk // *Biometrika.* – 1965. – Vol. 52, N 3/4. – P. 591–611.

15. *Shaffer J. P. Multiple Hypothesis Testing* / J. P. Shaffer // *Annual Review of Psychology.* – 1995. – Vol. 46. – P. 561–584. – doi:10.1146/annurev.ps.46.020195.003021.

Надійшла до редакції 09.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук, проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 12.10.2017*

UDC 618.3:618.344-008.8:618.2

N. A. Gaystruk, MD, prof.,
L. G. Dubas,
A. N. Gaystruk, MD, prof.,
S. V. Topolnitska

MODERN DIRECTIONS OF OPTIMIZATION OF THE SYSTEM OF TREATMENT AND PROPHYLACTIC MEASURES OF PRETERM BIRTH IN PREGNANT WOMEN WITH POLYHYDRAMNIOS

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

УДК 618.3:618.344-008.8:618.2

Н. А. Гайструк, Л. Г. Дубас, А. Н. Гайструк, С. В. Топольницька
СУЧАСНІ НАПРЯМИ ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З БАГАТОВОДДЯМ

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

Частота невиношування вагітності коливається від 10 до 25–35 %, за даними різних авторів, і не має тенденції до зменшення. Зниження перинатальної смертності та збереження репродуктивного здоров'я є одним із основних напрямів сучасного акушерства.

Мета дослідження — встановлення етіології, патогенезу, лікування та профілактика загрози передчасних пологів у вагітних з багатоводдям.

Матеріал та методи дослідження. На базі міського клінічного пологового будинку № 2 та міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини» Вінниці спільно з кафедрою акушерства та гінекології № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова було проведено наукові дослідження у вагітних з діагнозом «Загроза передчасних пологів у вагітних з багатоводдям». До дослідження входили: клініко-статистичний аналіз карт амбулаторного нагляду, історії пологів і карт розвитку новонароджених, вивчення катамнезу обстежуваних вагітних, загальноклінічні дослідження, дослідження психоемоційного стану, вивчення змін вегетативної нервової системи, дослідження імунного статусу, ендокринного гомеостазу.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними наших досліджень, використання традиційної токолітичної терапії дозволяє в абсолютній більшості пролонгувати вагітність на термін 48 год для профілактики дихальних розладів у плода. В аналізі даних цього дослідження виявили, що у групі вагітних жінок, які отримували вітамін D у дозі 4000 одиниць на добу значуще знижувався ризик: кесаревого розтину на 43 %, інших ускладнень вагітності (гестаційного діабету, гіпертензії, преєклампсії) на 30 %.

Висновки. Згідно з результатами проведеного дослідження, існує кілька механізмів передчасної пологової діяльності (50,7 % — це інфекційно-запальний процес, 24,75 % — багатоводдя). Вагітним із загрозою передчасних пологів рекомендовано більш ретельне обстеження, спрямоване на пошук джерела хронічного або гострого запального процесу, клінічні або субклінічні прояви тромбозу, недостатності вітаміну D, присутність психоемоційної складової для визначення патогенетичного механізму пологової діяльності. Додавання в схему лікування вагітних із загрозою передчасних пологів адекватних етіологічному фактору препаратів і використання психотерапевтичних методик дозволяє суттєво збільшити ефективність лікування і пролонгувати вагітність до терміну пологів.

Ключові слова: вітамін D, вагітність, багатоводдя, ускладнення вагітності, дефіцит вітаміну D.

UDC 618.3:618.344-008.8:618.2

N. A. Gaystruk, L. G. Dubas, A. N. Gaystruk, S. V. Topolnitska
MODERN DIRECTIONS OF OPTIMIZATION OF THE SYSTEM OF
TREATMENT AND PROPHYLACTIC MEASURES OF PRETERM BIRTH IN
PREGNANT WOMEN WITH POLYHYDRAMNIOS

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Frequency of miscarriage during pregnancy ranges from 10 to 25–35% according to the data of different authors and has no tendency to decrease. Reducing perinatal mortality and preserving reproductive health is one of the main areas of modern midwifery.

The purpose of the study is to establish the etiology, pathogenesis, treatment and prevention of the threat of preterm childbirth in pregnant women with polyhydramnios.

Material and methods of research are based on the City Clinical Maternity Hospital № 2 and the City Clinical Hospital “Mother and Child Center” in Vinnytsia, together with the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, VNMU named after M. I. Pyrogov there was conducted a number of scientific studies in

pregnant women with a diagnosis: the threat of preterm childbirth in pregnant women. The study included: clinical and statistical analysis of outpatient surveillance cards, the history of births and developmental maps of newborns, the study of catamnesis examination of pregnant women, general-clinical studies, psycho-emotional state studies, study of changes in the autonomic nervous system, immune status, endocrine homeostasis.

Results of the research and their discussion. According to our research, the use of traditional tocolic therapy allows an absolute majority to prolong the pregnancy for 48 hours to prevent respiratory disturbances in the fetus. In the analysis of the data of this study, it was found that in the group of pregnant women receiving vitamin D at a dose of 4,000 units a day the risk was significantly reduced: caesarean section by 43%, other complications of pregnancy (gestational diabetes, hypertension, preeclampsia) by 30%.

Conclusions

According to the results of the study, there are several mechanisms of preterm birth (50.7% is an infectious and inflammatory process, 24.75% — polyhydramnios). Pregnant women with preterm labor are advised to carry out a more detailed examination aimed at finding a source of chronic or acute inflammation, clinical or subclinical manifestations of thrombosis, vitamin D deficiency, the presence of a psycho-emotional component to determine the pathogenetic mechanism of birth activity. Adding to the scheme of treatment for pregnant women with a threat of premature births adequate to the etiological factor of drugs and the use of psychotherapeutic techniques can significantly increase the effectiveness of treatment and prolong the pregnancy to the term of delivery.

Key words: vitamin D, pregnancy, polyhydramnios, complications of pregnancy, vitamin D deficiency.

Actuality of This Study

Frequency of preterm labor ranges from 10 to 25–35% according to the data of different authors and has no tendency to decrease. Reducing perinatal mortality and preserving reproductive health is one of the main areas of modern midwifery.

Analyzing the data of pregnant women with preterm childbirth, polyhydramnios was noted in 24.75% [1]. Polyhydramnios is one of the most dangerous in the prognostic sphere. In recent years, midwifery has grown in obstetric practice to a large extent due to the ultrasound screening of pregnant women and ranges from 1–3 to 8% according to various authors [3]. At the present time, due to the lack of common criteria for a comprehensive assessment of the pregnancy process and the effect of polyhydramnios on fetal prognosis, much attention is paid to the study of various factors in terms of the commonality of their pathogenetic mechanisms for increasing the volume of amniotic fluid [2; 6].

Despite the improvement of methods for preventing premature births, including surgical, the development of new tocolic drugs, the preterm childbirth rate is high. According to the data, half of all premature births are preceded by a stage of threat, during which the appointment of effective tocolic therapy can provide prolongation of pregnancy to the term of birth without negative consequences for the mother and the child.

Vitamin D deficiency is widespread, so inevitably pregnant women have it. Its deficit contributes to the violation of fluid metabolism, metabolism and electrolyte metabolism in the body [4]. Also, the lack of vitamin D can contribute to heart disease and vascular disease, which can cause disturbances in the circulatory system, which in turn can lead to the de-

velopment of the abnormalities and have a negative effect on the fetus and cause fetal distress. The risk factor for preterm birth is a bacterial vaginosis, which consists in disturbing the balance between the normal flora of the genital tract with the increased growth of anaerobic bacteria. Recent studies have shown a link between maternal vitamin D deficiency and the prevalence of bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy, which makes it possible to explain the causal relationship between hypovitaminosis of vitamin D and the increased risk of preterm birth [5; 7].

Purpose of the study — the establishment of etiology, pathogenesis, treatment and prevention of the threat of preterm birth in pregnant women with polyhydramnios.

Material and Methods of the Study

On the basis of the City Clinical Maternity Hospital № 2 and the City Clinical Hospital “Center of mother and child” in Vinnytsia, together with the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, VNMU named after M. I. Pyrogov there was conducted a number of scientific studies in pregnant women with a diagnosis: the threat of preterm labor in pregnant women.

The study included:

— Clinical and statistical analysis of outpatient surveillance cards, birth studies and newborn development maps;

— Study of catamnesis of pregnant women surveyed by analyzing the course of birth activity and complications during them;

— All pregnant women have passed the standard minimum total clinical trial:

1) Analysis of the psycho-emotional state

2) Study of changes in the autonomic nervous system

3) Analysis of immune status

4) Study of endocrine homeostasis

Pregnant women with a threat of preterm birth were divided into groups depending on the degree of severity of the threat (the presence of structural changes in the cervix) and the basic etiological factor of non-pregnancy. Taking into account the discovery at the laboratory and clinical levels of the differences in the occurrence of premature birth, a reasonable therapy of the threat of preterm birth was proposed.

All pregnant women were prescribed tocolic therapy in a hospital in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 624 dated November 3, 2008, prevention of respiratory distress syndrome of the fetus.

Pregnant women with predominantly infectious genesis of non-pregnancy received antibacterial drugs of a wide range of effects and 0.5 g of indomethacin rectally in the form of suppositories for the night. Women with indication of thrombophilia were additionally receiving dipyridamole 0.01 g/day. In the detection of isthmio-cervical insufficiency, a correction was made by imposing a seam on the cervix or obstetric pessary. Pregnant women with vitamin D deficiency receive cholecalciferol at a dose of 4,000 IU per day (Fig. 1). An additional correction of the hormonal background was performed for pregnant with endocrine genesis of non-pregnancy. In the case of failure to bear the psycho-neurogene nature (in the state of chronic or acute psycho-emotional stress), consultation with the perinatal psychologist with the subsequent supervision and use of psychotherapeutic methods of correction of the state was conducted.

Results of the Study and Their Discussion

According to our research, the use of traditional tocolic therapy allows to prolong the pregnancy for 48 hours to prevent respiratory disturbances in the fetus almost in all cases.

In groups of pregnant women, where the mechanisms of preterm labor are associated with the infectious process, adding to the treatment regimen of the antibacterial drug and cyclooxygenase inhibitor the number of preterm birth can be reduced by half from 12.9 to 6.5%.

In groups where pathogenesis of preterm labor is associated with a violation of the microcirculation due to local thrombocytopenia, the addition to the traditional regimen of treatment of antiplatelet dipyridamole allowed to increase the number of prolonged to the time of timely delivery of pregnancy from 51.6 to 75.8%.

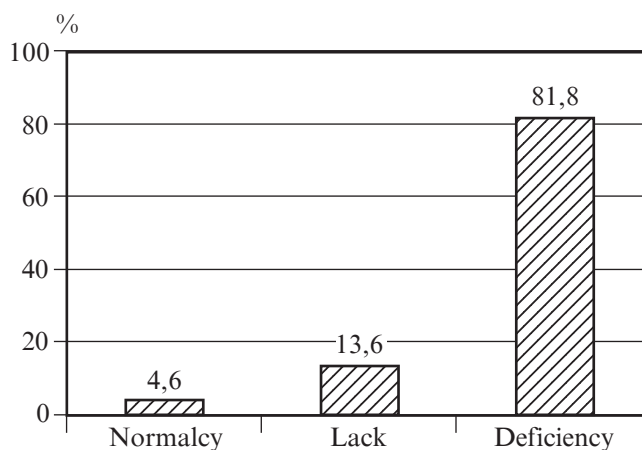


Fig. 1. Frequency of lack and deficiency of vitamin D in the examined women [7]

In the analysis of the data of this study, it was found that in the group of pregnant women receiving vitamin D at a dose of 4,000 units a day the risk was significantly reduced: caesarean section by 43%, other complications of pregnancy (gestational diabetes, hypertension, preeclampsia) by 30%.

The use of complex pathogenetic treatment, which included psychotherapeutic methods for correction of psychoemotional disorders in these groups, also allowed reducing the number of preterm labor by an average of 6.7% and increasing the number of prolonged pregnancies by 78%.

In a group of pregnant women with a threat of preterm childbirth and the lack of structural changes in the cervix, prolongation of pregnancy to a timely delivery was 88%, with use of psychotherapeutic methods, 97%.

The study of cathemical pregnancies and the state of newborns showed:

- no cases of stillbirth have been registered;
- all preterm infants receive a treatment in a hospital, were discharged home in a satisfactory feeling;
- the newborns from congenital pregnancies had a physiological course of the adaptation period, were discharged home in a satisfactory feeling.

Conclusions

1. According to the results of the study, there are several mechanisms of preterm childbirth (50.7% is an infectious and inflammatory process, 24.75% is multifactorial).

2. Pregnant women with the threat of preterm childbirth are recommended to get a more thorough examination aimed at finding a source of chronic or acute inflammation, clinical or subclinical manifestations of thrombosis, vitamin D deficiency, the presence of a psychoemotional component to determine the pathogenetic mechanism of birth activity.

3. Adding to the scheme of treatment of pregnant women with a threat of premature births adequate etiological factors of drugs and the use of psychotherapeutic techniques can significantly increase the effectiveness of treatment and prolong the pregnancy to the term of delivery.

4. Evidence supports the expediency of vitamin D supplementation in pregnant women at doses up to 4,000 IU per day, which significantly reduces the risk of complications (gestational diabetes, hypertension, preeclampsia), and the need for delivery by cesarean section.

5. Studies that show a positive effect of vitamin D for pregnancy are based on the additional use of vitamin D in pregnant women, starting with the second trimester of pregnancy and before childbirth.

6. For supplementary use, it is recommended to use vitamin D3 (cholecalciferol) preparations with known contents (tablets, drops), instead of using fish oil for this purpose, etc., is not recommended because of the lack of stable contents of vitamin D in such products.

Ключові слова: вітамін D, вагітність, багатоводдя, ускладнення вагітності, дефіцит вітаміну D.

REFERENCES

1. Білки гострої фази запалення в прогнозі стану новонародженого при вагітності, ускладненої багатоводдям, і при ризику внутрішньоутробної інфекції / І. А. Ботвиньєва,

Л. В. Ренге, Р. М. Зоріна [та ін.] // Клінічна лабораторна діагностика. – 2012. – № 6. – С. 22–25.

2. Ушницька К. К. Сучасні уявлення про багатоводдя / К. К. Ушницька, Н. В. Оржонікідзе // Акушерство и гинекологія. – 2004. – № 2. – С. 7–8.

3. Чечньова М. А. Клінічне значення ультразвукового дослідження навколоплідних вод / М. А. Чечньова, Ю. П. Титченко, С. Н. Лисенко // Російський вестник акушера-гінеколога. – 2013. – № 1. – С. 14–15.

4. Шварц Г. Я. Вітамін D, D-гормон и альфакальцидиол: медичинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3. – Р. 63–69.

5. Dawodu A. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breast feeding infants / A. Dawodu, R. C. Tsang // Advances in Nutrition. – 2012. – Vol. 3, N 3. – Р. 353–361. – doi: 10.3945/an.111.000950.

6. Polyhydramnios of pregnant women and its relation with obstetric complications and perinatal disorders / N. A. Gastruk, L. G. Dubas, A. N. Gastruk, S. V. Topolnitska // Journal of Education, Health and Sport. 2017. – Vol. 7, N 2. – Р. 319–327.

7. Gastruk N. A. Impact of vitamin D deficiency on development of fetal abnormalities in pregnant women diagnosed with polyhydramnios / N. A. Gastruk, L. G. Dubas, S. V. Topolnitska // Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. – 2017. – Vol. 14, issue 132. – Р. 29–31.

Submitted 30.10.2017

Reviewer MD, prof. V. G. Marichereda,
date of review 08.11.2017

УДК 616.31

А. Ю. Адубецька,

С. А. Шнайдер, д-р мед. наук, проф.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,
Одеса, Україна

УДК 616.31

А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна

У роботі проведено огляд сучасних методів діагностики гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та особливостей перебігу захворювання на фоні цукрового діабету. Незважаючи на численні праці, присвячені гнійно-запальним захворюванням щелепно-лицевої ділянки, остаточно не розв'язаними залишаються проблеми прогнозування перебігу захворювання, об'єктивного визначення загального стану хворого, в першу чергу при цукровому діабеті. На увагу заслуговують дослідження впливу генетично детермінованих особливостей метаболізму організму на перебіг гнійно-запального процесу у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки, цукровий діабет.

UDC 616.31

A. Yu. Adubetska, S. A. Schneider

FEATURES OF THE CLINICAL OUTCOMES AND DIAGNOSTICS OF MAXILLOFACIAL SPACE INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

An overview of modern methods of diagnostics of maxillofacial space infection was conducted in the work; the features of the disease on the background of diabetes mellitus. Despite numerous works devoted to purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area, problems with the prognosis of the disease, the objective determination of the general condition of the patient, especially in patients with diabetes, remain unresolved. Particular attention deserves the study of the influence of genetically determined characteristics of the body's metabolism on the course of purulent inflammation, primarily in patients with diabetes mellitus.

Key words: odontogenic maxillofacial infections, diabetes mellitus

Перебіг гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки визначається вираженістю місцевих змін та ендогенної інтоксикації. При відносно невеликому обсязі гнійно-запального вогнища порівняно з таким в інших ділянках тіла, у хворих нерідко з'являються симптоми тяжкої інтоксикації, і загальний їх стан розцінюється як тяжкий і вкрай тяжкий [1; 2]. У разі цукрового діабету додатковим чинником є метаболічні розлади, пов'язані з основним захворюванням. Наявність у хворого цукрового діабету сприяє розвитку деструктивних змін у м'яких і твердих тканинах порожнини рота, при цьому залишаються невирішеними численні питання щодо тактики лікування стоматологічних захворювань у хворих з соматичною патологією [3–5].

Саме діагностичні помилки, пов'язані з не своєчасною і неадекватною корекцією лікувально-реабілітаційних заходів при виникненні ускладнень гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, призводять до розвитку ускладнень і смерті хворих [6; 7]. Основні причини смертності хворих у разі розповсюдження гнійно-запального процесу — інтоксикація (35,3 %) та сепсис (29,3 %). У свою чергу, помилки виникають унаслідок відсутності доступних, легко відтворюваних методів прогнозування перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки [8–10].

Оцінка ступеня тяжкості ендогенної інтоксикації дозволяє оптимізувати диференційований підхід до лікування абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки, створює передумови до розробки методів прогнозування перебігу зазначених захворювань [11; 12]. Ключового значення в погіршенні загального стану ендогенна інтоксикація набуває у хворих на цукровий діабет. Для визначення ступеня інтоксикації у різних клініках застосовуються різні показники. Так, за даними Матолич і співавт., найінформативніші такі гематологічні показники: індекси інтоксикації (лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Я. Кальф-Каліфа та його модифікація, індекс зсуву лейкоцитів, ін-

декс ядерного зсуву); індекси неспецифічної реактивності (лейкоцитарний індекс, індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів); індекси активності запалення (лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс співвідношення лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів) [11]. Лейкоцитарні індекси інтоксикації пропонуються для оцінки стану хворого і прогнозування розвитку захворювання у пацієнтів з млявим перебігом гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки [13].

Для прогнозування перебігу, вибору раціональних схем медикаментозного лікування хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки застосовували скринінгові методи визначення морфофункціональних властивостей мембран еритроцитів [14; 15]. Досліджувалися гемолітична стійкість еритроцитів у гіпо- й ізоосмотичному середовищі, сорбційна здатність еритроцитів, індекс деформованості еритроцитів. Встановлено, що циркулюючі й адсорбовані токсини спричиняють дезорганізацію еритроцитів, за ступенем якої можна судити про вираженість ендотоксичного процесу у хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки [14].

Високу прогностичну інформативність має тест мікрокристалізації ротової рідини, дані якого корелювали з показниками, отриманими при дослідженні лейкоцитарних індексів інтоксикації. Перевагами методу є простота, неінвазивність, відтворюваність. У разі ефективного лікування спостерігали зміни типу мікрокристалізації ротової рідини, за відсутності ефекту і ризику виникнення ускладнень у більшості хворих тип мікрокристалізації не зазнавав змін [9]. За допомогою кристалізації можна визначати і наявність анаеробних мікроорганізмів в рані [16]. Як діагностичний критерій перебігу і розповсюдженості запального процесу розглядається визначення активності еластази ротової рідини [17]. Додатковим маркером вираженості ендогенної інтоксикації при

флегмонах щелепно-лицевої ділянки можуть бути зміни вмісту в крові молекул середньої маси [18; 19].

Для діагностики та прогнозування перебігу абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки застосовують імунологічні методи. Так, Н. Г. Коротких і співавт. визначали рівень фібрoneктину плазми, субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, концентрації IgA, IgM, IgG в сироватці крові у хворих з різним характером (нормергічний, гіперергічний і гіпоергічний) перебігу гнійно-запального процесу. Однак автори зауважують, що, незважаючи на достовірність виявлених змін в субпопуляційному складі лімфоцитів і гуморальній ланці імунітету, неоднорідність цих показників у пацієнтів з різним характером перебігу запального процесу не дає можливості достовірно прогнозувати перебіг і результат запального процесу [20].

Е. А. Дурново і співавт. відокремлюють п'ять варіантів клініко-імунологічної картини розповсюдженого й ускладненого перебігу одонтогенних флегмон, а саме: гіперергічно-нормергічний; класичний гіперергічний; гіперергічний варіант з максимально вираженою спонтанною активністю нейтрофілів (компенсована форма); реактивний варіант (субкомпенсована форма); ареактивний варіант (декомпенсована форма). Також автори пропонують показник рівня флогогенної активності сироватки крові у хворих на розповсюдженні одонтогенні флегмони щелепно-лицевої ділянки як інформативний метод дослідження характеру перебігу запального процесу [21].

Перспективним є застосування інфрачервоної термографії у комплексній діагностиці стоматологічних захворювань [8]. І. М. Нагорний і співавт. для ранньої диференційної діагностики та моніторингу перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки застосовували визначення тепловиділення поверхні шкіри в проекції патологічного вогнища у хворих на флегмону, абсцес та гострий остеомієліт. Отримані дані доводили залежність між величиною теплового потоку і стадією та розповсюдженістю патологічного процесу, що дозволило авторам запропонувати метод як додатковий моніторинг перебігу гнійно-запальних захворювань [22]. Е. А. Дурново і співавт. визначили відмінності у термографічній картині гострого остеомієліту, гострого гнійного лімфаденіту, абсцесу, флегмони щелепно-лицевої ділянки [23].

Окрім пошуку нових інтегральних показників перебігу захворювань, існують вдалі спроби використання комп'ютерного прогнозування пере-

бігу флегмон щелепно-лицевої ділянки із застосуванням математичної функції бажаності Харрингтона, що забезпечувало високу збіжність реального перебігу процесу і прогнозованого ризику. Для аналізу залучали такі показники: вік пацієнта, тривалість захворювання до госпіталізації, розповсюдженість флегмони (кількість просторів), локалізація флегмони, стан порожнини рота (наявність вогнищ хроніосепсису), температура тіла, наявність контрактури, показники клінічних аналізів крові та сечі, наявність супровідної патології, доопераційний час. Показники об'єднувались у рівні прогнозування, як-от: показники загального і лабораторного стану, ризику виникнення ускладнень. Запропонована авторами методика дозволяє передбачити можливість ускладнень, уникнути їх розвитку або своєчасно цілеспрямовано провести корекцію лікування [24].

Поєднання клінічних і лабораторних показників у розробці бальної шкали оцінки перебігу гнійно-запальних процесів застосовували М. В Шарипов і співавт., які показали ефективність у діагностиці визначення наявності й інтенсивності болю у вогнищі запалення; ступеня виразності запальної контрактури нижньої щелепи; наявності та інтенсивності інфільтрату; наявності, об'єму і характеру ексудату у вогнищі запалення; характеру грануляцій, а також лейкоцитоз і швидкість осідання еритроцитів [25].

М. Н. Морозова при оцінці стану хворого враховувала три клінічні ознаки: кількість залучених до патологічного процесу просторів, тип ексудату, тривалість захворювання до госпіталізації; шість фізіологічних: температура тіла, частота серцевих скорочень, частота дихання, кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів, вік. Також враховувались наявність супровідної патології і гострої органної дисфункції або недостатності [26]. Для оцінки ефективності лікування пропонується проводити визначення площі ураження та тривалості й вираженості болювого синдрому [27]. N. Alotaibi et al. також підкреслюють важливість врахування клінічних ознак для моніторингу перебігу захворювання [28].

Проте незважаючи на численні показники, які характеризують стан ендogenous інтоксикації, визначити серед них найбільш інформативні та доступні у застосуванні досі не вдається [14]. Виходячи із зазначеного, існує потреба у пошуку нових інтегральних показників набутих змін стану реактивності та неспецифічної резистентності організму хворих, а також показників їх генетично детермінованих особливостей [29].

Окрім загального стану організму хворого, ключове значення у перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, швидкості загоєння рани може мати стан тканин ранової стінки та прилеглих незалучених до гнійного процесу ділянок, адже саме абсорбція токсинів з вогнища гнійного запалення разом з недостатньою спроможністю систем детоксикації організму спричиняє синдром ендогенної інтоксикації [12]. Важливим для дослідження причин тривалого загоєння інфікованих ран є визначення активності матриксних протеїназ, які відповідають за ремоделізацію позаклітинного матриксу, міграцію кератиноцитів та реепітелізацію ран шкіри. Встановлено, що у пацієнтів із ранами, які тривало не загоюються, рівень експресії желатиназ перевищує показники у контрольній групі удвічі-тричі, без тенденції до зниження. Автори роботи наголошують, що желатинази виступають у ролі руйнівників позаклітинного матриксу, пригнічують ріст кератиноцитів та порушують формування базальної мембрани [30].

Виникнення та перебіг захворювань залежать від індивідуального генетичного профілю пацієнта, однак дані про роль генетичних факторів у патогенезі гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки обмежені.

Доведено, що генотип ТТ поліморфного локусу 251Т> А гена *IL-8*, генотип GG поліморфного локусу -308G>А гена *TNFA* є маркером підвищеного ризику розвитку запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей, тимчасом як не виявлено кореляції між перебігом зазначених захворювань і поліморфізмом гена *IL-10* [31; 32]. З'ясовано, що *IL-17*-опосередковані відповіді забезпечують ключовий зв'язок між вродженою й адаптивною імунною відповіддю проти шкірних інфекцій, викликаних золотистим стафілококом [33]. Разом з *IL-1β*, *IL-17* забезпечує надходження нейтрофілів до вогнища гнійного запалення [34; 35]. У хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки спостерігається підвищена кількість хромосомних аберацій [36].

Враховуючи здебільшого одонтогенний характер цих захворювань, важливою виявляється наявність генетично детермінованої схильності до виникнення агресивного перебігу пародонтиту, яка більш детально описана в літературі. На перебіг пародонтиту можуть, у першу чергу, впливати генетично детерміновані особливості метаболізму сполучної тканини. Так, від генетично детермінованих особливостей активності матриксних металопротеїназ залежать процеси ремоде-

лювання позаклітинного матриксу, що може бути визначальним у запуску та перебігу запалення [37]. Як гени-кандидати для панелі маркерів схильності до агресивного пародонтиту розглядають гени, які кодують сигнальні фактори: хемокіни, лімфокіни [38].

У хворих з різним клінічним перебігом пародонтиту виявляються особливості в розподілі частот генотипів і поліморфних варіантів генів запальних цитокінів, у першу чергу *IL-1*, *IL-4*, *TNF-α* [39; 40], ядерного фактора транскрипції NF-κB1 [41], відрізняється експресія маркерів тол-подібних рецепторів [42]. У свою чергу, зміни продукції прозапальних та протизапальних цитокінів можуть несприятливо впливати на фагоцитарний захист тканини і таким чином створювати передумови для виникнення гнійно-запальних ускладнень, що вкрай важливо за умов цукрового діабету, при якому спостерігається зниження активності макрофагів і нейтрофілів [43; 44]. Так, у хворих на пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу спостерігалися вищі нестимульовані рівні *IL-6*, *IL-1*, *TNF*, інтерферону, *IL-10*, *IL-8*, макрофагального запального протеїну 1α (*MIP1α*) і 1β (*MIP1β*) і вищі стимульовані рівні *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *MIP1α* і *MIP1β* поряд з більш низькими нестимульованим і стимульованим рівнем колоніестимульовального фактора гранулоцитів і макрофагів порівняно з хворими без діабету. Важливо відзначити, що індуковані рівні *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* і *MIP1α* сильно корелювали з тяжкістю захворювання [45].

Для розробки нових методів діагностики і лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих на цукровий діабет необхідно розуміння особливостей метаболізму тканин [46], у першу чергу — ротової порожнини, враховуючи одонтогенний характер більшості гнійних ускладнень [47]. В експериментальних умовах з'ясовано, що моделювання цукрового діабету 2 типу у щурів спричиняє виникнення запально-дистрофічних змін у слизовій оболонці ротової порожнини [48]. Спостерігаються зменшення кровотоку в мікрокапілярному руслі слизової оболонки щоки [48], периваскулярні крововиливи [49], розширення всіх ланок гемомікроциркуляторного русла та їх руйнування, деструкція капілярного компонента, потовщення і склероз стінок судин [50], осередкове стоншення епітелію слизової оболонки з ділянками десквамації, набряк сполучної тканини, клітинні інфільтрати у власній пластинці слизової оболонки, зміни морфофункціональних властивостей слинних залоз [49; 51].

Також виявлені метаболічні зрушення, які проявлялися збільшенням концентрації у крові метгемоглобіну, вмісту малонового діальдегіду, активності еластази, зменшенням антиоксидантно-прооксидантного індексу [48; 52]. Зазнає негативних змін обмін ліпідів, а саме: знижується вміст β -ліпопротеїдів і холестерину у крові та підвищується концентрація тригліцеридів у крові та в гомогенатах печінки, що може спричинити порушення у відновленні клітинних мембран [53], яке, у свою чергу, може мати визначальне значення у загоєнні ран.

За умов компенсованого перебігу цукрового діабету 2 типу не виявлено істотних відмінностей у змінах кісткової тканини, спричинених генералізованим пародонтитом. У свою чергу, за умов субкомпенсованого і декомпенсованого перебігу діабету спостерігається формування глибоких кісткових дефектів за рахунок вертикальної резорбції [54; 55]. Утворення кісткових карманів створює несприятливі передумови для регенеративно-реконструктивного відновлювального лікування генералізованого пародонтиту [56], отже, підвищує ризик гнійно-запальних ускладнень.

За даними R. D. Kamat et al., у хворих на цукровий діабет 2 типу найчастіше вогнище гнійного запалення розташовувалося в підщелепній ділянці, у мікробному спектрі переважали клебсієли, більшою була тривалість перебування хворих у стаціонарі [57]. Водночас, за даними D. D. Rao et al., переважно виявлялися стрептококи [58].

Висновки

Незважаючи на численні роботи, присвячені гнійно-запальним захворюванням щелепно-лицевої ділянки, остаточно не розв'язаними залишаються проблеми прогнозування перебігу захворювання, об'єктивного визначення загального стану хворого, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом. На пильну увагу заслуговують дослідження впливу генетично детермінованих особливостей метаболізму організму на перебіг гнійно-запального процесу, в першу чергу у хворих на цукровий діабет, у тому числі недіагностованих.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки, цукровий діабет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Динамика летальности больных с тяжелым течением одонтогенных флегмон / К. З. Шалабаева, О. Д. Шалабаев, М. А. Амхадова, В. Е. Толмачев // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 35.
2. Melehani J. H. Inflammasome Activation Can Mediate Tissue-Specific Pathogenesis or Protection in Staphylococcus aureus Infection / J. H. Melehani, J. A. Duncan // Curr Top Microbiol Immunol. – 2016. – № 397. – P. 257–282.
3. Глазунов О. А. Математичне моделювання впливу загальносоматичної патології на стоматологічний статус у робітників гірничо-рудної промисловості / О. А. Глазунов // Вісник стоматології. – 2014. – № 3. – С. 47–50.
4. Бабеня А. А. Структура стоматологической патологии у лиц с соматическими заболеваниями / А. А. Бабеня // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 171–172.
5. Сучасні методи лікування гнійно-запальних ускладнень у хворих на цукровий діабет (огляд літератури) / В. П. Польовий, Б. О. Мільков, С. Ю. Каратеева, С. П. Польова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – № 2. – С. 104–108.
6. Локес К. П. Анализ причин неудовольных результатов лечения больных из гнойно-запальными процессами щелепно-лицевой ділянки / К. П. Локес // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2014. – № 4. – С. 19–21.
7. New admission scoring criteria for patients with odontogenic infections: a pilot study [Electronic resource] / S. Sainuddin, R. Hague, K. Howson, S. Clark // Br J Oral Maxillofac Surg. – 2016. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238201>.
8. Возможности инфракрасной термографии в комплексной диагностике заболеваний челюстно-лицевой области [Электронный ресурс] / Е. А. Дурново, М. С. Марочкина, Н. Е. Хомутишникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6657>.
9. Походенько-Чудакова И. О. Известные и новые методики прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 2/3. – С. 22–27.
10. Егорова Е. А. Лучевая дифференциальная диагностика остеомиелитов челюстно-лицевой области при иммунодефицитных состояниях / Е. А. Егорова, И. С. Зорина, Л. М. Сангаева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3, вып. 2. – С. 31–37.
11. Клініко-лабораторні аспекти синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на абсцеси та флегмони щелепно-лицевої ділянки / У. Д. Матолич, А. І. Горгота, Л. Є. Лаповець, І. М. Горгота // Новини стоматології. – 2013. – № 4. – С. 16–20.
12. Клиническое течение осложненной и неосложненной формы гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области у детей на основе эндотоксикоза / Е. А. Алферова, Б. М. Дремалов, О. П. Красникова, Е. В. Вусатая // ВНМТ. – 2012. – № 3. – С. 122–123.
13. Клинико-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у больных вялотекущими и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, О. В. Островский, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 1. – С. 99–102.
14. Богатов В. В. Интегральная схема оценки эндотоксического синдрома у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В. В. Богатов, Н. М. Бурова // Стоматология. – 2013. – № 2. – С. 33–35.
15. Кабанова А. А. Показатели микроциркуляции у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А. А. Кабанова, В. И. Козловский // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4. – С. 46–49.

16. Шатохина С. Н. Морфологический маркер анаэробной инфекции при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / С. Н. Шатохина, А. А. Никитин, М. В. Леошко // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 17/2. – С. 283–286.
17. Эластазная активность ротовой жидкости пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области / А. А. Кабанова, В. К. Окулич, А. И. Гончарова [и др.] // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С. 68–75.
18. Казарян А. С. Эндогенная интоксикация и ее коррекция при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / А. С. Казарян, Т. В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3/4. – С. 35–36.
19. Рак А. В. Влияние лазерофореза на уровень эндогенной интоксикации у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / А. В. Рак // Украинский стоматологический альманах. – 2013. – № 1. – С. 38–41.
20. Коротких Н. Г. Диагностика и прогнозирование течения абсцессов и флегмон лица с помощью иммунологических методов / Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2009. – № 3. – С. 1–9.
21. Особенности клинико-иммунологической диагностики распространенных воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области и их осложнений / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 22–26.
22. Роль теплового потока поверхности тела человека в мониторинге гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / И. М. Нагорный, А. С. Овчарук, Р. С. Свестун, В. Ю. Бодяка // Вісник стоматології. – 2013. – № 4. – С. 73–76.
23. Диагностические возможности инфракрасной термографии в обследовании больных с заболеваниями челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. П. Потехина, М. С. Марочкина [и др.] // Современ. технол. мед. – 2014. – № 2. – С. 61–67.
24. Перспективы использования компьютерного прогнозирования течения флегмон челюстно-лицевой области с использованием функции желательности Харрингтона / Г. П. Рузин, Е. Н. Вакуленко, Д. С. Демяник, О. О. Ткачев // Украинский стоматологический альманах. – 2012. – № 1. – С. 51–54.
25. Шарыпов М. В. Использование бальной системы оценки тяжести гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области при различных видах дренирования / М. В. Шарыпов // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 2. – С. 228–234.
26. Морозова М. Н. Шкалы оценки тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами / М. Н. Морозова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – С. 341–345.
27. Clinician-reported lesion measurements in skin infection trials: Definitions, reliability, and association with patient-reported pain / J. H. Powers 3rd, A. F. Das, C. De Anda, P. Prokocimer // Contemp Clin Trials. — 2016. – Vol. 50. – P. 265–272.
28. Criteria for admission of odontogenic infections at high risk of deep neck space infection / N. Alotaibi, L. Cloutier, E. Khaldoun [et al.] // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. — 2015. – Vol. 132, № 5. – P. 261–264.
29. Походенько-Чудакова И. О. Системный воспалительный ответ при одонтогенных гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова, А. А. Вербицкая // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 75–76.
30. Петренко О. М. Визначення рівня матриксних металопротеїназ у процесах загоєння ран / О. М. Петренко, Б. Т. Безродний, А. О. Тихомиров // Клінічна хірургія. – 2013. – № 11 (додаток). – С. 26.
31. Полиморфизм генов цитокиновой сети у детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / С. В. Викторов, С. В. Чуйкин, Д. О. Каримов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – № 3. – С. 72–75.
32. Викторов С. В. Генетические маркеры острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей / С. В. Викторов, С. В. Чуйкин, Э. К. Хуснутднова // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – № 8. – С. 390–391.
33. Krishna S. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections / S. Krishna, L. S. Miller // Semin Immunopathol. — 2012. – Vol 34, № 2. – P. 261–280.
34. Cho J. S. Neutrophil-derived IL-1β Is Sufficient for Abscess Formation in Immunity against *Staphylococcus aureus* in Mice / John S. Cho, Yi Guo, Romela Irene Ramos // PLoS Pathog. – 2012. – Vol. 8, № 11. – e. 1003047.
35. Miller L. S. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections / L. S. Miller, J. S. Cho // Nat Rev Immunol. – 2011. – Vol. 11, № 8. – P. 505–518.
36. Коротких Н. Г. Значение цитогенетических показателей у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями лица, осложненными пролонгированным течением / Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 3. – С. 36–39.
37. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксина и их регуляторы / О. А. Зорина, О. А. Борискина, О. А. Леонович, Д. В. Ребриков // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 76–84.
38. Зорина О. А. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития агрессивного пародонтита / О. А. Зорина, О. А. Борискина, Д. В. Ребриков // Стоматология. – 2013. – № 4. – С. 28–30.
39. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов / Э. Ш. Григорович, Е. Г. Поморгайло, Е. Ю. Хомутова, С. С. Степанов // Стоматология. – 2015. – № 5. – С. 11–16.
40. Григорович Э. Ш. Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита и полиморфизм генов ключевых воспалительных цитокинов IL-1β, IL-1RN, TNFα, IL-4 / Э. Ш. Григорович // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 26–32.
41. Гасюк Н. В. Роль полиморфизму ядерного фактора транскрипції NF-κB1 у патогенезі генералізованого пародонтиту / Н. В. Гасюк // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3 (51), ч. 1. – С. 28–31.
42. Григорович Э. Ш. Оценка экспрессии маркеров врожденного и приобретенного иммунитета в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне лечения / Э. Ш. Григорович, Р. В. Городилов, К. И. Арсентьева // Стоматология. – 2015. – № 5. – С. 17–20.

43. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Д. Шиманский, В. Н. Чиликин, И. Ю. Малышев [и др.] // *Стоматология*. – 2013. – № 5. – С. 64–69.

44. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes / K. S. Fernandes, M. Glick, M. S. de Souza [et al.] // *J Am Dent Assoc.* — 2015. – Vol. 146, № 8. – P. 592–599.

45. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis [Electronic resource] / R. Mesia, F. Gholami, H. Huang [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* — 2016. – Vol. 4, № 1. – e 000260. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020743>.

46. Муравльова О. В. Терапія цукрового діабету 2-го типу: ефективність, яка доведена часом / О. В. Муравльова // *Світ медицини та біології*. – 2015. – № 4 (53), ч. 1. – С. 52–54.

47. Мащенко И. С. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа / И. С. Мащенко, А. А. Гударьян, С. И. Шандыба // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 4. – С. 29–35.

48. Скиба А. В. Состояние тканей полости рта при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 1. – С. 196.

49. Влияние инулина на структурную перестройку слизистой оболочки щеки, языка и малых слюнных желез крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба, О. С. Решетникова, В. Я. Скиба, С. Н. Смирнова // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 4. – С. 8–12.

50. Перестройка гемомикроциркуляторного русла языка щура в динамике перебігу экспериментального цукрового діабету / Р. Я. Султан, П. Б. Покотило, Ю. В. Гнідик [та ін.] // *Світ медицини та біології*. – 2016. – № 2. – С. 148–152.

51. Ремоделирование тканей ротовой полости и слюнных желез крысы при использовании кверцетина на фоне экспе-

риментального сахарного диабета 2 типа / А. В. Скиба, О. С. Решетникова, С. А. Морозов, С. Н. Смирнов // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 3. – С. 21–25.

52. Состояние слизистой оболочки полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа после аппликаций оральных фитогелей / О. А. Макаренко, И. А. Селиванская, А. В. Скиба [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 1. – С. 21–24.

53. Данилова А. О. Вплив високовуглеводних препаратів з пробіотичними мікроорганізмами на стан щурів з алоксановим діабетом / А. О. Данилова // *Досягнення біології та медицини*. – 2012. – № 2. – С. 6–10.

54. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus / M. Haaseeb, K. I. Khawaja, K. Atallah [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 514–518.

55. Marvin E. Periodontal disease and control of diabetes mellitus / E. Marvin, K. Shivan // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2006. – Vol. 106, № 7. – P. 416–421.

56. Гударьян А. А. Эффективность местного дифференцированного использования мембран при хирургическом лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Гударьян, С. И. Шандыба // *Вісник стоматології*. – 2014. – № 3. – С. 79–83.

57. A comparative analysis of odontogenic maxillofacial infections in diabetic and nondiabetic patients: an institutional study / R. D. Kamat, V. Dhupar, F. Akkara, O. Shetye // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* — 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 176–180.

58. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients / D. D. Rao, A. Desai, R. D. Kulkarni [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2010. – Vol. 110, № 4. – P. 7–12.

Надійшла до редакції 30.10.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова,
дата рецензії 13.11.2017

УДК 618.146-006.6-089:616

В. В. Грубник, д-р мед. наук, проф.,

Р. П. Ромак, канд. мед. наук

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-089:616

В. В. Грубник, Р. П. Ромак

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одеса, Україна

В статье проведен анализ современных представлений о молекулярных и клеточных механизмах, которые участвуют в регуляции опухолюассоциированного образования новых лимфатических сосудов. В процессах становления локального иммунного ответа на антигены оседающих в сторожевых лимфатических узлах метастатических опухолевых клеток существенная роль отводится сигнальным лимфатическим узлам. Известны несколько иммуносупрессирующих механизмов, которые реализуются на различных этапах метастазирования.

Ключевые слова: лимфатические узлы, сигнальный лимфатический узел, опухолевые клетки, лимфангиогенные факторы, лимфатические сосуды, интегрины, маркерные белки, метастазирование.

THE STATUS OF SENTINEL LYMPH NODES TO DETERMINE THE CLINICAL STAGE OF DISEASE AND TREATMENT PLANNING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Current knowledge concerning both molecular and cellular mechanisms controlling tumor associated de novo formation of lymphatic vessels is analyzed. The special attention is focused on regulation of lymphangiogenesis by VEGF-C/D and their involvement in lymphatic metastasizing. The principal techniques used for the assessment of VEGF-C and VEGF-D content as well as the density of the lymphatic vessels are outlined. The prognostic/predictive potential of the above-mentioned parameters in the patients with different solid tumors is also discussed.

Key words: lymph nodes, sentinel node, tumor cells, lymphangiogenic factors, lymphatic vessels, integrins, marker proteins, metastasis.

Сигнальный (сторожевой) лимфатический узел (СЛУ) является первым из группы лимфатических узлов, расположенных на пути лимфогенного распространения опухоли. Состояние СЛУ важно для планирования лечения и определяет необходимость выполнения лимфаденэктомии в полном объеме.

Злокачественные опухоли характеризуются как гематогенным, так и лимфогенным метастазированием. Именно склонность опухолей к диссеминации по лимфатическим и кровеносным сосудам — основная проблема в лечении онкологических заболеваний. При некоторых опухолях преобладает лимфогенное метастазирование с развитием опухолевых поражений регионарных лимфатических коллекторов и лимфатических узлов.

Развитие концепции о сигнальном лимфатическом узле (*sentinel node*) явилось важнейшей вехой в понимании закономерности диссеминации солидных злокачественных опухолей. Внедрение картографирования лимфатических коллекторов инициировало широкое распространение и общее признание этого подхода. Тысячи пациентов уже избавлены от избыточной полной хирургической диссекции регионарных лимфатических коллекторов с точной установкой стадии опухоли и без компрометации регионарного контроля.

В серии исследований доказано, что наличие микрометастазов в СЛУ (< 2 мм) не ухудшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [4; 8; 19; 34; 40].

В соответствии с рекомендациями Санкт-Галлен 2009 [3; 36], биопсия СЛУ считается стандартом при операбельных и относительно операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) с клинически «негативными» лимфоузлами (cT13N0M0). Целесообразность выполнения биопсии СЛУ после неоадьювантной химиотерапии интенсивно изучается [17; 21].

С целью оценки показателей лимфангиогенеза у онкологических больных нашли широкое

применение методы, основу которых составляет взаимодействие антиген-антитело (проточная цитометрия (ПЦ), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и иммуногистохимия), а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Метод ПЦ, применительно к лимфангиогенезу, дает возможность выявления популяции клеток, которые экспрессируют антигены эндотелиальных клеток лимфатических капилляров (ЭКЛК) либо антигены, специфичные для предшественников таких клеток. Получение суспензии одиночных клеток из солидных опухолей сопряжено с определенными трудностями, а продифференцировать интра- и перитуморальные лимфатические капилляры при этом не представляется возможным [1–3; 22; 31].

Наиболее перспективно выявление с помощью ПЦ различных предшественников ЭКЛК, которые циркулируют в периферической крови, однако метод с данной целью используется редко.

Процесс метастазирования — это цепь последовательных и взаимосвязанных этапов:

1. Инвазия злокачественных клеток вглубь окружающих тканей.
2. Стимуляция лимфангиогенеза и ангиогенеза.
3. Интравазация — проникновение опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды.
4. Продвижение опухолевых клеток с током лимфы или крови.
5. Задержка в ближайших или в отдаленных тканях и органах в результате адгезии к сосудистому эндотелию.
6. Экстравазация — выход опухолевых клеток из сосудов.
7. Адаптация к условиям нового микроокружения.
8. Образование и рост метастатического (вторичного) опухолевого узла [25].

Около 80 % солидных опухолей преимущественно формируют метастазы путем проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, и лишь 20 % — через кровеносные сосуды [14; 29]. Согласно данным Kaiserling E. et al.

(2003), карциномы, как правило, метастазируют лимфогенным путем (гематогенным значительно реже), саркомы при этом образуют вторичные опухолевые узлы, главным образом после проникновения опухолевых клеток в кровеносное русло. Через лимфатические сосуды наиболее часто распространяются клетки при следующих формах злокачественных новообразований: меланома, рак желудка, рак тонкой кишки, РМЖ, рак предстательной железы, а кроме того, новообразования головы и шеи [10; 34].

Pepper M. S. et al. (2003) показали, что задержка опухолевых клеток, мигрирующих лимфогенным путем, происходит чаще всего в одном или нескольких регионарных лимфатических узлах, которые называются «сторожевыми» (СЛУ) и расположены первыми на пути оттока лимфы. Образование метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным прогностическим маркером и критерием для выбора стратегии лечения [7; 20].

Основные этапы лимфогенного метастазирования представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, основные этапы лимфогенного метастазирования подобны соответствующим

этапам гематогенного метастазирования. Однако при сравнении двух способов диссеминации опухолевых клеток необходимо подчеркнуть, что лимфогенный путь для распространения и колонизации опухолевых клеток более благоприятен по ряду причин:

— повышенная проницаемость стенки капилляра является характерным признаком новых лимфатических капилляров при отсутствии перитониев, гладкомышечных клеток и базальной мембраны [22];

— благодаря большему диаметру лимфатических капилляров по сравнению с кровеносными капиллярами (соответственно 20–120 и 7–9 мкм), намного эффективнее осуществляется миграция по сосудистому руслу одиночных опухолевых клеток и их кластеров [19];

— в лимфатических сосудах практически отсутствуют стрессовые эффекты так называемой силы гидродинамического сдвига, которая действует в системе циркуляции крови, благодаря чему выживание клеток с метастатическим фенотипом в условиях их субстрат-независимой диссеминации значительно повышается [19].

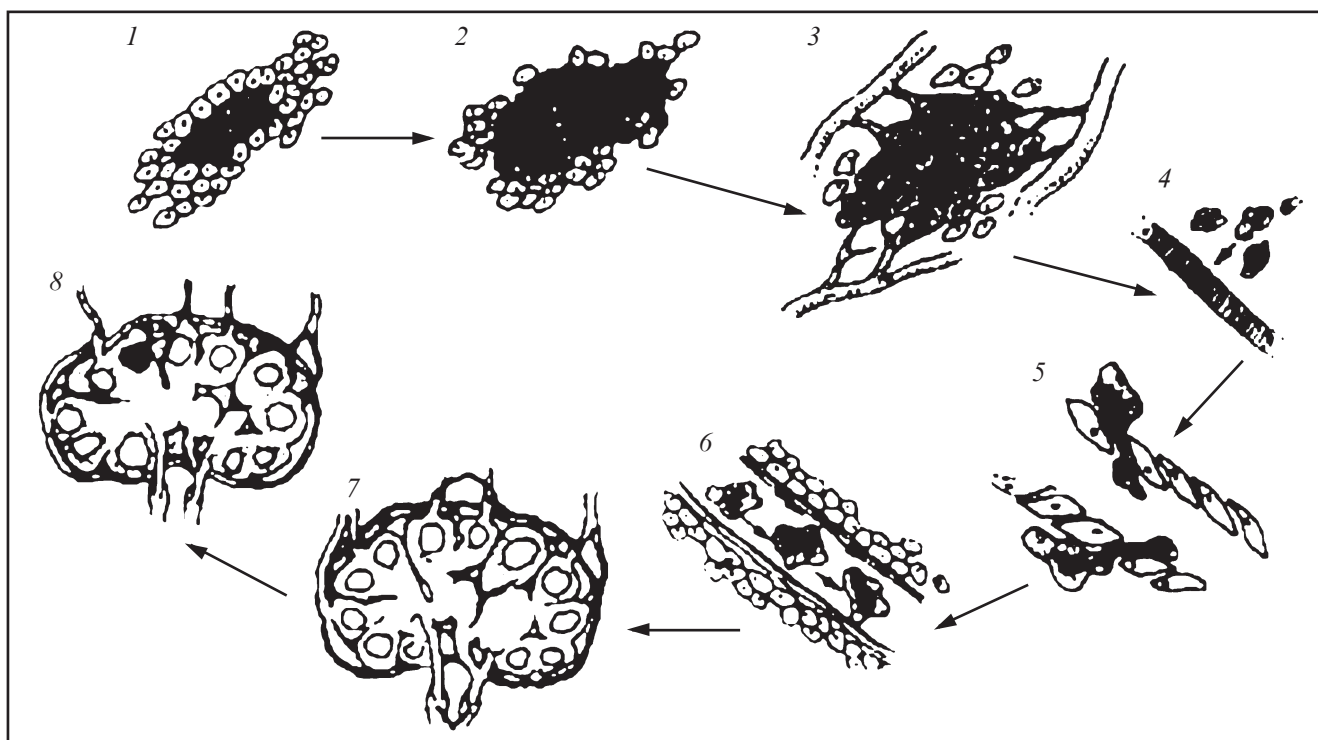


Рис. 1. Основные этапы лимфогенного метастазирования [14]: 1 — образование первичного опухолевого узла; 2 — рост опухоли и секреция лимфогенных факторов; 3 — лимфангиогенез в интра- и перитуморальной зоне; 4 — отделение опухолевых клеток от первичной опухоли и их миграция в направлении лимфатических капилляров; 5 — интравасация опухолевых клеток в лимфатическую систему; 6 — циркуляция опухолевых клеток в лимфатическом сосуде с током лимфы; 7 — оседание опухолевых клеток в субкапсулярном синусе лимфатического узла; 8 — формирование и рост метастазов в лимфатическом узле

Ранее лимфогенное метастазирование считалось пассивным процессом, при котором опухолевые клетки, случайно попадая в лимфатические сосуды, расположенные вблизи первичного опухолевого очага, с током лимфы заносятся в лимфатические узлы [7; 18; 31; 33; 35]. Однако последующие исследования показали, что стимуляция лимфангиогенеза и интравасация опухолевых клеток в лимфатические сосуды — важное условие для метастазирования опухолевых клеток в лимфатичес-

кие узлы. В данных процессах существенную роль играют лимфангиогенные факторы и протеиназа MMP-2. Результаты экспериментов по изучению прогностического значения VEGF-C или VEGF-D при различных формах злокачественных опухолей представлены в табл. 1 [11–13; 16; 24; 37; 38].

Другой механизм участия лимфангиогенеза в процессах метастазирования — стимуляция образования новых лимфатических капилляров в СЛУ [28; 30] (рис. 2).

Таблица 1

Корреляция между прогнозом, выявлением метастазов в лимфатических узлах, плотностью лимфатических капилляров и уровнем VEGF-C/D

Тип опухоли	Экспрессия		Высокая плотность лимфатических капилляров	Метастазы в лимфатических узлах	Неблагоприятный прогноз
	VEGF-C	VEGF-D			
Рак предстательной железы	+			+	
		+		+	
			+	+	
Рак шейки матки	+		+	+	+
Мелкоклеточный рак легкого			+	+	
РМЖ	+			+	+
		+		+	+
			+	+	+
Немелкоклеточный рак легкого	+			+	+
		+	+	+	
Рак эндометрия	+			+	+
	+		+	+	
		+		+	
Рак яичника	+	+		+	+
Гепатоцеллюлярная карцинома	+		+	+	
Рак языка	+			+	+
Плоскоклеточный рак ротовой полости	+	+		+	
	+		+	+	
Рак желчного пузыря	+			+	+
Холангиокарцинома			+	+	+
Рак пищевода	+			+	+
	+		+	+	+
Рак поджелудочной железы	+	+		+	+
	+	+	+	+	
Рак толстой и прямой кишки	+	+		+	+
		+	+	+	
Меланома			+	+	
	+	+	+	+	+
Папиллярный рак щитовидной железы	+			+	
	+		+		

Тип опухоли	Экспрессия		Высокая плотность лимфатических капилляров	Метастазы в лимфатических узлах	Неблагоприятный прогноз
	VEGF-C	VEGF-D			
Рак мочевого пузыря	+			+	+
		+	+		
	+	+		+	
Рак желудка	+			+	+
	+		+	+	
		+	+	+	
Опухоли головы и шеи	+				+
		+	+		

Примечание. * — при одновременном определении с плотностью кровеносных микрососудов.

На экспериментальных моделях было показано, что процесс может активироваться еще до момента попадания опухолевых клеток в лимфатический узел, и в роли основных инициаторов лимфангиогенеза в СЛУ выступают лимфангиогенные факторы, которые продуцируются клетками первичной опухоли [14; 40–42; 44].

Существует мнение, что активация лимфангиогенеза в СЛУ благоприятна для дальнейшего метастазирования в отдаленные ткани и органы, но данный вопрос продолжает оставаться мало-

изученным. Экспериментальные данные свидетельствуют, что индукция новых лимфатических капилляров способствует появлению метастазов не только в лимфатических узлах, но и в легком [21; 29; 34]. Следовательно, формирование в лимфатических узлах метастазов может выступать плацдармом для последующей колонизации метастатическими опухолевыми клетками печени, мозга, легкого и других органов.

Отдельные типы опухолей метастазируют преимущественно в определенные органы или тка-

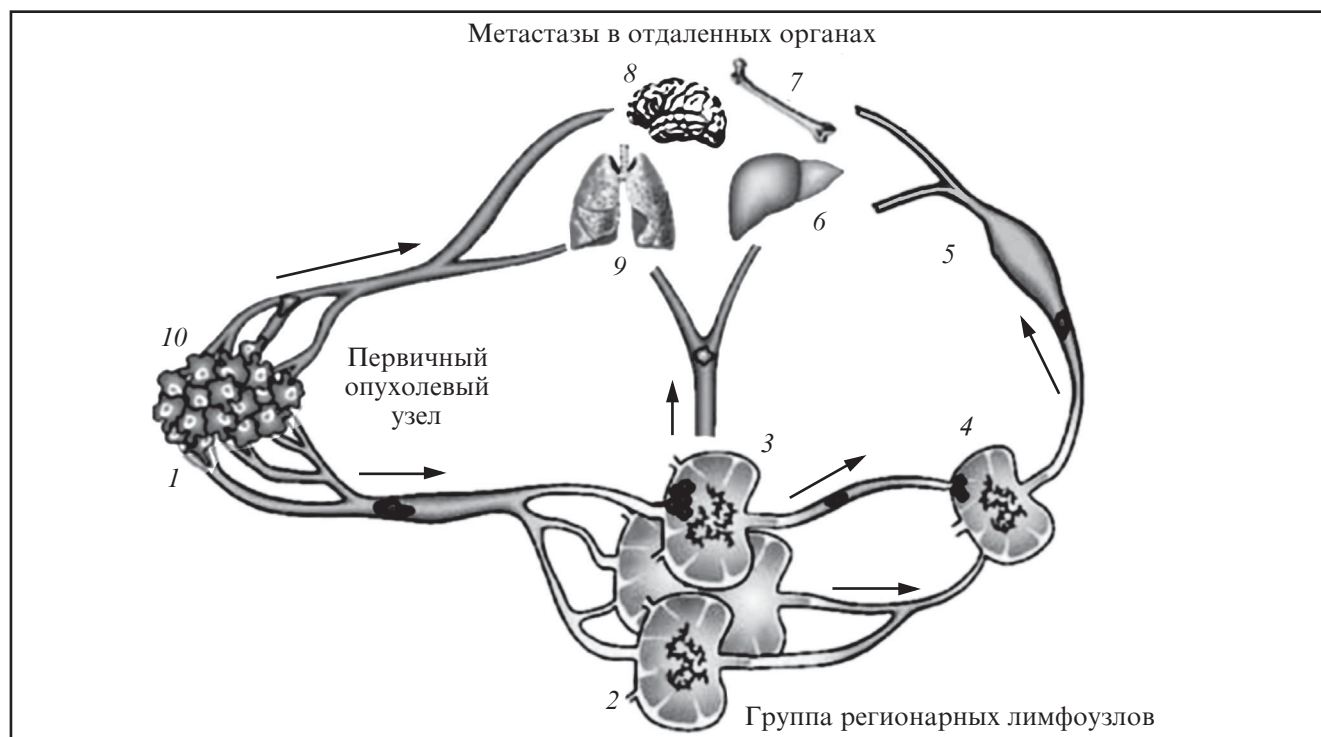


Рис. 2. Лимфогенное и гематогенное метастазирование опухолей: 1 — лимфангиогенез в первичном опухолевом узле; 2 — лимфангиогенез в регионарном опухолевом узле; 3 — сторожевой лимфатический узел; 4 — отдаленный лимфатический узел; 5 — правый лимфатический проток; 6 — печень; 7 — кость; 8 — головной мозг; 9 — легкие; 10 — ангиогенез в первичном опухолевом узле

ни, однако, не доказана зависимость данной избирательности от путей диссеминации опухолевых клеток в организме. Уже больше столетия в онкологии существует теория «семян и почвы», согласно которой опухоль метастазирует в органы с наиболее благоприятными для ее роста условиями. Согласно альтернативной точке зрения, решающее значение отдается анатомическим особенностям локализации первичного опухолевого очага [28; 39].

В исследованиях Muller A. et al. (2001) показано, что органоспецифическому метастазированию способствуют рецепторы хемокинов, которые экспрессируются на поверхности опухолевых клеток.

Shields J. D. et al. (2007) были раскрыты важные аспекты механизма, связанного с хемотаксической активностью хемокинов [32]. Учеными доказано, что хемокины CCL19 и CCL210, секретруемые клетками перевиваемых опухолевых линий, способствуют привлечению опухолевых клеток к эндотелию лимфатических сосудов.

Направленную миграцию опухолевых клеток обеспечивает распознавание градиента концентрации хемокинов их рецептором CCR7, который имеется на опухолевых клетках. Так, «семена» (клетки первичной опухоли) способны участвовать в подготовке «почвы» для формирования будущих метастазов. Данный вывод подтвержден рядом клинических исследований. Gunther K. et al. (2005) установили, что между повышенной экспрессией хемокинового рецептора CCR7 на клетках опухолей толстой и прямой кишки существует связь с метастазированием в лимфатические узлы и снижением показателей выживаемости у данной группы больных [5; 14; 27].

Состояние лимфатических узлов является важнейшим критерием для определения категории риска у больных с I и II стадией злокачественных новообразований. Отсутствие при этом метастазов в регионарных лимфатических узлах (включая сторожевые лимфатические узлы) необходимо рассматривать как особенно значительный признак для отнесения случая к низкой категории риска. Согласно данным Takeuchi H. et al. (2008), выявление микрометастазов в регионарных лимфатических узлах имеет неблагоприятное прогностическое значение в случаях меланомы, РМЖ, рака легкого, желудка, пищевода, толстой и прямой кишки, органов женской половой сферы, головы и шеи и некоторых других [19; 23].

Также к факторам, ухудшающим прогноз, следует отнести инвазию лимфатических сосудов, что особенно характерно для больных, у которых отсутствуют метастазы в лимфатиче-

ских узлах. Согласно данным ряда исследований, выявление инвазии лимфатических сосудов коррелирует с выживаемостью больных РМЖ, раком предстательной железы, мочевого пузыря и желудка. Плотность лимфатических сосудов в последнее время также рассматривается в качестве фактора прогноза [8; 20; 22].

При увеличении плотности лимфатических капилляров повышается вероятность проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, поэтому очевидно, что между плотностью лимфатических капилляров и частотой образования метастазов в лимфатических узлах существует корреляция.

Li Q. et al. [19] при немелкоклеточном раке легкого была выявлена достоверная зависимость между стадией заболевания, плотностью лимфатических капилляров в ткани опухоли и проникновением опухолевых клеток в лимфатические сосуды, а также образованием лимфогенных метастазов. Количество лимфатических капилляров в зоне, окружающей опухоль, у больных немелкоклеточным раком легкого с метастазами в лимфатических узлах, имеющих худшие показатели общей выживаемости, значительно превышало таковое у больных с более благоприятным прогнозом и без метастазов [30; 43]. Другие данные о выявлении корреляции между повышением плотности лимфатических капилляров и негативным прогнозом представлены в табл. 1.

В процессах становления локального иммунного ответа на антигены оседающих в сторожевых лимфатических узлах метастатических опухолевых клеток существенная роль отводится СЛУ. Известны несколько иммуносуппрессирующих механизмов, которые реализуются на различных этапах метастазирования. Один из них связан с поступлением в сторожевые лимфатические узлы ряда цитокинов, продуцируемых клетками первичного опухолевого узла. Важным является то, что цитокины, перенесенные с током лимфы, проявляют свои эффекты еще до колонизации лимфатических узлов опухолевыми клетками.

Так, показано, что у больных с меланомой или РМЖ в СЛУ содержание IL-10 значительно превышает таковое в других регионарных лимфатических узлах у тех же больных [15; 21]. IL-10 при этом может ингибировать противоопухолевую активность моноцитов, в том числе за счет подавления продукции IL-12, также IL-10 обладает способностью блокировать секрецию Th1-клетками таких цитокинов, как TNF-альфа и гамма-

интерферон, предохраняя опухолевые клетки от лизиса, который вызывается цитотоксическими Т-лимфоцитами. Помимо этого, IL-10 способствует увеличению локальной продукции других регуляторов иммунного ответа, к примеру, простагландина E2 и TGF- β , участвующих в подавлении антиген-презентирующей активности дендритных клеток. Другой механизм индуцированной иммуносупрессии в СЛУ связан с лимфоцитами, инфильтрирующими ткань опухоли. Filaci G. et al. (2007) было выявлено, что CD8+ CD28- Т-лимфоциты обладают способностью ингибировать пролиферацию и цитотоксическое действие цитотоксических Т-лимфоцитов [8; 10; 36].

Таким образом, иммуносупрессию, имеющую место в СЛУ, необходимо рассматривать как один из важных факторов, способствующих формированию метастазов в лимфатических узлах. Опухолевыми клетками не только стимулируется лимфангиогенез в опухоли и лимфатических узлах, дренирующих ее, но также при этом происходит эффективное подавление локального иммунного ответа. Иммуносупрессия и образование новых лимфатических сосудов при этом зачастую происходят до выявления в регионарных лимфатических узлах метастатических очагов, что подтверждает гипотезу о формировании так называемой предмета статической ниши в СЛУ первичной опухоли [9; 26; 29; 44].

Анализ приведенных в обзоре данных отражает достигнутый прогресс в раскрытии механизмов, регулирующих образование новых лимфатических сосудов. Дальнейшее исследование роли лимфангиогенеза в метастазировании опухолей важно для прогноза онкологического заболевания.

Развитие концепции о сигнальном лимфатическом узле (*sentinel node*) явилось важнейшей вехой в понимании закономерности диссеминации солидных злокачественных опухолей [40–42]. Внедрение картографирования лимфатических коллекторов инициировало широкое распространение и общее признание этого подхода. Тысячи пациентов уже избавлены от избыточной полной хирургической диссекции регионарных лимфатических коллекторов с точной установкой стадии опухоли и без компрометации регионарного контроля. Лимфатическое картографирование с последующей биопсией СЛУ становится стандартным компонентом в комплексном обследовании и лечении больных РМЖ, меланомой, опухолями полового члена, раком толстой кишки. Имеется потенциал применять биопсию сигнальных лимфоузлов и при других опухолях, распростра-

няющихся по лимфатическим сосудам. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся прогностического значения микрометастазов в сигнальных лимфоузлах, а также новых технологий определения статуса лимфоузлов, включая молекулярные маркеры. Эти усилия помогут оптимизировать стадирование регионарной диссеминации опухолей и, соответственно, выбор более адекватного лечения.

Ключові слова: лімфатичні вузли, сигнальний лімфатичний вузол, пухлинні клітини, лімфангіогенні фактори, лімфатичні судини, інтегрини, маркерні білки, метастазування.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis* / M. Caunt, J. Mak, W. C. Liang [et al.] // *Cancer Cell*. – 2008. – Vol. 13. – P. 331–342.
2. *Facchetti F. New perspectives in the treatment of melanoma: antiangiogenic and antilymphangiogenic strategies* / F. Facchetti, E. Monzani, C. A. La Porta // *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* – 2007. – Vol. 2. – P. 73–78.
3. *Methods to study lymphatic vessel integrins* / B. Garmy-Susini, B. Garmy-Susini, M. Makale [et al.] // *Methods Enzymol.* – 2007. – Vol. 426. – P. 415–438.
4. *Improvement in breast cancer survival: results from M. D. Anderson Cancer protocols from 19752000* / S. H. Giordano, A. U. Buzdar, S. W. Kau [et al.] // *Proc. Am. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 54a.
5. *Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009* / A. Goldhirsch, J. Ingle, R. Gelber [et al.] // *Ann. of Oncology.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1319–1320.
6. *Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer* / N. Hansen, B. Crube, X. Ye [et al.] // *JCO.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4679–4684.
7. *The tyrosine kinase inhibitor cediranib blocks ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 activity and lymphangiogenesis* / C. A. Heckman, T. Holopainen, M. Wirzenius [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 4754–4762.
8. *Combined modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IYNED): the MD Anderson experience* / F. A. Holmes, A. U. Buzdar, S. W. Kau [et al.] // *Breast. Disease.* – 1994. – Vol. 7. – P. 720.
9. *Fatal bilateral chylothorax in mice lacking the integrin $\alpha 9$ beta 1* / X. Z. Huang, J. F. Wu, R. Ferrando [et al.] // *Mol Cell Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 5208–5215.
10. *Kaiserling E. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis* / E. Kaiserling, S. Krober, S. Geleff // *Lymphology.* – 2003. – Vol. 36. – P. 52–61.
11. *Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors* / T. Karpanen, C. A. Heckman, S. Keskitalo [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1462–1472.
12. *Stage-specific characterization of the vascular endothelial growth factor axis in prostate cancer: expression of lymphangiogenic markers is associated with advanced-stage disease* / V. Kaushal, P. Mukunyadzi, R. A. Dennis [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 584–593.
13. *Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esopha-*

- geal cancer / H. Kimura, H. Kato, N. Tanaka [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – P. 165–169.
14. Khan S. A. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? / S. A. Khan, A. K. Stewart, M. Morrow // *Surgery.* – 2002. – Vol. 132. – P. 620–627.
 15. *LYVE-1* immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in endometrial and lung cancer / M. I. Koukourakis, A. Giatromanolaki, E. Sivridis [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 202–206.
 16. *Differential* in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats / J. Krishnan, V. Kirkin, A. Steffen [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 713–722.
 17. *Up-regulation* of VEGF-C secreted by cancer cells and not VEGF-A correlates with clinical evaluation of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) / M. Krzystek-Korpacka, M. Matusiewicz, D. Diakowska [et al.] // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 249. – P. 171–177.
 18. *Evidence* for lymphangiogenesis and its prognostic implications in head and neck squamous cell carcinoma / P. A. Kyzas, S. Geleff, A. Batistatou [et al.] // *J Pathol.* – 2005. – Vol. 206. – P. 170–177.
 19. *Clinical* significance of coexpression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer / Q. Li, X. Dong, W. Gu [et al.] // *Chin Med J.* – 2003. – Vol. 116. – P. 727–730.
 20. *Determination* of microvessel density by quantitative realtime PCR in esophageal cancer: correlation with histologic methods, angiogenic growth factor expression, and lymph node metastasis / S. Loges, H. Clausen, U. Reichelt [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 76–80.
 21. *Inhibition* of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3 / T. Makinen, L. Jussila, T. Veikkola [et al.] // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 199–205.
 22. *Isolated* lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 / T. Makinen, T. Veikkola, S. Mustjoki [et al.] // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 4762–4773.
 23. *Technical* details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D. Morton, D. Wen, J. Wong [et al.] // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 339–344.
 24. *Vascular* endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis / T. Nakashima, S. Kondoh, H. Kitoh [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2003. – Vol. 11. – P. 33–39.
 25. *Nathanson S. D.* Insights into the mechanisms of lymph node metastasis / S. D. Nathanson // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 413–423.
 26. *Prognostic* model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stemcell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer / Y. Nieto, S. Nawaz, R. B. Jones [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 707–718.
 27. *A multicenter* validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society / M. Noduchi, K. Motomura, S. Imoto [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2000. – Vol. 6. – P. 3140.
 28. *VEGF-D* is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses / T. T. Rissanen, J. E. Markkanen, M. Gruchala [et al.] // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1098–1106.
 29. *Direct* recruitment of CRK and GRB2 to VEGFR-3 induces proliferation, migration, and survival of endothelial cells through the activation of ERK, AKT, and JNK pathways / A. Salameh, F. Galvagni, M. Bardelli [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 3423–3431.
 30. *VEGFR-3* and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells / P. Salven, S. Mustjoki, R. Alitalo [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 168–172.
 31. *Scheele J.* Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history / J. Scheele, R. Stangi, A. Altendorf-Hofmann // *Br J Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1241–1246.
 32. *Tumor-associated* macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis / S. F. Schoppmann, P. Birner, J. Stockl [et al.] // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 161. – P. 947–956.
 33. *Straume O.* Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of lowgrade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma / O. Straume, D. G. Jackson, L. A. Akslen // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 250–256.
 34. *Induction* of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis / M. Skobe, T. Hawighorst, D. G. Jackson [et al.] // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 192–198.
 35. *Current* strategies for modulating lymphangiogenesis signalling pathways in human disease / S. A. Stacker, R. A. Hughes, R. A. Williams, M. G. Achen // *Curr Med Chem.* – 2006. – Vol. 13. – P. 783–792.
 36. *Vascular* endothelial growth factor-D promotes the metastatic spread of cancer via the lymphatics / S. A. Stacker, C. Caesar, M. E. Baldwin [et al.] // *Nature Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 186–191.
 37. *Vascular* endothelial growth factor receptor-3 / J. Taipale, T. Makinen, E. Arighi [et al.] // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 1999. – Vol. 237. – P. 85–96.
 38. *Chest* CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer / M. Tamura, M. Oda, Y. Tsunozuka [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 342–346.
 39. *The Lymphatic Continuum Revisited* / ed. S. G. Rockson // *Ann N. Y. Acad Sci.* 2008. – Vol. 1131. – 243 p.
 40. *Gamma probe* guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy / H. van der Veen, O. Hoekstra, M. Paul [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, N 12. – P. 1769–1770.
 41. *Sentinel* lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series / U. Veronesi, G. Paganelli, G. Vitale [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 368–373.
 42. *A Randomized* comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer / U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 546–553.
 43. *Veronesi P.* Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy / P. Veronesi, J. Rodrigues // *Breast.* – 2009. – Vol. 18. – Suppl. – P. 11.
 44. *Tumor-secreted* vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis / S. Y. Wong, H. Haack, D. Crowley [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 9789–97898.

Поступила в редакцію 30.10.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Капитальян,
дата рецензії 08.11.2017

УДК 611.314

О. І. Тірон, канд. мед. наук, доц.,
І. І. Кувшинова, канд. мед. наук, доц.,
В. Є. Бреус,
А. В. Тодорова

ІЄРАРХІЯ СТРУКТУРИ ЗУБНОЇ ЕМАЛІ ЯК ОСНОВНИЙ ФАКТОР, ЩО ЗУМОВЛЮЄ АНІЗОТРОПІЮ ЇЇ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.314

О. І. Тірон, І. І. Кувшинова, В. Є. Бреус, А. В. Тодорова
ІЄРАРХІЯ СТРУКТУРИ ЗУБНОЇ ЕМАЛІ ЯК ОСНОВНИЙ ФАКТОР,
ЩО ЗУМОВЛЮЄ АНІЗОТРОПІЮ ЇЇ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті наводяться дані літературного огляду щодо структурних рівнів організації зубної емалі людини від окремого кристала гідроксіапатиту до комбінацій варіантів розташування емалевих призм, характерних для зубів різних функціональних груп. Також подані дані щодо значення ієрархічності будови емалі, яка зумовлює її унікальні механічні властивості.

Ключові слова: зуби, емалеві призми, структура, механічні властивості.

UDC 611.314

О. І. Tiron, I. I. Kuvshinova, V. Ye. Breus, A. V. Todorova
THE HIERARCHICAL STRUCTURE OF THE TOOTH ENAMEL AS A FACTOR
WHICH IS RESPONSIBLE FOR THE ANISOTROPY OF ITS MECHANICAL PROPERTIES
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The given article presents the literature review focused on the structural levels of organization of the human tooth enamel from the level of the single hydroxyapatite crystallite to patterns of enamel rods arrangement typical for the teeth of different functional groups. It also contains data regarding the contribution of the enamel hierarchical structure to the outstanding mechanical properties of this material.

The critical analysis of 50 literature sources was conducted. They included 42 scientific articles, 7 textbooks, 1 dissertation. The sources were found on the platforms "Web of Science", "PubMed" and "Cyberleninka".

The tooth enamel appears to be a complex biocomposite material, which includes four levels of organization each exhibiting the interactions between organic and inorganic material. This phenomenon is responsible for the enamel being both hard and crack resistant material.

The second level of the enamel organization (the level of enamel rod) is still not researched completely, despite its significant contribution in the mechanical properties of the enamel.

Key words: teeth, enamel rods, structure, mechanical properties.

Вступ

Зубна емаль, яка є найміцнішою структурою організму людини, вже давно викликає інтерес не лише у стоматологів і морфологів, а й у фахівців галузі матеріалознавства [1]. Пояснюється це тим, що, формуючи зовнішній покрив для коронки зуба, емаль ідеально пристосовується під усі види навантажень, які діють на зуб у процесі жування та мовлення, при цьому не розтріскуючись та не деформуючись [2; 3].

Наразі не існує остаточної відповіді на питання, що ж саме зумовлює такі унікальні властивості зубної емалі. Проте, без сумніву, очевидно: зубна емаль — унікальний біокомпозит, якому сьогодні за своїми властивостями значно по-

ступаються усі запропоновані синтетичні аналоги [4].

Уже давно відомим є той факт, що зубна емаль наділена механічною анізотропією, хоча довгий час неоднаковість даних, які були отримані під час вимірювання мікротвердості емалі у різних її шарах, пов'язували лише із різним хімічним складом останніх [5–9]. Згодом, у процесі подальших досліджень, де використовувалися більш вдосконалені технології, вдалося довести, що серед причин неоднорідності механічних властивостей емалі не останню роль відіграє її комплексна гістологічна будова [10; 11].

Актуальність дослідження впливу структури емалі на її механічні властивості диктується тим фактом, що, на відміну від інших тканин організ-

му із високим ступенем мінералізації, зубна емаль позбавлена клітин, а отже не має джерела регенерації [1]. З огляду на високу розповсюдженість захворювань твердих тканин зуба в Україні та світі, відкритим залишається питання розробки синтетичних реставраційних матеріалів, які б за своїми властивостями були максимально наближені до таких зубної емалі [12–14].

Метою даної роботи є огляд наявних у літературі даних щодо багаторівневості структурної організації зубної емалі та її впливу на механічні властивості останньої.

Матеріали та методи дослідження

Для написання даної оглядової статті було проведено аналіз 50 літературних джерел, із них 42 наукові статті, 7 підручників, 1 дисертація. Для їх пошуку використовувалися платформа Web of Science, електронна база медичних і біологічних публікацій PubMed та наукова електронна бібліотека «КиберЛенинка». Пошук проводився за такими ключовими словами: “enamel hierarchy”, “enamel rods” “hydroxyapatite”, “amelogenesis”, “enamel mineralization”, “mechanical behavior”, “hardness”, “elastic modulus”, “fracture strength”, “fracture toughness” для англомовних платформ та «емалеві призми», «механічні властивості» для україно- та російськомовних платформ.

Основна частина огляду організована таким чином, що спочатку описуються особливості структури емалі на кожному рівні її організації, а потім надається інформація щодо можливої ролі таких особливостей у зумовленні механічних властивостей емалі.

Короткі відомості про основні механічні властивості емалі

Основними механічними характеристиками зубної емалі, які дозволяють їй виконувати свої функції, є твердість, механічна жорсткість та ударна в'язкість.

Твердість — це міра резистентності твердого матеріалу до еластичної, пластичної деформації та руйнування під дією прикладеної сили або ж до проникнення у нього іншого твердого тіла [15]. Максимальна твердість зубної емалі відмічається на її зовнішній поверхні та в середньому становить 3,5 ГПа. У більш глибоких шарах емалі твердість поступово зменшується та на відстані від 100 до 600 мкм від емалево-дентинної межі залишається відносно стабільною, становлячи 2–2,5 ГПа [16]. Цей феномен пояснювався тим, що концентрація іонів фтору у складі кристалів гідроксіапатиту зменшується у напрямку від поверх-

ні емалі до дентину, тимчасом як концентрація магнію і карбонату, які дестабілізують структуру кристалів, навпаки, — збільшується. Твердість є найпоширенішим показником, який вимірюється для оцінки та порівняння механічних властивостей матеріалів. Стандартна процедура вимірювання твердості передбачає занурення у матеріал індентора із відомою силою або масою з метою отримання відбитка. Далі проводиться оцінка параметрів відбитка (площа, глибина, ширина) та за спеціальною формулою обчислюється твердість [17].

Механічна жорсткість — це здатність матеріалу чинити опір деформуванню від прикладеного до нього зусилля. Жорсткість оцінюється відношенням сили, прикладеної до матеріалу, до величини його максимальної деформації, спричиненої цією силою [18].

Ударна в'язкість — властивість матеріалу поглинати механічну енергію та піддаватися пластичній деформації, при цьому не розтріскуючись. Іншими словами, величина ударної в'язкості показує максимальну кількість енергії, яку матеріал може поглинути перед тим, як на ньому утворяться тріщини [19].

Rasmussen et al. у своїх дослідженнях показали, що ударна в'язкість емалі у різних її ділянках відрізняється і залежить від розташування емалевих призм. Так, якщо сила була прикладена паралельно щодо довгої осі призми, то ударна в'язкість (Work of fracture) становила 13 Дж/м². Якщо ж напрямок дії сили був паралельним відносно довгої осі призм, то цей показник досягав 200 Дж/м². Таким чином, автори вперше продемонстрували взаємозв'язок між структурною та механічною анізотропією емалі [20].

Комбінація цих трьох характеристик дозволяє зубній емалі витримувати мільйони жувальних циклів, притому що сила, яку здатні розвивати жувальні м'язи, може варіювати від 28 до 1200 Н [21].

Закономірно, що зі збільшенням вмісту мінеральних сполук у матеріалі збільшується його механічна жорсткість, але й водночас знижується його ударна в'язкість, тобто стійкість до розтріскування. Jagr and Fratzl розробили модель матеріалу із нерівномірним розподілом мінеральних частинок (кристалів), на прикладі якої вивчалася механічна поведінка високомінералізованих тканин організму людини, насамперед кісткової. У результаті проведених досліджень вдалося довести: саме наявність ділянок із підвищеним вмістом органічних сполук та менш щільною упаковкою мінеральних кристалів забезпечує рівномірне поглинання і розподіл прикладеної сили (навантаження), запобігаючи утворенню тріщин

[22]. Запропонована модель стала основою для того, щоб Gao et al. розробили низку формул, які характеризують механічні властивості мінералізованих тканин на різних рівнях їх організації, зважаючи на різницю у вмісті органічних речовин, розмірі та розташуванні мінеральних частинок [23; 24]. Для подальшого відтворення складних механічних властивостей емалі обов'язковою умовою є розуміння багаторівневості її гістологічної структури.

Ієрархія будови зубної емалі

У процесі еволюційного розвитку склалося так, що живі організми набули складної багаторівневої структурної організації, що простежується у низці біологічних систем, починаючи з хромосоми і клітини та закінчуючи тканинами, органами й організмом у цілому [25]. Для матеріалів, які постійно витримують великі механічні навантаження, як-от: хрящова, кісткова та тверді тканини зуба — ієрархічність будови має особливе значення, адже зумовлює їх так звану механічну поведінку [26].

По-перше, потрібно зазначити, що зубна емаль, хоч і являє собою продукт секреторної діяльності клітин ектодермального походження, проте не є тканиною. Адже термін «тканина» означає організовану групу клітин, що можуть бути різними за походженням, але виконують одну або кілька спільних специфічних функцій [27]. Тим же часом емаль є неклітинною структурою, оскільки клітини, що продукують її органічний матрикс, — амелобласти повністю редукуються ще до прорізування зуба [28]. Після того, як амелобласти закінчують секрецію органічного каркаса емалі, 80–90 % якого становлять специфічні білки — амелогеніни й енамеліни, починається процес так званого дозрівання емалі, тобто деградація основної частини органічного компонента та заміщення його на мінеральну речовину — гідроксіапатит у вигляді кристалічних структур [1; 29].

Комплексність структури емалі є результатом закономірностей її мінералізації під час амелогенезу, які контролюються двома основними факторами. Першим таким фактором виступає горизонтальний рух секторних амелобластів при відкладанні органічного матриксу емалі, адже ці клітини наділені розвинутим цитоскелетом, що складається з мікротрубочок, проміжних та власне мікрофіламентів. Рухаючись, амелобласти зумовлюють форму та розташування майбутніх структурних одиниць емалі — емалевих призм. Важлива роль у цьому процесі належить відросткам Томса, чия секреторна поверхня бере участь у секреції матриксу емалевих призм, тим часом

як апікальна частина амелобласта секретує «міжпризмову речовину». Таким чином, латеральна поверхня відростка Томса відмежовує майбутні емалеві призми від міжпризмової речовини, створюючи каркас для оболонок призм [30; 31].

Другий фактор полягає в особливостях процесу мінералізації органічного каркаса: білки амелогеніни мають здатність до самоорганізації у наносфери, які оточують гідроксіапатит (ГАП). Таким чином білкові залишки не дають кристалам ГАП зливатися один з одним, що сприяє їх відкладанню вздовж довгої осі майбутньої призми, призводячи до утворення довгих ниткоподібних кристалів, розташованих паралельно один одному. У подальшому амелогеніни піддаються деградації, звільнюючи місце кристалам для росту в ширину [32; 33]. Така білково-мінеральна взаємодія створює вектор сили, який спрямовує наносфери та протеїновий матрикс у напрямку, що відповідає руху амелобласта, а це, у свою чергу, контролює орієнтацію кристалів [34]. Проте такий характер організації кристалів ГАП є характерним лише для власне емалевих призм. У разі оболонок призм та міжпризмової речовини кристали упаковуються менш щільно та не паралельно, а під кутом до довгої осі призми, за рахунок більшої кількості білкових залишків у цих ділянках [2; 35].

Саме чергування домінуючого неорганічного компонента з органічними залишками у структурі зубної емалі дало підставу для виділення у останній таких рівнів ієрархії.

Рівень I. Окремий кристал гідроксіапатиту

Назву «кристали» частинки ГАП отримали завдяки їх субмікроскопічній будові. Як і в будь-яких інших кристалічних структурах, у кристалах ГАП виділяють довгу, або оптичну, вісь (англ. *c-axis*) та коротку вісь (англ. *a-axis*) [36]. У літературі трапляються різні дані щодо довжини кристалів ГАП: одні дослідники вважають, що кристали безперервно простягаються через усю товщину емалі [2], водночас інші зазначають, що довжина більшості з них дорівнює 100–150 мкм [36]. Товщина кристалів ГАП варіює від 15 до 50 нм, причому дослідження з використанням методів рентгенівської мікродифракції, електронної дифракції та трансмісійної електронної мікроскопії показали, що товщина кристалів збільшується у напрямку від емалево-дентинної межі до поверхні емалі [37]. На поперечному перетині кристали зрілої емалі людини мають гексагональну форму.

Значення для механічних властивостей. Кожний кристал ГАП насправді окрема структурна одиниця емалі. Згідно з теорією крихкого руйнування за А. А. Griffith, що менший розмір зразка, то більша його стійкість до крихкого руйнування за рахунок меншої кількості та розміру дефектів. Тому середня товщина кристалів ГАП у 30 нм є оптимальною для того, щоб емаль не демонструвала властивостей крихкого матеріалу [38].

Незважаючи на те, що, як було зазначено вище, майже всі органічні компоненти емалі піддаються деградації під час її мінералізації, незначна кількість білкових залишків все ж залишається у проміжках між сусідніми кристалами ГАП та слугує своєрідним «біологічним клеєм», який склеює їх між собою. Окрім ролі біологічного клею, білковий матрикс, ультратонким шаром оточуючи кожний кристал ГАП, рівномірно розподіляє прикладене навантаження, таким чином захищаючи емаль від дії надмірних навантажень та розтріскування ще на нанорівні [23].

Рівень II. Емалева призма

Емалева призма — це сукупність паралельно розташованих кристалів ГАП, які орієнтовані у спільному напрямку. В емалевих призмах людини виділяють три частини: голова, хвіст та оболонка призми. У голові емалевої призми кристали ГАП розташовуються суворо паралельно один до одного та довгої осі призми. Кристали ГАП у складі хвостів призми не відрізняються від таких у складі голів, проте розташовуються під кутом (приблизно 65°) до довгої осі призми, залишаючи між собою місце для більшої кількості органічних залишків. На відміну від інших біологічних видів, у емалі людини не виділяють міжпризмової речовини: вважається, що роль останньої відіграють хвости емалевих призми. У периферичній частині кожної призми також спостерігається менш щільна упаковка кристалів ГАП та їх незначне відхилення від довгої осі призми [39].

Емалеві призми безперервно простягаються від емалево-дентинного з'єднання до зовнішньої поверхні емалі. Логічно було б вважати, що довжина індивідуальної призми відповідає товщині емалі у конкретній ділянці зуба (від 0,1 мм у пришийковій ділянці коронки до 3,5 мм на буграх жувальних зубів) [28]. Проте це не так: довжина емалевої призми, як правило, є суттєво більшою, ніж фактична товщина емалі. Причина цього в тому, що так званий хід емалевих призми не є прямолінійним. Взагалі питання ходу емалевих призми досі залишається «білою плямою» у

сучасній морфології, адже у літературі немає ані загальноприйнятої класифікації варіантів ходу емалевих призми, ані даних щодо відмінностей останнього у різних частинах коронки зуба та навіть серед зубів різних функціональних груп [40]. У першу чергу, пояснюється це тим, що детальне вивчення структури емалі на цьому рівні не викликало жвавого інтересу вчених, що підтверджується обмеженою кількістю публікацій. А по-друге, навіть в існуючих дослідженнях дані суперечать одне одному.

Так, наприклад, одні автори вважають, що початкові відділи емалевих призми розташовані під прямим кутом до емалево-дентинної межі, та за мірою наближення до поверхні емалі призми поступово збільшують свій нахил, розташовуючись майже вертикально біля ріжучого краю або верхівки бугра [28; 39]. Інші автори характеризують хід емалевих призми як «S-подібна пружина із нахилом до довгої осі зуба від 25 до 45 градусів» [41]. Треті ж наполягають на тому, що не можна давати загальну характеристику ходу емалевих призми, адже він має свої особливості у зубах різних функціональних груп [42]. Останнім часом з'являється все більше і більше досліджень, у яких стверджується, що навіть у різних ділянках коронки одного зуба виявляються абсолютно різні варіанти ходу емалевих призми та їх розташування відносно одна одної [43; 44].

Значення для механічних властивостей. Організація кристалів ГАП у межах емалевої призми створює баланс між двома її різними механічними властивостями, такими як зносостійкість та стійкість до утворення тріщин. Розташування емалевих призми перпендикулярно до поверхні емалі у зовнішніх її шарах зумовлює підвищення її твердості та зменшення інтенсивності зношування (ерозії).

Складне взаєморозташування призми і міжпризмової речовини призводить до утворення комплексної площини та тріщин, що, у свою чергу, запобігає досягненню тріщиною критичного розміру, а також її безконтрольному розповсюдженню [45]. Оболонки емалевих призми, вміщуючи в себе досить значну кількість залишків білків-амелогенів, здатні абсорбувати більшу кількість механічної енергії, знову ж таки, не утворюючи тріщин, що дозволяє їм виконувати амортизаційну функцію. Саме тому емаль в цілому є набагато міцнішою, ніж її окремі компоненти — кристали ГАП [46; 47].

Також анізотропія структури емалевих призми відіграє важливу роль у передачі механічного навантаження на підлеглий амортизуючий дентин [48].

Незважаючи на неоднозначність даних щодо ходу та розташування емалевих призм, морфологі і матеріалознавці погоджуються з тим, що останні мають значний вплив на механічні властивості емалі, й власне, зумовлюючи їх унікальність та її адаптованість до функціональних навантажень [4; 41; 49].

Рівень III. Емалеві типи або лінії Гунтера — Шрегера

Емалевий тип відображає характер розташування груп емалевих призм відносно одна одної. У всіх приматів і людини виділяють два різновиди емалевих типів: радіальна емаль й емаль, що перехрещується. Радіальна емаль характеризується призмами, що рівно простягаються від емалево-дентинної межі до зовнішньої поверхні емалі. Емаль, що перехрещується, у процесі еволюції виникла пізніше і характеризується призмами, які змінюють напрямок свого ходу у різних шарах емалі та у певних ділянках переплітаються між собою. Завдяки тому, що більшість призм емалі людини змінюють напрямок свого ходу, під час виготовлення їх шліфів виникає оптичний феномен чергування темних і світлих зон емалі (діазони та паразони), які дістали назву ліній Гунтера — Шрегера [50].

Значення для механічних властивостей. Звичайно, що такі взаємодії ускладнюють структуру емалі, а разом із тим і геометрію площини можливого розповсюдження тріщин, що робить її ще більш стійкою до довготривалих навантажень [1].

Рівень IV. Schmelzmuster

Як вже було зазначено, зазвичай зубна емаль поєднує у собі обидва типи емалі. Німецький термін “schmelzmuster” означає варіанти розташування емалевих типів у різних частинах коронки зуба. Цей термін більшою мірою використовується для опису міжвидових відмінностей у структурі зубної емалі. Проте теоретично може вживатися і для опису відмінностей організації зубної емалі у зубах людини, що належать до різних функціональних груп [50].

Висновки

1. Зубна емаль є біокомпозитним матеріалом, у якому можна виділити чотири рівні структурної організації, на кожному з яких вона демонструє особливості взаємодії органічного компонента із неорганічним, що наділяє її, на перший погляд, двома протилежними властивостями — твердістю та стійкістю до крихкого руйнування.

2. Сьогодні II рівень організації емалі (емалеві призми) є найменш дослідженим та найменш описаним у літературних джерелах, незважаючи на те, що саме він значною мірою зумовлює її унікальні механічні властивості.

Ключові слова: зуби, емалеві призми, структура, механічні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. *He L.* Mechanical behaviour of human enamel and the relationship to its structural and compositional characteristics : A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of philosophy doctor / L. He. – Sydney, 2008. – 187 p.
2. *Nanci A.* Ten Cate's oral histology. Development, structure and function / A. Nanci. – 7th edition. – St. Louis : Mosby, 2007.
3. *Kishen A.* Experimental studies on the nature of property gradients in the human dentine / A. Kishen, U. Ramamurty, A. Asundi // J Biomed Mater Res. – 2000. – Vol. 51, N 4. – P. 650–659.
4. *Review of research on the mechanical properties of the human tooth* / Y. R. Zhang, W. Du, X. D. Zhou, H. Y. Yu // International Journal of Oral Science. – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 61–69.
5. *Gwinnett A. J.* Structure and composition of enamel / A. J. Gwinnett // Operative Dentistry. – 1992. – Vol. 5. – P. 7–10.
6. *Koenigswald W. V.* Tooth enamel microstructure / W. V. Koenigswald, P. M. Sander // Oral histology: development, structure, and function / R. T. Cate (ed.). – 5th edition. – Rotterdam : Balkema, 1997. – P. 267–280.
7. *Kerebel B.* Ultrastructural studies of enamel crystallites / B. Kerebel, G. Daculsi, L. M. Kerebel // J Dent Res. – 1979. – Vol. 57. – P. 306–312.
8. *Zhou J.* Biomolecular origin of the rate-dependent deformation of prismatic enamel / J. Zhou, L. L. Hsiung // Appl Phys Lett. – 2006. – Vol. 89, N 5. – P. 051904.
9. *Determination of some compressive properties of human enamel and dentin* / J. W. Stanford, G. C. Paffenberger, J. W. Kampula, A. B. Sweeney // J Am Dent Assoc. – 1958. – Vol. 57. – P. 487–496.
10. *Human enamel rods presents anisotropic nanotribological properties* / Y. R. Jeng, T. T. Lin, H. M. Hsu [et al.] // Mech behave biomed. – 2011. – Vol. 4, N 4. – P. 515–522.
11. *Anatural functionally graded biocomposite coating – human enamel* / Z. J. Cheng, X. M. Wang, J. Ge [et al.] // Acta Biomater. – 2013. – Vol. 9, N 5. – P. 6330–6337.
12. *Здоров'я* полости рта [Електронний ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. Центр СМИ // Информационный бюллетень. – 2012. – № 318. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/>
13. *Крупей В. Я.* Каріозне ураження зубів у дітей — медико-соціальна проблема (огляд літератури) / В. Я. Крупей // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 3. – С. 41–47.
14. *Вишняков Н. И.* Изучение заболеваемости кариесом зубов по данным обрацаемости населения за стоматологической помощью / Н. И. Вишняков, Е. О. Данилов, Н. В. Прозорова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2007. – Вып. 4. – С. 133–142.
15. *Chen Z. Q.* Oral materials / Z. Q. Chen, M. Zhang, J. K. Zhang. – 4th edition. – Beijing : People's Medical Publishing House, 2008. – P. 18–19.
16. *Roy S.* Mechanical and tribological characterization of human tooth / S. Roy, B. Basu // Mater Charact. – 2008. – Vol. 59. – P. 747–756.

17. Boyer H. E. Hardness Testing / H. E. Boyer. – Metals Park, OH : ASM International. – 1987.
18. Baumgart F. Stiffness — an unknown world of mechanical science? / F. Baumgart // *Injury*. – 2000. – Vol. 31. – Suppl. 2. – P. S-B14–23.
19. “Toughness”, NDT Education Resource Center, Brian Larson, Editor, 2001–2011, The Collaboration for NDT Education, Iowa State University [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.nde-ed.org/GeneralResources/Glossary/letter/t.htm>
20. Fracture properties of human enamel and dentin / S. T. Rasmussen, R. E. Patchin, D. B. Scott, A. H. Heuer // *J Dent Res*. – 1976. – Vol. 55, N 1. – P. 154–164.
21. A natural functionally graded biocomposite coating: human enamel / L. H. He, Z. H. Yin, L. J. Van Vuuren [et al.] // *Acta Biomater*. – 2013. – Vol. 9. – P. 6330–6337.
22. Jäger I. Mineralized collagen fibrils: a mechanical model with staggered arrangement of mineral particles / I. Jäger I, P. Fratzl // *Biophys. J.* – 2000. – Vol. 79. – P. 1737–1746.
23. Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature / H. Gao, B. Ji, I. L. Jager [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 5597–5600.
24. Ji B. Mechanical principles of biological nanocomposites / B. Ji, H. Gao // *Annu. Rev. Mater.* – 2010. – Vol. 40. – P. 77–100.
25. Fratzl P. Nature's hierarchical materials / P. Fratzl, R. Weinkamer // *Prog. Mat. Sci.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1263–1334.
26. Gao H. J. Application of fracture mechanics concepts to hierarchical biomechanics of bone and bone-like materials / H. J. Gao // *Int. J. Fract.* – 2006. – Vol. 138. – P. 101–137.
27. Ross M. H. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology / M. H. Ross, P. Wojciech ; 6th edition. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 975 p.
28. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – СПб. : Специальная литература, 1996. – С. 188–198.
29. Regulation of amelogenin gene expression during tooth development / E. Chen, R. Piddington, S. Decker [et al.] // *Develop Dynamics*. – 1994. – Vol. 19. – P. 189–198.
30. Nanci A. Enamel: Composition, Formation, and Structure // Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function / A. Nanci. – St. Louis : Mosby, 2003.
31. Skobe Z. SEM evidence that one ameloblast secretes one keystone-shaped enamel rod in monkey teeth / Z. Skobe // *Eur J Oral Sci.* – 2006. – Vol. 114. – Suppl. 1. – P. 338–342.
32. Enamel biomineralization: the assembly and disassembly of the protein extracellular organic matrix / A. G. Fincham, W. Luo, J. Moradian-Oldak [et al.] // *Development, Function and Evolution of Teeth* / ed. by. M. F. Teaford, M. Meredith-Smith, M. W. J. Ferguson. – Cambridge : Cambridge University Press, 2000. – P. 37–61.
33. Kirkham J. Evidence for charge domains on developing enamel crystal surfaces / J. Kirkham, J. Zhang, S. J. Brookes // *J Dent Res*. – 2000. – Vol. 79. – P. 1943–1947.
34. Subunit Structures in Hydroxyapatite Crystal Development in Enamel: Implications for Amelogenesis Imperfecta / C. Robinson, R. C. Shore, S. R. Wood [et al.] // *Connet Tissue Res*. – 2003. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. 65–71.
35. Dusevich V. Identification of a protein-containing enamel matrix layer which bridges with the dentin–enamel junction of adult human teeth / V. Dusevich, C. Xu, Y. Wang [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1585–1594.
36. Length and shape of enamel crystals / G. Daculsi, J. Menanteau, L. M. Kerebel, D. Mitre // *Calcif. Tissue Int.* – 1984. – Vol. 36. – P. 550–555.
37. X-ray microdiffraction, TEM characterization and texture analysis of human dentin and enamel / J. Xue, A. V. Zavgroodny, B. J. Kennedy [et al.] // *J Microsc.* – 2013. – Vol. 251, N 2. – P. 144–153.
38. Griffith A. A. The phenomena of rupture and flow in solids / A. A. Griffith // *Philosophical transactions of the royal society of London. Series A, containing papers of a mathematical or physical character.* – 1921. – Vol. 221. – P. 163–198.
39. Kumar G. Orban's Oral histology & Embryology / G. S. Kumar. – 13 edition. – New Dehli : Elsevier, 2011. – 448 p.
40. Структура эмали и ее конфигурационные отношения с дентином жевательных зубов человека / Ю. П. Костиленко, Е. Г. Саркисян, Д. С. Аветиков, И. В. Бойко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – № 2. – С. 193–198.
41. Загорский В. А. Функционирование твердых тканей зуба. Часть III / В. А. Загорский, И. М. Макеева, В. В. Загорский // *Российский стоматологический журнал*. – 2014. – № 1. – С. 12–15.
42. Гемонов В. В. Гистоархитектоника эмали зубов человека / В. В. Гемонов, Г. В. Большаков, Б. Б. Цыренов // *Стоматология*. – 1998. – № 1. – С. 5–7.
43. Outline and arrangement of enamel rods in human deciduous and permanent enamel. 3D-reconstructions obtained from CLSM and SEM images based on serial ground sections / R. J. Radlanski, H. Renz, U. Willersinn [et al.] // *Eur J Oral Sci.* – 2001. – Vol. 109, N 6. – P. 409–414
44. Особливості взаємовідношення пучків емалевих призм у різних ділянках коронки зубів / П. А. Гасюк, Д. Д. Кіндій, М. М. Малюченко, Д. В. Калашніков // *Український стоматологічний альманах*. – 2011. – № 6. – С. 7.
45. Boyde A. Microstructure of enamel / A. Boyde // *Dental Enamel : Ciba Foundation Symposium 205*, 28 sep. 2007. – New York : Wiley, 1997. – P. 18–31.
46. Craig R. G. Compressive properties of enamel, dental cements, and gold / R. G. Craig, F. A. Peyton, W. Johnson // *J Dent Res*. – 1961. – Vol. 40. – P. 936–943.
47. Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrous continuum toughens and controls anisotropy in human enamel / S. N. White, W. Luo, M. L. Paine [et al.] // *J Dent Res*. – 2001. – Vol. 80. – P. 321–326.
48. The effects of enamel anisotropy on the distribution of stress in a tooth / I. R. Spears, R. van Noort, R. H. Crompton [et al.] // *J Dent Res*. – 1993. – Vol. 72. – P. 1526–1531.
49. Xu H. H. K. Indentation damage and mechanical properties of human enamel and dentin / H. H. K. Xu, D. T. Smith, S. Jahanamir // *J Dent Res*. – 1998. – Vol. 77. – P. 472–480.
50. Maas M. C. Built to last: The structure, function, and evolution of primate dental enamel / M. C. Maas, E. R. Dumont // *Evolutionary Anthropology*. – 1999. – Vol. 8. – P. 133–152.

Надійшла до редакції 30.10.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова,
дата рецензії 13.11.2017

УДК 616-001.45-161.1

М. А. Каштальян¹, д-р мед. наук, проф.,

Ф. Дауаді^{1, 2},

І. М. Самарський²

ЗАСТОСУВАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 616-001.45-161.1

М. А. Каштальян¹, Ф. Дауаді^{1, 2}, І. М. Самарський²

ЗАСТОСУВАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

На базі ВМКЦ ПР за період з жовтня 2014 р. по грудень 2015 р. у 60 хворих була застосована методика комплексного лікування вогнепальних ран з використанням збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП). Двічі на тиждень виконувалася перев'язка із ЗТП, отриманої із крові пацієнта. Застосування ЗТП привело до зменшення больового синдрому, появи ділянок активної грануляції, збільшення швидкості крайової епітелізації. Рани загоїлись у 100 % пацієнтів. У 5 % хворих застосування ЗТП не вплинуло на перебіг ранового процесу.

Ключові слова: фактори росту, вогнепальні поранення, збагачена тромбоцитами плазма, грануляції, регенерація.

UDC 616-001.45-161.1

M. A. Kashalyan¹, F. Dhaouadi^{1, 2}, I. M. Samarsky²

THE USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH GUNSHOT WOUNDS

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² Military Clinical Medical Center of the South region, Odessa, Ukraine

Sixty wounded casualties have been treated using platelet-rich plasma (PRP) since October 2014 in Military Clinical Medical Center of the South region. Autologous PRP was applied twice a week. The results showed wound pain resolution, activation of wound bed granulation and marginal epithelization. 100% of wounds healed within 45 days on average. In 5% of cases the use of PRP did not influence wound process significantly. No complications were observed.

Key words: growth factors, ballistic wounds, platelet-rich plasma, granulation, epithelization.

Вступ

У сучасних бойових конфліктах значну частину санітарних втрат становлять мінно-вибухові травми. Зросла частка невогнепальних травм. Так, 50 % випадків представлено легкими пораненнями, 30 % — середньотяжкими, 18 % — тяжкими і 2 % — вкрай тяжкими. Переважають поранення кінцівок. Осколкові поранення співвідносяться з кульовими як 4 : 1. Поєднані, комбіновані поранення трапляються в 25 % випадків.

Прискорення загоєння ран дозволяє скоротити терміни втрати бое- і працездатності [1].

Серед сучасних засобів, що дозволяють стимулювати репаративні фази ранового процесу, перспективним є використання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) [2]. Опису застосування даного методу у лікуванні вогнепальної рани в літературі не зустрічається.

Мета роботи — дослідити ефективність застосування ЗТП в комплексному лікуванні вогнепальних ран.

Матеріали та методи дослідження

На базі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Одеса) за період з жовтня 2014 р. по грудень 2015 р. у 60 поранених було застосовано методику комплексного лікування вогнепальних ран з використанням ЗТП. Усі пацієнти були чоловіками віком від 24 до 45 років. Серед них 79,4 % мали осколкові поранення, 20,6 % — кульові.

При створенні групи для комплексного лікування із застосуванням ЗТП були введені критерії, виключення. Протипоказаннями до застосування ЗТП були:

- рівень гемоглобіну < 105 г/л;
- кількість тромбоцитів < 100 Г/л;
- кількість загального білка < 50 г/л;
- гемостазіопатії (тромбоцитопатії, коагулопатії);

— системні захворювання сполучної тканини;
— рани з активною інфекцією (у т. ч. наявність остеомієліту, гнійного бурситу, артрити тощо).

Гель ЗТП виготовляли в умовах перев'язувальної. Брали кров із периферичної вени пацієнта в пробірки (3–9 мл залежно від розмірів трофічно змінених ділянок). Центрифугували кров протягом 5 хв зі швидкістю обертання 800 об/хв. Верхній шар ЗТП крові вилучали за допомогою лабораторного дозатора в окрему пробірку. Активували ЗТП іонами кальцію: на 1 мл плазми брали 50 мкл глюконату кальцію. Рідину при цьому змішували, перевертаючи пробірки, трофічно змінені тканини обколювали по 0,1–0,5 мл. Операцію завершували накладанням асептичної пов'язки та еластичним бинтуванням оперованої кінцівки. У результаті отримували 4–7 мл активованого гелю ЗТП [3].

Отриманий гель застосовували аплікаційно на поверхню рани з використанням оклюзійної пов'язки. Наступної доби виконували звичайну перев'язку з використанням місцевих антибактеріальних препаратів. Обов'язковою умовою для успішного застосування ЗТП є відсутність активного запалення у відповідь на гнійну інфекцію або наявність некрозу. Відповідно, застосуванням ЗТП доповнювали лікування вогнепальних ран у фазі грануляції після первинної та вторинної хірургічних обробок рани, ліквідації гнійного вогнища.

Для фіксації результатів проводили фотозйомку; вимірювали глибину і площу рани; оцінювали рановий стан дна, стінок рани; контролювали загальний аналіз крові.

Велику допомогу в застосуванні даної методики надає генеральний директор Українського інституту пластичної хірургії та естетичної медицини «Віртус» проф. В. А. Цепколенко.

Результати дослідження та їх обговорення

Перші якісні зміни після застосування ЗТП були помітні вже з 2–3-ї доби. Суб'єктивно пацієнти відзначали зменшення больового синдрому. Спостерігалися також зменшення кількості ексудату та поява ділянок активної грануляції. Через тиждень фіксувалося достовірне збільшення швидкості крайової епітелізації, наростання грануляцій, зникла підритість країв ран. Рани загоїлися в усіх пацієнтів. Середній термін загоєння з початку лікування становив 45 днів. П'ятьом (8,3 %) пацієнтам надалі виконана вільна аутодермопластика, приживлення клаптів було повним. У трьох (5 %) пацієнтів застосування ЗТП помітно не впливало на перебіг ранового процесу. Ускладнень від застосування ЗТП не спостерігалося, показники гемограми зберігалися на колишньому рівні.

Позитивний вплив ЗТП на загоєння ран пов'язаний, перш за все, з фізіологією тромбоцитів [4].

Участь тромбоцитів у рановому процесі не обмежується гемостазом. Активуючись у запальній фазі, тромбоцити спричинюють дегрануляцію пресинтезованих речовин. Протягом години більше 95 % вмісту гранул потрапляє в навколишні тканини. У рановому процесі найбільше значення мають секреторні білки альфа-гранул, представлені цілою низкою факторів росту цитокінів, хемокінів.

Більшість факторів є хемоатрактантами і мітогенами. Зв'язуючись з фібробластами, ендотеліоцитами, вони забезпечують очищення рани, фіброплазію, неоангіогенез [5].

Вміст факторів росту в ЗТП у 5–10 разів перевищує їх концентрацію в нативній плазмі, що начисто простежується на прикладі одного з факторів росту — тромбоцитарного.

Сьогодні накопичена доказова база, яка підтверджує ефективність методики для лікування як гострих, так і хронічних (діабетичних, венозних) ран [6]. Згідно з даними різних авторів, застосування ЗТП збільшує відсоток ран, що загоїлися, і скорочує терміни загоєння приблизно в 1,3 разу. Сам же препарат не має специфічних побічних ефектів.

Висновки

Одержані дані свідчать про ефективність і безпечність ЗТП, яка може бути успішно застосована в комплексному лікуванні вогнепальних ран у фазу грануляції для стимуляції та прискорення репаративних процесів, у тому числі як підготовка ран для подальшого пластичного закриття.

Ключові слова: фактори росту, вогнепальні поранення, збагачена тромбоцитами плазма, грануляції, регенерація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заруцький Я. Л. Вказівки з воєнно-польової хірургії / Я. Л. Заруцький, О. О. Шудрак. – К. : СПД Чалчинська Н. В., 2014. – 396 с.
2. *The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study* / L. Mazzucco, D. Medici, M. Serra [et al.] // *Transfusion*. – 2004. – Vol. 44, N 7. – P. 1013–1018.
3. *Dhurat R. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective* / R. Dhurat, M. Sukesh // *Cutan. Aesthet. Surg.* – 2014. – Vol. 7, N 4. – P. 189–197.
4. *Andrae J. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine* / J. Andrae, R. Gallini, C. Betsholtz // *Genes Dev.* – 2008. – Vol. 22, N10. – P. 1276–1312.
5. *Eppley B. L. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery* / B. L. Eppley, W. S. Pietrzak, M. Blanton // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 118, N 6. – P. 147–159.
6. *A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers* / V. R. Driver, J. Hanft, C. P. Fylling, J. M. Beriou // *Ostomy Wound Manage.* – 2006. – Vol. 52, N 6. – P. 68–70.

Надійшла до редакції 30.11.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. Л. Холодкова,
дата рецензії 05.12.2017

UDC 616.995.132-06:616.42]-053.2

Gh. Plăcintă^{1, 2}, associate professor

LYMPHADENOPATHY WITH PROLONGED HYPEREOSINOPHILIA (FOR 8 YEARS) DURING TOXOCARIASIS — CASE REPORT

¹ Department of Infectious Diseases, SPhU “Nicolae Testemitanu”,
Chisinau, Republic of Moldova,

² Clinical Hospital of Infectious Diseases “T. Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova

УДК 616.995.132-06:616.42]-053.2

Г. Плечинте^{1, 2}

ЛІМФАДЕНОПАТІЯ З ТРИВАЛОЮ ГІПЕРЕОЗИНОФІЛІЄЮ (8 РОКІВ) ПІД ЧАС ТОКСОКАРОЗУ — КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

¹ Державний медичний і фармацевтичний університет ім. Ніколає Тестемітану,
Кишинів, Республіка Молдова,

² Клінічний госпіталь інфекційних хвороб ім. Т. Чорбе, Кишинів, Республіка Молдова

Токсокароз є досить частим захворюванням, особливо у дітей дошкільного віку. Симптоми захворювання вельми різноманітні, тому зіткнутися з ним можуть фахівці різних галузей: педіатри, гематологи, терапевти, окулісти, невропатологи, гастроентерологи, дерматологи і багато інших. У деяких випадках захворювання може перебігати малосимптомно, що ще більше ускладнює діагностику. При цьому воно є серйозним і без лікування може призвести до ураження багатьох органів. Вісцеральний токсокароз реєструється переважно у дітей віком 1,5–5 років. Захворювання характеризується тривалим перебігом і тяжким ураженням багатьох органів і систем. Одним із постійних проявів вісцерального токсокарозу є стійка і тривала еозінофілія крові, аж до розвитку еозінофільно-лейкімоїдної реакції. У представленому нами випадку, захворювання перебігає без скарг і порушення самопочуття дитини, але з виразними змінами в клінічному аналізі крові (гіпереозінофілія і лейкоцитоз) і високими титрами антитіл до токсокарів.

Ключові слова: вісцеральний токсокароз, гіпереозінофілія.

UDC 616.995.132-06:616.42]-053.2

Gh. Placinta^{1, 2}, associate professor

LYMPHADENOPATHY WITH PROLONGED HYPEREOSINOPHILIA (FOR 8 YEARS) DURING TOXOCARIASIS — CASE REPORT

¹ Department of Infectious Diseases, SPhU “Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova,

² Clinical Hospital of Infectious Diseases “T. Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova

Toxocariasis is a pretty common disease, especially in children of preschool age. Symptoms of this disease are very diverse, so a variety of specialists can meet them: pediatricians, hematologists, internists, ophthalmologists, neurologists, gastroenterologists, dermatologists, and many others. In some cases, the disease can occur with a few symptoms that are more difficult to be diagnosed. However, the disease is a serious one, and without treatment can cause multiorgan damage.

Visceral toxocariasis is registered mainly in children aged 1.5 to 5 years. The disease is characterized by a prolonged course and the heavy defeat of many organs and systems. One of the most constant manifestations of visceral toxocariasis is a persistent and prolonged blood eosinophilia, until the development of hyper eosinophilia with hyper leukocytosis reaction.

In the presented case, the disease developed without any complaints and breach the child's state of health, but with pronounced changes in the clinical analysis of blood (hypereosinophilia, and leukocytosis) and high titers of antibodies to toxocara.

Key words: larval toxocariasis, hypereosinophilia.

Introduction

In the last years parasitic diseases returned to medical practice raising concerns and issues of diagnosis, treatment and evolution. Geographic studies of parasitosis, as well as the large number of human and animal diseases increase the importance of a few relevant ways designed to prevent and exercise effective control of these infections [1–3; 6].

Parasitic cycles seem simple at first sight, however, the mechanisms that allow the installation of the parasitic agent in the hosts, are often difficult to assess. Parasitosis which include a systemic element in the evolutionary cycle with hematogen dissemination and multiple organ localization is the visceral larva migrans form of *Toxocara canis* that is a common event in senior medical practice [1]. Toxocariasis is a zoonosis, human migration being caused by different species of *Toxocara* larvae through the body, with further systemic lesions [2; 3].

There are four known species of *Toxocara*: *Toxocara canis*, *Toxocara mystax (cati)*, *Toxocara vitulorum* and *Toxocara leonina*. In medical practice the best known and studied are species: *Toxocara canis* and *Toxocara mystax*.

Children's play habits and their attraction to pet exposes them to a greater risk of infection than adults. The most exposed are children who insert objects in the mouth or those whose families have pets [2].

It is well known and widely accepted that the disease can also occur in people who are not in contact with dogs, the phenomenon leading to the concept of the possibility of the environment contamination (parks, playgrounds, streets etc.) with infected eggs and larvae [2; 10].

Toxocariasis seroprevalence varies from country to country. Thus in the Netherlands — 19% of the studied soils is infested, in Germany — 2.5%, Czech Republic — 36%, Brazil — 39%, Spain — 37%, Jordan — 9.8%. It is estimated that 20% of dogs in the US excreted *T. canis*. Often these dogs infects the children playgrounds. A study of 800 soil samples taken from the parks in the UK demonstrated that 24% of these samples contained eggs of *T. canis* [4; 5].

The helminthology sanitary examinations of soil samples from different districts from R. Moldova carried out in parasitological laboratory of the National Center for Public Health have found eggs of *Toxocara* spp. In 23.7% of soil samples in 2008, 20.7% — in 2009, 33.8% — 2010 and 37.5% in 2012. The seroprevalence increases with age, the risk of infestation being highest in children aged 1–10 years [9].

Adult worms of *T. canis* are found in the digestive tract of the dogs. Here, the females lay between 20 000 and 200 000 eggs per day, which further are eliminated with dog feces. The eggs reaching the ground (under favorable conditions of temperature and humidity) embryonate in 2–5 weeks and become infested, producing larvae of type II (L2); These larvae are ingested by the dogs and get into the digestive tract, cross the intestinal wall suffering two types of migration, depending on the age of the dog: to puppies (under 5 weeks) cycle is performed entero-pneumo-tracheal and then again enteral and at adult dogs is made entero-pneumo-somatic [7; 8].

Basically, puppies are infested either by transplacental way or during feeding, or through using the residues containing larvae L2.

In humans, the ingestion of L2 eggs is followed by their hatching in small intestine, the perforation of the intestinal wall and reaching the liver, lung, brain, eye, heart of the larva. The migration of the larva anywhere in the body is a condition known as Visceral Larva Migrans. Since human being is an abnor-

mal host, the larvae is no longer developing after this stage and not becomes an adult worm [4; 5; 7].

During the visceral migration phase, eosinophilia and tissue necrosis occurs; the reaction is less intense in the eye, where you can find rare mononuclear cells and eosinophils [4; 5].

Major host response of *T. canis* surface antigens include a marked eosinophilia (granulomatous response) and hypergammaglobulinemia with hyper-IgE (as a manifestation of Th2 subset of T helper lymphocytes).

Chronic parasite antigen production and continuous stimulation of the immune system can lead to a permanent “alert immune,” which may underlie the recurrences of the respiratory and/or cutaneous manifestations [1; 2].

Although it is common, especially in children, human Toxocariasis remains a less known topic in medical practice. Toxocariasis has varied symptoms, affect a broad spectrum of clinicians — family doctors, pediatricians, internists, infectious disease physicians, ophthalmologists, neurologists, allergists, hematologists etc.

Depending on the symptoms, which is highly polymorphic, there are four clinical form of infection with Toxocariasis:

1. Larva migrans visceralis — mainly affects children under 5 years. Symptoms of infection depends on the intensity, location and sensitivity of the infected person. In 50% of the infected children are present:

— General symptoms: fever (80%), asthenia, anorexia, weight loss;

— Respiratory symptoms: cough (60–80%), asthmatic dyspnea;

— Skin signs: rash (20%), erythema nodosum, edema quincke;

— Hepatosplenomegaly (65–87%) [1; 2; 9; 10].

Myocardial and neurological localization is rare. Neurological symptoms appear because of CNS larval location and are represented by: epileptic episodes, seizures (20–30%), hemiparesis, eosinophilic self-limiting meningitis and rarely encephalitis [2; 6; 8; 10].

2. Larva migrans ocularis — most commonly affects children aged 5–16 years and adults and is characterized by unilateral eye disease. Ocular complications are the result of the forming of the granulomas in vitreous: chorioretinitis, chronic endophthalmitis. The most severe complication is retinal detachment and blindness. Eye symptoms include strabismus (10%), decreased visual acuity (84%), endophthalmitis (6%), periorbital edema (2%) [2; 3; 6; 7; 10].

3. Atypical Toxocariasis (occult) — More frequent in adults and teens. This form has been described in patients presenting symptoms less specific than the

larva migrans: asthenia, abdominal pain, skin lesions, respiratory distress, cough, wheezing, anorexia, hepatomegaly, headache, fever, myalgia, nausea, growth disorders. This form is accompanied by increased titres of *Toxocara* antibodies, eosinophilia was detected in only a small proportion of cases. It is considered that patients with atypical *Toxocariasis* are less able to develop a protective immune response allowing unlimited larval migration with serious injuries [1–3; 6; 7; 10].

4. Asymptomatic *Toxocariasis* — is diagnosed only in the context of serological assessments. We should mention that eosinophilia is rare, and the titer of anti *Toxocara* are moderately increased. This form is common in the population of many countries [2; 3; 10].

Diagnosis is established based on clinical and laboratory data. Clinical manifestations in visceral larva migrans are extremely varied, from symptomatic to associated forms with “asthmatic” events. Determining the etiology of visceral larva migrans syndrome is difficult because the larvae can be detected only in sputum or tissue biopsy, which is rarely indicated. Therefore immunoassay test is a specific diagnostic method. Serological test allows the determination of IgE antibodies and IgG antibodies by ELISA or Western — blot being positive in 78% of cases in visceral larva migrans and 45% of the larvae migrans *ocularis* [7; 8].

The diagnosis is suggested by biological changes including hyperleukocytosis (20000–100000/mm²) with major hyper eosinophilia (40%) that is persistent for months or even years. Hyper eosinophilia appear abruptly in onset and persist at very high values. It also noted an ESR and gammaglobuline increase. [2; 3; 8; 9]

People with larva migrans *ocularis* have no systemic clinical manifestations characteristic for *Lavra migrans visceralis*. Clinical signs are unobtrusive and should be differentiated from other eye diseases, including retinoblastoma with which it is sometimes confused [1; 2; 9; 10].

Unlike the LMV, eosinophilic value does not exceed 10%. The presence of eosinophils in the aqueous humor suggests a parasitic ophthalmia, but it is not specific for *Toxocariasis*. Instead, the presence of antibodies in eye fluids indicates the presence of *Toxocara* parasite especially when the titer of this antibodies is higher than that of serum antibodies.

The new imaging techniques as ultrasound exam, CT, MRI can be used to detect and locate granulomatous lesions caused by *Toxocara* [2; 6; 9].

Treatment is complex and aims to: decrease the inflammatory response that occurred as a result of larvae metabolic products with antihistamines and

corticosteroids, indicated especially in patients with myocardial and CNS touch and larvae destruction by anthelmintic medication. [4; 5; 7]

According to the literature the most frequently recommended medication in visceral forms is Diethylcarbamazine (piperazine derivatives) at a dose of 6 mg/kg/day divided into 3 doses for 21 days. The doses are gradually increased to avoid the danger of the Herxheimer reaction (endotoxin shock). Another therapeutic option are albendazole group (benzimidazole derivative) that is as effective as other drugs and is available in Moldova. It is indicated in dose 10–15 mg/kg into 2 doses for 5–21 days taken during meals and in combination with silymarin. It is contraindicated in children younger than 1.5–2 years and pregnant women. Mebendazole is indicated at a dose of 10–15 mg/kg 3 days/week for 6 weeks and in severe forms at a dose of 20 to 25 mg/kg/body weight/day, for 21 days. It is contraindicated in children younger than 2 years old, pregnant women. Thiabendazole is indicated at a dose of 25–50 mg/kg/day, for 5 to 21 days, but has very rare indications due to adverse reactions. Ivermectin is indicated at a dose of 200 mg/kg/day, with 2 doses in 14 days [2; 3; 6; 8; 11]. As diethylcarbamazine, Ivermectin is not available in R. of Moldova.

The effectiveness of treatment can be evaluated by progressively decreasing eosinophilia, regression of the clinical manifestations and reduction of the specific antibody titer.

The actuality of this issue had increased in the past decade, growing on the background of the canine loitering, which caused massive pollution of the environment with eggs of this parasite, the fact that transformed this disease in a serious medical and social problem.

Case presentation, results, discussion

We present the case of child C.D. age 10 years from urban areas.

From personal history: born from V pregnancy at 39 weeks, cranial presentation, birth weight 3700 g. Vaccinated according to schedule, developed according to age.

From pathological history: up to 4 years of age often acute respiratory infections developed (3–4 times/year), acute laryngo-tracheitis, acute tonsillitis; in May 2014 — tracheobronchitis; in June 2014 — acute tonsillitis, in June 2014 — right bronchopneumonia.

Mental and motor development corresponding the age of the child.

Living conditions are correlated with measures of hygiene compliance, source water supply, had not have pets.

Disease history: at the age of 2 the child present for the first time unexplained right submandibular lymphadenopathy. It was directed at otolaryngologist, where it is established the diagnosis of acute submandibular lymphadenopathy. Clinical examinations were performed: WBC — $10.9 \times 10^9/l$, unsegmented — 3%, segmented — 58% eosinophils — 4%, lymphocytes — 32% monocytes — 3%, ESR — 4 mm/h. Antibiotic treatment started with (Amoxicillin), antihistamines, antiinflammatory drugs. Lymphadenopathy regressed very fast. Later at the age of 4 (in November 2008), the child addressed to the family doctor for routine investigations. During investigations is was determined the presence of leukocytosis ($26.7 \times 10^9/l$) and hypereosinophilia (15%) with unknown cause. Chest Rx — normal. Pediatrician indicates treatment with Cefazolin, antihistamines, immunomodulatory drugs for 10 days. After finishing the treatment: WBC — 6.0, eosinophils — 3%, with maintainance of the normal values for the next 7 months. In August 2009, appears low grade fever ($37.2-37.4$ °C), the child become passive, complains on discomfort in the abdomen, right submandibular lymphadenopathy. CBC: WBC — $29.3 \times 10^9/l$, nes. — 7% segm. — 44% eos. — 24%, limf. — 20% mono — 5%, ESR — 8 mm/h.

Based on inconsistencies between peripheral blood and clinical data, the child is directed to hematology department of the Oncology Institute for diagnosis and treatment. The child was repeatedly investigated revealing the increase of eosinophilia up to 80%, leukocytosis — $36.7 \times 10^9/l$. During the next two years the child was hospitalized 3 times in the hematology department. All performed tests result-

ed in various hypotheses finally was leukocytic reaction of eosinophilic type.

Because that fact that eosinophilia was central type, it was indicated the serological test for *Toxocara canis*, *Ascaridae*, *Giardiasis* and total IgE. Due to the positive IgG result for *Ascaridae* (0.90/0.27) is was set a short 3 day-course of treatment with Albendazole 2 times per day. The child's condition improves, leukocytosis and hypereosinophilia regressed.

In July 2014 the mother noticed again a submandibular lymphadenopathy without additional clinical manifestations. The child had no complaints. The family addresses to GP were the child is examined clinically and serologically.

The positive results of serological tests for *Toxocara* IgG (2.26/0.24), *Ascaridae* IgG (1.14/0.27) and a marked hypereosinophilia allowed targeting the child to CHID "Toma Ciorba" for diagnosis and treatment.

The diagnosis of *Toxocariasis*. *Larva migrans visceralis*, severe form was established based on clinical and laboratory investigations.

Although it was not established the acute or chronic character of infection with *Toxocara canis*, the anti-parasite treatment was indicated (Albendazole 400 mg/day p. o., 10 consecutive days). Before that, the child attended short courses of albendazole (3 days) in 2012. We must mention that before initiation of anti-parasite treatment, the absolute number of leukocytes and eosinophils was increasing. Biochemical test results were within normal limits.

Equally relevant are the results of laboratory investigations carried out during 2009–2012. (Table 1).

It must be noted that each rise of leukocytes and eosinophils in peripheral blood was preceded by a

Table 1

The CBC Data During 2009–2012

Indicators	Date						
	18.08.09	28.12.09	05.02.10	13.01.10	01.11.11	10.05.11	23.03.12
Hemoglobin, g/l	120	118	103	117	119	114	131
Erythrocytes, $10^{12}/l$	4.1	3.5	3.5	3.8	3.8	3.8	4.4
Color index	0.89	0.89	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
Thrombocytes, $10^9/l$	328	198	–	217	–	–	+
Leukocytes, $10^9/l$	36.7	15.2	8.3	6.8	5.2	24.9	7.4
Myelocytes, %	–	–	–	–	+	–	–
Metamyelocytes, %	–	–	–	–	+	–	–
Nonsegmented, %	2	10	9	4	6	4	8
Segmented, %	12	12	45	42	35	25	42
Eosinophils, %	80	51	8	14	5	40	4
Lymphocytes, %	5	24	35	38	49	26	45
Monocytes, %	1	3	3	2	5	5	1
ESR, mm/h	20	28	5	8		8	7

The CBC Data During 2014–2015

Indicators	Date					
	22.07.14	29.08.14	28.10.14	04.11.14	13.11.14	12.01.15
Hemoglobin, g/l	101	115	110	115	113	112
Erythrocytes, 10 ¹² /l	3,4	3,7	3,7	3,9	3,9	3,8
Color index	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9
Thrombocytes, 10 ⁹ /l	—	268	—	—	296	245
Leukocytes, 10 ⁹ /l	14,3	5,8	13,9	38,0	5,4	30
Myelocytes, %	—	—	—	—	—	—
Metamyelocytes, %	—	—	—	—	—	—
Nonsegmented, %	3	3	12	1	1	10
Segmented, %	18	40	32	17	38	9
Eosinophils, %	48	17	38	71	7	59
Lymphocytes, %	27	37	14	9	46	20
Monocytes, %	4	3	4	2	8	2
ESR, mm/h	6	10	8	26	20	6
Anizocitoza	+	—	—	—	—	—

submandibular or latero-cervical lymphadenopathy. With the initiation of the treatment, the number of eosinophils, leukocytes, and the lymphadenopathy are in regression. After the end of the treatment during the next two months the child's condition was satisfactory. During 2014, the child had 4 courses of 10 days of anti-parasite treatment followed by clinical and laboratory improvement (Table 2).

The severe form of the disease was caused by a massive infestation and the length of the evolution was due to the fact that specific treatment was not applied properly. Due to the duration of the disease and lack of appropriate treatment by using repeated short courses of anti-parasite drugs, it was installed a state of immune deficiency. Relevant is that serology for *Toxocara canis* IgG positive had a cyclical rise with highlighting leukocytosis and eosinophilia in peripheral blood. The high values of antibodies against *Toxocara* (1.441 to 2.463) associated with changes in the peripheral blood, demonstrates the direct action of the parasite on host immune profile.

Discussion and conclusions

1. The presented case correlates with the categories of those without any specific clinical entity. Silent onset and clinical expression guides us in the beginning toward a haematological etiology.

2. Leukocytosis is the result of *Toxocariasis* a proof being the improvement of leukocytosis after anti-parasite treatment initiation.

3. The anti-parasite treatment was well tolerated in the presented case, but the larvae remain in the

tissue even after treatment, being a continuous source of stimulation for the immune system.

4. The presence of a chronic parasite antigen in the tissues causes permanent stimulation of the host immune system, what represent the reason for leukocytosis and marked hypereosinophilia.

5. It is necessary to carry out epidemiological studies to assess the degree of infestation of the children playgrounds with *Toxocara*.

Ключові слова: вісцеральний токсокароз, гіперезинофілія.

REFERENCES

1. D. Matei, et al. *Infestația cu toxocara canis la copil*. *Practica Medicală* 2006; 1-2: 35-39.
2. Mădălina Balta, et al. *Toxocaroză pulmonară*. *Revista Medicală Română, Volumul LVII, nr 4, 2010, p 280-283.*
3. Dickson Despommier. *Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects*. *Clin Microbiol Rev.*, 2003 April; 16(2): 265-272.
4. Carmen-Michaela Cretu. *Toxocara Spp și toxocaroză umana*. Ed. Carol Davila, București, 2002.
5. Simona Rădulescu. *Parazitoze ale aparatului respirator*. Ed. Carol Davila, București, 2008.
6. Gherghina I et al. *Parazitoze in pediatrie*. *Medicina Modernă, vol 13, nr 8, 2006, p 416-426.*
7. Kazes S. *Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology*, 1997, p 99-124.
8. Bhatia V., Sarin S. *Hepatic larva migrans: evolution of lesion, diagnostic and role of high dose albendazole therapy*. *Am. J. Gastroenterology* 1994, p 642-647.
9. Ingrid Elena et al. *Toxocaroză la adult: Studiu epidemiologic privind zona Moldovei*. *Revista Medicală. Articole originale* 2012; 116 (2), Iași.
10. Nelson S. Greene et al. *Toxocara canis infection in pre-school age children: risk factors and cognitive development of preschool children*. 1996, p. 167-174.

Submitted 30.11.2017

Reviewer MD, prof. T. V. Chaban,
date of review 08.11.2017

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНСУЛЬТ ПРИ СУПРОВІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна*

УДК 616.831-005.4-036.11-06:616.379-008.64]-08-039.72

О. А. Галушко

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНСУЛЬТ ПРИ СУПРОВІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Для покращання результатів лікування гострого інсульту (ГІ) наразі широко використовують нейропротектори різних груп, проте немає чітких рекомендацій щодо їх використання у хворих на ГІ на тлі супровідного цукрового діабету (ЦД).

Щоб дослідити ефективність застосування комбінації цитиколіну і магнію сульфату як нейропротекторної терапії у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД, було проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 346 хворих (171 жінка і 175 чоловіків), які перенесли гострий ішемічний інсульт. Цим пацієнтам призначали цитиколін 1000 мг 1 раз на добу та розчин магнію сульфату 25 % 30 мл на добу за 3 введення. У групі контролю (36 хворих — 16 жінок та 20 чоловіків) використовували різні препарати із заявленою нейропротективною дією, крім цитиколіну і магнію сульфату.

Комбінація цитиколіну з магнію сульфатом була достовірно ефективною під час лікування хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД. У пацієнтів без ЦД, але з транзиторними гіперглікеміями спостерігалася менша ефективність цієї комбінації, а у групі хворих, що отримували традиційне лікування, достовірних відмінностей у динаміці клініко-лабораторних показників виявлено не було. Таким чином, у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД комбінація цитиколіну та магнію сульфату є одною з можливих перспективних комбінацій препаратів, що мають нейропротекторні властивості.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, цукровий діабет, нейропротекція, цитиколін, магнію сульфат.

UDC 616.831-005.4-036.11-06:616.379-008.64]-08-039.72

О. А. Halushko

APPLICATION OF COMBINED NEUROPROTECTION IN DIABETIC PATIENTS WITH ACUTE STROKE

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

One of the main causes and an important risk factor for acute stroke (AS) is diabetes mellitus (DM), which aggravates the course of a stroke, increases the risk of complications and fatal outcome. Neuroprotectors are now widely used to reduce neurological deficits and improve the results of AS treatment. **Aim:** to investigate the effectiveness of citicoline and magnesium sulfate as a combined neuroprotective therapy in patients with acute stroke with concomitant diabetes mellitus.

The comprehensive clinical-neurological and laboratory examination was carried out of 346 patients (171 women and 175 men) who suffered acute ischemic stroke with and without such carbohydrate metabolic disorders (main groups). In the main groups of patients, as a neuroprotective agent, citicoline 1000 mg 1 time per day was administered and a solution of magnesium sulfate 25% 30 ml per day in 2–3 injections. To determine the effectiveness of the developed scheme of intensive care, a separate group (36 patients — 16 women and 20 men) was selected, in which treatment was carried out according to the traditional approach (control group). In the control group various preparations with the declared manufacturer neuroprotective action (except for citicoline and magnesium sulfate) were used.

The combination of citicoline with magnesium sulfate was reliably effective in treating patients with AS against the background of concomitant diabetes. In patients without diabetes, the effectiveness of this combination was lower, and in the group of patients who received the traditional treatment of significant differences in the dynamics of clinical and laboratory parameters was not found.

Key words: acute ischemic stroke, diabetes mellitus, neuroprotection, cytocholine, magnesium sulfate

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності й смертності від інсульту, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. З другого боку, у численних дослідженнях встановлено, що однією з основних причин і важливим фактором ризику виникнення гострого інсульту (ГІ) є цукровий діабет (ЦД). Некоректна терапія ЦД, особ-

ливо в гострий період інсульту, може істотно підвищити ризик повторного інсульту або збільшити площу ішемічного вогнища. Наявність ЦД погіршує перебіг інсульту, збільшує ризик розвитку ускладнень і смертельного наслідку [1].

Для зниження неврологічного дефіциту та поліпшення результатів лікування інсульту наразі широко використовують лікувальні засоби, що зменшують ушкодження, запобігають загибелі або сприяють відновленню клітин мозку після

гострої ішемії або реперфузії (нейропротектори). Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування, а потреба у нейропротекторах сьогодні є навіть більшою, ніж раніше. Потенційні мішені для втручань охоплюють ефекти збуджувальних амінокислот, таких як глутамат (ексайтотоксичність), трансмембранні потоки кальцію, активацію протеаз у клітинах, апоптоз, дію вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем. В експерименті при ішемічному інсульті (ІІ) досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі [2]. Однак наразі жодна з цих речовин не продемонструвала беззаперечної ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях при ІІ, особливо у хворих з наявною коморбідною патологією, зокрема з цукровим діабетом.

Один із перспективних нейропротекторних препаратів цитиколін — природна ендогенна сполука, яка є проміжним метаболітом у біосинтезі фосфатидилхоліну — одного з основних структурних компонентів клітинної мембрани, що утворюється з двох основних молекул — цитидину і холіну [3]. Цитиколін зарекомендував себе як один з найбільш перспективних препаратів нейропротекторної дії [3–7], що впливає на різні патобіохімічні та молекулярні механізми.

Серед препаратів, що рекомендовані до застосування як нейропротектори, слід назвати також препарати магнію. Магній — це другий за значущістю після кальцію внутрішньоклітинний катіон, задіяний у понад 600 ензимних реакціях, включаючи енергетичний метаболізм і білковий синтез. Як фізіологічний антагоніст кальцію магній потенційно здатний блокувати NMDA-опосередковану глутаматну ексайтотоксичність при різних ураженнях головного мозку. Переваги використання препаратів магнію у хворих на ГІ добре відомі [8]. Він зменшує виділення прозапальних цитокинів і вільних радикалів, має вазодилататорний та антиагрегантний ефект, характеризується гіпотензивною і протинабряковою дією, седативним і протиепілептичним впливом [9; 10].

Додатковим аргументом на користь препаратів магнію служить той факт, що приблизно у 90 % хворих на ЦД розвивається гіпомагніємія. Порушення метаболізму магнію може бути спричинене мальабсорбцією внаслідок патології травного тракту, зменшенням його надходження через незбалансований раціон або голодування та (або) підвищеними втратами магнію з діурезом. Стресові ситуації, а також застосування сечогінних, проносних засобів, кортикоїдів, інсуліну часто спричиняють абсолютне зниження рівня магнію в крові й підвищують потребу в ньому [9; 11]. При декомпенсації ЦД спостерігаються і порушення надходження магнію з їжею, і підвищені втрати з осмотичним діурезом, і підвищене виді-

лення контрінсулярних гормонів (кортизолу тощо), для лікування чого застосовують регулярне введення інсуліну.

Таким чином, у хворих на інсульт на тлі супровідного ЦД використання цитиколіну з магнію сульфатом видається перспективним методом лікування з нейропротективним ефектом. Для перевірки цієї гіпотези було проведено дослідження.

Мета: дослідити ефективність застосування комбінації цитиколіну і магнію сульфату як нейропротекторної терапії у хворих на гострий інсульт на тлі супровідного цукрового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Для розв'язання поставленого завдання було проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 346 хворих (171 жінка і 175 чоловіків), які перенесли гострий ішемічний інсульт на тлі порушень вуглеводного обміну (основні групи) та без такого. Хворих розподілили на три групи: 1 (основна група) — хворі з ГІ на тлі ЦД; 2 (група порівняння) — хворі з ГІ без ЦД. У межах цієї групи було виділено дві підгрупи: 2а — хворі без ЦД, але з наявними порушеннями вуглеводного обміну (гіперглікемія натще, постпрандіальна гіперглікемія, транзиторна («стресова») гіперглікемія) та 2б — хворі без ЦД і порушень вуглеводного обміну (табл. 1).

Критеріями виключення до дослідження були: хворі, які перенесли гострий первинний ІІ, верифікований клініко-неврологічними та нейровізуалізаційними методами, на тлі ЦД та без вуглеводних порушень.

Критерієм виключення з дослідження була наявність у хворого тяжкої коморбідної патології: гострий інфаркт міокарда, гостра ниркова, печінкова та дихальна недостатність, епілепсія, пухлина головного мозку, геморагічний інсульт.

Хворі поданих груп не відрізнялися між собою за основними антропометричними та клініко-інструментальними характеристиками, що відображено у табл. 2.

В основних групах хворих (1, 2а та 2б) як нейропротектори призначали цитиколін 1000 мг 1 раз на добу та розчин магнію сульфату 25 % 30 мл на добу за 3 введення. Лікування тривало з 1-ї до 10-ї доби перебування у стаціонарі.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп хворих

Група	Характеристика
1 (основна), n=104	ГІ на тлі ЦД
2а (група порівняння), n=87	ГІ без ЦД, але з вуглеводними порушеннями
2б (група порівняння), n=119	ГІ без ЦД і вуглеводних порушень
3 (контрольна), n=36	ГІ на тлі ЦД (традиційне лікування)

Таблиця 2

Показники антропометрії та характеристики цукрового діабету в групах дослідження, $M \pm SD$

Показник	Група дослідження			
	1, n=104	2а, n=87	2б, n=119	3, n=36
Зріст, см	172,0± ±8,7	173,6±9,3	172,9± ±8,7	171,9± ±6,3
Маса, кг	82,3± ±10,9	82,9±8,7	84,3± ±17,3	83,3± ±10,4
ІМТ, кг/м ²	27,8± ±2,6	27,5±1,8	28,1± ±2,6	28,2± ±1,7
Типи вуглеводних порушень	ЦД 2 тип	Транзиторна гіперглікемія та стани «передіабету»	Немає	ЦД 2 тип
Термін ЦД, роки	8,6± ±4,3	0	0	7,9±3,2

Для визначення ефективності розробленої схеми інтенсивної терапії виділена окрема група (36 хворих — 16 жінок і 20 чоловіків), у яких лікування проводили за традиційним підходом (контрольна група). У цій групі нейропротекторна терапія застосовували різні препарати із заявленою виробником нейропротективною дією. Вони використовувалися, починаючи з 1–2-ї доби, без закономірної системи, на розсуд лікаря відділення інтенсивної терапії відповідно до його особистих уподобань або згідно з консультацією невролога. Нерідко після 2–3 днів застосування одного препарату його замінювали іншим, або взагалі припиняли вводити у зв'язку з певними фінансовими проблемами або відсутністю препарату. Застосовували такі засоби: актовегін, церебралізін, препарати бурштинової кислоти, цитофлавін, кверцетин, вінпоцетин, інстенон, мексидол, ноотропи (пірацетам, ноотропіл). У деяких випадках призначали до 2–3 нейропротекторів одночасно.

Обстеження пацієнтів передбачало клініко-лабораторний моніторинг, біохімічні та коагулологічні аналізи крові. Діагноз ІІ та його локалізацію верифікували за допомогою комп'ютерної (КТ) та (або) магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку.

Як критерії ефективності церебропротекторної терапії ми обрали рекомендовані у літературі [7] параметри:

— оцінка рівня свідомості за шкалою коми Глазго та шкалою FOUR,

— кількість балів за шкалою NIHSS (оцінка тяжкості інсульту) та індексу Бартел (оцінка повсякденної активності);

— рівень нейронспецифічної енолази (NSE; маркер ушкодження нейронів);

— показники церебральної оксиметрії (rSO₂; маркер оксигенації головного мозку) в динаміці від надходження до моменту виписування.

Зазначені параметри визначалися у пацієнтів протягом усього періоду лікування, наприкінці лікування проводили контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ, МРТ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel 2010 та SPSS 16.0 з використанням непараметричних методів. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Стьюдента. Для оцінки вірогідності різниці кількох відносних величин, пов'язаних між собою, застосовували χ^2 -критерій Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження викладені нами в таблицях і рисунках. Зокрема, на рис. 1 подається динаміка оцінок свідомості хворих за шкалою коми Глазго. У зв'язку з тим, що не було можливості застосовувати шкалу коми Глазго до всіх хворих (наявність інтубаційної трубки, афазія), оцінювали стан свідомості пацієнта за шкалою FOUR (рис. 2).

Поданий на рис. 1 графік дозволяє зробити висновок, що в групах, де використовувалися для нейропротекції цитиколін і магнію сульфат, починаючи з 5-ї доби рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі традиційного лікування. Дещо кращі оцінки були у хворих 1 групи.

На рис. 2 графік у цілому тотожний до графіка на рис. 1. Проте, згідно з аналізом шкали FOUR, до 10-го дня різниця між групами 1 та 2

Бали за ШКГ

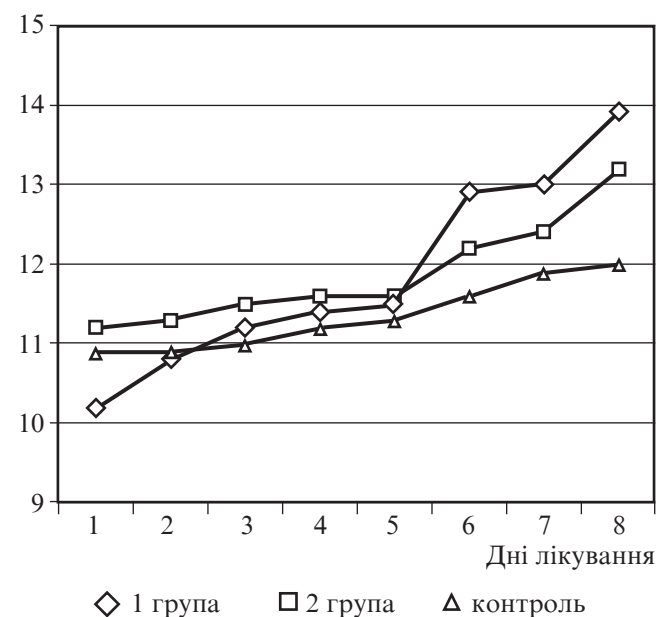


Рис. 1. Динаміка оцінок за шкалою коми Глазго у хворих різних груп

практично відсутня, а різниця між цими групами та контролем стає відчутною і досягає рівня вірогідності ($p < 0,05$).

Чому виникла розбіжність у результатах (графіки на рис. 1 та рис. 2), адже аналізувалися одні й ті самі групи пацієнтів? На нашу думку, це пов'язано з тим, що у шкалі FOUR обмежується вплив на оцінку «фактора мови», яка може бути ускладнена (або неможлива) у хворих на інсульт через афазію, дизартрію або інтубацію трахеї. Особливо це актуально у хворих на ГІ із супровідним ЦД, коли важливо розрізнити причини пригнічення свідомості — чи це метаболічні причини, чи це причини неврологічної природи. Певне значення в такій диференційній діагностиці має визначення нейронспецифічних білків, наприклад, нейронспецифічної енолази. На рис. 3 подана динаміка рівнів цього ферменту в крові у хворих різних груп.

Аналіз діаграми на рис. 3 дозволяє зробити цікаві висновки. На 1-шу добу з моменту госпіталізації до лікарні в усіх хворих рівень NSE не перевищував референтні показники ($< 13,00$ нг/мл), але вже на 3-тю добу лікування у пацієнтів усіх груп він перевищував нормальні показники, причому в найбільшому ступені — у хворих контрольної групи, у яких рівень NSE зріс у 10 разів (з 9,2 до 96,4 нг/мл). Таку різницю можна було б пояснити лише більшою тяжкістю ураження гематоенцефалічного бар'єру на тлі тяжчого перебігу ГІ, проте в цій групі тяжкість ГІ була цілком порівнювана з іншими групами.

У подальшому спостерігалася теж цікава картина: в основних групах виявлялася швидка нормалізація показника, який до 10-ї доби лікування досягнув нормальних рівнів. Причому, що

глибшим було порушення вуглеводного обміну у хворих, то швидше нормалізувався рівень NSE (тобто, у хворих на ЦД нормалізація відбувалася швидше, ніж у пацієнтів із стресовими гіперглікеміями). Тим же часом у контрольній групі динаміка зниження NSE не була такою вираженою, і до 10-го дня лікування рівень цього нейроферменту не досяг референтних значень.

При оцінці показників церебральної оксиметрії (ЦО) було виявлено, що у хворих різних вікових груп та коморбідних станів цей показник може значно варіювати — від 65 до 90 %. Тому для аналізу ефективності лікувального процесу взагалі та застосування церебропротекторів зокрема цей показник не дуже підходить.

Проте, слід врахувати, що у людей без ЦВЗ зберігаються приблизно однакові показники ЦО над обома півкулями. Водночас при ПІ показник ЦО над ураженою півкулею значно знижується. Тому для аналізу ефективності церебропротекторів можна використати різницю в ЦО між здоровою й ураженою півкулями. Ми вирішили проаналізувати цей показник, давши йому назву «коефіцієнт ЦО» (ΔЦО). Динаміка цього показника подана на рис. 4.

Аналіз наведеного на рис. 4 графіка дозволяє стверджувати, що хворі основних груп дослідження на тлі застосування запропонованої комбінації церебропротекторів мали подібну динаміку ΔЦО. При цьому найменші коливання ΔЦО спостерігалися в 1 групі (у хворих із встановленим ЦД). Натомість, у хворих контрольної групи відзначалося різке зростання ΔЦО (особливо на 3-тю–4-ту добу) і тривале й повільне його зниження, що свідчить про більш низький рівень захисту головного мозку.

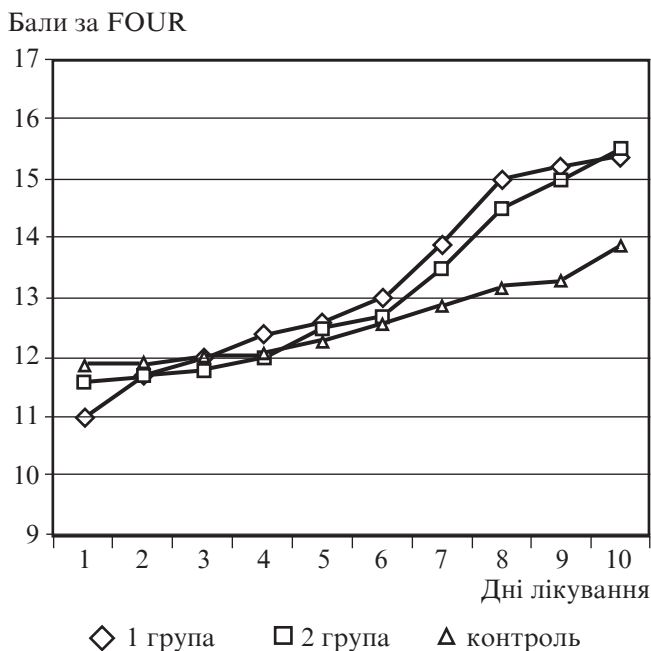


Рис. 2. Динаміка оцінок за шкалою FOUR за днями лікування

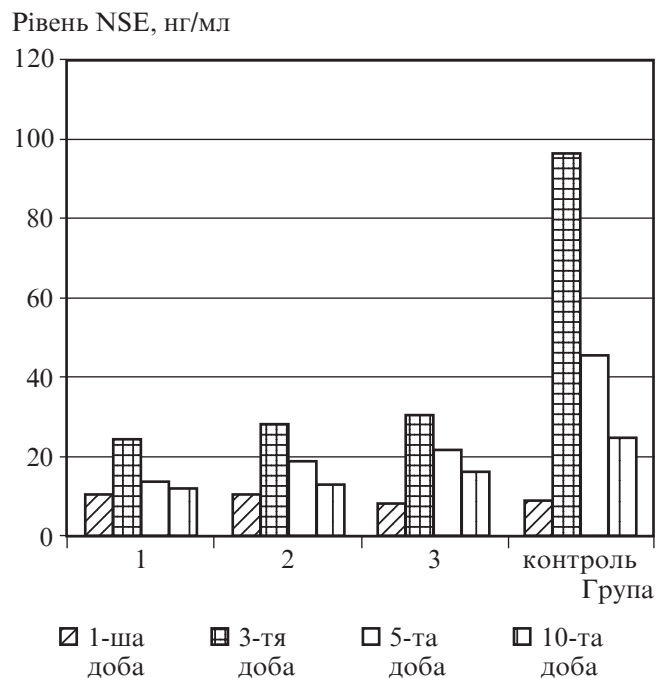


Рис. 3. Динаміка рівнів нейронспецифічної енолази

Коефіцієнт ЦО, %

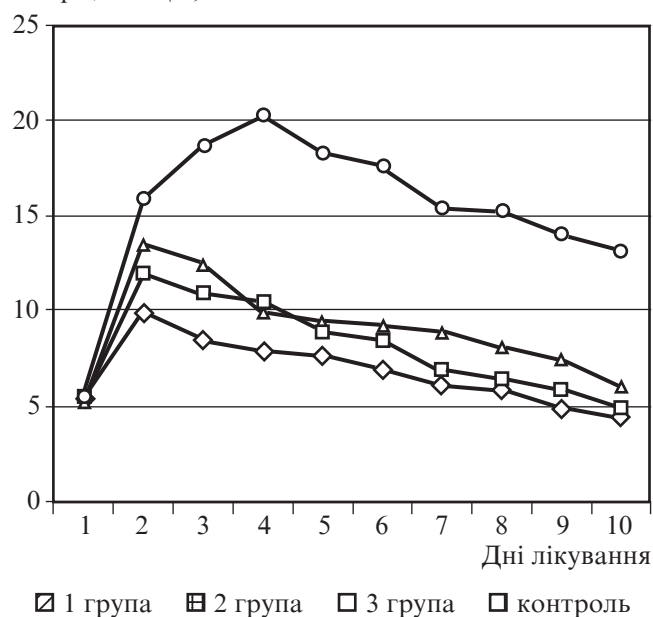


Рис. 4. Динаміка коефіцієнта церебральної оксиметрії в обстежених пацієнтів різних груп

Контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ, МРТ), яке проводили у день виписування хворих, продемонструвало стабілізацію та покращання стану хворих в усіх групах обстеження.

Висновки

1. Проведене дослідження комбінованої нейропротекції з використанням цитиколіну дозою 1000 мг на добу та магнію сульфату дозою 7,5 г (30 мл 25 % розчину) на добу було вірогідно ефективним під час лікування хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД.

2. У хворих без ЦД, але з транзиторними («стресовими») гіперглікеміями спостерігалася менша ефективність цієї комбінації, а у групі пацієнтів, що отримували традиційне лікування, вірогідних відмінностей у динаміці клініко-лабораторних показників виявлено не було.

3. Подані матеріали дають привід стверджувати, що у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД комбінація цитиколіну та магнію сульфату є одним з можливих перспективних комбінацій препаратів, що мають нейропротекторні властивості.

4. Слід зазначити, що покращання спостерігалася в усіх групах хворих. І це результат не тільки вдалого вибору комбінації нейропротекторів. Імовірно, це пов'язано з проведенням активної інтенсивної терапії за всіма пунктами протоколу інтенсивної терапії гострого інсульту і з реалізацією удосконаленого алгоритму ведення хворих на ГІ при супровідному ЦД та з іншими порушеннями вуглеводного обміну.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, цукровий діабет, нейропротекція, цитиколін, магнію сульфат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2002, 288 с.
2. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (Адапована клінічна настанова). К., Видавець Д. В. Гуляєв, 2012. 144 с.
3. Стаднік С. М. Сучасні підходи до превентивно-терапевтичної корекції постінсультних когнітивних розладів. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2017; 1(64): 32–38.
4. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug; 23(7): 1764-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2014.01.020.
5. Alvarez-Sabin J., Roman G. C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci. 2013 Sep 23; 3(3): 1395-414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
6. Nomani F., Kamal A. K. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multi-centre, placebo-controlled study (ICTUS trial) is the use of Citicoline is beneficial for acute ischaemic stroke? J Pak Med Assoc. 2013 Nov; 63(11): 1445. PubMed PMID: 24392540.
7. Титов И. И. Эффективность, безопасность и переносимость комбинации электролитов и цитиколина (Нейроцитин®) у пациентов с острым ишемическим инсультом: первые результаты исследования. Міжнар. невролог. журнал. 2017; 1(87): 64–72.
8. Гельфанд Б. Р., Салтанов А. И. (ред.). Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2-х т. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I, 960 с.
9. Соколова Л. И., Довбонос Т. А., Шандюк В. Ю. Застосування сульфату магнію при ішемічному інсульті. Укр. невролог. журнал. 2015; № 4(37): 91–97.
10. Singh H., Jalodia S., Gupta M. S., Talapatra P., Gupta V., Singh I. Role of magnesium sulfate in neuroprotection in acute ischemic stroke. Ann Indian Acad Neurol. 2012 Jul; 15(3): 177-80. doi: 10.4103/0972-2327.99705.
11. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Apr; 115(4): 400-4. doi:10.1016/j. lineuro.2012.06.001.

Надійшла до редакції 30.11.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 05.12.2017

УДК 616.124-008.318-085.22:616.1(477.74-25)

Ю. І. Карпенко, д-р мед. наук, проф.,
М. Ханафі

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ШЛУНОЧКОВОЇ ДИССИНХРОНІЇ: СТАН ПРОБЛЕМИ У СВІТІ ТА ЗДОБУТКИ ОДЕСЬКОЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ШКОЛИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.124-008.318-085.22:616.1(477.74-25)

Ю. І. Карпенко, М. Ханафі

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ШЛУНОЧКОВОЇ ДИССИНХРОНІЇ: СТАН ПРОБЛЕМИ У СВІТІ ТА ЗДОБУТКИ ОДЕСЬКОЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ШКОЛИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проаналізовано стан розвитку за даними фахової літератури, визначені основні пріоритетні напрями розв'язання проблеми оптимізації лікування хворих на серцеву недостатність із шлуночковою диссинхронією. Проведене дослідження показало, що застосування бівентрикулярної кардіостимуляції дозволяє покращити толерантність до фізичного навантаження та нормалізувати гемодинамічні показники. Середні показники тесту з 6-хвилинною ходьбою становили ($277,5 \pm 12,5$) м, часу реституції після фізичного навантаження — ($32,3 \pm 3,7$) с. При ЕКГ-дослідженні в усіх хворих спостерігалось подовження комплексу QRS у середньому до (131 ± 7) мс. До лікування середні значення кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка дорівнювали ($7,3 \pm 0,3$) см, а кінцевого систолічного розміру — ($6,2 \pm 0,2$) см, що відповідає фракції викиду ($30,5 \pm 2,7$) %. Після встановлення штучного водія ритму перший показник знизився до ($6,5 \pm 0,2$) см, а другий — до ($4,9 \pm 0,3$) см, що відповідає фракції викиду ($48,3 \pm 4,3$) %. Описані зміни супроводжувалися збільшенням толерантності до фізичного навантаження — до ($277,5 \pm 12,5$) м за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою. Розглядаються перспективи застосування бівентрикулярної кардіостимуляції у пацієнтів із шлуночковою диссинхронією.

Ключові слова: серцева недостатність, шлуночкова диссинхронія, штучний водій ритма, бівентрикулярна кардіостимуляція.

UDC 616.124-008.318-085.22:616.1(477.74-25)

Yu. I. Karpenko, M. Hanafi

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF VENTRICULAR DESYNCHRONY: THE STATE OF THE PROBLEM IN THE WORLD AND THE ACHIEVEMENTS OF THE ODESSA CARDIOLOGICAL SCHOOL

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of the state of development according to the data of the literature is carried out, the main priority directions of the solution of the problem of optimization of treatment of patients suffering from cardiac failure with ventricular desynchrony were studied. The study showed that the use of biventricular pacing can improve the tolerance to physical activity and normalize hemodynamic parameters. The average score of a test with a 6-minute walk was (277.5 ± 12.5) m, the time of restitution after exercise — (32.3 ± 3.7) seconds. In an ECG study in all patients, extension of the QRS complex was determined on average to (131 ± 7) ms. Before treatment, the mean values of final diastolic size of left ventricle were (7.3 ± 0.3) cm, and final systolic size — (6.2 ± 0.2) cm, which corresponds to ejection fraction of (30.5 ± 2.7)%. After the installation of artificial rhythm driver, the FDC decreased to (6.5 ± 0.2) cm, while FSS decreased to (4.9 ± 0.3) cm, which corresponds to ejection fraction (48.3 ± 4.3)%. The described changes were accompanied by increased tolerance to physical activity — up to (277.5 ± 12.5) m based on the results of a 6-minute walk test. Perspectives of using biventricular cardiostimulation in patients with ventricular desynchrony are considered.

Key words: heart failure, ventricular desynchrony, artificial rhythm driver, biventricular cardiac stimulation.

Частота порушень серцевої провідності зростає у всьому світі пропорційно до постаріння населення [1]. Усе більше пацієнтів потребують застосування штучного водія ритму (ШВР) — сьогодні це єдиний ефективний метод лікування брадіаритмій [2; 3]. Втім, незважаючи на суттєвий технологічний прогрес у створенні нових систем ШВР, залишаються невирішеними питання оптимального розташування електродів і забезпечення максимальної фізіологічності режиму кардіостимуляції [3]. Вже перші, однокамерні системи кардіостимуляції показали суттєвий клінічний ефект при брадіаритміях, але їх нефізіоло-

гічність швидко стала відомою внаслідок виникнення побічних гемодинамічних ефектів [4].

«Синдром кардіостимулятора» («синдром ШВР», “pacemaker syndrome”) — це комплекс клінічних розладів, залежний від несприятливих гемодинамічних та (або) електрофізіологічних наслідків стимуляції шлуночків, що включає гіпотензивні реакції, неврологічні розлади, розвиток недостатності кровообігу. Розвиток синдрому кардіостимулятора пов'язаний з низкою механізмів, головним з яких є збереження вентрикулоатріального проведення разом із ретроградним збудженням передсердь при електростимуляції, а в частині випадків — з появою також ехо-комплексів. У деяких пацієнтів з інтактним вен-

куло-атріальним проведенням без клінічно вираженого синдрому кардіостимулятора у спокої під час фізичного навантаження на фоні стимуляції у режимі VVIR гемодинаміка може не поліпшуватися, тому що позитивний ефект почастищення серцевого ритму нівелюється несприятливим гемодинамічним впливом постійного ретроградного проведення. Імплантація ШВР типу VVIR не гарантує пацієнту відсутність розвитку синдрому кардіостимулятора у спокої та (або) при фізичному навантаженні.

Для досягнення оптимального фізіологічного ефекту від кардіостимуляції необхідно забезпечити повне відновлення нормальної атріовентрикулярної активації. Незважаючи на те, що двокамерна стимуляція (DDD/DDDR) з позиціонуванням правого шлуночкового електрода у ділянці верхівки є фізіологічною щодо активації скорочення правих відділів серця, вона все ж нефізіологічна з огляду на утворення активаційної послідовності, що нагадує за своїм механізмом блокаду лівої ніжки пучка Гіса. На рис. 1 наведені основні варіанти розташування електродів для забезпечення максимальної фізіологічності кардіостимуляції [5].

На думку Р. Vijayaraman et al. (2017), необхідно уникати необґрунтованого застосування RVA-позиціонування електродів, особливо у пацієнтів з нормальним АВ-проведенням або інтермітуючим АВ-блоком [5]. Наразі у хворих, що потребують імплантації ШВР, особливо при наявності проявів серцевої недостатності (СН) із шлуночковою диссинхронією, можуть бути застосовані альтернативні опції позиціонування. Найбільш фізіологічним з позицій ефективності та тривалості дії вважається НВР, однак певні переваги мають також мультисайтове й ендокардіальне розташування у лівому шлуночку. Втім, проблема оптимізації лікування хворих на СН із проявами шлуночкової диссинхронії із використанням інвазивних медичних технологій залишається актуальною [1; 3; 5].

Метою дослідження були оцінка сучасного стану розвитку технологій лікування шлуночкової диссинхронії у світі та аналіз власного досвіду.

Матеріали та методи дослідження

Здійснено аналіз публікацій з проблеми інтервенційного лікування шлуночкової диссинхронії у базах даних PubMed, Ovid, EMBASE з глибиною пошуку 5 років за ключовими словами: “ventricular dyssynchrony”, “pace maker”, “treatment”. Відібрано для подальшого аналізу 24 статті, з яких п’ять відповідали за рівнем доказовості наведених даних рівню В [6–10].

Додатково проведено дослідження ефективності лікування хворих на СН із проявами шлуночкової асинхронії на базі Одеської обласної клінічної лікарні. Обстежено 20 пацієнтів із шлуночковою асинхронією, яким було встановлено ШВР Biotronik Talos DR (США). Серед обстежених переважали чоловіки — 65 %. Вік хворих коливався від 48 до 75 років, у середньому становив $(57,5 \pm 2,2)$ року.

Хворі були обстежені відповідно до вимог чинного клінічного протоколу, регламентованого наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”» [11].

У всіх хворих оцінювали ступінь недостатності кровообігу за NYHA, толерантність до фізичного навантаження за допомогою 6-хвилинного тесту ходьби, ЕКГ; ЕхоКГ проводили на апараті Phillips HD15 XE (Велика Британія). Вимірювали лінійні показники порожнин серця, визначали наявність трикуспідальної і мітральної регургітації, оцінювали фракцію викиду (ФВ) за Тейхольцем і Сімпсоном [12].

Статистична обробка проведена за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [13].

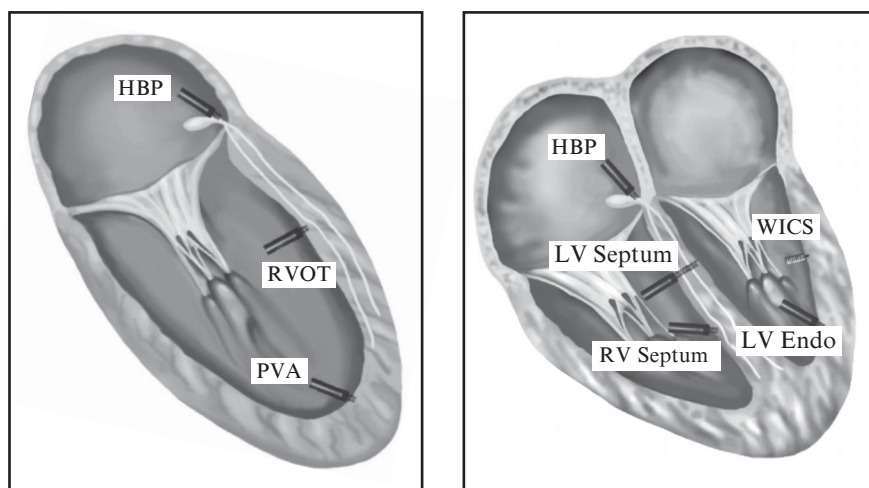


Рис. 1. Можливе розташування електродів при лікуванні шлуночкової диссинхронії [5]: LV Endo — ендокардіально у лівому шлуночку; RV Septum — інтрасептально у правому шлуночку; LV Septum — інтрасептально у лівому шлуночку; HBP — у зоні основного тракту пучка Гіса; RVOT (right ventricular outflow tract) — у ділянці вивідного тракту правого шлуночка; RVA (right ventricular apical) — у ділянці верхівки у правому шлуночку; WICS (wireless cardiac stimulation) — використання безпроводних систем кардіостимуляції)

Результати дослідження та їх обговорення

За даними обраних для аналізу публікацій, застосування бівентрикулярного розташування електродів дозволяє досягти задовільних функціональних результатів. Серцева ресинхронізуюча терапія у вигляді атріально-бівентрикулярної стимуляції показана хворим на СН III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA з шлуночковою диссинхронією ($QRS \geq 120$ мс), підтвердженою даними ЕхоКГ, та зниженою ФВ лівого шлуночка, які не можуть бути компенсовані при оптимальній медикаментозній терапії. Застосування бівентрикулярної кардіостимуляції дозволяє поліпшити симптоматику у хворих (клас показань I, ступінь доказовості A), знизити кількість госпіталізацій (клас показань I, ступінь доказовості A) та фатальних результатів (клас показань I, ступінь доказовості B) [6–10]. Відповідно до сучасних уявлень, протипоказана імплантація звичайного двокамерного ШВР хворим на СН із високим ступенем АВ-блокади, оскільки при стимуляції правого шлуночка посилюється диссинхронія скоротливої активності шлуночків. Автори вказують на доцільність апгрейду звичайної системи електрокардіостимуляції в бівентрикулярну систему стимуляції з імплантацією лівошлуночкового електрода [8].

На початку дослідження в усіх пацієнтів відзначалися прояви СН. Хворі скаржилися на задишку при фізичному навантаженні, набряки ніг, загальну слабкість, брак енергії, постійне відчуття втоми, порушення сну, зниження апетиту, ніктурию і полакіурію, погіршення пам'яті. За результатами обстеження II ФК СН встановлено у 65,0 % пацієнтів, III ФК СН — у 35 %.

Середні показники тесту з 6-хвилинною ходьбою становили ($277,5 \pm 12,5$) м, часу реституції після фізичного навантаження — ($32,3 \pm 3,7$) с. При ЕКГ-дослідженні в усіх хворих виявлено подовження комплексу QRS у середньому до (131 ± 7) мс.

Акроціаноз і блідість шкірних покривів спостерігалися у 15 (75,0 %) хворих. У всіх пацієнтів грудна клітка була звичайної конфігурації. Над легенями у 13 (65 %) випадках визначався ясний легеневиий звук, а у 7 (35 %) пацієнтів — перкуторний звук з коробковим відтінком. При аускультативній везикулярне дихання вислуховувалося у 14 (70,0 %) хворих, а жорстке і послаблене дихання — у 5 (25 %) і 1 (5,0 %) пацієнтів відповідно. Разом з цим аускультативно визначалися вологі симетричні хрипи, з локалізацією переважно в базальних відділах легенів, які вдалося верифікувати у 6 (30,0 %) хворих. Вільна рідина в плевральній порожнині була виявлена у 2 (10,0 %) пацієнтів, у порожнині перикарда — у одного хворого.

При перкусії меж серця виявилось, що розширення лівої межі наявне в усіх пацієнтів. При цьо-

му зміщення верхівкового поштовху нижче V межребір'я за передньою аксиллярною лінією визначалося у 9 (45,0 %) хворих. Патологічна пульсація в прекардіальній ділянці зафіксована у 2 (10,0 %) осіб.

При аускультативній ослаблення першого і другого тонів спостерігалось у всіх пацієнтів, тимчасом як акцент II тону на аорті та легеневої артерії був виявлений у 17 (85,0 %) і 7 (35,0 %) хворих відповідно. Появу III тону і формування ритму галопау відзначено в 3 (15,0 %) випадках. Систолічний шум на верхівці верифіковано у 5 (25,0 %) пацієнтів, при цьому він проводився в пахову ділянку у одного хворого.

Середня частота серцевих скорочень становила ($85,1 \pm 1,4$) удару за 1 хв, артеріальний тиск — ($118,8 \pm 1,6$) / ($69,9 \pm 1,4$) мм рт. ст.

У всіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким і брав участь в акті дихання. Вільна рідина в черевній порожнині визначалась у 2 (10,0 %) пацієнтів. При пальпації збільшення розмірів печінки виявлялось у 5 (25,0 %) осіб. Набряки гомілок і стоп спостерігались у 8 (40,0 %) хворих. Таким чином, в обстежених у клінічній картині домінували такі ознаки СН: задишка, набряки, жорстке дихання і хрипи, вологі хрипи в легенях, розширення меж серця, поява III тону, ослаблення звучності серцевих тонів, систолічний шум на верхівці, збільшення розмірів печінки, тимчасом як вільна рідина в плевральній і черевній порожнинах виявлялася в значно меншому ступені.

При ЕхоКГ асинхронію визначали за допомогою кольорового доплер-дослідження щодо відстрочення досягнення максимальної систолічної швидкості руху міокарда порівняно з протилежною стінкою лівого шлуночка на 80 мс і більше (при розміщенні датчика в апікальній 4-камерній позиції або з апікального доступу за довгою віссю) або за допомогою методу оцінки поперечної деформації за затримкою деформації у напрямку від передньо-перегородкової площини до задньої стінки — 120 мс і більше при отриманні зображення середніх сегментів лівого шлуночка за короткою віссю. До лікування середні значення кінцевого діастолічного розміру (КДР) лівого шлуночка становили ($7,3 \pm 0,3$) см, а кінцевого систолічного розміру (КСР) — ($6,2 \pm 0,2$) см, що відповідає ФВ ($30,5 \pm 2,7$) %. Після встановлення ШВР відбулися деякі зміни в геометрії порожнини серця: КДР лівого шлуночка зменшився до ($6,5 \pm 0,2$) см, а КСР — до ($4,9 \pm 0,3$) см. Відповідно, ФВ дорівнювала ($48,3 \pm 4,3$) %. Описані зміни супроводжувалися збільшенням толерантності до фізичного навантаження — до ($277,5 \pm 12,5$) м за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Таким чином, застосування бівентрикулярної системи кардіостимуляції, яка, за даними фахової літератури, є більш фізіологічною, дає змогу досягти кращого клінічного ефекту у переважної

більшості хворих у вигляді покращання толерантності до фізичного навантаження, нормалізації гемодинамічних показників. Слід зазначити, що субендокардіальне розташування електродів в Україні виконується лише в кількох наукових центрах, одним з яких є Одеський національний медичний університет.

Подальші дослідження можуть бути присвячені вивченню електрофізіології «синдрому ШВР» при застосуванні однокамерних і двокамерних систем електрокардіостимуляції.

Ключові слова: серцева недостатність, шлуночкова диссинхронія, штучний водій ритму, бівентрикулярна кардіостимуляція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Karaca O., Gunes H. M., Omaygenc M. O., Cakal B., Cakal S. D., Demir G. G., Kizilirmak F., Gokdeniz T., Barutcu I., Boztosun B., Kilicaslan F. Predicting Ventricular Arrhythmias in Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact of Persistent Electrical Dyssynchrony. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016 Sep; 39(9): 969-77.
2. Ooka J., Tanaka H., Hatani Y., Hatazawa K., Matsuzoe H., Shimoura H., Sano H., Sawa T., Motoji Y., Mochizuki Y., Ryo-Koriyama K., Matsumoto K., Fukuzawa K., Hirata K. I. Risk Stratification of Future Left Ventricular Dysfunction for Patients with Indications for Right Ventricular Pacing due to Bradycardia. *Int Heart J.* 2017 Oct 21; 58(5): 724-730.
3. Ellison K., Sharma P. S., Trohman R. Advances in cardiac pacing and defibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Jun; 15(6): 429-440.
4. Bialy C., Wee E., Uddin N. Postcardiac injury syndrome and stroke following permanent pacemaker insertion. *BMJ Case Rep.* 2017 Aug 11; 2017
5. Vijayaraman P., Bordachar P., Ellenbogen K. A. The Continued Search for Physiological Pacing: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 27; 69(25): 3099-3114.

6. Scherlag B. J., Papaila A. Permanent His bundle pacing to replace biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *Med Hypotheses.* 2017 Nov; 109: 77-79.

7. Vijayaraman P., Dandamudi G., Zanon F., Sharma P. S., Tung R., Huang W., Koneru J., Tada H., Ellenbogen K. A., Lustgarten D. L. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm.* 2017 Oct 28. pii: S1547-5271(17)31310-3.

8. Angel B. G., Saltzman H., Kusmirek L.S. Device Management in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Sep 25; 19(11): 114.

9. Antoniadis A. P., Sieniewicz B., Gould J., Porter B., Webb J., Claridge S., Behar J. M., Rinaldi C. A. Updates in Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Review of Multisite Pacing. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Oct; 14(5): 376-383.

10. Leyton-Mange J. S., Mela T. Novel Pacing Strategies for Heart Failure Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Aug; 19(8): 64.

11. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html

12. Діагностика і лікування хронічної серцевої недостатності: Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/4772-dagnostika-lkuvannya-hronchno-sertcevo-nedostatnost-rekomendatc-vropejsko>

13. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований: монография / А. А. Халафян. – М., 2014. – 320 с.

Надійшла до редакції 30.11.2017

*Рецензент д-р мед. наук Л. Н. Єфременкова,
дата рецензії 07.12.2017*

УДК 616-071+616.211-002+616.21

О. П. Шармазанова,

О. О. Демидова,

Хамза Суїссі

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БУДОВИ СКРОНЕВИХ КІСТОК ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-071+616.211-002+616.21

О. П. Шармазанова, О. О. Демидова, Хамза Суїссі

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БУДОВИ СКРОНЕВИХ КІСТОК ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

При проведенні обстежень на 16-зрізовому томографі TOSHIBA Aquilion (Японія) та 1,5 Т магнітно-резонансному томографі Magnetom Avanto (Siemens, Німеччина) вдалося отримати високоякісне зображення твердих тканин і слизової оболонки соскоподібного відростка, визначити локалізацію патологічних утворень. Висока роздільна здатність та високоякісні тривимірні реконструкції дозволили оптимально деталізувати клініко-морфологічні характеристики будови скроневи́х кісток. У результаті вивчення клініко-морфологічної характеристики будови скроневи́х кісток за даними

мультиспіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографій була підвищена якість диференційної діагностики особливостей будови соскоподібних відростків із запальними і дистрофічними явищами, розроблені диференційно-діагностичні критерії запальних захворювань середнього вуха та соскоподібного відростка.

Ключові слова: скроневі кістки, соскоподібний відросток, мастоїдит, мультиспіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія.

UDC 616-071+616.211-002+616.21

O. P. Sharmazanova, O. O. Demidova, Hamza Souissi

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TEMPORAL BONES STRUCTURE UNDER COMPLEX EXAMINATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Diagnostic studies performed by TOSHIBA Aquillion, Japan, and 1.5 T Magnetic Resonance Imaging Magnetom Avanto, manufactured by Siemens, Germany, it was possible to obtain a high-quality image of solid tissues and mucous membrane of the mosquito process, to determine the localization of pathological formations. High resolution and high-quality three-dimensional reconstruction allowed to optimally detail the clinical and morphological characteristics of the structure of temporal bones. As a result of the study of the clinical morphological characteristics of the structure of the temporal bones, according to the data of multispiral computer and magnetic resonance imaging, the quality of the differential diagnosis of the peculiarities of the structure of the mosquito-like processes with inflammatory and dystrophic phenomena in the mosquito-bearing processes was improved, and the differential-diagnostic criteria for inflammatory diseases of the middle ear and mastoid process.

Key words: temporal bones, mastoid, mastoiditis, multispiral computer imaging, magnetic resonance imaging.

Актуальність вивчення клініко-морфологічної характеристики будови скроневих кісток пояснюється не тільки високим рівнем поширеності мастоїдиту: частота гострого середнього отиту в структурі отоларингологічних захворювань становить 15–20 %, а серед захворювань вуха — 65–70 %. Осередок запалення соскоподібного відростка скроневої кістки може бути джерелом інфекційної сенсibiliзації, спричинювати патологічні рефлекторні імпульсації, численні зовнішньочерепні та внутрішньочерепні й септичні ускладнення. Аналіз наукової літератури з проблеми діагностики та диференційної діагностики мастоїдиту і середнього отиту показав, що й сьогодні це питання не втратило своєї значущості. Перш за все, це пов'язано з високою питомою вагою захворювань соскоподібного відростка, на які впливають частота рецидивування мастоїдитів і перехід запалення в хронічні форми. Недостатньо висока ефективність лікування мастоїдитів пояснюється незадовільними процедурами диференційно-діагностичної роботи, що спонукає фахівців до створення нових підходів для розв'язання цієї проблеми.

Соскоподібний відросток — це виступ скроневої кістки черепа, розташований позаду вушної раковини. Внутрішня структура відростка сформована сполученими комірками, які розділені між собою тонкими кістковими перегородками. У різних людей соскоподібний відросток може мати різну будову. В одних випадках він представлений великими заповненими повітрям комірками (пневматична будова), в інших — комірками дрібні та заповнені кістковим мозком (ди-

плетична будова) або комірок практично немає (склеротична будова). Від типу будови соскоподібного відростка залежить перебіг мастоїдиту. Найбільш схильні до появи цього захворювання особи з пневматичною будовою соскоподібного відростка.

Внутрішні стінки соскоподібного відростка відокремлюють його від задньої і середньої черепних ямок, а спеціальний отвір — сполучає з барабанною порожниною. Більшість випадків мастоїдиту виникають як наслідок переходу інфекції із барабанної порожнини до соскоподібного відростка, що спостерігається при гострому середньому отиті, в окремих випадках — при хронічному гнійному середньому отиті. Залежно від причини виникнення в отоларингології розрізняють первинний і вторинний; отогенний, гематогенний і травматичний мастоїдит. За стадією запального процесу мастоїдит класифікується як ексудативний і справжній (проліферативно-альтеративний).

Виділяють типову й атипову клінічні форми мастоїдиту. Атипова (латентна) форма відрізняється повільним і млявим перебігом без яскраво виражених характерних для мастоїдиту симптомів. Окремо виділяють групу верхівкових мастоїдитів, до яких належать мастоїдит Бецоляда, мастоїдит Орлеанського і мастоїдит Муре.

Основні методи променевої діагностики скроневих кісток — прицільна рентгенографія черепа та мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) скроневих кісток, яка дозволяє достовірно оцінити їх будову і виключити наявність патологічного вмісту.

Метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) донедавна був не таким поширеним, але у зв'язку з появою сучасних потужних магнітно-резонансних томографів стало можливим проведення такої методики. Важливою особливістю цього методу є відсутність променевого навантаження та висока чутливість до діагностики запалення слизових оболонок, що особливо важливо при проведенні досліджень у динаміці та у пацієнтів з групи ризику.

Мета дослідження — вивчення клініко-морфологічної характеристики будови скроневих кісток за даними мультиспіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, підвищення якості й ефективності діагностики у хворих із запальними і дистрофічними явищами у соскоподібних відростках шляхом розробки необхідних диференційно-діагностичних критеріїв запальних захворювань середнього вуха та соскоподібного відростка на основі всебічного аналізу результатів комплексного променевого обстеження хворих.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою методів МСКТ і МРТ протягом 2014–2016 рр. нами обстежені пацієнти на таких базах: кафедра онкології з курсом променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету, Центр репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Більшість обстежень проведено до оперативного та консервативного лікування. Вік пацієнтів дорівнював від 18 до 90 років.

Обстеження скроневих кісток виконано на 16-зрізовому комп'ютерному томографі TOSHIBA Aquillion (Японія). Параметри: сканування у трьох площинах, зріз завтовшки від 1 до 5 мм. Голова пацієнта фіксується для виключення динамічних артефактів. При аналізі МСКТ-зображення використовують кістковий і м'якотканинний режими із 3D-реконструкцією, вимірюють щільність кісткової тканини соскоподібних відростків та щільність їх вмісту, використовуючи програму Efilm. Критеріями оцінки є достатня пневматизація комірок соскоподібних відростків, їх відповідна щільність, а також відсутність патологічного вмісту та запальних змін їх слизової оболонки.

Проведено обстеження мостомозочкових кутів на 1,5 Т магнітно-резонансному томографі Magnetom Avanto (Siemens, Німеччина) із застосуванням надтонких зрізів. Параметри: скану-

вання у трьох площинах, зріз завтовшки від 0,6 до 5 мм. Голова пацієнта фіксується для виключення динамічних артефактів. При аналізі МРТ-зображення використовують T2, T2 TRUFI, T1-MPRAGE, FLAIR інтенсивні послідовності у трьох площинах. Можливості МРТ дозволяють розрізняти тканини соскоподібного відростка та виявляти реактивні зміни у його слизовій оболонці.

Спочатку пацієнтам виконували мультиспіральне комп'ютерне дослідження соскоподібних відростків скроневих кісток. За наявності порушення пневматизації комірок соскоподібних відростків скроневих кісток і зміни щільності тканин, які оточують скроневі кістки, для визначення розповсюдження запального процесу на структуру головного мозку додатково виконували МРТ мостомозочкових кутів із використанням надтонких зрізів. Це дослідження виявляє запальні зміни слизової оболонки та наявність патологічного вмісту в комірках соскоподібних відростків скроневих кісток, що можуть бути предиктором розповсюдження процесу в середнє вуха та мозкові оболонки головного мозку у хворих на мастоїдит.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами виконано 152 дослідження пацієнтів з підозрою на мастоїдит. Чоловіки становили 53 % (80 осіб), жінки 47 % (72 особи).

У результаті комплексного променевого обстеження пацієнтів з підозрою на мастоїдит із використанням МСКТ, поєднаної із МРТ, і порівняння результатів, а також з урахуванням клінічних даних були розроблені диференційно-діагностичні критерії будови соскоподібного відростка, що дозволяють з високим ступенем імовірності своєчасно діагностувати мастоїдит та прогнозувати ризик розвитку внутрішньочерепного ускладнення у хворих на мастоїдит.

При аналізі зображень, отриманих за допомогою методів МСКТ і МРТ, пневматична будова соскоподібного відростка була виявлена у 95 (63 %), диплоетична будова — у 32 (21 %), склеротична — у 25 (16 %) пацієнтів (табл. 1).

При пневматичному типі будови соскоподібного відростка з безліччю великих осередків і тонкими кістковими перегородками між ними розповсюдження гнійної інфекції відбувається досить інтенсивно; при цьому коміркова структура руйнується з утворенням емпієми відростка, нерідко з проривом гною в субперіостальний простір і далі в напрямку преформованих шляхів.

Характеристика перебігу запального процесу залежно від будови соскоподібного відростка

Будова соскоподібного відростка	Кількість пацієнтів, абс. (%)	Перебіг запального процесу
Пневматична	95 (63)	Інтенсивний, коміркова структура руйнується з утворенням емпієми відростка, з проривом гною в субперіостальний простір і в напрямку преформованих шляхів
Диплоетична	32 (21)	Повільний, перебігає кісткомозковими просторами, судинна мережа добре розвинена, всмоктування токсинів і гематогенне розповсюдження інфекції досить виражені
Склеротична	25 (16)	Прихований і млявий, перебігає лише в печері та наявних іноді невеликих періантральних осередках

При диплоетичній будові соскоподібного відростка розповсюдження гною відбувається кісткомозковими просторами, внаслідок чого процес перебігає значно повільніше, але, враховуючи що за такого типу будови судинна мережа добре розвинена, всмоктування токсинів і гематогенне розповсюдження інфекції досить виражені.

При склеротичній будові відростка запальний процес прихований і млявий, перебігає лише в печері та наявних іноді невеликих періантральних осередках.

Найчастіше спостерігається порушення носового дихання, що створює умови для поганої аерації та утруднення відтоку. У подальшому це спричинює розвиток антриту вже на ранній стадії гострого середнього отиту, особливо у пацієнтів, ослаблених різними захворюваннями. Вирішальне значення в розвитку антриту і мастоїдиту мають реактивність організму (зниження місцевого і загального імунітету), інфекційні, гастроентерологічні й ендокринні захворювання, аліментарна дистрофія, гіповітаміноз.

Причиною затяжного, атипового перебігу мастоїдиту (без типових змін барабанної перетинки, болі при пальпації соскоподібного відростка) можуть бути зниження резистентності організму у хворих з важкими соматичними захворюваннями (цукровий діабет, ниркова недостатність, захворювання крові, імунодефіцит різного генезу), реконвалесцентів, людей похилого і старечого віку.

Клінічний перебіг хронічного мастоїдиту залежить від характеру репаративних процесів у відростку після оперативного втручання. Раптовий розвиток мастоїдиту, гіперемія та інфільтрація післяопераційного рубця, поява нориці з гнійним виділенням спостерігаються тоді, коли після-

операційна порожнина виповнена фіброзною тканиною. Якщо сталася регенерація кістки, особливо в зовнішньому кірковому шарі, рецидив мастоїдиту розвивається повільно і нерідко з симптомами, що симулюють звичайний гострий мастоїдит. Іноді після мастоїдотомії відбувається майже повне відновлення ділянок відростка: у цьому разі перебіг хронічного мастоїдиту не відрізняється від такого при звичайному гострому мастоїдиті.

У результаті вивчення клініко-морфологічної характеристики будови скроневих кісток за даними МСКТ та МРТ була підвищена якість диференційної діагностики особливостей будови соскоподібних відростків з запальними і дистрофічними в них явищами, розроблені диференційно-діагностичні критерії запальних захворювань середнього вуха та соскоподібного відростка.

Висновок

Завдяки комбінації методів МСКТ та МРТ ми деталізували клініко-морфологічні характеристики будови скроневих кісток. Можливості МСКТ дозволяють оцінити стан кісткової тканини скроневих кісток і пневматизацію комірок соскоподібних відростків, а МРТ — розрізняти тканини соскоподібного відростка, виявляти реактивні зміни його слизової оболонки.

Супутне програмне забезпечення дає змогу лікарю-куратору самостійно аналізувати тривимірне якісне зображення ділянки, що його цікавить.

Особливості МСКТ та МРТ дозволяють отримати якісне зображення твердих і м'яких тканин скроневої ділянки. В результаті вивчення клініко-морфологічної характеристики будови скроневих кісток за даними мультиспіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії була підвищена якість диференційної діа-

гностики особливостей будови соскоподібних відростків із запальними і дистрофічними явищами, розроблені диференційно-діагностичні критерії запальних захворювань середнього вуха та соскоподібного відростка.

Ключові слова: скроневі кістки, соскоподібний відросток, мастоїдит, мультиспіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безега М. И., Розкладка А. И., Римар В. В. Острый мастоидит. Алгоритм консервативного и хирургического лечения. Журнал ушных, носовых и горловых болезней, № 1, 2011, с. 45–48.
2. Буркутбаева Т. Н., Абдыкаликова Ж. Ж., Ауелбаев М. Д., Жумахметов М. С., Григоренко В. И., Омирханова А. С., Мусагалиева А. Н. Особенности клинического течения, диагностики, лечения вялотекущих мастоидитов. Медицина, № 9, 2013, с. 74–76.
3. Гамов В. П. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. Под ред. А. С. Лопатина. М.: Литтерра, 2011, с. 521–529.
4. Развозжаев Ю. Б., Волик А. К. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике средних отитов: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
5. Семенов Ф. В. Тактика хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом при различных формах патологического процесса в среднем ухе. Проблемы и возможности микрохирургии уха. Оренбург, 2012., с. 110–113.
6. Сватко Л. Г., Циплаков Д. Э., Рафаилов В. В. Морфологические особенности слизистой оболочки среднего уха и глоточной миндалины при экссудативном среднем отите. В кн. Материалы VII съезда оториноларингологов РФ. 2011: 141143.
7. Castillo-Lopez I. Y., Munoz-Lozano A. G., Bonner-Osorio C. B. Post-traumatic cholesteatoma with posterior fossa invasion. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011; 62(4): 318-9.
8. Green M. C., Mason E. O., Kaplan S. L., Lamberth L. B., Stovall S. H., Givner L. B., Bradley J. S., Tan T. Q., Barson W. J., Hoffman J. A., Lin P. L., Hulten K. G. Increase in prevalence of Streptococcus pneumoniae serotype 6C at Eight Children's Hospitals in the United States from 1993 to 2009. J Clin Microbiol. 2011; 49(6): 2097-101.
9. Minks D. P. Acute mastoiditis--the role of radiology. Clinical Radiology. 2013; 68(4): 397-405.
10. Polat S., Aksoy E., Serin G. M., Yəldəz E., Tanyeri H. Incidental diagnosis of mastoiditis on MRI. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011; 268(8): 1135-8.

Надійшла до редакції 30.11.2017

*Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 08.12.2017*

УДК 616-092:378:001

И. П. Попеско-Гуркалова, канд. мед. наук

РОЛЬ НАУЧНЫХ ШКОЛ В ФОРМИРОВАНИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ДЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-092:378:001

И. П. Попеско-Гуркалова

РОЛЬ НАУЧНЫХ ШКОЛ В ФОРМИРОВАНИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ДЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье освещены этапы становления научной школы патофизиологов в Одесском медуниверситете. Автор статьи — преподаватель с более полувековым стажем, огромным жизненным, преподавательским и научным опытом — размышляет о роли научной школы в воспитании высококвалифицированных кадров.

Ключевые слова: Одесский медуниверситет, научная школа, кафедра патологической физиологии.

UDC 616-092:378:001

I. P. Popesko-Gurkalova

THE ROLE OF SCIENTIFIC SCHOOLS IN TRAINING OF HIGH QUALITY SPECIALISTS FOR PATHOLOGIC PHYSIOLOGY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article highlights stages of foundation of pathophysiology scientific school in the Odessa Medical University. The authors of the article is the teacher with great scientific and educational experience thinks over the role of the scientific school in training of highly skilled specialists.

Key words: the Odessa Medical University, scientific school, Department of Pathological Physiology.

Окончив в 1957 г. с отличием Одесский медицинский институт, я в течение 2 лет работала по направлению в районной больнице с. Бородино, Одесской области фтизиатром. Было невероятно трудно: район считался одним из неблагополучных по открытым формам легочного туберкулеза, а в обязанности районного фтизиатра входили и поликлинический прием больных, и стационарное их лечение (было открыто отделение на 30 коек, которым я заведовала), и диспансерное обслуживание.

Благодаря хорошей медицинской подготовке, полученной во время учебы, я справлялась и даже была отмечена Областным методкабинетом и Облздравом как один из районных фтизиатров, остановивших распространение заболевания среди молодого поколения. Но все же я очень хотела заниматься научными исследованиями, и когда через два года практической работы представилась возможность поступить в аспирантуру,

сдала вступительные экзамены. С 1 сентября 1959 г. я была зачислена аспирантом кафедры патологической физиологии Одесского мединститута имени Н. И. Пирогова (ныне Одесский национальный медицинский университет), на котором и тружусь в течение 58 лет — по сегодняшний день.

Для начинающего научного работника, будущего преподавателя высшей школы, очень важно в самом начале жизненного пути попасть в атмосферу высокой духовности, интеллектуальности, нравственности, что является показателем хорошей школы. Именно такую школу сформировал заведующий кафедрой патофизиологии того периода Н. Н. Зайко. Нельзя сказать, что обучение в аспирантуре у Н. Н. Зайко было легкой задачей. Он контролировал каждый шаг аспиранта, который должен был сдавать по главам, с изучением монографии и других источников, всю программу курса по патофизиологии. Необходимо было обязательно посещать все лекции и практические занятия, а также работать над диссертацией, которую на этой кафедре все выпол-

няли в срок. Поэтому все аспиранты были поставлены в жесткие рамки самодисциплины и напряженной работы, тем более что использование радиоизотопной методики в эксперименте требовало полной самоотдачи. Контейнеры с короткоживущими изотопами доставляли самолетами из Москвы, и приходилось работать иногда до глубокой ночи и даже ночью. Однако, как говорил выдающийся полководец, тяжело в учении — легко в бою.

Пройденный путь в аспирантуре завершился своевременным написанием диссертации по исследованию малоизученного тогда физического фактора — ультразвука на проницаемость гематосиновиального барьера и его биологического и терапевтического эффекта. Став уже кандидатом медицинских наук, мне приходилось часто выступать на научно-практических конференциях перед врачами, которые вначале очень настоятельно и неохотно применяли такую терапию на практике, хотя уже появилась отечественная ультразвуковая аппаратура. Вместе с тем, наши исследования при всей сложности процесса публикаций в тот период были освещены в ведущих научных источниках страны [3; 4]. В них на основании экспериментально-клинических исследований предлагалось использовать ультразвук не только при травматических синовитах, артритах и артрозах, но и при контрактуре Дюпюитрена, нередко развивающейся у рисовальщиков-архитекторов, пианистов, танцоров, профессиональная работа которых связана с большой нагрузкой на суставы, сухожилия, связки, соединительнотканые образования, подтвержденные к ограничению подвижности (контрактура), трудно поддающиеся лечению.

Мы получили отличные результаты у 7 пациентов с контрактурой Дюпюитрена ладонной поверхности (5 человек) и ахиллова сухожилия (солист балета и футболист) после 10 сеансов ультразвуковой терапии 800 кГц (аппарат TuR, Германии, работающий с частотой доза — Вт/см² с экспозицией 5 мин).

Совместно с кафедрой глазных болезней мы, основываясь на собственном опыте и данных литературы о том, что ультразвук повышает интенсивность обменных процессов, способствует рассасыванию экссудатов, кровоизлияний, уменьшает воспалительные явления и снимает болевые ощущения, применяли ультразвуковую терапию при заболеваниях стекловидного тела. Наши наблюдения подтвердили лечебный эффект у больных с гемофтальмом и помутнением стекловидного тела. Результаты этих работ

были опубликованы в офтальмологическом журнале и послужили поводом для дальнейших исследований уже в Институте глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В. П. Филатова [5].

Научный азарт, целеустремленность и эрудиция Н. Н. Зайко были настолько сильны и заразительны, что передались всем его ученикам на всю их последующую жизнь. Поэтому как только в 1969 г. поступило предложение поехать в ЦИУВ (Москва) на усовершенствование по патофизиологии обмена веществ и эндокринологии, а затем патологии дыхания, я, несмотря на семейные заботы, отправилась на эти циклы, где познакомилась с выдающимися корифеями медицинской науки, такими как профессор С. М. Лейтес (заведующий кафедрой патофизиологии ЦИУВ), академик А. Д. Адо (заведующий кафедрой патофизиологии медицинского центра и главный аллерголог страны). Это способствовало моему профессиональному росту и возможности не только проводить занятия, но и читать лекции по курсу общей и частной (клинической) патофизиологии, создавать научно-методическую литературу, а в последующем, когда появилась острая потребность в учебнике по патофизиологии для англоязычных студентов [8], взять на себя львиную долю нагрузки при его создании.

Большой всплеск творческой активности и продуктивности на кафедре патофизиологии связан с периодом руководства ею профессором А. И. Гоженко (1999–2009), который обладал необходимым научным, педагогическим и клиническим опытом, обеспечившим развитие клинической патофизиологии. Научные исследования по клинической патофизиологии получили особое развитие благодаря широкой интеграции и совместной работе с клиническими кафедрами. В сотрудничестве с кафедрой пропедевтики внутренних болезней в 2015 г. издана монография «Патофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани», широко востребованная среди врачей-интернов и других специалистов [2].

В этом же направлении нами были ранее опубликованы работы по изучению функционирования системы дыхания при ревматоидном артрите (РА) [1; 6]. Совместно с клиницистами, терапевтами и ревматологами был проведен анализ патогенетических механизмов коморбидной (сочетанной) патологии, имеющей сегодня широкое распространение и среди молодых пациентов, и у людей пожилого возраста [2; 7]. В этих работах рассмотрены научно обоснованные подходы к

единому патогенетическому полю коморбидности (РА, системная красная волчанка (СКВ); СКВ + полимиозит + склеродермия + РА и др.), что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку без увеличения риска снижения эффективности лечения, дополнительно использовать патогенетическую профилактику в борьбе с ревматизмом, обеспечивая противорецидивный эффект и благоприятно влияя на реактивность организма и, в целом, на состояние сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

Благодаря организаторским способностям, высокой работоспособности и инициативе профессора А. И. Гоженко, кафедра патофизиологии первая в университете издала в 2002 г. «Практикум по общей и клинической патофизиологии» на английском языке [8], а затем и учебник (2005), дополненный тестами с объяснениями [9]. Также под редакцией профессоров А. Кубышкина и А. Гоженко увидел свет еще один труд [10], переизданный в 2016 г. [11]. Я принимала непосредственное участие в составлении всех этих изданий и горжусь тем, что наши учебники Минздравом Украины рекомендованы для обучения англоязычных студентов высших учебных заведений IV уровня аккредитации. Сегодня, когда число иностранных студентов, обучающихся на английском языке, значительно возросло, мы имеем возможность в соответствии с Государственной программой четко ставить требования в освоении программы курса по патофизиологии. Важно отметить, что нашими учебниками пользуются в университетах других городов Украины.

Таким образом, обобщая полученный мною многолетний опыт, я всегда старалась следовать лучшим традициям кафедры и своих учителей. Совершенствуя свое мастерство — ораторское, педагогическое, научно-исследовательское, пробуждая у студентов интерес к знаниям, философскому пониманию законов патологии, я внесла свою лепту в формирование будущих врачей-специалистов и, надеюсь, оправдала полученную мной в 2008 г. Почетную грамоту Минздрава Украины «За личный вклад в формирование медицинских кадров».

Сотрудники кафедры общей и клинической патологической физиологии имени В. В. Подвысоцкого, коллеги, многочисленные друзья и ученики поздравляют Инну Павловну Гуркалову со славным Юбилеем и желают крепкого здоровья, вдохновения и нескончаемой энергии в деле служения НАУКЕ и МЕДИЦИНЕ.

Ключові слова: Одеський медуніверситет, наукова школа, кафедра патологічної фізіології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркалова И. П. Некоторые показатели внешнего дыхания у больных неспецифическими полиартритом / И. П. Гуркалова, Н. Н. Заворотнюк. — К. : Здоров'я, 1973. — 67 с.
2. *Патофизиологические* и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения профилактики / А. И. Гоженко, Е. А. Якименко, И. В. Савицкий [и др.]. — Одесса : ТОВ «Лерадрук», 2015. — 147 с.
3. Попеско И. П. Влияние ультразвука на проницаемость гемато-синовального барьера в нормальных и патологических условиях / И. П. Попеско // Проблемы гистогематических барьеров. — М. : Медицина, 1965. — С. 53–56.
4. Попеско И. П. О лечении поврежденных коленного сустава / И. П. Попеско // Журнал ортопедии, травматологии и протезирования. — 1962. — № 3. — С. 9–13.
5. Попеско-Гуркалова И. П. Ультразвуковая терапия при заболевании стекловидного тела / И. П. Попеско-Гуркалова, О. И. Кобозева // Офтальмологический журнал. — 1962. — № 1. — С. 25–28.
6. *О состоянии* легких при инфекционном неспецифическом (ревматоидном) полиартрите / М. А. Ясиновский, Н. Б. Руденко, И. П. Гуркалова [и др.] // Ревматизм и другие коллагеновые заболевания. — Ярославль, 1972. — С. 92–101.
7. *Патогенетические* механизмы коморбидной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (Болезни Бехтерева) / Е. А. Якименко, Р. С. Вастьянов, И. П. Гуркалова [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. — 2016. — № 2 (71). — С. 237–241.
8. *General and Clinical Pathophysiology* / A. I. Gozhenko, R. F. Makulkin, I. P. Gurkalova [et al.]. — Odessa : The Odessa state Medical University, 2002. — 243 p.
9. *Gozhenko A. I. Pathophysiology* / A. I. Gozhenko, I. P. Gurkalova. — Odessa : Odessa State Medical University, 2005. — 328 p.
10. *General and Clinical Pathophysiology* / A. V. Kubyshkin, V. N. Yelskiy, A. I. Gozhenko [et al.]. — Vinnytsya : Nova Knyha Publishers, 2011. — 651 p.
11. *General and Clinical Pathophysiology* / ed. by A. V. Kubyshkin, A. I. Gozhenko. — Vinnytsya : Nova Knyha Publishers, 2016. — 656 p.

Поступила в редакцию 09.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук И. В. Савицкий,
дата рецензии 11.10.2017*

УДК 611:069:378(477.74-25)(09)

Е. Л. Холодкова, д-р мед. наук, проф.,
А. И. Белявский, канд. мед. наук, доц.,
Н. А. Антонова

К 115-ЛЕТИЮ МУЗЕЯ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.

Часть I. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ОСНОВАТЕЛИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 611:069:378(477.74-25)(09)

Е. Л. Холодкова, А. И. Белявский, Н. А. Антонова

К 115-ЛЕТИЮ МУЗЕЯ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.

Часть I. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ОСНОВАТЕЛИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье освещены основные этапы создания музея кафедры анатомии человека Одесского национального медицинского университета. Предоставлена информация об основателях музея, которые внесли большой вклад в экспозицию, поддерживали ее в должном состоянии и принимали участие в реставрации уникальных анатомических экспонатов.

Ключевые слова: музей кафедры анатомии человека, история создания, основатели.

UDC 611:069:378(477.74-25)(09)

Ye. O. Kholodkova, A. I. Bilyavskiy, N. A. Antonova

TO 115th ANNIVERSARY OF MUSEUM OF HUMAN ANATOMY DEPARTMENT OF ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.

Part I. HISTORY OF DEVELOPMENT AND FOUNDERS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article highlights foundation of museum of human anatomy department of the Odessa National Medical University, there is given information as for founders of museum and active employees, that contributed much to the display, maintained a proper condition and participated in restoration of unique anatomic preparations.

Key words: museum of human anatomy department, history of development, founders.

Первым заведующим кафедрой нормальной анатомии с 1900 г. был доктор медицинских наук, профессор Николай Александрович Батуев (1855–1917), ученик знаменитого чешского анатома В. Л. Грубера. Николай Александрович принимал активное участие в подготовке проекта морфологического корпуса, наблюдал за его строительством и стал инициатором создания музея кафедры [1]. Таким образом, при строительстве были предусмотрены помещения для музеев кафедр нормальной и патологической анатомии (рис. 1).

В то время штат кафедры состоял, кроме заведующего, из двух старших прозекторов и двух молодых высококвалифицированных лаборантов — С. К. Иванова и Л. Ф. Петрова. Особенно ценным работником был талантливый Семен Кондратович Иванов. За короткое время под руководством Н. А. Батуева он блестяще усвоил анатомическую технику: консервацию трупов, мацерацию костей, отбеливание, изготовление

препаратов, схем, муляжей, чучел — и сам усовершенствовал несколько методов [2]. Общими усилиями сотрудников были сделаны необходимые для занятий таблицы, костные, сухие и влажные препараты внутренних органов, препараты по сосудистой и нервной системам. Часть препаратов, изготовленных сотрудниками кафедры, и частично «фирменных», приобретенных Н. А. Батуевым за собственные средства в столичных городах, и, главным образом, изготовленные прозекторами больниц Одессы, составили основу кафедрального музея, который открылся в 1902 г.

В организацию музея профессор Н. А. Батуев вложил много труда, энергии и изобретательности. Была выделена большая комната, в которой происходило последовательное развертывание экспозиции, накопление материалов для фундаментального музея. В отчете кафедры за 1905 г. уже было зарегистрировано более 500 препаратов, занесенных в материальную книгу музея [3].



Рис. 1. Профессор Н. А. Батуев с группой студентов

В музее кафедры анатомии человека и в настоящее время экспонаты располагаются в старинных шкафах, изготовленных из мореного дуба, который, кстати, «не берет» обычный гвоздь. Все представленные раритеты уникальны — уже хотя бы тем, что многим из них больше ста лет.

Почти 4/5 всех анатомических экспонатов музея составляют естественные препараты по анатомии человека и, частично, животных, поскольку в настоящее время изучение нормальной анатомии не ограничивается узкими рамками, в которых прежде она преподавалась, но с целью обобщений, значительно облегчающих изучение морфологии человеческого тела и его частей, проводятся экскурсии в сравнительную анатомию.

Анатомический музей начинается с экспонатов по истории развития человека. В музее имеется 11 препаратов зародыша человека, плоды разных периодов развития, три препарата головного мозга плодов разного возраста, три препарата с точками окостенения костей черепа. При объяснении морфологии частей взрослого организма человека приходится затрагивать историю физиологического эмбриогенеза, что способствует ассоциации фактов и идей и дает возможность наиболее легко и сознательно запомнить объемный фактический материал. В разделе по сравнительной анатомии в музее хранятся 25 препаратов зародышей животных в разных периодах развития и 56 восковых препаратов развития органов человека.

Николай Александрович Батуев увлекался археологией и почти ежегодно выезжал с археологическими экспедициями на раскопки, откуда привозил бесценные экспонаты [3]. Можно отметить большое количество собранных им черепов с аномалиями, разных рас, в том числе с Ново-Гбридских и Соломоновых островов, из Новой Гвинеи, Австралии, татарские, эстонские, осетинские, калмыцкие. Все черепа он старательно маркировал: дата, год, место находки и вероисповедование, пол и возраст.

Николай Кахиани, прозектор кафедры анатомии, три года подряд был командирован в экспедиции в Египет, где занимался, по поручению профессора Н. А. Батуева, изучением особенностей строения черепов древнего населения. Его исследования легли в основу докторской диссертации. В подарок профессору Батуеву Н. Кахиани привез 5 мумий (из Фив, Луксора и Асуана). Они до сих пор хранятся в кафедральном музее и находятся в отличном состоянии.

Под руководством профессора Н. А. Батуева старший лаборант С. К. Иванов создал классические музейные препараты из папье-маше. Это нормальный таз женщины и мужчины, узкий таз женщины, рахитический таз, препарат вывиха бедра и 3 препарата органов чувств.

В музее имеется отдел книг и рукописей из библиотеки Н. И. Пирогова, вещей, принесенных в дар музею вдовой выдающегося хирурга,

Александрой Антоновной, и его сыном, Владимиром Николаевичем Пироговым: большой портрет, изображенный масляными красками, четыре фотографических снимка, на одном из которых Н. И. Пирогов изображен на смертном одре, бронзовая (немецкая) медаль и такой же крест (французский) в память о войне 1870–1871 гг., а также его гипсовый бюст в натуральную величину. В свое время при организации музея Н. И. Пирогова в Петрограде при военно-медицинской академии личные вещи Н. И. Пирогова были переданы на кафедру анатомии, а печатные издания — в научную библиотеку академии.

В 1917 г. с кафедры топографической анатомии на кафедру нормальной анатомии был переведен профессор Н. К. Лысёнков, который изобрел новый способ приготовления анатомических препаратов, основанный на их фиксации без помещения в жидкость, но вместе с тем с сохранением их природного объема и цвета в течение десятилетий. Этот метод совершенствовался профессором Н. К. Лысёнковым больше 20 лет (рис. 2).

Благодаря активной деятельности Николая Константиновича и его сотрудников, для музея было создано много новых препаратов по спланхнологии, центральной и периферической нерв-

ным системам, сосудистые другие, хранящиеся в музее и в настоящее время. Изучая развитие и аномалии полости носа, профессор Н. К. Лысёнков продолжал пополнение краниологической коллекции профессора Н. А. Батуева, увеличив ее до 496 черепов. Особенно интересны в антропологическом отношении черепа древних племен юго-восточной Азии.

В 1923 г. в связи с реорганизацией медицинского института кафедра нормальной анатомии была разделена на две; кафедру лечебного и педиатрического факультетов возглавил профессор Н. С. Кондратьев. Активная научная деятельность Николая Сергеевича Кондратьева способствовала созданию в одесских исследовательских учреждениях трех нейрофизиологических лабораторий, в которых работали не только морфологи, но и физиологи, психиатры, невропатологи, студенты биологического и медицинского факультетов. Их деятельность привела к созданию препаратов по вегетативной иннервации грудной, брюшной полостей и таза, которые нашли место в музее кафедры (рис. 3).

В 1944 г. заведующим кафедрой анатомии человека санитарно-гигиенического факультета был избран профессор Ф. А. Волынский. За ко-



Рис. 2. Профессор Н. К. Лысёнков с группой слушательниц Высших женских курсов



Рис. 3. Профессор Н. К. Лысёнков (в центре) с сотрудниками кафедры: профессор Н. С. Кондратьев (слева), профессор В. И. Бушкович (справа)



Рис. 4. Музей кафедры анатомии человека

роткий срок вместе с профессором Н. С. Кондратьевым была восстановлена и расширена учебно-научная база кафедры, значительно пострадавшая во время войны. В период работы профессора Ф. А. Волынского значительно пополнена музейная коллекция черепов, достигнувшая почти 700 экземпляров. На этих материалах выполняли диссертации соискатели ученых степеней из Полтавы, Чернигова, Винницы, Сум.

С 1969 по 1974 гг. кафедру нормальной анатомии возглавлял профессор Е. М. Поповкин. В этот период проводилась большая работа по реставрации уникальных препаратов анатомического музея. Подготовка диссертаций по анатомии человека включала обязательные элементы по препарированию, и экспонаты музея интенсивно использовались сотрудниками кафедры при написании научных работ.

В 1974 г. заведующим кафедрой нормальной анатомии стал профессор И. И. Ильин. Энтузиазм и активная работа с молодежью способствовали созданию новых препаратов для учебных залов кафедры, пополнения коллекции музея. На краниологическом материале музея в течение нескольких лет выполнялась научно-исследовательская работа кафедры по изучению индивидуальных особенностей и вариантов размеров и форм некоторых образований черепа.

И в настоящее время музей кафедры анатомии человека Одесского национального медицинского университета находится в отличном состоянии, коллекция бережно хранится и пополняется. Музей регулярно посещают студенты университета, школьники и все желающие узнать что-то интересное о строении тела человека. Много лет интереснейшие экскурсии проводила доцент кафедры И. В. Вернидуб. Ею был составлен дей-

ствующий каталог экспонатов музея, систематизированы тематические отделы музея (рис. 4).

Другой важной функцией музея является привлечение студентов к реставрации и изготовлению препаратов. Непосредственное соприкосновение с деталями строения органа позволяет студенту лучше овладеть материалом, проявить творческий и исследовательский подход, что важно в формировании личности будущего специалиста.

Особое место в деятельности музея занимает работа с будущими абитуриентами. Участники клуба «Юный медик», слушатели подготовительных курсов при ОНМедУ — частые посетители музея. Подобные экскурсии позволяют молодежи определиться с выбором профессии, а тем, кто уже решил стать врачом, — ознакомиться с азами будущей работы. Значительную роль в профориентационной работе играют Дни открытых дверей, которые регулярно проводятся в Одесском национальном медицинском университете. Посещение исторического музея кафедры анатомии человека — их неотъемлемая часть.

Ключові слова: музей кафедри анатомії людини, історія створення, засновники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев К. К. Медицинский факультет Новороссийского университета. Документальные очерки / К. К. Васильев. — Одесса : ОРТИМУМ, 2008. — 407 с.
2. Холодкова О. Л. История кафедры анатомии людини Одесского национального медицинского университета / О. Л. Холодкова, О. І. Білявський, М. О. Бондаренко. — Одеса, 2016. — 88 с.
3. Музей нормальной анатомии при медицинском факультете Императорского Новороссийского университета 1900–1905 гг. — Одесса : Экономическая типография, 1906. — 48 с.

Поступила в редакцию 30.11.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. А. Ситникова,
дата рецензии 08.12.2017

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Інтегративна антропологія»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів — також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять учене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має надати дозвіл кожної з цих організацій на їх публікацію.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті або диску CD ROM — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД, а також англійська.

4. Вимоги до статей залежно від категорії.

Матеріал **дослідницької статті** загальним обсягом до 8 сторінок повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література — не більше 15 джерел;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти) для авторів із країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

Проблемна стаття загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

Оглядова стаття має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

Листи до журналу загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, розміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

Рецензії загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервали й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

6. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

8. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і слово-сполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

10. Статті, відіслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський національний медичний університет, Валиховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна; e-mail: vastyanov@mail.ru

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(067) 734-74-99

+38-(048) 711-72-54

+38-(048) 728-54-74

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE for the Journal “Integrative Anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematic and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket or a disk CD ROM in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: “Lectures of Nobel prize winners”, “Methodology of integrative processes”, “Onto- and phylogenesis”, “Genetic aspects of biology and medicine”, “Cloning: medicine, ethics, law”, “Reproduction. Medical, Ethic, and social problems”, “Problems of bioethics”, “Pathological states and modern technologies”, “Intellect: problems of formation and development”, “Social and ecological aspects of person’s existence”, “Person and society”, “Philosophical problems of gerontology and geriatrics”, “Person and Universe”, “Life and death: unity and opposites”, “Discussions”, “Bookshelf”, “Letters to Editorial Board”.

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been

already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of a **research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

a) code UDC;

b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;

c) the heading of the article;

d) the full name of the establishment where the article is done;

e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;

f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;

g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;

h) the aims of the article;

i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;

j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;

k) literature — no more than 15 references.

l) 2 abstracts in article’s and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author’s surname, the

heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

Problem article (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

Review article should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

Letters (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in "Integrative Anthropology" or other issues.

Reviews (general volume is up to 2 standard pages) present an information about new books, CD ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 points, 1.5-spacing throughout the text and saved in files of such formats as Word for Windows and RTF (Reach Text Format).

You should not import any tables, drawings, and pictures in the text.

6. Tables can be created by means of that text-processor which is used for the basic text type-setting. They should be on a separate page with its legend doubled-spaced above the table.

7. Grafical data can be sent in such programmms as Excel, MS Graph and given in the separate files of the proper formats, and also in such formats as TIF, CDR, or WMF. Resolution for drawing originals must be 300–600 dpi B&W, for foto originals — 200–300 dpi Grey Scale (256 gradations of gray). Width of graphical originals — 8.5 and 17.5 cm.

Pictures and their legends are done separately from one another. All the picture legends are given on a sepa-

rate paper. You should mark the heading and the number of the article with a pencil on the back side of every picture, if it is necessary, you should mark top and bottom.

You should mark the proper places for pictures and tables on fields of the manuscript. The information presented in tables and pictures cannot be duplicated.

References are given in square brackets according to the literature list numeration. Literature in a list should be composed according to the reference order in the article. If the articles are of the same author, they should be presented in a chronological order.

It should be reference on each work in a reference list.

We draw your attention to the fact that the literature list design is essentially different from the previous one according to a new State Ukrainian standard (SUS). The persons who have not a full text of SUS may find it at the site of the Odessa Medical University, where examples of the literature list design are given. Access by the reference <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

8. Editorial Board has the right to review, correct and refuse those articles which don't meet Editorial Board requirements without explaining the grounds. Manuscripts are not returned back.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

10. You should send the articles to the following address:

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa National Medical University, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: vastyanov@mail.ru

11. For any questions and supplementary information you can apply by following telephone numbers:

+38-(067) 734-74-99

+38-(048) 711-72-54

+38-(048) 728-54-74

Editorial Board

INTegrativna **A**NTropologìa Medical and Philosophical Journal

Founder

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor R. S. VASTYANOV

Executive Secretary

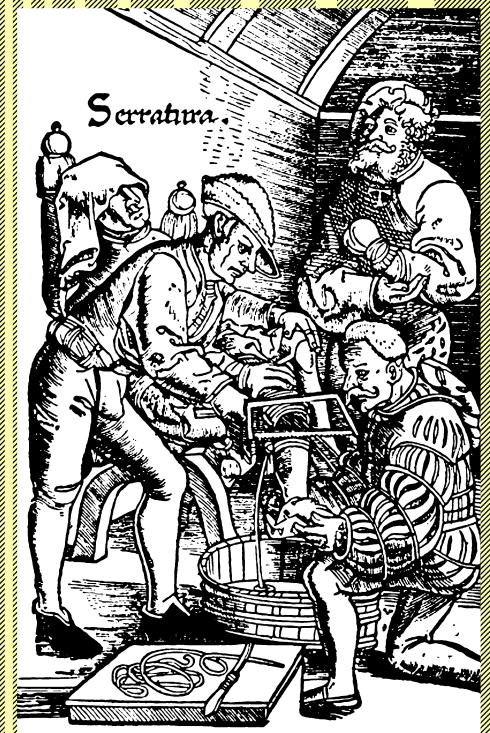
CMS, ass. professor S. P. PASHOLOK

Editorial Board

K. V. Aymedov, M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora,
V. Ye. Vansovich, R. S. Vastyanov, Yu. V. Voronenko,
L. S. Godlevsky, I. V. Golubovych, T. V. Degtyarenko,
I. A. Donnikova, I. V. Yershova-Babenko, V. Y. Kresyun,
G. F. Kryvda, O. O. Mardashko, I. G. Mysyk, S. P. Pasholok,
V. I. Podshivalkina, S. V. Pustovit, I. Y. Seyfullina,
O. M. Stoyanov, V. B. Khanzhi

Editorial Council

Ion Ababiy (*Moldova*)
Helen Valdman (*Russia*)
Tetyana Gardashuk (*Ukraine*)
Mykola Golovenko (*Ukraine*)
Igor Guk (*Austria*)
Irina Dobronravova (*Ukraine*)
Ennie Zhang (*China*)
Mykola Kyselyov (*Ukraine*)
Vitaliy Kordyum (*Ukraine*)
Sergey Maksymenko (*Ukraine*)
Spiros Marketos (*Greece*)
James Smith (*USA*)
Denis Wheatley (*Great Britain*)
Rolph Zinkernagel (*Switzerland*)
Eugene Chazov (*Russia*)
Victor Ciupina (*Romania*)



ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію