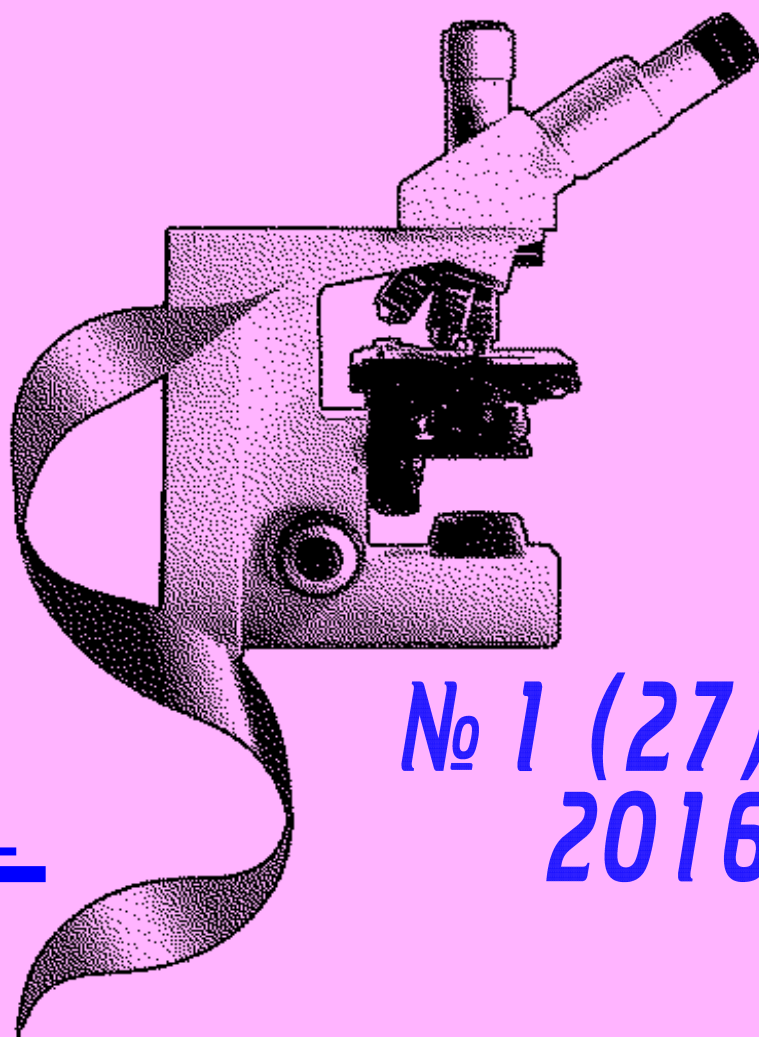


ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (27)
2016

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, В. Г. Дубініна, О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, М. А. Кашталъян, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*), А. П. Левицький, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ),
Чіттур Мохаммед Хабібурлла (Індія), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (27) 2016

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(048) 723-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
А. А. Гречанова
І. К. Каневський
Р. В. Мерешко
О. В. Сидоренко
О. В. Титова
К. М. Цвігун

Художній редактор
А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов

Поліграфічні роботи
М. Р. Мерешко
Л. В. Титова

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 30.06.2016.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 100 пр. Зам. 1916.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ВПЛИВ СВИНЦЮ
НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ХРЕБТА ЩУРІВ
НА ФОНІ ОСТЕОПОРОЗУ
В. Є. Мальцева 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ
ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИМ КІНДЛІНГОМ
ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ
4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА АКСИТИНІБУ
С. І. Мироненко 7

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
КЛІТИННОЇ ВІДПОВІДІ ТВАРИННОГО ОРГАНІЗМУ
НА ДІЮ КСЕНОБІОТИКІВ
С. А. Наконечна 12

ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ
ДЛЯ РАНЬОГО ПЕРІОДУ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ
М. М. Регада-Фурдичко, Л. О. Фурдичко, С. М. Регада 17

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕПТИНА
Т. Л. Карасева, Я. Р. Кривенко,
Л. С. Годлевский, О. В. Онуфриенко, А. А. Шандра 20

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ
БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІОЛІВ
Л. В. Аніщенко 24



Одеса
Одеський медуніверситет
2016

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ПОЄДНАННІ З АДРЕНАЛІНОВИМ УШКОДЖЕННЯМ МІОКАРДА М. С. Регеда, Н. М. Небелюк	27
---	----

Оригінальні дослідження

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ АПЕНДЕКТОМІЇ А. Б. Бузиновський, О. С. Коваленко, Д. М. Баязітов, А. В. Ляшенко, О. М. Нєнова	31
ПОРУШЕННЯ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ ПЕРЕГОРОДКОЮ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА БЕЗПЛІДНІСТЬ В. І. Гладчук	35
ПОКАЗНИКИ ТРИВАЛОСТІ ЗУБОТЕХНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ ВИГОТОВЛЕННЯ МОСТОПОДІБНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ, ЯКІ ЦЕМЕНТУЮТЬСЯ, З ОПОРОЮ НА ІМПЛАНТАТИ З МОНОЛІТНИМИ АБАТМЕНТАМИ, ЩО ВКРУЧУЮТЬСЯ Є. В. Дієв, Т. В. Дієва	38
КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ СТАТИНОМ ТА ІНГІБІТОРОМ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ Д. О. Закритов	42
АНАЛІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ДЕФЕКТІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕНИХ СУДОВО-МЕДИЧНИХ КОМІСІЙНИХ ЕКСПЕРТИЗ В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ ПРОТЯГОМ 2011–2015 рр. Г. Ф. Кривда, П. В. Плевінскіс, Р. Г. Кривда, О. О. Слюсаренко, Д. О. Уманський	45
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АОРТИ У ДІТЕЙ З КРИТИЧНОЮ КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ Т. Є. Нарбутова, Р. Й. Лекан, В. П. Бузовський	48
МАЛОІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗОМ, У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ Б. В. Свиридюк, О. В. Іванько	52
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ Г. Ю. Гончаренко	57
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ЗАЙВОЇ МАСИ П. П. Бідзіля	61

Огляди

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, Т. В. Супрунова	66
--	----

90 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ
ОДЕССКОГО ОБЛАСТНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ
В. А. Ситникова, Т. Е. Нарбутова 70

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 73

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 9 від 20.04.2016 р.*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

УДК 57.084.1:591.84-471.322:616.71-007.234:546.815/.819

В. Є. Мальцева

ВПЛИВ СВИНЦЮ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ХРЕБТА ЩУРІВ НА ФОНІ ОСТЕОПОРОЗУ

*ДУ «Інститут патології хребта та суглобів
ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків*

Забруднення навколишнього середовища важкими металами, зокрема свинцем, залишається актуальною проблемою як екологічної безпеки, так і охорони здоров'я України. Основні джерела викиду свинцю в Україні — підприємства кольорової металургії, виробництво пластмаси, неутилізовані хімічні джерела струму, а також автотранспорт [1].

Відомо, що свинець накопичується в організмі людини переважно в кістковій тканині, заміщуючи в її структурі кальцій. Крім того, указаний елемент також має тривалий період напіврозпаду, що відображає час його негативного впливу на організм загалом. У недавньому експериментальному дослідженні було виявлено, що вплив свинцю на скелет щурів протягом усього життя призводить до остеопорозу [2].

Установлено, що вплив свинцю підвищує ризик нехребетних переломів шляхом негативної дії не тільки на мінеральну щільність кісткової тканини, але і за рахунок порушення нервово-м'язової функції індивідуумів, приводячи до падінь [3]. Таким чином, дослідження впливу свинцю на кісткову тка-

нину на тлі остеопорозу є актуальним.

Мета дослідження — встановити особливості впливу свинцю на структуру кісткової тканини поперекового відділу хребта щурів з модельованим остеопорозом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на 40 білих лабораторних щурах. В експерименті вивчено вплив свинцю на організм щурів з модельованим остеопорозом, що відповідає дії цього елемента на людей, які проживають в урбанізованому середовищі.

Модельовання впливу свинцю. У щурів віком 6 міс. моделювали остеопороз шляхом проведення оваріоектомії [4]. Через 4 міс. після проведення оваріоектомії тварин розділили на дві групи: щури дослідної групи протягом 10 тиж. отримували розчин ацетату свинцю (230 мг свинцю на 1 л дистильованої води) як питну воду, а контрольної — дистильовану воду [5]. Щурів віком 12,5 міс. після закінчення експерименту з впливу свинцю виводили з дослідження шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для проведення

подальших досліджень виділили фрагменти поперекового відділу хребта L_I–L_{IV}. Виконання експериментального дослідження затверджено комітетом з біоетики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (протокол № 127 від 24.02.2014 р.) згідно з європейськими законодавчими нормами та законом України [6; 7].

Гістологічний аналіз. Виділені фрагменти хребта щурів фіксували в 10 % формаліні, декальцинували в 10 % мурашиній кислоті, зневоднювали в серії спиртів і хлороформі, просочували, заливали в парафін і виготовляли зрізи. Забарвлювали зрізи гематоксиліном та еозинном [8]. Під час морфометричного аналізу вимірювали такі параметри губчастої кістки: площу губчастої кістки (%), середню відстань між трабекулами (мкм) і товщину трабекул (мкм). Також була виміряна відносна довжина ерозованої поверхні (співвідношення довжини ерозованої поверхні кісткової трабекули до загальної вимірюваної довжини поверхні, %) і ширина шару остеоїду (мкм). З метою вивчення впливу свинцю на епіфізарний хрящ оці-

нювали його висоту. Вимірювання проводили на фотовідбитках, зроблених із 3 зрізів у 5 полях зору зі збільшенням 100 та 200 під мікроскопом Olympus BX-63 із використанням програми ImageJ і додатка Bone histomorphometry.

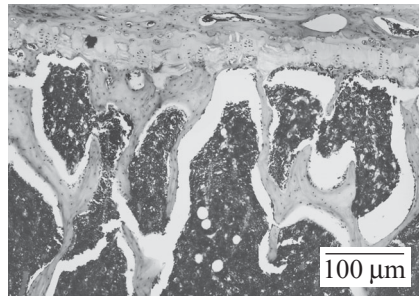
Вміст свинцю в кістковій тканині тіл хребців визначали за допомогою рентгенівської флуоресцентної спектрометрії на енерго-дисперсійному спектрометрі «Спрут»-К із SDD-детектором X-123 (Amptek, США).

Статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням програм «IBM SPSS Statistics 20» і «Microsoft Office Excel 2003». Для кожного з показників у досліджуваних групах визначали середню арифметичну величину (M) і помилку середнього (m). Для порівняння середніх значень використовували t -критерій Стьюдента. При цьому розраховували досягнутий рівень значущості (P), критичним вважали його значення 0,05.

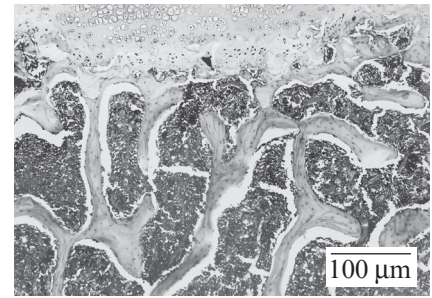
Результати дослідження та їх обговорення

Спектрометричний аналіз тіл хребців показав, що вміст свинцю в кістковій тканині щурів дослідної групи після проведення експерименту збільшився в 1,23 разу — $(0,910 \pm 0,052) \cdot 10^{-2} \%$ порівняно з контрольною групою — $(0,740 \pm 0,035) \cdot 10^{-2} \%$.

Гістологічний аналіз. Контрольна група. Тіла хребців складаються з апофізів і центральної частини. Епіфізарний хрящ, розташований поблизу апофізів, був утворений гіаліновим хрящем і представлений зоною спокою, яка містила рідко розташовані хондроцити видовженої форми. У зоні проліферації розташовані вертикальні колонки з кількох хондроцитів з великим ядром і вузьким обідком цитоплазми. Зона звапунання



a



b

Рис. 1. Губчаста кісткова тканина тіла хребця щурів дослідної (*a*) і контрольної (*b*) груп. 36×100 . Гематоксилін та еозин

містила гіпертрофовані та загиблі хондроцити. На ділянках виявлено порушення організації проліферативних колонок, а також формування вогнищ мінералізації, що вказує на заміщення кістковою тканиною епіфізарного хряща.

Безпосередньо під зоною росту кісткові трабекули формували великопетлясту сітку з осередками розрідження (рис. 1, *a*). Міжтрабекулярні простори були заповнені червоним кістковим мозком.

У центральній частині тіл хребців розташовувалася великопетляста трабекулярна сітка. Трабекули мали вигнуті контури, нерівні обриси, на ділянках ниткоподібно стоншувалися. Помітне зменшення щільності трабекул спостерігали у центральній частині тіл хребців. На крайових поверхнях трабекул були наявні лакуни резорбції. На ділянках траплялися трабекули зі сліпими закінченнями.

Цементні лінії у кісткових трабекулах були розташовані хаотично. Щільність остеоцитів була низькою, клітини розташовувалися нерівномірно.

Кортекс тіл хребців утворений компактною кістковою тканиною з рівномірною щільністю остеоцитів, цементні лінії, як і в губчастій кістковій тканині, нерівномірні за товщиною і розташовані хаотично. На різних ділянках спостерігали зменшення точок контактів трабекул з кортексом.

Дослідна група. Під час гістологічного аналізу в щурів дослідної групи в зоні проліферації епіфізарного хряща виявлені значні ділянки з порушенням формування колонок хондроцитів. Висота епіфізарного хряща знижена на 22,73 % порівняно з контролем (табл. 1).

Під зоною росту трабекулярна сітка була розрідженою, щільність кісткових трабекул низькою (рис. 1, *b*). На окремих

Таблиця 1

Показники стану та ремоделювання губчастої кісткової тканини щурів, $M \pm m$

Показник	Дослідна група	Контрольна група
Загальна площа губчастої кістки, %	15,63 \pm 1,19	22,96 \pm 1,55*
Середня відстань між трабекулами, мкм	443,83 \pm 44,11	336,86 \pm 7,37*
Середня ширина трабекул, мкм	38,16 \pm 2,03	44,33 \pm 1,00*
Висота епіфізарного хряща, мкм	70,25 \pm 2,25	90,91 \pm 2,25*
Відносна довжина ерозованої поверхні, %	24,53 \pm 3,13	11,51 \pm 0,82*
Ширина шару остеїду, мкм	4,27 \pm 0,47	7,11 \pm 0,20*

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з дослідною групою.

трабекулах відмічали тонкий шар остеїду. Міжтрабекулярні простори заповнені червоним кістковим мозком, проте спостерігали ділянки жовтого кісткового мозку, що може бути пов'язано з диференціацією мезенхімальних клітин в адипоцити замість остеобластів [2]. Дослідження структури губчастої кісткової тканини показало зменшення її площі на 31,93 %, що було підтверджено морфометричними дослідженнями (див. табл. 1).

У центральній частині тіл хребців спостерігали виражене зниження щільності трабекул, зустрічалися поодинокі трабекули, які не утворювали трабекулярну сітку. Крім зменшення площі губчастої кісткової тканини, було виявлено збільшення середньої відстані між трабекулами на 31,75 % і зменшення середньої ширини трабекул на 13,92 % (див. табл. 1). Указані зміни свідчать про втрату губчастої кісткової тканини в тілах хребців тварин дослідної групи після впливу свинцю.

Для вивчення процесу моделювання кістки були виміряні показники відносної довжини ерозованої поверхні до загальної довжини поверхні трабекул. Цей показник відображує активність процесу резорбції. Показник ширини шару остеїду на поверхні кісткових трабекул відображує активність процесу формування кістки. Виявлено, що після впливу свинцю у тварин з модельованим остеопорозом був підвищений показник відносної довжини ерозованої поверхні у 2,13 разу, а показник ширини шару новоутвореної кістки знижений у 1,67 разу порівняно з контролем (див. табл. 1). Виявлені зміни вказують на переважання темпів резорбції кісткової тканини над процесом її формування.

Отримані результати узгоджуються з даними іншого експериментального дослідження, у якому на щурів впливали більш низькою концентрацією свинцю (50 мг/л), але протягом усього їхнього життя [2]. У результаті автори виявили виражене зниження кісткової маси, а також пригнічення формування кістки. Виявлені під час дослідження зміни вказують, що свинець може прискорювати розвиток остеопоротичних змін. Крім того, з урахуванням експериментальних досліджень, у яких підтверджено роль свинцю в пригніченні загоєння переломів [5; 9], перебіг репаративного остеогенезу на фоні остеопорозу і в результаті впливу свинцю, накопиченого в кістці протягом життя, може бути порушений.

Висновки

Вплив свинцю на організм щурів протягом 10 тиж. у концентрації 230 мг/л питної води викликає підвищення його вмісту в тілах хребців на фоні остеопорозу в 1,23 разу, що вказує на сприйнятливність кісткової тканини хребта до накопичення свинцю навіть після періоду активного росту.

У щурів з модельованим остеопорозом на фоні надходження в організм свинцю виявлено зменшення площі губчастої кісткової тканини і ширини трабекул на 31,93 і 13,92 % відповідно, а також збільшення відстані між трабекулами на 31,75 %, що свідчить про вплив свинцю на порушення якості трабекулярної мережі, що може бути фактором ризику компресійних переломів.

У результаті впливу свинцю у щурів на фоні остеопорозу в тілах хребців підвищується активність процесу резорбції і пригнічується формування кістки.

Перспективи подальших досліджень. Планується виконання ультрамікроскопічних досліджень кісткової тканини тіл хребців і міжхребцевих дисків щурів після впливу свинцю на фоні остеопорозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Актуальные проблемы качества питьевой воды в Украине* / В. А. Копилевич, Л. В. Войтенко, А. Д. Балакирева [и др.] // *Вода і водоочисні технології*. – 2009. – № 10. – С. 7–12.
2. *Heavy metal lead exposure, osteoporotic-like phenotype in an animal model, and depression of Wnt signaling* / E. E. Beier, J. R. Maher, T. J. Sheu [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, № 1. – P. 97–104.
3. *Relationship of blood lead levels to incident nonspine fractures and falls in older women: the study of osteoporotic fractures* / N. Khalil, J. A. Cauley, J. W. Wilson [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1417–1425.
4. *The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research* / P. P. Lelovas, T. T. Xanthos, S. E. Thoma [et al.] // *Comparative medicine*. – 2008. – Vol. 58, № 4. – P. 424–430.
5. *Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency* / J. J. Carmouche, J. E. Puzas, X. Zhang [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 6. – P. 749–755.
6. *Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей*. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137
7. *Про захист тварин від жорстокого поводження* : Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. / Верховна Рада України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>
8. *Саркисов Д. С. Микроскопическая техника* / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М. : Медицина, 1996. – 542 с.
9. *Inhibition of beta-catenin signaling by Pb leads to incomplete fracture healing* / E. E. Beier, T. Buckley, K. Yukata [et al.] // *J Orthop Res.* – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 1397–1405.

Надійшла 12.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. О. Ситнікова

ВПЛИВ СВИНЦЮ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ХРЕБТА ЩУРІВ НА ФОНІ ОСТЕОПОРОЗУ

В експериментальному дослідженні вивчено вплив свинцю на кісткову тканину тіл хребців поперекового відділу хребта щурів на фоні модельованого шляхом овариоектомії остеопорозу. Щури отримували розчин ацетату свинцю з водою (230 мг/л) протягом 2,5 міс. і були виведені з експерименту у віці 12,5 міс. Виявлено, що вплив свинцю на організм щурів викликає підвищення його вмісту в тілах хребців на фоні остеопорозу в 1,23 разу. У тілах хребців виявлено зменшення площі губчастої кісткової тканини і ширини трабекул на 31,93 і 13,92 % відповідно, а також збільшення відстані між трабекулами на 31,75 %, що свідчить про вплив свинцю на порушення якості трабекулярної сітки. У результаті впливу свинцю у щурів на тлі остеопорозу в тілах хребців підвищується активність процесу резорбції та пригнічується формування кістки.

Ключові слова: щур, хребет, свинець, кісткова тканина, остеопороз.

EFFECT OF LEAD ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE OF SPINE RATS WITH OSTEOPOROSIS

In the experimental study there was examined the lead exposure on bone tissue of vertebral bodies of lumbar spine of rats with modeling osteoporosis by ovariectomy. Rats received lead acetate solution (230 mg/L) in distilled water for 2.5 months and were removed from the experiment at the age of 12.5 months. Lead exposure in rats with osteoporosis causes an increase in its content in the vertebral bodies on the background of osteoporosis 1.23 times. It was showed a reduction in vertebral bodies of the trabecular bone area and width of trabeculae at 31.93 and 13.92% respectively, and increased distance between trabeculae at 31.75%, indicating that the influence of lead impaired of trabecular bone quality. As a result of lead exposure in rats with modeling osteoporosis there increased the of the resorption process and inhibited bone formation in vertebral bodies.

Key words: rat, spine, lead, bone tissue, osteoporosis.

УДК 616.13-018.74

С. І. Мироненко

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗолоВИМ КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА АКСИТИНІБУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Плавальний тест за методикою [10] дозволяє оцінити функціональний стан систем реалізації рухових програм, а також ефективність їх корекції на основі поточної аферентації. Причому в організації відповідного поведінкового патерну встановлено провідну роль стріатуму, нейрофармакологічна корекція якого дозволяє змінювати досліджувані показники тесту [3; 4; 10]. Таким чином, плавальний тест може виступати як інструмент аналізу нейромедіаторних механізмів структур стріатуму, які змінюються за умов впливу нейротропних впливів, у тому числі нейротропних фармакологічних препаратів [3; 4].

Раніше нами було встановлено, що на моделі пентилене-

тетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу найбільш перспективні сполуки — похідні 4-тіазолідиніонів препарат 1205 ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтової кислоти етиловий ефір і препарат 2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне) викликають пригнічення судомної активності [2]. Зважаючи на роль тирозин-кінази у здійсненні протисудомного впливу за умов формування кіндлінгу [8], а також здатність похідних 4-тіазолідиніонів пригнічувати активність тирозин-кінази [1; 9], можна вважати, що одним із механізмів здійснення протисудомного впливу досліджуваних сполук було пригнічення активності вказаного ензиму.

Тому метою даного дослідження було вивчення впливу препаратів 1205 (Les-1205), 2568 (Les-2568), а також специфічного інгібітора тирозин-кінази акситинібу щодо проявів плавної поведінки кіндлінгових щурів та ефективності поєднаного застосування вказаних препаратів з акситинібом.

Матеріали та методи дослідження

Спостереження виконано за умов гострого експерименту на 81 щурі лінії Вістар масою 180–250 г за стандартних умов утримання виварію. Досліди проведено згідно з вимогами GLP та комісії з біоетики Львівського та схвалено як такі, що відповідають чинним вимогам.

Як пріоритетний метод дослідження використано раціональний структурний дизайн 4-тіозолідиндіонового «кора», прогнозування біологічної активності структурних похідних за методом оцінки 2D подібності (спеціалізована програма PASS C&T), високоефективні скринінгові технології, які знаходяться в доступі за програмою Antiepileptic Drug Development Program (Epilepsy Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, США), а також протоколи дослідження протисудомної дії відповідно до рекомендацій до клінічного випробування лікарських засобів ДФЦ МОЗ України.

Модель кіндлінгу відтворювали за описаною методикою [2–4] шляхом щодобового застосування ПТЗ (“Sigma Aldrich”, США) підпороговою дозою 30,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/очер) протягом 21 доби. У досліді спостерігали щурів з розвиненими клоніко-тонічними генералізованими судомними нападами через 24 год після останнього застосування епілептогену.

Дослідження плавальної поведінки проводили за методом М. С. Vrijmoed-de Vries, А. R. Cools [10]. Басейн для вивчення плавальної поведінки являв собою скляний циліндр висотою 45 см та діаметром 30 см, який був наповнений на дві третини водою, підігрітою до температури 37 °С. Спостерігали характер плавання щурів протягом 6 хв після їх розташування у центрі басейну. Наприкінці плавального тесту вивчали здатність щурів до перемикання на активно-адаптивні форми поведінки, для чого визначали інтенсивність зовнішнього подразника, який викликав у щурів цілеспрямований завершений поведінковий акт. З цією метою в ба-

сейн з водою опускали мотузку діаметром 1 см, яка була фіксована на Г-подібному кронштейні висотою 65 см. Інтенсивність подразнення визначали за ступенем контакту з мотузкою, якої вистачало для втечі щура з води шляхом підйому нею. Застосовували таку шкалу: 0 балів — щур здійснював підйом мотузкою після візуального контакту з нею; 1 бал — підйом відбувався після контакту щура з мотузкою кінчиком морди; 2 бали — після контакту кінчиком морди та передніми кінцівками; 3 бали — після контакту з мотузкою всіма чотирма кінцівками; 4 бали — після контакту з мотузкою всіма кінцівками щур не здійснював підйому.

Препарати Les-1205 і Les-2568 застосовували дозами 25,0; 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер, за 30 хв до введення ПТЗ. Акситиніб (“Sigma Aldrich”, США) використовували дозами 5,0; 10,0 та 20,0 мг/кг, внутрішньошлунково, за 60 хв до спостереження. Щурам групи контролю вводили в/очер та внутрішньошлун-

ково 0,9 % фізіологічного розчину NaCl.

Результати дослідження оцінювали за загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях статистичними критеріями — ANOVA + Newmann–Keuls, а також критерієм “z” порівняння двох пропорцій.

Результати дослідження та їх обговорення

Плавальна поведінка інтактних щурів характеризувалася розвитком пасивних адаптивних рухових комплексів через 1,5–2,5 хв з моменту їх розташування в басейні з водою. Три і більше плавальних пасивно-адаптивних елементи спостерігались у 11 із 15 інтактних щурів та у 3 із 16 щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом ($p < 0,05$; рис. 1). За умов застосування Les-1205 дозою 100,0 мг/кг, в/очер, досліджуваний показник становив 10 із 16 тварин у групі кіндлінгових щурів, що було достовірно вище від показника у групі щурів із кіндлінгом без лікування ($p < 0,05$) і од-

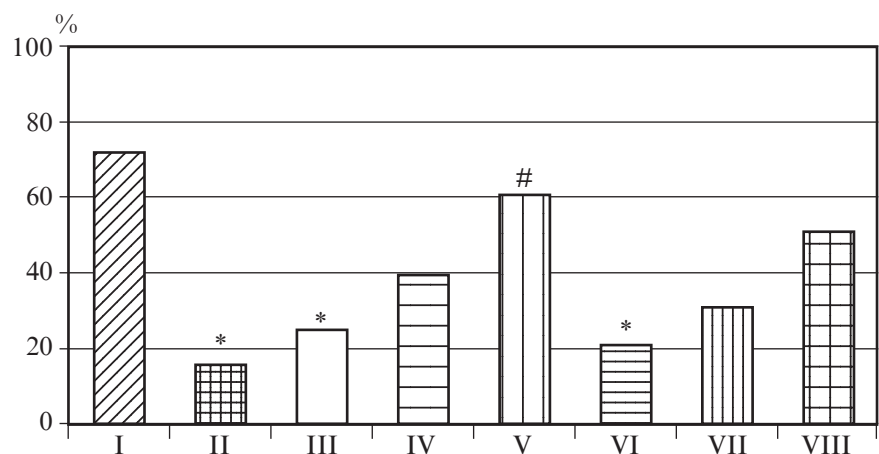


Рис. 1. Показники пасивно-адаптивного плавання щурів за умов застосування препаратів Les-1205 і Les-2658. За віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV, V — застосування Les-1205 відповідно дозами 25,0, 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер; VI, VII, VIII — застосування Les-2658 відповідно дозами 25,0, 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер. На рис. 1–3: за віссю ординат — кількість щурів, які демонстрували три і більше пасивно-адаптивних плавальних рухів (%) до кількості щурів у групі, яка була прийнята за 100 %; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю; # — $p < 0,05$ — порівняно з показником у групі кіндлінгових щурів (критерій “z” порівняння двох пропорцій)

ночасно не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ($p > 0,05$; рис. 1, V). На тлі застосування Les-2658 найвищою із досліджуваних дозою (100,0 мг/кг, в/очер) кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання становила 9 із 17, що не відрізнялося від показників у групах кіндлінгових та інтактних щурів ($p > 0,05$; рис. 1, VIII).

На тлі застосування акситинібу дозою 20,0 мг/кг кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання становила 7 із 10 експериментальних тварин, що достовірно перевищувало аналогічний показник у кіндлінгових щурів без лікування ($p < 0,05$) і одночасно не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ($p > 0,05$; рис. 2, V).

За умов поєднаного застосування акситинібу та Les-1205 самостійно неефективними дозами 5,0 та 25,0 мг/кг відповідно кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання дорівнювала 6 із 9 тварин, що перевищувало показник у групі кіндлінгових щурів без лікування ($p < 0,05$) і не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ($p > 0,05$; рис. 3, III). Подібний за вираженістю результат спостерігався і за умови застосування Les-1205 дозою 50,0 мг/кг при його комбінуванні з акситинібом дозою 5,0 мг/кг, коли досліджуваний показник становив 8 із 11 тварин (рис. 3, IV). На тлі застосування Les-2658 дозою 50,0 мг/кг, в/очер, і акситинібу дозою 5,0 мг/кг кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання дорівнювала 8 із 12 тварин, що перевищувало відповідний показник у групі кіндлінгових щурів без лікування ($p < 0,05$) і не відрізнялося від

показника в групі інтактних щурів ($p > 0,05$; рис. 3, VI).

Застосування препарату Les-1205 дозою 50,0 мг/кг, в/очер, супроводжувалося підвищенням здатності кіндлінгових щурів уникати басейну з водою: удвічі, порівняно зі щурами з розвиненим кіндлінгом, зростала кількість щурів, які покидали басейн після контакту з мотузкою кінчиком морди та передніми кінцівками ($p < 0,05$; табл. 1). Однак порівняно з групою контролю зберігалася достовірно нижча здатність уникати басейну з водою ($p < 0,001$).

При застосуванні вдвічі більшої дози препарату у 5 із 16 щурів виявлялася здатність уникати басейну після візуального контакту з мотузкою ($p < 0,01$) при одночасній відсутності відмінностей порівняно з групою контролю ($p > 0,05$).

На тлі застосування Les-2658 найбільшою із досліджуваних дозою препарату (100,0 мг/кг, в/очер) 2 із 17 щурів уникали басейну після візуального контакту з мотузкою, а здатність уникнення в групі була вищою від такої в групі кіндлінгових щурів без лікування ($p < 0,05$).

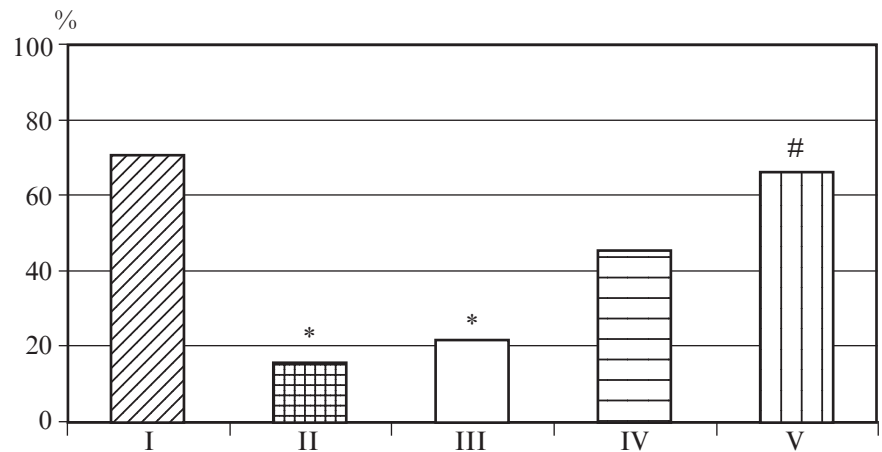


Рис. 2. Особливості плавальної поведінки щурів за умови застосування акситинібу: за віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV, V — застосування акситинібу дозами 5,0, 10,0 та 25,0 мг/кг внутрішньошлунково відповідно

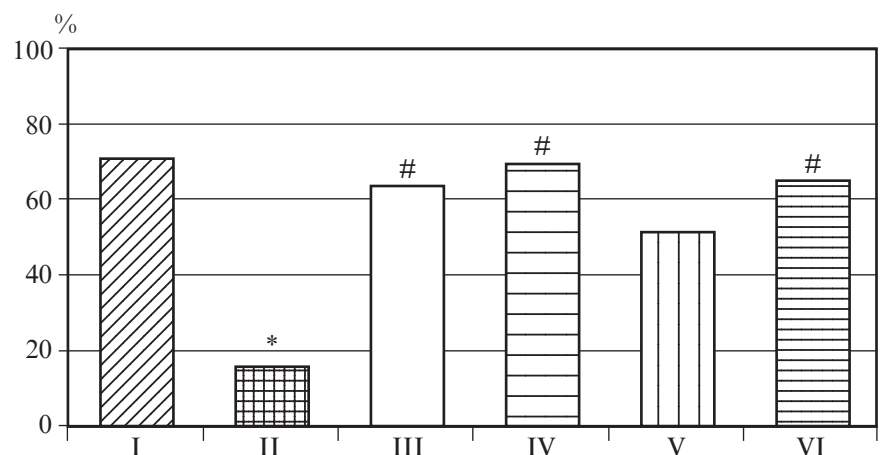


Рис. 3. Плавальна поведінка щурів за умови поєднаного застосування препаратів та акситинібу. За віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV — застосування акситинібу дозою 5,0 мг/кг і сполуки Les-1205 дозами 25,0 та 50,0 мг/кг відповідно; V, VI — застосування акситинібу дозою 5,0 мг/кг і сполуки Les-2658 дозами 25,0 та 50,0 мг/кг відповідно

Таблиця 1

Вираженість уникнення із басейну за різних умов застосування препаратів Les-1205, Les-2658 та акситинібу, n

Доза, мг/кг	Вираженість уникнення, бали					P
	0	1	2	3	4	
Інтактні (контроль), n=15	—	9	5	1	—	—
Кіндлінгові щури, n=16	1	—	2	6	7	p<0,001
Les-1205 (мг/кг, в/очер)						
25,0, n=15	1	—	2	8	4	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
50,0, n=12	—	—	4	7	1	p ₁ <0,001 p ₂ =0,023
100,0, n=16	—	—	4	7	5	p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
Les-2658 (мг/кг, в/очер)						
25,0, n=13	2	—	—	8	3	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
50,0, n=15	—	—	1	8	6	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
100,0, n=17	—	2	5	6	4	p ₁ <0,001 p ₂ =0,037
Акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
5,0, n=11	1	—	2	5	3	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
10,0, n=10	—	1	3	5	1	p ₁ =0,02 p ₂ =0,024
20,0, n=10	—	2	5	3	—	p ₁ <0,035 p ₂ =0,004
Les-1205 (мг/кг, в/очер) + акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
25,0 + 5,0, n=9	—	1	6	2	—	p ₁ =0,022 p ₂ <0,001
50,0 + 5,0, n=11	—	5	5	1	—	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Les-2658 (мг/кг, в/очер) + акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
25,0 + 5,0, n=13	—	—	6	5	2	p ₁ <0,001 p ₂ =0,021
50,0 + 5,0, n=12	—	3	5	3	1	p ₁ =0,038 p ₂ =0,002

Примітка. Застосовано критерій “z” порівняння двох пропорцій; n — кількість щурів; відмінності вірогідні: p₁ — порівняно з контролем; p₂ — порівняно з кіндлінговими щурами.

На тлі застосування акситинібу дозою 10,0 мг/кг здатність уникнення була вищою порівняно з контролем: тільки у одного щура уникнення не відбувалося після контакту всіма кінцівками з мотузкою, тимчасом як у 2 із 10 тварин уникнення відбувалося при візуальному

контакті з мотузкою (p<0,05). Водночас уникнення було менш вираженим порівняно з групою контролю (p<0,01). Застосування акситинібу вищою із досліджуваних дозою (20,0 мг/кг) супроводжувалося зростанням здатності щурів уникати басейну: у 2 із 10 тварин візуально-

го контакту вистачало для здійснення уникнення, що було достовірно вище від здатності уникнення кіндлінгових щурів без лікування (p<0,01). При цьому здатність до уникнення була достовірно нижчою порівняно з такою в групі контролю (p<0,05; див. табл. 1).

Поєднане застосування Les-1205 і акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 та 5,0 мг/кг відповідно) супроводжувалося зростанням здатності кіндлінгових щурів уникати басейну з водою, яке в 1 із 9 тварин відбувалося після візуального контакту з мотузкою (p<0,001). При цьому, однак, визначалася нижча здатність до уникнення порівняно з групою контролю (p<0,05). При комбінованому застосуванні Les-1205 і акситинібу дозами 50,0 мг/кг та 5,0 мг/кг відповідно у 5 із 11 щурів уникнення відбувалося після візуального контакту з мотузкою, а здатність до уникнення в групі була достовірно нижчою порівняно з кіндлінгових щурами без лікування (p<0,001) та не відрізнялася від такої у групі інтактних щурів (p>0,05).

На тлі застосування Les-2658 і акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 та 5,0 мг/кг відповідно) у 6 із 13 щурів уникнення відбувалося після контакту з мотузкою кінчиком морди і лише у 2 тварин після контакту всіма лапами, що було достовірно менше порівняно з показниками уникнення у кіндлінгових щурів без лікування (p<0,05). Проте вираженість уникнення залишалася достовірно меншою порівняно з групою інтактних щурів (p<0,001). При збільшенні дози Les-2658 до 50,0 мг/кг і її застосуванні з акситинібом (5,0 мг/кг) у 3 із 12 щурів уникнення відбувалося при візуальному контакті з

мотузкою, а здатність до уникнення в групі перевищувала таку в групі кіндлінгових щурів без лікування ($p < 0,01$) при одночасно меншій її вираженості порівняно з показниками у щурів групи контролю ($p < 0,05$; див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом спостерігалось зменшення кількості пасивно-адаптивних плавальних елементів, а також погіршення здатності уникнення кіндлінговими щурами басейну з водою, яка виявилася в плавальному тесті за методом [10]. Подібний ефект відповідає раніше отриманим результатам [3; 4] і може бути наслідком нейромедіаторних змін на рівні стріатуму, які полягають у зниженні ГАМК-ергічного гальмівного контролю, послабленні дофамінергічних і посиленні активності глутаматергічних впливів [3; 4]. Отже, можливим механізмом впливів досліджуваних сполук є відповідно протилежний характер змін стану нейромедіаторних систем стріатуму. Слід зазначити, що проведені раніше дослідження, які засвідчили більш виражену протисудомну активність Les-1205 на моделі ПТЗ-кіндлінгу [2], свідчать саме про посилення ГАМК-ергічних механізмів контролю збудження нейрональних структур мозку.

Беручи до уваги те, що коригуючі впливи акситинібу та досліджуваних похідних 4-тіазолідиндіонів мають однакову спрямованість, можна припустити, що одним із можливих механізмів реалізації їх впливів є гальмування активності тирозинкінази. Подібний вплив тим більше імовірний, якщо зважати на значення активності вказаного ензиму для формування кіндлінг-провокованих судом

[8], здатність акситинібу високоспецифічно гальмувати активність цього ензиму [6; 7], пригнічувати ПТЗ-індуковану кіндлінгову судомну активність [5], а також з'ясоване під час дослідження взаємне посилення коригуючих плавальну поведінку впливів поєданого застосування акситинібу, Les-1205 і Les-2658 дозами, які не викликали ефекту при самостійному застосуванні. Причому можливим є не тільки сумарний, але і потенційований характер взаємного застосування препаратів, що потребує додаткового дослідження.

Отримані результати мають перспективне значення щодо визначення спектра та механізмів здійснення нейротропних впливів похідних 4-тіазолідиндіонів.

Висновки

1. Похідні ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтової кислоти етиловий ефір (препарат 1205) та 5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне (препарат 2658) дозозалежним чином усувають викликане пентилентетразоловим кіндлінгом зменшення кількості плавальних адаптивних рухових актів, а також пригнічення здатності уникнення щурами басейну з водою.

2. Акситиніб — специфічний інгібітор тирозинкінази дозами 10,0 та 20,0 мг/кг, внутрішньошлунково, збільшував кількість плавальних пасивно-адаптивних рухових актів. Протективний ефект спостерігався при комбінуванні самостійно неефективних доз акситинібу (5,0 мг/кг) з Les-1205 (25,0 і 50,0 мг/кг) та Les-2658 (50,0 мг/кг).

3. Сполуки Les-1205 (50,0 і 100,0 мг/кг, в/очер) і Les-2658 (100,0 мг/кг), акситиніб (10,0 та 20,0 мг/кг), а також комбінування самостійно неефективних доз препаратів Les-1205 і

Les-2658 (25,0 мг/кг) із акситинібом (5,0 мг/кг) полегшували для кіндлінгових щурів уникнення басейну з водою.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зіменковський Б. С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 106 с.

2. *Мироненко С. І.* Динаміка кіндлінг-провокованих судом у щурів за умов застосування похідних 4-тіазолідину та діазепаму / С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко // *Досягнення біології та медицини.* – 2015. – № 1. – С. 63–67.

3. *Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома* / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 352 с.

4. *Шандра А. А.* Кіндлінг как модель эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.

5. *Antiepileptic effects of axitinib on pentylenetetrazol-induced kindling in rats* / V. S. Chubach, T. N. Muratova, S. I. Myronenko, L. S. Godlevsky // 31st International Epilepsy Congress, Istanbul, Turkey 5th–9th Sept., 2015, *Epilepsia* 56 (Suppl. 1). – 2015. – P. 3–262. doi: 10.1111/epi.13241.

6. *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial* / B. I. Rini, B. Escudier, P. Tomczak [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1931–1939.

7. *Scagliotti G.* Targeting angiogenesis with multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer / G. Scagliotti, R. Govindan // *Oncologist.* – 2010. – Vol. 15. – P. 436–446.

8. *Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body* / D. K. Bender, M. J. Routbort, T. E. Ryan [et al.] // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1424–1436.

9. *Thiazolidinediones.* Biochemical and biological activity of a novel class of tyrosine protein kinase inhibitors / J. F. Geissler, P. Traxler, U. Regenass [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265 (36). – P. 22255–22261.

10. *Vrijmoed-de Vries M. C.* Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M. C. Vrijmoed-de Vries, A. R. Cools // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 364, N 1. – P. 77–90.

Надійшла 22.04.2016
Рецензент д-р мед. наук
П. Б. Антоненко

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИМ КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА АКСИТИНІБУ

У щурів з пентилентетразол (ПТЗ)-викликаним кіндлінгом вивчали вплив двох сполук, похідних 4-тіазолідиндіонів, — препарату 1205 ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамойлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтові кислоти етиловий ефір і препарату 2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне) — на плавальну поведінку. У кіндлінгових щурів зменшувалася кількість тварин із пасивно-адаптивним плаванням порівняно з інтактними щурами (3 із 16 та 11 із 15 тварин відповідно). Достовірне збільшення показника відбувалося під впливом Les-1205 дозою 100,0 мг/кг в/очер (10 із 16 тварин) та акситинібу дозою 20,0 мг/кг внутрішньошлунково (7 із 10 тварин). Застосування самостійно неефективних доз Les-1205 (25,0 та 50,0 мг/кг) та акситинібу (5,0 мг/кг) достовірно збільшувало досліджуваний показник — відповідно до 6 із 9 та 8 із 11 тварин. Збільшення показника до 8 із 12 щурів також спостерігалось при комбінуванні Les-2658 дозою 50,0 мг/кг в/очер та акситинібу (5,0 мг/кг). Застосування Les-1205 (50,0 та 100,0 мг/кг), Les-2658 (100,0 мг/кг), а також акситинібу (10,0 та 20,0 мг/кг) покращувало показники уникнення із басейну кіндлінгових щурів. При комбінованому застосуванні Les-1205 і Les-2658 та акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 мг/кг та 5,0 мг/кг) достовірно зростала частота уникнення щурів із басейну, що свідчить про сумарний характер дії препаратів.

Ключові слова: пентилентетразоловий кіндлінг, плавальна поведінка, похідні 4-тіазолідиндіонів, акситиніб, тирозин-кіназа.

PECULIARITIES OF KINDLED RATS SWIMMING UNDER CONDITION OF TREATMENT WITH DERIVATIVES OF 4-THIAZOLIDINONES AND AXITINIB

Effects of most perspective compounds — derivatives of 4-thiazolidinones — Les-1205 — ethyl ester of ([2,4-dioxo-5-(thiazol-2-ylkarbamoylmethyl)-thiazolidin-3-yl]-acetic acid and Les-2658 — (5-(3-nitrobenzyliden)-2-(thiazol-2-imino)-4-thiazolidinone upon swimming of pentylenetetrazol (PTZ) — kindled rats have been investigated. The net reduction of the number of animals with passive adaptive type of swimming was observed in kindled group — from 3 out of 16 in intact rats up to 11 out of 15 in kindled one. The significant increase of the investigated index was seen after Les-1205 injection in dose of 100.0 mg/kg, i. p. — up to 10 out of 16 and axitinib in a dose of 20.0 mg/kg, peroral — up to 7 out of 10. The combined usage of Les-1205 and axitinib in doses which were not effective (25.0 and 50.0 mg/kg; 5.0 mg/kg correspondently) was resulted in significant rise of the investigated index — up to 6 out of 9 and up to 8 out of 11 correspondently. The combined administration of Les-2658 (50.0 mg/kg) and axitinib (5.0 mg/kg) was followed by index increase up to 8 out of 12 as well. Les-1205 (50.0 and 100.0 mg/kg), Les-2658 (100.0 mg/kg), as well as axitinib (10.0 and 20.0 mg/kg) facilitated the avoidance of kindled rats from the water. The significant increase of ability of rats to avoid the water was seen after combined administrations of Les-105, Les-2658 and axitinib in doses which were not effective (25.0 mg/kg and 5.0 mg/kg correspondently). Gained data are in favor for the additive effects of investigated drugs.

Key words: pentylenetetrazol kindling, swimming behavior, derivatives of 4-thiazolidinones, axitinib, tyrosine-kinase.

УДК [616-099:543.395]-092.9-07:616.15-076:5-078:577.115.3

С. А. Наконечна, канд. біол. наук, доц.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЕФЕКТ КЛІТИННОЇ ВІДПОВІДІ ТВАРИННОГО ОРГАНІЗМУ НА ДІЮ КСЕНОБІОТИКІВ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Останніми роками відмічається та обставина, що в процесі адаптації відбуваються тожді функціональні зрушення при дії різноманітних екстремальних факторів [1]. При цьому провідне місце серед них посідають як специфічні, так і неспецифічні реакції, спрямовані на підвищення резистентності до несприятливих впливів [2]. Часто низькі дози токсинів або інших стресогенних факторів не

тільки не завдають організму шкоди, але й активують адаптивні стрес-реакції, які формують стійкість організму до високих доз цих же агентів [3]. Безліч процесів, що викликають загибель клітин, одночасно запускають автофагію — цитопротекторний механізм, в основі якого лежить перетравлення внутрішньоклітинних структур, що являють собою потенційну небезпеку. Дія високих доз таких

агентів спричинює зміни проникності зовнішніх мембран мітохондрій і загибель клітин. Низькі ж дози цих цитотоксичних речовин, навпаки, здатні запускати кілька механізмів, які збільшують тривалість життя клітин і організму в цілому [4]. Поверхнево-активні речовини побутового призначення можуть розглядатися як речовини з подвійною дією, тому що мають певні біологічні ри-

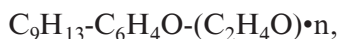
зики і можуть індивідуально впливати на тваринний організм.

Матеріали та методи дослідження

У роботі досліджувалася клітинна відповідь тваринного організму, що включає в себе динаміку вмісту клітин крові: лейкоцитів, еритроцитів; гемоглобіну в динаміці експерименту (на 15, 30 і 45-ту добу), а також після його завершення при заборі тварин; визначення показників фосfolіпідів клітинних мембран. Тривалість проведених експериментів становила 1,5 міс. До дослідних і контрольних груп входили по 15 білих щурів-самців лінії Вістар. Речовини у вигляді водних розчинів вводили в шлунок уранці натще за допомогою зонду протягом 45 днів відповідно до методичних рекомендацій Єлізарової [5]. Протягом дня велося спостереження за поведінкою і станом тварин. Випробувані дози 1/10, 1/100, 1/1000 DL₅₀. Контрольна група тварин отримувала дистильовану воду у відповідному об'ємі — 1 мл на 100 г маси.

Як модулятори стресу використано дві поверхнево-активні речовини з певними фізико-хімічними властивостями, надані НВУ «Синтез ПАР» і НВУ «Полімерсинтез»:

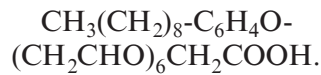
1) неонол АФ 9-12 — оксигетильований алкілфенол на основі тримеру пропілену. Загальна формула



де n — ступінь оксигетильовання 12. Молекулярна маса дорівнює 600, водневий показник 6,5–8,5;

2) неонол АФС 9-6 КМ — натрієва сіль карбоксиметильованого етоксилату на основі ізононілфенолу зі ступенем ок-

сигетильовання 6. Загальна формула



Молекулярна маса дорівнює 512, водневий показник 6,5–8,5.

Дані поверхнево-активні речовини взяті для моделювання стресу, тому що вони цікаві як чинники подальших впливів на живий організм: можуть змінювати проникність мембран, ступінь резорбції різних речовин, спричинювати посилення біологічної активності інших сполук, у низьких концентраціях можуть стимулювати алергічні реакції організму й активність канцерогенних речовин.

Експериментальні маніпуляції з лабораторними тваринами проводилися відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах» і відповідали нормам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Експериментальна частина досліджень передбачала вивчення фізіології крові та характеру відповіді тваринного організму на вплив неіоногенного й іоногенного ксенобіотиків. Підрахунок еритроцитів і лейкоцитів здійснювали за загальновідомими методиками [6]. Після закінчення підгострого дослідження визначали фракції фосfolіпідів (ФЛ) в еритроцитах методом двомірної тонкошарової хроматографії на силікагелі за неорганічним фосфатом [7]. Ідентифікацію ФЛ проводили з використанням стандартних розчинів та якісного універсального маркера. Для вивчення фосfolіпідного складу еритроцитів визначали фосфатидилхолін (ФХ), сфінгомієлін (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лізофосфа-

тидилхолін (ЛФХ) і фосфатидилетаноламін (ФЕА).

Результати дослідження та їх обговорення

У морфологічній картині периферичної крові виявлено, що під дією ксенобіотиків дозами 1/10 і 1/100 DL₅₀ на 15-ту добу експерименту змінювався вміст еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну крові. Протягом усього дослідження спостерігалася достовірне зниження еритроцитів спочатку на 31 % і лейкоцитів на 51 % під дією обох речовин дозою 1/10 DL₅₀, а потім нівелиювання цього прояву протягом експерименту. Про це свідчить відсоток зниження вмісту гематологічних показників до 45-ї доби, який, у свою чергу, теж зменшувався. На графіках, поданих на рисунках, можна розглядати плато між 30-ю та 45-ю добою експерименту, що підтверджує наші міркування про опір тваринного організму до даного виду навантаження (рис. 1–3). Вплив хронічних стрес-факторів або нездатність організму відновити гомеостаз після впливу стресу завдають істотної шкоди здатності тваринного організму відновлюватися й оновлюватися після перенапруження. За таких змін діяльність парасимпатичної нервової системи ослаблена. З часом, якщо не відбувається повторення реакції релаксації, в організмі нагромаджуються напруга і перевтома, які поступово позначаються на багатьох тканинах і органах, що може викликати розвиток різних захворювань [8]. Таке судження могло наштовхнути на думку не про невивільнення гемоглобіну з еритроцитів, а про просту загибель червоних кров'яних тілець, тобто укорочення часу їх життя й обґрунтоване збільшення коефіцієнтів маси печінки і селезінки, у яких

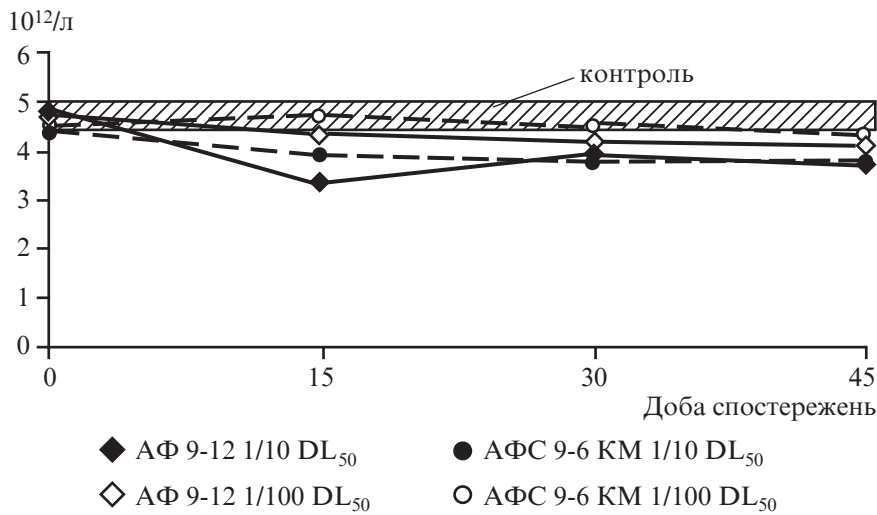


Рис. 1. Динаміка вмісту еритроцитів у експериментальних тварин у діючих дозах неонолів

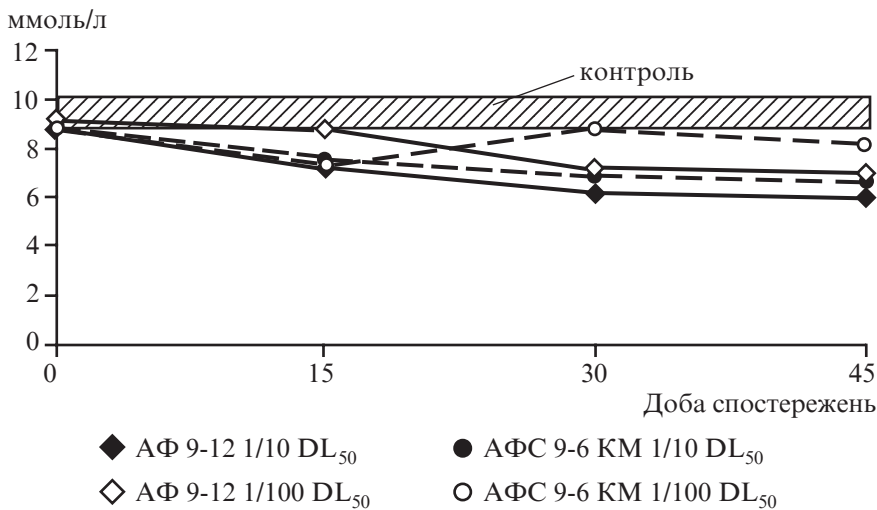


Рис. 2. Динаміка вмісту гемоглобіну в експериментальних тварин у діючих дозах неонолів

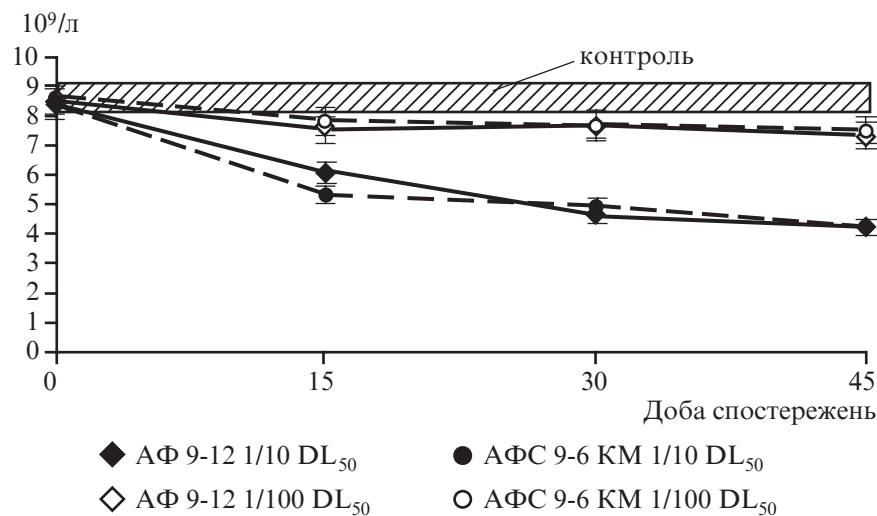


Рис. 3. Динаміка кількості лейкоцитів у експериментальних тварин у діючих дозах неонолів

осідають і руйнуються «старі» еритроцити. Враховуючи вищевикладене, можна припустити виснаження даних формених елементів крові у зв'язку з прискореними процесами в їх життєвому циклі за умов дії модуляторів стресу. Крім того, зміни складу еритроцитів у груп тварин, які отримували дозу 1/10 DL₅₀, мали достовірні відмінності від груп контролю, а у груп тварин, які отримували дозу 1/100 DL₅₀, зміни були недостовірні. Це підтверджує дозову залежність отриманих результатів. Доза 1/1000 DL₅₀ була недіючою.

Гемоглобін — основний оксигенпереносний білок крові. В умовах даного експерименту виявлено зниження рівня гемоглобіну, але в динаміці дослідження гемопоез поновлюється. Стабілізація вмісту гемоглобіну розпочинається на 30-ту добу експерименту. Структура гемоглобіну впливає і на стійкість, і на резистентність еритроцитів. Так, якщо відбувається нормалізація функцій гемоглобіну, то повинні відбуватися ідентичні зміни і в еритроцитарному циклі (див. рис. 1; 2), що може забезпечити формування стійкості клітин до високим дозам цих же речовин.

У разі впливу модуляторів стресу в довготривалому експерименті нами було виявлено зниження лейкоцитів у всіх групах піддослідних тварин на 15-ту добу і зменшення даного прояву на 30-ту добу. До 45-ї доби експерименту даний показник залишається на тому ж рівні, а значить, у циркулюючій крові лейкоцитів така ж кількість, яка була у попередньому вимірі, що, на нашу думку, може свідчити про стабілізацію активності білих клітин крові по знешкодженню чужорідних агентів у вигляді ксенобіотиків з різ-

ною іоногенною активністю (див. рис. 3).

За характером зміни вмісту лейкоцитів можна простежити дозову залежність. У дозі 1/10 DL₅₀ зміни показників достовірні, у дозі 1/100 DL₅₀ — недостовірні, у дозі 1/1000 DL₅₀ показники практично не відрізняються від контролю. Таким чином, ксенобіотики АФ 9-12 та АФС 9-6 КМ у певних дозах впливали на клітинну проліферацію. У дозах 1/10, 1/100 DL₅₀ вони знижували вміст еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну. Виявлені коливання, разом із тим, не виходили за межі фізіологічної норми для даного виду тварин, що свідчить про включення молекулярних сигнальних каскадів, які пов'язують клітинний стрес із загибеллю клітини, а також механізми роз'єднання, що запускаються при блокуванні процесу апоптозу. Отже, можна дійти висновку, що низькі дози отруйних речовин не тільки не завдають організму істотної шкоди, а й активують адаптивні стрес-реакції, які формують стійкість організму до високих доз цих же агентів. За результатами підгострого дослідження дозу 1/10 DL₅₀ можна вважати діючою, 1/100 — пороговою, 1/1000 — недіючою, аналізуючи їх вплив на фізіологію крові.

Як показали результати досліджень впливу ксенобіотиків на фосфоліпідний склад еритроцитів, виявлялася зміна співвідношення фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів. Так, у групі тварин, що піддавалися впливу іоногенного АФС 9-6 КМ, спостерігалася підвищення сфінгомеліну у 1,1 разу, а під час впливу неіонного АФ 9-12 — підвищення лізофосфатидилхоліну у 2,05 разу (табл. 1). Разом із тим спостерігалася зменшення відносної кількості фосфатидилсерину в мембранах

еритроцитів на 27,7 %. Речовини не впливали на динаміку відсоткового вмісту фосфатидилетаноламіну і фосфатидилхоліну.

При розвитку несприйняття до даного виду стресу в умовах пролонгованої дії стрес-фактора починають проявлятися специфічні риси [9], які виражаються в морфофункціональних перебудовах, що виникають у тих системах, які безпосередньо реагують на вплив зовнішнього агента. Результатом цих перетворень є нові функціональні можливості зміненої структури [10]. Системою, ушкодженою даним стресорним фактором, є лізоформи мембранних ліпідів (рис. 4). Модулятори стресу у випадках дії ксенобіотиків різного іонного походження значно підвищували вміст в еритроцитах лізоформ фосфоліпідів на 45-ту добу експерименту. Це вказує, що досліджувані речо-

вини прискорюють вільнорадикальне окиснення ліпідів у результаті нагромадження достатніх концентрацій токсичних реакційно-здатних сполук (продукти перекисного окиснення ліпідів), які мають мембраноруйнівну дію, тим самим засвідчуючи наявність деякої деструкції мембран, і ця деструкція наявна протягом усього експерименту.

К. В. Гідулянова (2007) і В. В. Соколик (2007), досліджуючи патологічні стани різноманітного генезу, дійшли висновку, що напруга ліпідного обміну та підвищення активності ферментів сироватки крові спрямовані на компенсацію і є захисними механізмами організму [11; 12]. Порушення функціонування клітинних мембран може бути не тільки причиною, але й наслідком розвитку патологічних процесів [13], які відбуваються у клітині як відповідь на руйнування.

Таблиця 1
Фосфоліпідний склад еритроцитів у експериментальних тварин під впливом поверхнево-активних речовин дозою 1/100 DL₅₀ на 45-ту добу

Речовина	Фракції фосфоліпідів, % від суми				
	ФЕА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
АФ 9-12	22,0±1,3	47,7±1,4	15,2±1,1	8,1±0,9*	7,1±0,4*
АФС 9-6 КМ	23,8±1,9	44,2±2,4	15,5±0,9	9,4±0,7	7,8±0,5*
Дистильована вода	22,5±1,5	48,5±1,9	13,8±0,9	11,2±1,1	3,8±0,9

Примітка. * — розбіжності достовірні щодо контролю, p<0,05.

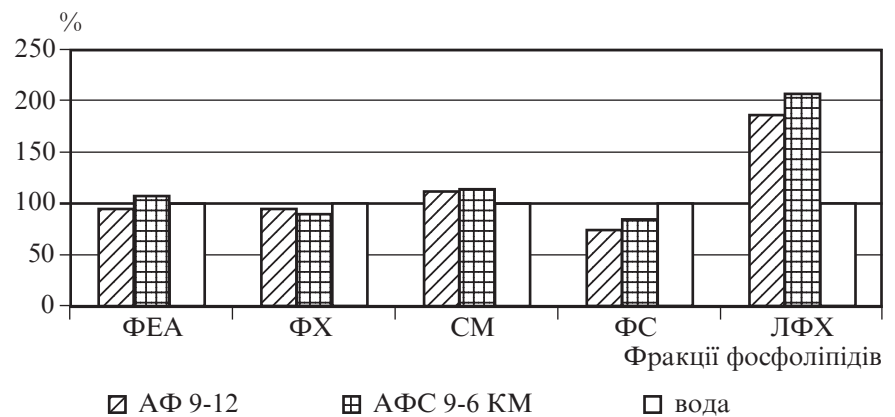


Рис. 4. Результати досліджень мембранних показників еритроцитів у експериментальних тварин на 45-ту добу впливу дозою 1/100 DL₅₀

Півищення у дослідних групах тварин лізоформ фосфоліпідів у даному експерименті показує можливість змін функціональних характеристик мембран, зокрема, активності мембранопов'язаних ферментів, рецепторних, надмолекулярних і канальних білкових комплексів, порушення стабільності й проникності біологічних мембран. Отже, протягом експерименту спостерігалось погіршення стану піддослідних тварин на певному етапі, але на 30-ту добу показники добігали своїх кінцевих значень і далі не погіршувалися. Це означає, що морфологічні прояви порушень цілісності мембран — довготривалі ушкодження клітинної структури, які потребують часу на своє відновлення, але тваринний організм як єдина цілісність різноманітних процесів у відповідь на дію малих доз стресорного фактора включає адаптаційну реакцію на хімічний стрес десь на 45-ту добу. У процесі експерименту жодна тварина не померла. Цей факт підкреслює, що тварина справляється з даним типом навантаження екзогенного фактора навколишнього середовища.

Висновки

1. На клітинному рівні показано, що досліджені ксенобіотики суттєво змінюють клітинний склад крові у напівлетальній дозі за рахунок інгібування еритроїдного на 31 % та лейкоїдного на 51 % паростків гемопоезу. Але після 30-ї на 45-ту добу кровотворення має тенденцію до відновлення. Оскільки лейкоцити є високоспеціалізованими клітинами імунної системи, які формують пристосувальну відповідь на дію зовнішнього фактора, то можна припустити, що ці клітини беруть участь у формуванні адаптацій-

ної відповіді тваринного організму на даний вид навантаження.

2. На субклітинному рівні вивчення фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів виявлено збільшення концентрації лізуючих ліпідних фракцій мембран еритроцитів на 45-ту добу експерименту, що свідчить про наявність деструкції мембран.

3. Поверхнево-активні речовини побутового призначення можуть розглядатися як речовини з подвійною дією, тому що мають певні біологічні ризики і можуть індивідуально впливати на тваринний організм.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Громашевська Л. Л.* Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л. Л. Громашевська // *Лабораторна діагностика*. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–12.

2. *Давтян Т. К.* О взаимоотношении иммунного и адаптивного ответов / Т. К. Давтян, Л. А. Аванесян // *Успехи современной биологии*. – 2001. – Т. 121, № 3. – С. 275–286.

3. *Martins I.* Hormesis, cell death and aging / I. Martins, L. Galluzzi, G. Kroemer // *Aging*. – 2011. – Vol. 3, № 8. – P. 813–817.

4. *Kouda K.* Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health / K. Kouda, M. Iki // *J Physiol Anthropol*. – 2010. – Vol. 29. – P. 127–132.

5. *Елизарова О. Н.* Пособие по токсикологии для лаборантов / О. Н. Елизарова, Л. В. Жидкова, Т. А. Кочеткова. – М. : Медицина, 1974. – 168 с.

6. *Меньшиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

7. *Прохорова М. И.* Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. проф. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.

8. *Филаретова Л. П.* Стресс в физиологических исследованиях / Л. П. Филаретова // *Физиологический журнал*. – 2010. – Т. 96, № 9. – С. 924–935.

9. *Возможная роль «метаболической памяти» в формировании ответ-*

ной реакции на стресс-факторы у молодых и взрослых организмов / А. И. Божков, В. Л. Длубовская, Ю. В. Дмитриев [и др.] // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 2. – С. 259–268.

10. *Григорьев А. И.* Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа / А. И. Григорьев, А. Г. Тоневицкий // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2009. – Т. 95, № 10. – С. 1041–1057.

11. *Гидулянова К. В.* Изменение фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях инициации окислительных процессов *in vitro* и при патологии / К. В. Гидулянова // *Экспериментальная та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2007. – № 2. – С. 59–64.

12. *Особенности липидного состава липопротеинов сыворотки крови при инсулинорезистентности / В. В. Соколик, В. С. Чурсина, О. С. Роденко, Г. Х. Божко // Український біохімічний журнал*. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 62–69.

13. *Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення / В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок, О. П. Ларіонов [та ін.] // Фізіологічний журнал*. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 36–46.

Надійшла 27.11.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф.
С. Г. Котюжинська

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЕФЕКТ КЛІТИННОЇ ВІДПОВІДІ ТВАРИННОГО ОРГАНІЗМУ НА ДІЮ КСЕНОБІОТИКІВ

У даній роботі досліджено клітинну відповідь тваринного організму на дію ксенобіотиків, що включало динаміку клітин крові та вмісту гемоглобіну, визначення цих показників як у динаміці експерименту, так і після його завершення, вивчення показників фосфоліпідів клітинних мембран. Експеримент проводили на білих щурах лінії Вістар після того, як тварини отримували внутрішньошлунково водні розчини поверхнево-активних речовин. Були випробовувані дози 1/1000, 1/100, 1/10 DL₅₀. У результаті довготривалого експерименту (45 днів) були зазначені зміни у співвідношенні клітин крові після травлення половиною летальної дози. Враховуючи нестійкі збільшення концентрації ліпідних фракцій мембран еритроцитів на 45-ту добу експерименту, можна припустити, що існує дисфункція мембран, яка була виявлена. Ефект морфофункціональної клітинної відповіді аналізували на 45-й день експерименту, коли був сформований новий пул відновлених білих кров'яних клітин, що забезпечує імуні-фізіологічний опір ушкоджених клітин.

Ключові слова: клітинна відповідь, морфологічна картина крові, фосфоліпідів клітинних мембран, поверхнево-активні речовини, щури популяції Вістар.

MORPHOFUNCTIONAL EFFECT OF CELLULAR RESPONSE OF ANIMAL ORGANISM IN ACTION XENOBIOTICS

In this work we have researched the cellular response of the living organism, which included: the dynamics of the blood cells content and hemoglobin, determination of WBC in the experiment dynamics, and after its completion, the study of indicators of cell membrane phospholipids. The experiment was conducted on white Wistar rats after oral priming aqueous solutions of surfactants. The tested doses were 1/1000, 1/100, 1/10 DL₅₀. As a result of the long-term experiment (45 days) the change was indicated in the ratio of blood cells after exposure to half-lethal dose. Unstable increasing of the concentration of the lipid fractions of erythrocyte membranes to the 45th day of the experiment, suggesting that there is a dysfunction of the membranes was detected. The effect of morphofunctional cell response was analyzed on the 45th day of the experiment, which was formed by the new pool of reduced white blood cells, providing immune-physiological resistance of damaged cells.

Key words: cellular response, morphological blood picture, phospholipids of cell membranes, surfactants, rats of the Wistar populations.

УДК 616.22-002.093:614

М. М. Регеда-Фурдичко, канд. мед. наук,

Л. О. Фурдичко, канд. мед. наук,

С. М. Регеда

**ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ
НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ
ДЛЯ РАНЬОГО ПЕРІОДУ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького***Вступ**

Захворювання органів дихання становлять значну кількість у пульмонологічних, інфекційних і терапевтичних клініках. Серед бронхолегеневої патології особливе місце посідають захворювання запального характеру, зокрема пневмонія. Це захворювання небезпечно тим, що досить часто через неправильну діагностику та неадекватну терапію призводить до розвитку різноманітних

ускладнень. Останні спричиняють періоди непрацездатності, інвалідність і смертність, тому пневмонія має як, насамперед, медичне, так і соціально-економічне значення [1; 2].

Нині не вивченим остаточно є патогенез пневмонії. Велике значення для механізмів формування запального процесу в легенях мають фактори неспецифічної резистентності організму, зокрема показники фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ),

тесту нітросинього тетразолію (НСТ-тест) до та після стимуляції.

У зв'язку з цим з літературних джерел відомо, що всі макрофаги виконують важливу функцію — очищення організму від шкідливих і чужорідних речовин, якими можуть бути бактерії, віруси, пухлини, мертві або живі клітини, у тому числі відпрацьовані тканини, антигени, лікарські речовини, гормони, мікроагрегати фібрину [1; 2].

Сьогодні не до кінця з'ясовані особливості порушень факторів неспецифічної резистентності організму за умов формування пневмонії.

Метою дослідження було вивчити особливості змін фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, тесту нітросинього тетразолію у периферичній крові та встановити їх значення для раннього періоду розвитку експериментальної пневмонії (ЕП).

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 39 морських свинках-самцях масою 0,18–0,21 кг. Експериментальні дослідження були виконані відповідно до вимог наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. і схвалені комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Морські свинки були розділені на три групи: перша група — інтактні тварини (контроль) (15 особин); друга група — морські свинки з ЕП на 4-ту добу (12 тварин); третя група — морські свинки з ЕП на 8-му добу (12 тварин).

З літератури відомо, що будь-який запальний процес перебігає у вигляді таких стадій: інкубаційний період, продром і розпал хвороби (розвиток, розгорнута картина, криза і завершення клінічних проявів) [1; 2]. Отже, ранній період у нашій роботі відповідає розвитку та кризі ЕП.

Для інтерпретації одержаних даних та їх подання умовно виділяли два періоди: ранній — стан морських свинок на 4-ту і 8-му добу розвитку ЕП, пізній — тварини з ЕП після 10 діб захворювання.

Експериментальну пневмонію відтворювали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодової, А. С. Степанової [3].

Згодом морських свинок деканітували під ефірним наркозом на 4-ту та 8-му добу формування запального процесу в легенях, а також інтактних тварин, і забирали кров для гематологічних досліджень.

Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) проводили за В. В. Меньшиковым [4], НСТ-тест за методом М. Е. Виксмана, А. Н. Маянського [5].

Одержані результати обробляли із використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки достовірності відмінностей між групами порівняння при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено порушення факторів неспецифічної резистентності організмів у периферичній крові у ранньому періоді (4-та та 8-ма доба) формування запального процесу в легенях.

На 4-ту добу розвитку ЕП відбувалося зростання ФІ у крові на 21,5 % ($p < 0,05$) щодо контролю. Пізніше, на 8-му добу даної експериментальної моделі хвороби, спостерігалось подальше підвищення цього показника на 58,6 % ($p < 0,05$) щодо групи інтактних тварин, що вказувало на стимуляцію ФАЛ за умов формування ЕП (рис. 1).

Важливий маркер для характеристики стану фагоцитарної системи — дослідження ФЧ у крові при ЕП.

Установлено, що на 4-ту і 8-му добу розвитку запального процесу в легенях було виявлено зростання ФЧ відповідно на 25,4 % ($p < 0,05$) і 49,8 % ($p < 0,05$)

порівняно з першою групою тварин, що свідчило про активізацію процесів фагоцитозу (див. рис. 1). З метою визначення особливостей зрушень метаболічних процесів у нейтрофілах при ЕП проводили дослідження НСТ-тесту до та після стимуляції у периферичній крові.

Виявлено, що в ранньому періоді (4-та і 8-ма доба) розвитку ЕП відбувалося зростання в крові НСТ-тесту (до стимуляції) відповідно на 23,5 % ($p < 0,05$) та 24,5 % ($p < 0,05$) щодо фізіологічних констант (рис. 2).

Аналогічно було встановлено, що на 4-ту і 8-му добу формування запального процесу в легенях спостерігалось підвищення НСТ-тесту (після стимуляції) у крові відповідно на 30,5 % ($p < 0,05$) та 59,8 % ($p < 0,05$)

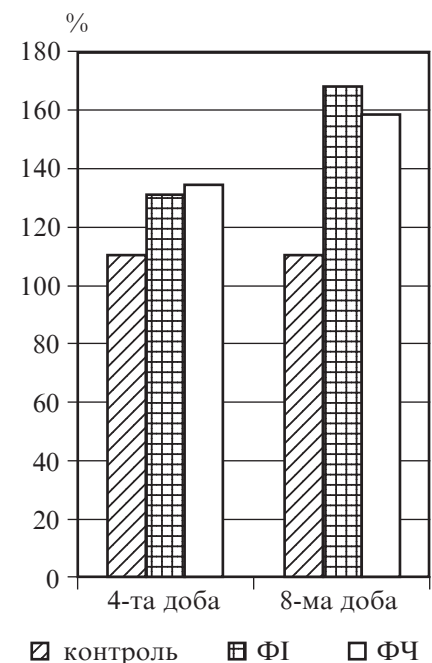


Рис. 1. Рівень фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа в периферичній крові у ранньому періоді розвитку експериментальної пневмонії. На рис. 1, 2: за віссю абсцис — період спостереження (доба); за віссю ординат — досліджувані показники у процентах щодо показників групи контролю, прийнятих за 100 %

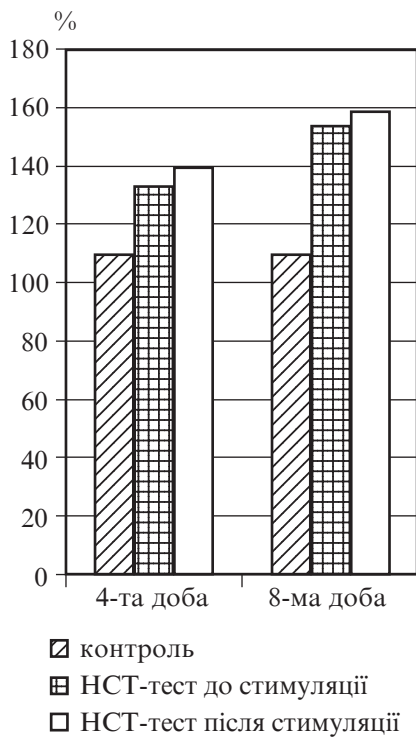


Рис. 2. Тест нітросинього тетразолію у периферичній крові у ранньому періоді формування експериментальної пневмонії

щодо групи інтактних морських свинок (див. рис. 2).

Таким чином, дослідження показників ФІ, ФЧ, НСТ-тесту в периферичній крові на 4-ту і 8-му добу розвитку цієї експериментальної моделі хвороби показали їх поступове зростання у ранньому періоді запального

процесу в легенях, що вказує на участь маркерів мононуклеарних фагоцитів в очищенні організму від стафілококів. Це дає підстави стверджувати, що в періоді розвитку та розпаду ЕП включаються механізми захисту.

Можна припустити, що визначені в дослідженні механізми імунологічних порушень також пов'язані із значними змінами з боку миготливого епітелію слизових оболонок, діяльність якого має значення як на етапі розвитку пневмонії, так і на етапі відновлення цілісності тканин легенів і бронхів, таким чином, саме активність миготливого епітелію на ранній стадії розвитку пневмонії може певною мірою залежати від рівня неспецифічної імунологічної активності, що потребує подальших досліджень.

Висновок

Експериментальна пневмонія (на 4-ту і 8-му добу) супроводжується поетапним зростанням рівнів ФІ, ФЧ, НСТ-тесту в крові, що свідчить про важливу захисну роль факторів не-

специфічної резистентності організму в патогенезі розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регада М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко. – Вид. 6-те доп. та перероб. – Львів, 2012. – 162 с.
2. Запалення — типовий патологічний процес / М. С. Регада, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко, М. М. Регада. – Вид. 2-ге доп. та перероб. – Львів, 2013. – 149 с.
3. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патогенными бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников [и др.]. – Саратов : Изд-во Саратовского мединститута, 1998. – 30 с.
4. Меньшиков В. В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови / В. В. Меньшиков // Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. – М. : Медицина. – 1987. – С. 310–311.
5. Виксман М. Е. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-Морского Флота : учеб. пособие / М. Е. Виксман, А. Н. Маянский. – 1987. – С. 24.

Надійшла 7.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

УДК 616.22-002.093:614

М. М. Регада-Фурдичко, Л. О. Фурдичко, С. М. Регада
ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДЛЯ РАНЬОГО ПЕРІОДУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

У роботі показано, що на 4-ту і 8-му добу розвитку експериментальної пневмонії спостерігається підвищення рівнів фагоцитарного індексу (на 21,5 і 58,9 % відповідно), фагоцитарного числа (на 25,4 і 49,8 % відповідно), тесту нітросинього тетразолію (до стимуляції — на 23,5 і 24,5 %, а після стимуляції — на 30,5 і 59,8 % відповідно) у периферичній крові порівняно з контролем. Указані зміни свідчать про стимуляцію фагоцитарної активності лейкоцитів, а також про включення механізмів захисту.

Ключові слова: експериментальна пневмонія, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, тест нітросинього тетразолію.

UDC 616.22-002.093:614

M. M. Reheda-Furdychko, L. O. Furdychko, S. M. Reheda
VALUE OF FACTORS OF NONSPECIFIC IMMUNITY FOR EARLY PERIOD OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA

The significant increase of phagocytic index (by 21.5% and by 58.9% correspondently), phagocytic number (by 25.4% and by 49.8% correspondently), NBT-test: before stimulation by 23.5% and by 24.5%, and after stimulation — by 30.5% and by 59.8% correspondently in peripheral blood compared with controls was shown. Gained data are in favor for the stimulation of the phagocytic activity of leukocytes, and the inclusion of mechanisms protection in the course of experimental pneumonia development.

Key words: experimental pneumonia, phagocytic index, phagocytic number, nitroblurtetrazolium test.

Т. Л. Карасева¹, д-р биол. наук, проф.,
 Я. Р. Кривенко¹,
 Л. С. Годлевский², д-р мед. наук, проф.,
 О. В. Онуфриенко²,
 А. А. Шандра², д-р мед. наук, проф.

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕПТИНА

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса,

² Одесский национальный медицинский университет

С помощью современных методов исследования в молекулярной биологии в 1994 г. был открыт новый гормон — лептин [1]. Производимый адипоцитами жировой ткани гормон лептин подавляет аппетит, тормозит нарастание костной массы и снижает расход энергии у позвоночных и человека [1; 2]. Секретируемый пептид состоит из 145 аминокислотных остатков и представляет собой белок с молекулярной массой 16058 Да, кодируемый геном *ob* (*obese gene* — ген ожирения). Было показано, что ген *ob* экспрессируется в основном в адипоцитах белой жировой ткани, которые секретируют синтезируемый ими гормон лептин в кровь. Основной орган-мишень — центральная нервная система, воздействуя на которую, он снижает аппетит, стимулирует использование липидов в энергетическом обмене и уменьшает запасы жира в жировых депо.

Уникальное свойство лептина усиливать чувство насыщения длительное время считалось главной, если не единственной, особенностью этого гормона.

В литературе в последнее время появились данные о роли лептина в развитии эпилептиформной активности на моделях пентилентетразоловых и фокальных неокортикальных

судорог, вызванных введением 4-амидопиридина в опытах на крысах [3]. Лептин, введенный непосредственно в мозг или внутриназально, подавлял судороги и снижал выделение глутамата, воздействуя на глутаматные рецепторы AMPA в гиппокампе. Авторы полагают, что эти данные свидетельствуют о возможности применения гормона в терапии эпилепсии и его важной роли в регуляции высших мозговых функций [3]. В последующих электрофизиологических исследованиях была показана противосудорожная роль лептина в условиях экспериментальных моделей эпилепсии [3; 4]. Однако, по данным других авторов, лептин в электрофизиологических исследованиях на экспериментальной модели пенициллин-индуцированной эпилептической активности у крыс проявляет проконвульсивное действие, и этот эффект, по крайней мере частично, авторы связывают с ингибированием синтеза каннабиноидов [5].

Сегодня болезнь Альцгеймера признана одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Среди десяти основных причин смертности болезнь Альцгеймера занимает шестое место и остается единственным заболеванием, которое до сих пор не поддается эффективной терапии и про-

филактике. В связи с этим поиск терапевтических подходов в лечении данного заболевания приобретает все большее научное и социальное значение. Используя набор простых поведенческих тестов (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, Т-лабиринт, лабиринт Морриса) на крысах и мышах, было показано, что грелин, нейропептид Y и лептин способствуют улучшению обучения путем моделирования специфических молекулярных механизмов памяти (накопления и консолидации информации) [6; 7].

В связи с вышеизложенным представлялось целесообразным дальнейшее исследование эффектов лептина.

Цель работы — исследовать нейротропные (противосудорожные, седативные и ноотропные) свойства гормона лептина в опытах на мышах и крысах.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на белых беспородных мышах-самцах массой 18–22 г и крысах-самцах массой 180–380 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете при естественном освещении. Животным контрольных групп в соответствующих опытной группе объемах вводили физиологи-

ческий раствор. Лептин фирмы "Sigma-Aldrich" вводили внутривенно (в/вр) в дозах 10 и 20 нМ в соответствии с рекомендациями [6].

Общую двигательную активность определяли с помощью теста «открытое поле» [7]. В течение 2,5 мин пребывания мышей в «открытом поле» регистрировали количество вставаний на задние лапки (вертикальная двигательная активность), переходов с квадрата на квадрат (горизонтальная двигательная активность) и заглядывания в отверстия (исследовательское поведение). Седативную активность оценивали по снижению спонтанной двигательной активности животных в «открытом поле».

Изучение противосудорожной активности лептина проводили на мышах по методу «антагонизма с коразолом», учитывая способность лептина предупреждать тонико-клонический компонент судорожного припадка и смерть животных. Коразол в дозе 116 мг/кг (ED₉₅ — доза, которая способна вызывать клонико-тонические генерализованные судороги и смерть 95 % животных) вводили подкожно за 10 мин до проявления максимального эффекта исследуемого вещества. Наличие судорог и количество погибших животных регистрировали на протяжении 40–240 мин после введения коразола. Численность животных в группе составляла не менее 6 особей [8].

Изучение влияния лептина на память проводилось по методу Морриса [9] на крысах линии Вистар массой 180–200 г. Исследуемое вещество опытной группе животных вводили в/вр в суспензии с Tween-80 в дозе 10 мг/кг за 15 мин до наблюдений

в 1-й день опыта. Контрольной группе животных вводился эквивалентный объем суспензии Tween-80 в изотоническом растворе NaCl.

Изучение влияния гормона лептина на выраженность миорелаксантного действия проводили по тесту «вращающегося стержня». По методике мышей размещали через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата на гладкий деревянный стержень диаметром 2 см, вращающийся со скоростью 5 об/мин. Для эксперимента отбирали животных, которые оставались на стержне 2 мин в двух повторных испытаниях. После этого мышам вводили лептин в дозе 20 нМ. Если животному не удалось удержаться на стержне более 2 мин как минимум 2 раза, тест расценивали как положительный, то есть указывающий на проявление миорелаксации. Эффект выражали в процентах по отношению к контролю [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Microsoft Excel путем вычисления среднего арифметического и его уровня значимости по критерию достоверности Стьюдента при $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Показан, что введение лептина не вызывает седативного

действия и не изменяет общую двигательную активность мышей по сравнению с контролем (табл. 1).

Изучение влияния лептина в дозе 20 нМ в сравнении с контролем в опытах на мышах показало, что гормон не обладает миорелаксантным эффектом и не вызывает нарушения координации движений по тесту «вращающегося стержня» у экспериментальных мышей через 30, 60 и 120 мин (рис. 1).

Изучение влияния лептина на кратковременную и долговременную память крыс в тесте водного лабиринта Морриса показало, что введение гормона за 15 мин до начала эксперимента приводит к уменьшению латентного времени нахождения спасательной платформы. Так, время нахождения платформы животными контрольной группы составило ($17,8 \pm 4,1$) и ($14,7 \pm 2,9$) с в 1-й и 10-й день эксперимента. Крысы с введенным лептином 10 и 20 нМ находили платформу за ($9,4 \pm 1,3$) и ($10,8 \pm 2,0$) с соответственно. Анализ полученных результатов свидетельствует о наличии ноотропной активности у лептина и улучшении кратковременной памяти у животных на 47 %, а долговременной на 26 % по сравнению с контролем (табл. 2).

При изучении противосудорожной активности гормона лептина было отмечено, что в

Таблица 1

Влияние лептина в дозах 10 и 20 нМ на общую двигательную активность мышей в тесте «открытое поле», $n=10$

Седативная активность	Контроль	Лептин	
		10 нМ	20 нМ
Горизонтальная	$36,10 \pm 1,05$	$35,50 \pm 1,41$	$44,00 \pm 1,45$
Вертикальная	$9,50 \pm 0,56$	$8,80 \pm 0,92$	$9,30 \pm 1,20$
Исследовательская	$27,20 \pm 1,32$	$26,50 \pm 1,31$	$25,30 \pm 1,35$
Общая двигательная	$72,80 \pm 1,21$	$71,00 \pm 1,50$	$74,20 \pm 1,42$

дозах 10 и 20 нМ лептин защищает 33 % животных от тонико-клонических судорог и смерти, вызванных коразолом, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Вместе с тем выявлено, что после в/бр введения лептина в дозе 20 нМ, а через 40 мин введения подкожно коразола подопытным животным у всех экспериментальных мышей в течение 30 мин наблюдался тремор и стереотипное поведение (грызут хвост и замирают), а затем восстанавливается нормальная двигательная и исследовательская активность.

Наблюдение за развитием противосудорожного эффекта гормона лептина в дозе 20 нМ через 40 мин, 2, 4 и 12 ч показало, что в течение четырех часов после введения лептин оказывал пролонгированное противосудорожное действие, а в последующем активность снижалась (рис. 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что лептин увеличивал латентный период развития, уменьшал тяжесть судорог и снижал смертность животных в условиях модели коразоловых судорог. Известно, что данная модель судорог — одна из наиболее чувствительных к моделирующим влияниям и обязательна при исследовании новых противосудорожных средств [12]. Учитывая нейрохимические механизмы действия пентилтетразола, можно предположить, что лептин усиливает механизмы ГАМК-ергического торможения [12]. Необходимо дальнейшее исследование для выяснения механизмов противосудорожного действия лептина.

Обращает на себя внимание выявление нами выраженной продолжительности противосудорожного действия лептина

Миорелаксантное действие, %

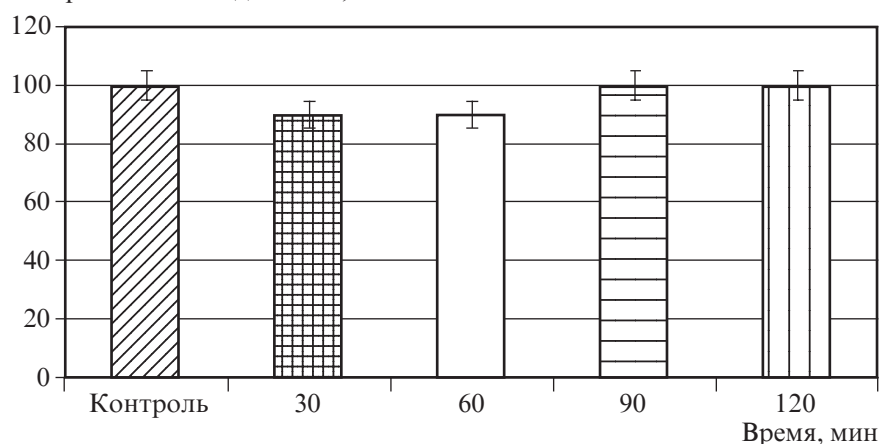


Рис. 1. Влияние гормона лептина в дозе 20 нМ на выраженность миорелаксантного действия по тесту «вращающегося стержня» в опытах на мышах в течение 2 ч

Таблица 2

Противосудорожная и ноотропная активность гормона лептина в дозах 10 и 20 нМ в опытах на мышах и крысах

Показатель	Конт-роль	Лептин	
		10 нМ	20 нМ
Латентный период развития судорог, с	60	52	80*
Эффект защиты от судорог, %	16,7	33*	33*
Влияние на память			
Латентный период, с			
1-й день	17,8±4,1	9,4±1,3	—
10-й день	14,7±2,9	10,83±2,00	—
Ноотропный эффект, %			
1-й день	100	147,2*	—
10-й день	100	126,3*	—

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверные изменения исследуемых показателей по сравнению с таковыми в контрольных исследованиях.

Противосудорожный эффект, %

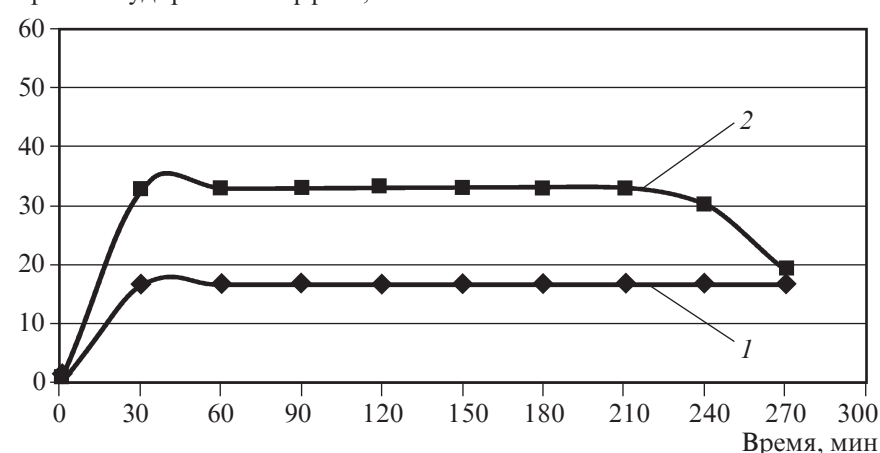


Рис. 2. Кривая зависимости противосудорожного эффекта гормона лептина от времени по тесту «антагонизма с коразолом» в опытах на мышах: 1 — контроль; 2 — лептин 20 нМ

в течение четырех часов после его введения. Важно также отсутствие влияния лептина на координацию движения и общую двигательную активность, что, возможно, свидетельствует об отсутствии нейротоксического действия гормона. Наряду с этим лептин оказывал весьма важные ноотропные эффекты, проявляющиеся в улучшении памяти у животных. Известно, что один из наиболее частых побочных эффектов существующих противоэпилептических препаратов — долговременное нарушение когнитивных процессов как у животных, так и у пациентов [13; 14].

Следует признать тот факт, что на сегодняшний день терапия эпилепсии в большей степени симптоматическая и не существует надежной стратегии профилактики ее развития. Известно, что у более трети пациентов монотерапия эпилепсии не эффективна. Поэтому полученные нами данные позволяют предположить возможность применения лептина в качестве дополнительного препарата в комплексной фармакотерапии эпилепсии.

Таким образом, можно предположить, что нейротропные эффекты лептина (ноотропные, противосудорожные, седативные) опосредованы участием ГАМК-ергической системы.

Выводы

1. Введение гормона лептина в дозе 10 нМ приводит к улучшению как кратковременной, так и долговременной памяти крыс в водном лабиринте Морриса по сравнению с контролем.

2. Лептин в дозе 20 нМ защищает 33 % животных от тонико-клонических судорог, вызванных коразолом, по сравне-

нию с контролем, не изменяет общую двигательную активность и не проявляет седативного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *A Serotonin-Dependent Mechanism Explains the Leptin Regulation of Bone Mass, Appetite, and Energy Expenditure* / K. Vijay, G. Franck, N. Suda [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 138. – P. 976–938.

2. *Панкрушина А. Н.* Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А. Н. Панкрушина, К. Ю. Толстых // *Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология»*. – 2008. – Т. 10. – С. 27–34.

3. *Sabrina D.* Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy / Diano Sabrina, Horvath Tamas L. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol. 118., Iss. 1. – P. 26.

4. *Leptin inhibits 4-aminopyridine — and pentylene tetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents* / Lin Xu, Nicholas Rensing, Xiao-Feng Yang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118 (1). – P. 272–280.

5. *The Role of CB₁-Receptors in the Proconvulsant Effect of Leptin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats* / G. Arslan, S. K. Alici, M. Ayildiz, E. Agar // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol. 118, Iss. 16. – P. 373–382.

6. *Лильп И. Г.* Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НУ и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса) / И. Г. Лильп, Ф. З. Бизикова, И. И. Полетаева, В. И. Иванов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* – 1997. – Т. 124. – С. 666–668.

7. *Пат. RU 221249 С2 А61К38/17* Применение антагонистов лептина для лечения резистентности к инсулину при диабете II типа / Эртль Йохан, Прайтиш Геральд, Мюллер Гюнкор. – 1997. – Публикация РСТ WO 98/12224 26.03.1998 г.

8. *Dewar K. M.* Pharmacological effects of leptin / K. M. Dewar // *J. Pharmacol. Experiment. Therap.* – 1989. – Vol. 250, N 2. – P. 696–706.

9. *Morris R.* Developments of a water-maze procedure for studying spatial

learning in the rat / R. Morris // *Journal Neurosci Methods*. – 1984. – Vol. 11 (1). – P. 47–60.

10. *Гацура В. В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 130 с.

11. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

12. *Loscher H. W.* The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs III. Pentylene tetrazole seizure models. 1991 / H. W. Loscher, D. N. Fassbender, C. P. Nolting // *Epilepsy Res.* – 1991. – Vol. 8. – P. 171–189.

13. *Effects of neonatal antiepileptic drugs exposure on cognitive, motor function in adult rats* / P. A. Forcelli, M. J. Janssen, S. Vicini, K. Gale // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2012. – Vol. 340. – P. 558–566.

14. *Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital* / S. Sulzbacher, J. R. Farwell, N. Temkin [et al.] // *Clin. Pediatr.* – 1999. – Vol. 38. – P. 387–394.

Поступила 21.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 615.828:612.825.1

Т. Л. Карасева, Я. Р. Кривенко, Л. С. Годлевский,
О. В. Онуфриенко, А. А. Шандра

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕПТИНА

Исследования проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 18–24 г и крысах-самцах линии Вистар массой 180–350 г. Лептин вводили в дозах 10 и 20 нМ в буферном растворе экспериментальным животным. Изучение противосудорожной активности в опытах на мышцах показало, что гормон лептин защищает 33 % животных от тонико-клонических судорог, вызванных коразолом (116 мг/кг). В тесте «открытое поле» гормон лептин не проявлял седативного действия и не изменял общую двигательную активность животных. При введении лептина в дозе 10 нМ крысам при изучении влияния на кратковременную и долговременную память в тесте водного лабиринта Морриса обнаружено, что гормон приводит к улучшению как кратковременной, так и долговременной памяти у крыс.

Ключевые слова: гормон лептин, клонико-тонические судороги, обучение, память.

UDC 615.828:612.825.1

T. L. Karasyova, Ya. R. Krivenko, L. S. Godlevsky, O. V. Onufrienko, A. A. Shandra

NEUROTROPIC EFFECTS OF LEPTIN

Investigations have been performed on male mice weighing 18–24 g and rats weighing 180–350 g. Leptin was injected at a dose of 10 and 20 nM in a buffer solution to experimental animals. Study of the anticonvulsant activity in mice revealed that the hormone leptin protects 33% of animals against tonic-clonic seizures induced Corazol (116 mg/kg). In the open field the hormone leptin did not show sedative effects and did not change the locomotor activity of animals. When leptin administration at a dose of 10 nM when studying the influence on the short and long term memory in the Morris water maze test it was found that leptin lead to an improvement in both short and long-term memory in rats.

Key words: hormone leptin, seizures, learning, memory.

УДК 615.917.015

Л. В. Аніщенко

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІОЛІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Питання охорони природи і раціонального використання ресурсів багато в чому визначаються охороною водойм від забруднення стічними водами промислових підприємств, які, потрапляючи до водойми, можуть викликати серйозні утруднення в постачанні населенню доброякісної води. Вищесказане стосується і виробництва поліоксипропіленополіолів (ПОПП). До недостатньо вивчених у гігієнічному плані ПОПП, які можуть забруднювати водойми, належать: поліоксипропілен-оксиетиленглікольуретан (ПОПП-100), поліоксипропіленамін (ПОПП-294), поліоксипропільована сахароза з поліоксипропілентріолом (ПОПП-504) [1; 2; 7; 9; 10].

Вивчення ступеня небезпеки хімічних факторів базується на

великому діапазоні досліджень, серед яких обов'язковим є встановлення особливостей їх біологічної дії. Особливого значення набуває визначення токсикокінетичних і метаболічних критеріїв оцінки токсичності ксенобіотиків, їх впливу на антиоксидантну систему організму, що й було метою даного дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Санітарно-токсикологічні дослідження зі встановлення параметрів токсичності виконані на статевозрілих щурах популяції Вистар і білих мишах з урахуванням методичних показань О. Н. Елизаровой [3].

Розрахунок середньолетальних доз (DL_{50}) проводили відповідно до методичних рекомендацій Г. Н. Крассовского [6].

Кумулятивні властивості речовин вивчали за методом R. K. Lim et al. [11]. Коефіцієнти кумуляції (Кк) визначали відповідно до методичних розробок [4].

Вивчення кумулятивних властивостей поліолів проводили в умовах довготривалого впливу протягом 30 діб. Коефіцієнти кумуляції речовин розраховували за формулою:

$$K_k = (D_k \cdot 50) / (DL_{50} \cdot a \cdot n),$$

де D_k — сумарна доза, отримана всіма тваринами протягом експерименту (загиблими та вижившими); a — відсоток загиблих тварин; n — кількість тварин.

Вміст ДК у сироватці крові визначали спектрографічним методом А. Б. Каухина, Б. С. Ахметовой [5] і розраховували за допомогою коефіцієнта молярної екстинкції, який дорівнював $2,2 \cdot 10^5 \text{ M} \cdot \text{cm}^{-1}$. Вміст малоново-

го діальдегіду (МДА) у сироватці крові визначали за методом Т. Н. Федоровой и соавт. [8], основанийому на реакції між діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі та кислому значенні рН-середовища перебігає з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання 532 нм.

Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення якостей біологічної дії досліджених поліолів вважали необхідним проведення гострого та підгострого експериментів на теплокровних тваринах.

Одноразове пероральне введення досліджених поліолів проводили з використанням діапазону доз 5,0–20,0 г/кг маси тварин, який обирався таким чином, щоб визначити дозу летальності в інтервалі ДЛ₀–ДЛ₁₀₀.

Спостереження за тваринами проводили протягом 15 діб. У першу добу після введення речовин тварини приходили до збудження, яке поступово переходило в апатію. Реакція на звукові та больові подразники у них суттєво зменшувалася. Відмічали важке дихання, блідість шкірних покривів, порушення координації рухів, адинамію, бокове положення, діарею, коматозний стан, у якому гинула частина особин. Смерть тварин спостерігали в першу добу експерименту залежно від дози речовин. Середній час смерті тварин у всіх групах відмічався в межах від 16,4 до 24,3 год від моменту гострої дії. Внутрішні органи експериментальних тварин піддавалися патоморфологічному дослідженню. При цьому були виявлені такі зміни: у головному мозку повнокров'я судин оболонки і речовини моз-

ку, стази в капілярах, периваскулярний і перицелюлярний набряки; у серці — виражене повнокров'я, периваскулярний набряк серцевого м'яза; у легенях — помірне повнокров'я; у печінці — різке повнокров'я, вогнищева дистрофія, місцями крововиливи; у нирках — різке повнокров'я, вогнищева та зерниста дистрофія, білок у просвіті звивистих каналців, місцями крововиливи у кірковому й інтерстиціальному шарах; у шлунку, тонкому і товстому кишечнику — повнокров'я, набряк підслизового шару, місцями некроз.

У клінічній картині гострого отруєння переважали симптоми порушення з боку центральної нервової, серцево-судинної та дихальної систем. Різноманітної видової та статевої чутливості не встановлено.

Таким чином, поліоли у випадку одноразового перорального потрапляння в організм теплокровних тварин здатні порушувати гемодинаміку переважно в головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці та спричинювати паренхіматозну дистрофію органів.

Вивчення особливостей біологічної дії поліолів, згідно з метою та завданнями даного дослідження, проводили в умовах підгострого експерименту (щоденне одноразове введення речовин протягом 30 діб) дозами із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀, що становило відповідно для організму білих щурів: ПОПП-100 — 0,88; 0,088; 0,0088 г/кг; ПОПП-504 — 1,47; 0,147; 0,0147 г/кг; ПОПП-294 — 1,54; 0,154; 0,0154 г/кг.

Біологічна активність тих чи інших ксенобіотиків значною мірою визначається їх здатністю до кумуляції. Визначення кумулятивних властивостей або умов, які можуть призвести до

кумуляції, важливе не тільки для розуміння патогенезу інтоксикації, але і для з'ясування механізмів їх біологічного впливу.

Загибелі тварин при проведенні експерименту в умовах впливу поліолів дозами 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀ не спостерігалося. Доза 1/10 ДЛ₅₀ викликала загибель тварин (від одної до трьох особин в експериментальних групах). Коефіцієнти кумуляції становили: ПОПП-504 — 9,8; ПОПП-294 — 8,7; ПОПП-100 — 7,4.

Аналіз показав, що досліджувані поліоли дозами 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ мають слабковиражені кумулятивні властивості. У дозі 1/1000 ДЛ₅₀ ефекту кумуляції не виявлено.

Досліджувані поліоли при підгострому пероральному впливі на організм теплокровних тварин приводили до активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Речовини залежно від дози призводили до нагромадження в організмі тварин МДА, дієнових кон'югатів, перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів. Досліджувані поліоли дозою 1/100 ДЛ₅₀ призводили до значного підвищення вмісту дієнових кон'югатів (у середньому на 78 %) і МДА (у середньому на 126 %) у сироватці крові щурів порівняно з контролем на 30-ту добу експерименту (табл. 1).

Таким чином, пероральний вплив поліолів викликає в організмі експериментальних тварин розвиток вільнорадикальної патології. Дослідження стану активності антиоксидантної системи в організмі експериментальних тварин при впливі поліолів свідчило про суттєве її виснаження.

Висновки

1. Поліоксипропіленполіоли марок ПОПП-294 та ПОПП-504

Таблиця 1

Вплив поліолів на вміст дієнових кон'югатів і маленового діальдегіду в сироватці крові щурів, $M \pm m, n=10, 1/100 \text{ ДЛ}_{50}, \text{ кмоль/л}$

Речовина	Дієнові кон'югати	Маленовий діальдегід
Контроль	2,60±0,24*	0,85±0,13*
ПОПП-100	4,10±0,18*	1,60±0,23*
ПОПП-294	5,50±0,38*	2,30±0,31*
ПОПП-504	4,30±0,23*	1,86±0,17*

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо контролю.

належать до малотоксичних слабкокумулятивних сполук (4-й клас небезпеки). Їх середньолетальні дози становлять відповідно 8,8; 15,4 і 14,7 г/кг маси тварини. Загальнотоксична дія речовин характеризується ураженням печінки, нирок — органів, які відіграють провідну роль у детоксикації отрут. Речовини не мають алергенних властивостей і видової чутливості.

2. В основі механізму біологічної дії поліоксипропіленполіолів лежить стимуляція вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в організмі теплокровних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние* полиоксипропиленполиолов на метаболические процессы и функцию детоксикации / А. В. Бондарева, Л. И. Артюгина, И. Ю. Багмут

// *Вісник проблем біології і медицини.* — 2014. — Вип. 3, т. 2 (111). — С. 110–113.

2. *Гжегоцький М. Р.* Проблеми гармонізації гігієнічних нормативів ксенобіотиків у сучасній профілактичній токсикології / М. Р. Гжегоцький, Б. М. Штабський, Л. М. Шафран // *Сучасні проблеми токсикології.* — 2011. — № 5. — С. 39.

3. *Елизарова О. Н.* Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. — М.: Медицина, 1971. — 173 с.

4. *Каган Ю. С.* Процессы адаптации и кумуляции в организме при воздействии химических соединений / Ю. С. Каган // *Профилактическая токсикология.* — 1964. — Т. 1. — С. 256–268.

5. *Каухин А. Б.* Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Каухин, Б. С. Ахметова // *Лабораторное дело.* — 1987. — № 6. — С. 335–337.

6. *Красовский Г. Н.* Среднее эффективное время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ / Г. Н. Красовский // *Гигиена и санитария.* — 1982. — № 7. — С. 12–14.

7. *Сиренко Е. В.* Влияние новых групп полиолов на санитарный режим водоемов и эстетические показатели воды / Е. В. Сиренко // *Экология и промышленность.* — 2006. — № 1. — С. 39–43.

8. *Федорова Т. Н.* Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения маленового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 25–28.

9. *Zhukov V.* Effect of polyols P-5003-AC, P-373-2-20, P-294-2-35 on the sanitary regime of water reservoirs and organoleptic properties of water in connection with the water reservoirs protection / V. Zhukov, O. Zaytseva, Y. K. Rezenenko // *Am. J. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 1, N 1. — P. 16–19.

10. *Kumar V.* Effect of polyols on polyethylene glycol (PEG)-induced precipitation of proteins: Impact on solubility, stability and conformation / V. Kumar, V. K. Sharma, D. S. Kalonia // *Int. J. Pharm.* — 2009. — Vol. 366, N 1/2. — P. 38–43.

11. *Lim R. K.* A method for the evaluation of cumulation and tolerance be the determination of acute and subacute medium effective doses / R. K. Lim, K. C. Rink, H. G. Class // *Arch. Int. Pharmac. Ther.* — 1961. — N 30. — P. 132–137.

Надійшла 11.05.2016

Рецензент д-р мед. наук
П. Б. Антоненко

УДК 615.917.015
Л. В. Аніщенко
ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІОЛІВ

Вивчення ступеня небезпеки хімічних факторів, що базуються на великому діапазоні досліджень, серед яких обов'язковим є встановлення особливостей їхньої біологічної дії. Особливого значення набуває визначення токсикокінетичних і метаболічних критеріїв оцінки токсичності ксенобіотиків, їхнього впливу на антиоксидантну систему організму, що й було метою даного дослідження. В основі механізму біологічної дії поліоксипропіленполіолів лежать стимуляція вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів, порушення окисно-відновних процесів в організмі теплокровних тварин. Загальнотоксична дія речовин характеризується ураженням печінки, нирок — органів, які відіграють провідну роль у детоксикації отрут.

Ключові слова: поліоксипропіленполіоли, біологічна дія, екологія.

UDC 615.917.015
L. V. Anishchenko
FEATURES OF BIOLOGICAL MECHANISMS OF POLYOLS

The study of the danger degree of chemical factors is based on a large range of research, among which it is obligatory to establish the characteristics of their biological action. Of particular importance is the definition of toxicokinetic and metabolic criteria for assessing the toxicity of xenobiotics, their influence on the antioxidant system of the body, which was the aim of this study. The basis of the mechanism of biological action is polyoxypolyene stimulation of lipid peroxidation, a violation of oxidative-reduction processes in the body of warm-blooded animals. General toxic effect of substances is characterized by liver and kidney dysfunction — organs that play a leading role in the detoxification of poisons.

Key words: polyoxypolyene, biological effects, ecology.

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ПОЄДНАННІ З АДРЕНАЛІНОВИМ УШКОДЖЕННЯМ МІОКАРДА

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Серед хронічних запальних захворювань, які уражають дихальну систему, особливе місце посідає бронхіальна астма (БА). На цю хворобу страждають від 0,6 до 2 % пацієнтів із захворюваннями органів дихання, у різних країнах на БА хворіють від 1 до 10 % жителів, а загалом у світі — не менше 2 % усього населення. За визначенням, БА — хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке характеризується варіабельною оборотною бронхообструкцією та гіперреактивністю бронхів — підвищеною чутливістю їх до різних подразнювальних стимулів [1; 2].

Життя сучасної людини супроводжується величезною кількістю стресів, викликаних найрізноманітнішими причинами. У такому стані порушуються адаптаційні можливості організму, у ньому виникають функціональні, а далі й органічні зміни, наслідком яких є некротичне ушкодження міокарда. Тому з цих або інших причин серцево-судинні захворювання є одними із найпоширеніших і найвагоміших проблем медицини [3].

Відомо, що стрес супроводжується розвитком гіпер-

адреналемії внаслідок виділення у кров значної кількості катехоламінів. В основному рівень адреналіну зростає в крові й міокарді при його ішемії та гіпоксії, що відіграє провідну роль у розвитку дуже поширеного захворювання — ішемічної хвороби серця. Шкідлива дія на міокард пояснюється такими ефектами адреналіну: активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), нагромадженням іонів кальцію, пригніченням захисних сил організму [4].

Проблема патогенезу, ранньої діагностики та лікування БА сьогодні залишається остаточно не вивченою і досі є одним із серйозних питань сучасної медицини. Серцево-судинні захворювання вивчаються провідними світовими спеціалістами протягом тривалого часу, на дослідження витрачаються значні ресурси, проте методи профілактики та лікування, підходи до реабілітації пацієнтів усе ще недосконалі, хоча уже досягнуто певних успіхів і серйозних результатів. Отже, у практичній роботі лікаря спостерігаються випадки поєднаної патології органів дихання та серцево-судинних захворювань (зокрема бронхіальної астми та ішемічної хвороби

серця). Також остаточно не вивчені особливості ПОЛ і антиоксидантної системи (АОС) за умов поєднаних захворювань.

Тому метою нашого дослідження було з'ясувати роль процесів ПОЛ і стану АОС у легенях у патогенетичних механізмах розвитку експериментальної БА (ЕБА) у поєднанні з адреналіновим ушкодженням міокарда (АУМ) на різних етапах їх формування (1-ша, 4-та, 18-та і 25-та доба) та встановити вплив препарату корвітину.

Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження на 54 мурчачах, яких розподілено на 6 дослідних груп, по 9 тварин у кожній:

1-ша група — інтактні тварини (контроль);

2-га група — ЕБА + АУМ на 1-шу добу (до лікування);

3-тя група — ЕБА + АУМ на 4-ту добу (до лікування);

4-та група — ЕБА + АУМ на 18-ту добу (до лікування);

5-та група — ЕБА + АУМ на 25-ту добу (до лікування);

6-та група — ЕБА + АУМ після лікування корвітином, який вводили внутрішньоочеревинно протягом 10 днів по 40 мг на кілограм маси тіла тварини.

З метою раціональної інтерпретації одержаних цифрових даних умовно виділяли два періоди експерименту: ранній і пізній. Ранній період включав групи тварин на 1-шу і 4-ту добу формування ЕБА й АУМ, а пізній період — на 18-ту і 25-ту добу.

Експериментальну бронхіальну астму відтворювали за методикою В. І. Бабица [5]. Попередньо тварин одноразово сенсибілізували нормальною кінською сироваткою (НКС) — 0,1 мл внутрішньоочеревинно. Наступні 3 дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл НКС із вбитою в автоклаві БЦЖ (на 1 мг БЦЖ — 1,0 мл НКС). Наступні 14 днів щодня протягом 30 хв у щільно закритій камері за допомогою розпилювача морські свинки піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл на кожну тварину. Ще одна інгаляція проводилася через 7 днів, що призводило до виникнення у піддослідних нападу БА.

Гостре адреналінове ушкодження міокарда моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунку 1 мг/кг за методом О. О. Маркової [6].

Тварин декапітували на 1-шу, 4-ту, 18-ту і 25-ту добу розвитку ЕБА та розвитку ЕБА з АУМ і визначали у легенях вміст продуктів ПОЛ і ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [7], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейникова [8], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [9], каталази (КТ) — за методом R. Holmes [10], глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [11].

Опрацювання одержаних результатів здійснювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати біохімічних досліджень виявили зрушення процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантного захисту в легенях у різні періоди формування ЕБА й АУМ.

На 1-шу добу розвитку ЕБА й АУМ відбулося помірне зростання ДК — на 35,3 % ($p < 0,05$) і МДА — на 28,6 % ($p < 0,05$), а також підвищення активності СОД — на 10,8 % ($p < 0,05$), КТ — на 14,8 % ($p < 0,05$), ГР — на 61,1 % ($p < 0,05$) у легенях порівняно з контролем (рис. 1).

Такі показники свідчать про надмірне нагромадження продуктів ліпопероксидації та компенсаторну реакцію з боку АОС за умов формування цих експериментальних моделей хвороб.

Дослідження показників на 4-ту добу формування ЕБА й АУМ показало подальше зростання: концентрації ДК — на 42,7 % ($p < 0,05$), МДА — на 33,9 % ($p < 0,05$), а також підвищились активність СОД на 11,9 % ($p < 0,05$), КТ — на 21,1 % ($p < 0,05$) і ГР — на 100 % ($p < 0,05$) у легенях порівняно з першою групою тварин (див. рис. 1).

На пізніх етапах розвитку ЕБА й АУМ, на 18-ту і 25-ту добу експерименту, динаміка показників змінилася. Зокрема, на 18-ту добу при ЕБА й АУМ спостерігалось ще більше зростання вмісту ДК — на 71,3 % ($p < 0,05$), МДА — на 59,5 % ($p < 0,05$). Водночас відбулося помітне зниження активності СОД, КТ і ГР відповідно на 29,2, 35,1, 61,1 % ($p < 0,05$) щодо групи інтактних тварин (див. рис. 1).

Це дає змогу зробити висновок, що процеси ПОЛ на 18-ту добу ЕБА у поєднанні з АУМ зростають, а система антиоксидантного захисту є недостатньо активною для утилізації надмір-

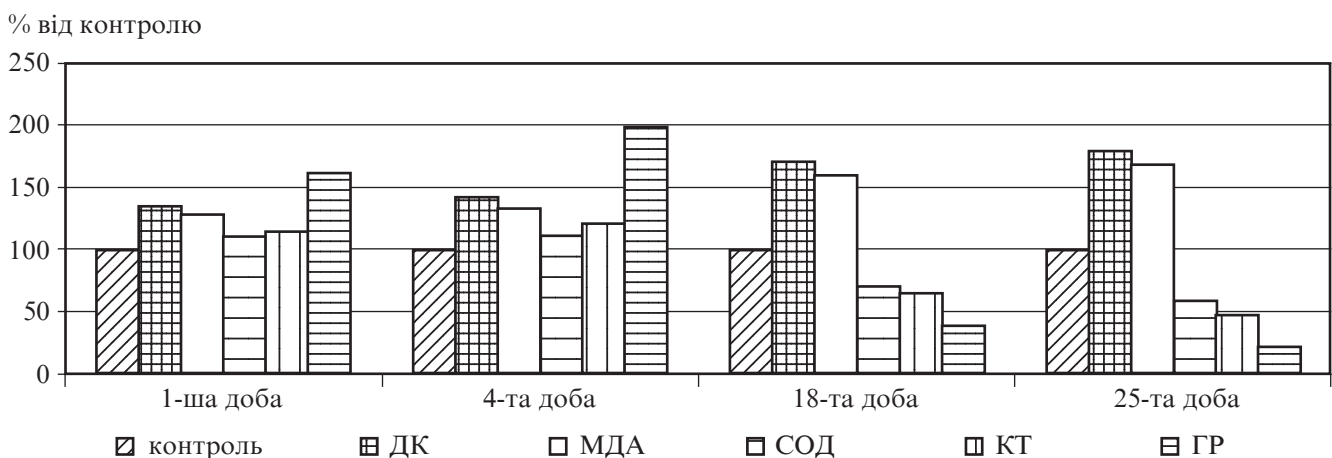


Рис. 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у легенях у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми й адреналінового ушкодження міокарда

% від контролю

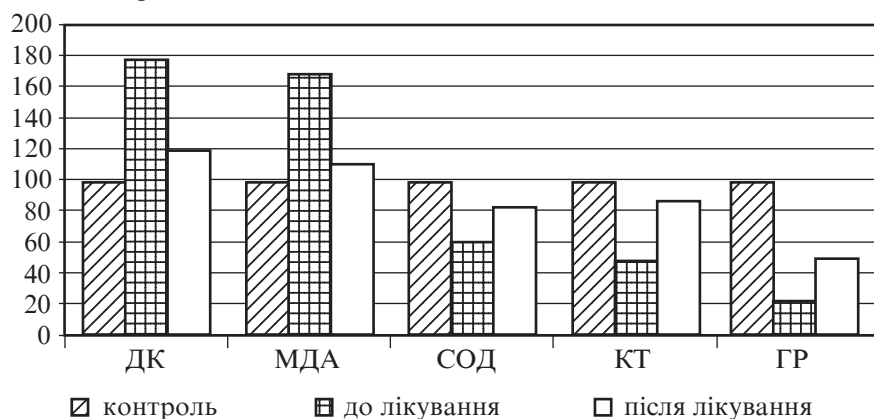


Рис. 2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у легенях у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми й адреналінового ушкодження міокарда і лікування корвітином

но утворених продуктів ліпопероксидації.

Зміни такого ж характеру виникли і на 25-ту добу експерименту, але були більш вираженими. У цьому періоді відбувалося найінтенсивніше утворення продуктів ПОЛ: рівень ДК зростав на 78,7 % ($p < 0,05$) і МДА — на 68,7 % ($p < 0,05$) при ЕБА з АУМ, на тлі депресії ферментів АОС, СОД — на 40,3 % ($p < 0,05$), КТ — на 52 % ($p < 0,05$) і ГР — на 77,8 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (див. рис. 1).

Застосування корвітину протягом 10 днів дозою 40 мг на 1 кг маси тварини внутрішньоочеревинно призводило до зниження вмісту ДК на 32,9 % ($p < 0,05$) і МДА на 34,2 % ($p < 0,05$) та підвищення активності СОД на 38,3 % ($p < 0,05$), КТ — на 81,2 % ($p < 0,05$) і ГР на 125 % ($p < 0,05$) у легенях порівняно з групою тварин, які мали ЕБА з АУМ і не піддавалися впливу цього лікарського засобу, а це свідчить про його позитивний коригувальний вплив на показники прооксидантної й антиоксидантної систем (рис. 2).

Висновки

Проведені біохімічні дослідження показників ПОЛ і АОС

у різних груп тварин (інтактних, ЕБА з АУМ у динаміці їх розвитку до та після лікування корвітином) довели, що на всіх етапах формування ЕБА й АУМ відбувалося послідовне надмірне утворення метаболітів вільнорадикального окиснення, а на початковому етапі (1-ша і 4-та доба) — компенсаторне підвищення активності СОД, КТ і ГР у легенях з подальшим їх суттєвим зниженням, що може вказувати на домінування механізмів ушкодження над механізмами захисту й участь процесів ПОЛ і ферментів АОС у патогенезі ЕБА й АУМ. Також встановлено коригувальну дію корвітину на порушені маркери ліпопероксидації та антиоксидантного захисту за умов формування ЕБА й АУМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бронхіальна астма*. Монографія / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко [та ін.]. – Вид. 5-ге, доп. та перероб. – Львів, 2012. – 147 с.
2. *Регада М. С.* Алергічні захворювання легень. Монографія / М. С. Регада. – Львів, 2009. – С. 168–324.
3. *Коваленко В. М.* Міокардит: сучасні аспекти патогенезу та діагностики / В. М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 1. – С. 18–22.

4. *Сула О. Б.* Вікові зміни метаболізму в серцевому м'язі щурів у динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії / О. Б. Сула // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 41–47.

5. *Бабич В. И.* Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок / В. И. Бабич // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1979. – Т. 3. – С. 159.

6. *Маркова О. О.* Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.

7. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.

8. *Коробейников Э. Н.* Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейников // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

9. *Fried R.* Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide (fili) / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, N 5. – P. 657–660.

10. *Holmes R.* Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, N 1. – P. 45–48.

11. *Моин В. М.* Простой и специфический метод определения активности глататионредуктазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.

Надійшла 24.05.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

УДК 616.36-092-06.616.246

М. С. Регада, Н. М. Небелюк

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ПОЄДНАННІ З АДРЕНАЛІНОВИМ УШКОДЖЕННЯМ МІОКАРДА

У роботі вивчалися роль процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи в легенях морських свинок при експериментальній бронхіальній астмі (ЕБА) в поєднанні з адреналіновим ушкодженням міокарда (АУМ) на 1-шу, 4-ту, 18-ту і 25-ту добу до і після лікування корвітином. Результати досліджень показали, що на всіх етапах розвитку ЕБА з АУМ зростає вміст продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду), водночас на 1-шу і 4-ту добу збільшується активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази в легенях з подальшим зниженням їх на 18-ту і 25-ту добу експерименту до лікування.

Застосування корвітину викликає зниження вмісту продуктів ПОЛ і зростання активності ферментів антиоксидантного захисту при ЕБА з АУМ.

Ключові слова: дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонредуктаза.

UDC 616.36-092-06.616.246

M. S. Regeđa, N. M. Nebelyuk

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT DEFENCE DISTURBANCES IN LUNGS FOR PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA AND ADRENALINE MYOCARDIAL DAMAGE DEVELOPMENT AND ITS CORRECTION BY CORVITIN

The work deals with the role of lipid peroxidation defence in lungs of guinea pigs during experimental bronchial asthma (EBA) with adrenaline myocardial damage (AMD) on the 1st, 4th, 18th and 25th days. Results of investigations showed that on all stages of EBA with AMD development content of lipid peroxidation products (malondialdehyde and diene conjugates) increase, in this time on the 1st and 4th days activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione reductase in lungs are increased with consequently decreasing on the 18th and 25th days of experiment before treatment.

Using corvitin leads to decreasing of lipid peroxidation products content and increasing of antioxidation defence enzymes during EBA with AMD.

Key words: malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 61:621.397.13.398

А. Б. Бузиновський¹,
О. С. Коваленко², д-р мед. наук, проф.,
Д. М. Баязітов¹, д-р мед. наук, проф.,
А. В. Ляшенко¹,
О. М. Нєнова¹, канд. мед. наук, доц.

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ АПЕНДЕКТОМІЇ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем
НАН України і МОН України, Київ

Вступ

Сьогодні питання надання допомоги хірургічному хворому розв'язується з урахуванням високих вимог до безпеки пацієнта в навколоопераційному періоді, що зменшує ускладнення в реабілітаційному періоді [1–4]. При цьому сучасний досвід проведення хірургічних втручань актуалізує необхідність оптимального маніпулювання зі значною кількістю результатів вимірювання показників стану здоров'я пацієнтів, які є наслідком високої насиченості високотехнологічними засобами дослідження пацієнта [5]. Автоматизація обчислення й аналізу відповідних даних, забезпечення кругообігу інформації між учасниками процесу надання хірургічної допомоги хворому з метою якнайшвидшого прийняття рішень, оптимізація розподілу медичних ресурсів утворює низку завдань, які вирішуються шляхом інформатизації системи хірургічної служби медичного закладу [2; 3].

Створення інформаційної системи підтримки рішень хірурга (СПРХ) є передумовою форму-

вання протоколів надання хірургічної допомоги, які скорочують час роботи хірургічних операційних бригад, забезпечують постійний характер спостереження і надання медичної допомоги хворому на всіх етапах лікування [1; 4; 6]. Установлено наявність зворотного зв'язку між рівнем інформатизації відповідних підрозділів лікувально-профілактичних закладів і кількістю ускладнень при анестезії, частотою розвитку назокоміальної інфекції, кількістю післяопераційних ускладнень, таких як кровотечі та тромбоемболії [3], що свідчить про актуальність питань розробки та застосування СПРХ у хірургічній практиці.

Метою даної роботи було дослідження застосування СПРХ, адаптованої для надання хірургічної допомоги хворим на основі динамічної реєстрації, автоматизації аналізу лапароскопічних зображень, а також оцінка ефективності її застосування. Об'єктом дослідження була інформаційна модель забезпечення підтримки рішень хірурга при виконанні лапароскопічного втручання.

Матеріали та методи дослідження

При розробці концепції застосовували методи побудови інформаційних моделей із подальшою реалізацією моделі на базі програмного забезпечення та використання необхідних форм електронних документів. При реалізації інформаційної моделі СПРХ дотримувалися таких загальних вимог:

— ієрархічність та інтегрованість (у нашому випадку відповідність структурі служби надання екстрених телемедичних консультацій хворим хірургічного профілю) [1];

— контекстність (відповідність специфіки виду й обсягу хірургічної патології з використанням відповідних баз даних);

— функціональна гнучкість (відкритість до включення до аналізу показників стану здоров'я пацієнта, а також використання бібліотек, нових критеріїв оцінки ризиків; можливість застосування з використанням у режимі моніторингу);

— послідовність (спрямованість на відстеження стану па-

цієнта до моменту виписування зі стаціонара);

— мобільність (можливість здійснення безпроводного моніторингу стану здоров'я пацієнтів);

— репозитарність (відповідність вимогам розміщення у базі даних циклу прийняття рішення в кожному окремому випадку з подальшим аналізом кінцевих результатів, створенням, удосконаленням і застосуванням нейронної мережі для завдань діагностики та рекомендацій, а також отримання та критичний аналіз рецензій на окремі випадки від експертів, які брали участь у розгляді й аналізі відповідної ситуації). На етапі аналізу рецензій та усереднення висновків репозитарність передбачає відкритість

відповідних усереднених висновків. Також передбачено, що репозитарність при дотриманні принципу послідовності зумовлює використання принципів доказової медицини.

Концептуальна схема СПРХ подана на рис. 1.

Наведена схема включає такі принципово важливі особливості:

— апаратний зв'язок з наявною регіональною системою медичного консультування;

— розподіл функцій лікаря та середнього медичного персоналу;

— застосування методів автоматичного розпізнавання лапароскопічних зображень у двох режимах — класифікації та контексту зображень на етапі діагностичної лапароскопії [7; 8];

— застосування методу інтегрованої діагностики — із внутрішньоопераційною експертною оцінкою лапароскопічних зображень, а також із поточними розрахунками факторів ризику проведення хірургічних маніпуляцій та оцінки тяжкості стану пацієнта в післяопераційному періоді;

— застосування методу постійного моніторингу показників стану хірургічного хворого в ранньому післяопераційному періоді.

Подібну концептуальну схему застосовують на етапах:

— лапароскопічної діагностики пацієнта;

— лапароскопічного хірургічного втручання;

— післяопераційному — у палаті інтенсивної терапії хворих;

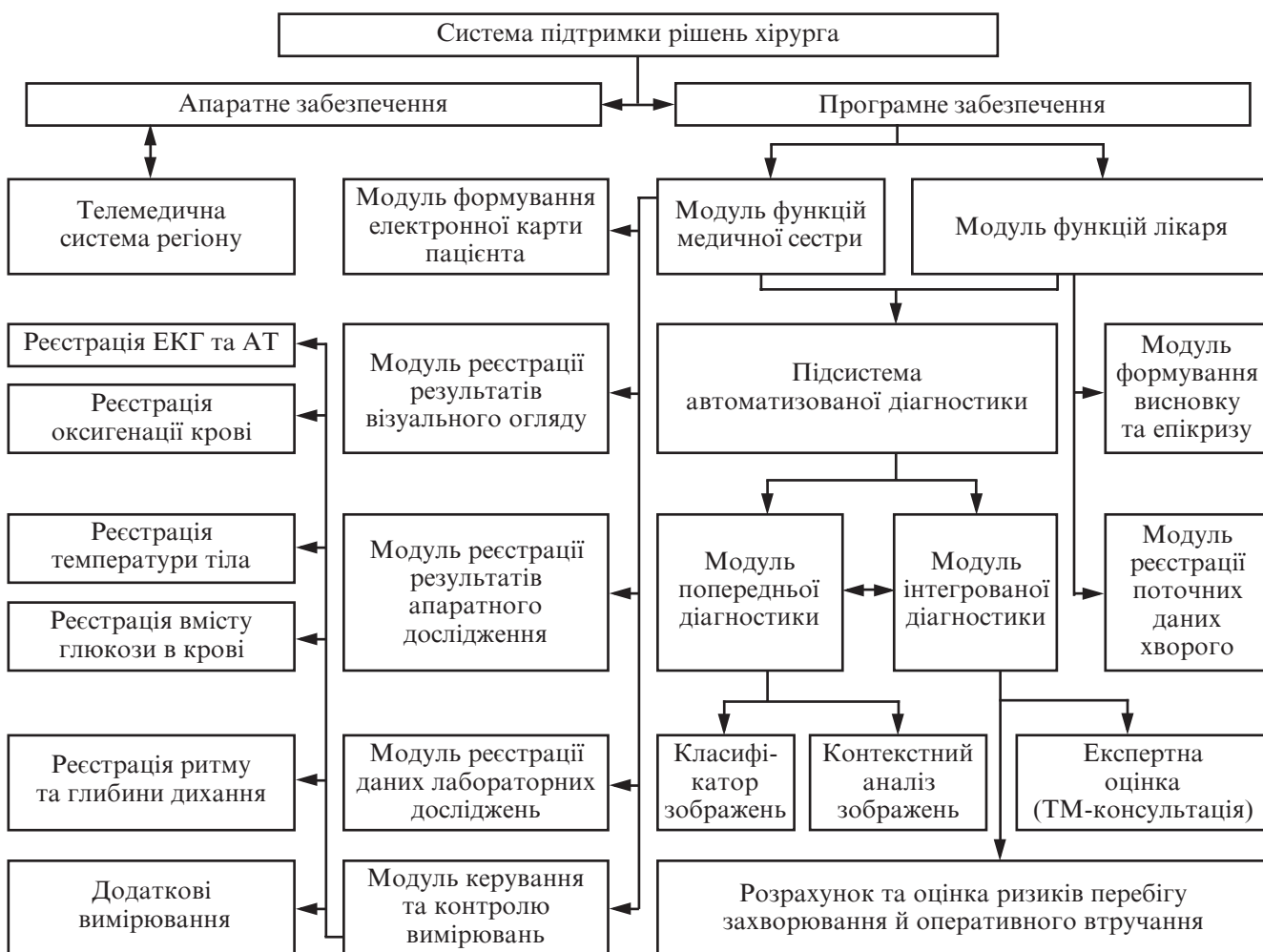


Рис. 1. Система підтримки рішень хірурга, інтегрована з телемедичною регіональною системою

— при проведенні телемедичного консультування.

Особливостями використання СПРХ у кожному із зазначених випадків є перерозподіл функціональних обов'язків учасників, а також програмно-технічних ресурсів, використання відповідної документальної забезпеченості процесу, що оптимізує обмін інформацією в кожному із форматів застосування СПРХ.

Апаратно-технічне рішення включало науково-технічний комплекс системи регіонального телемедичного консультування, який функціонує на базі Одеської обласної клінічної лікарні [1]. Виходячи із забезпечення максимальної безпеки пацієнта, у режимі моніторингу нами реєструвалася інформація, яка є визначальною для контролю стану пацієнтів з високим ризиком виникнення ускладнень, у тому числі у вагітних жінок [9]. Згідно з протоколом, до такої інформації були зараховані такі показники: електрокардіограма (один канал), артеріальний тиск, глибина та ритм дихання, рівень кисню в крові, рівень глюкози в крові, а також температура тіла.

Систему автоматизованого аналізу лапароскопічних зображень було доповнено можливостями прецедентної логіки аналізу зображень за «класами подібності» [10], а також можливостями контекстного аналізу зображень, відповідно до якої визначалися характеристики кольірності, гомогенності розподілу (патерн) кольорів, а також чіткість меж окремих утворень [8].

Оцінку ефективності концептуального рішення проведено на пацієнтах, які надійшли до приймального відділення лікарні за період з 2013 по 2015 рр. із синдромом «гострого живота» і яким було виконано діагнос-

тичну лапароскопію з подальшим лапароскопічним видаленням апендикса. Критеріями включення до обстеження була наявність показань до діагностичної лапароскопії, застосування СПРХ в активному режимі на етапі діагностики апендициту з урахуванням хірургом рекомендацій СПРХ. У пацієнтів визначали показники клінічної ефективності лікування: час від моменту завершення оперативного втручання до самостійного прийняття пацієнтом вертикального положення, тривалість періоду наявності больових відчуттів при кашльовій пробі, а також тривалість перебування в стаціонарі та на лікарняному листку. Основну групу утворили 25 пацієнтів із катаральним (неускладненим) і 19 пацієнтів із ускладненим апендицитом, а групу порівняння — 22 пацієнти з лапароскопічним видаленням апендикса без застосування СПРХ.

Результати дослідження обробляли із застосуванням методу ANOVA і критерію Neuman-Keuls, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка ефективності застосування різних технологій виконання апендектомії при катаральній формі апендициту засвідчила, що за відсутності застосування СПРХ період від моменту завершення втручання до самостійного підйому пацієнта з ліжка тривав у середньому $(8,1 \pm 1,0)$ год.

При цьому в підгрупі пацієнтів, яким апендектомію виконували із застосуванням СПРХ, цей показник був на 22,2 % меншим — $(6,3 \pm 0,7)$ год ($p < 0,05$; рис. 2, а). Тривалість больових відчуттів, які виникали при кашлі, дорівнювала $(24,5 \pm 1,9)$ год

і за умови застосування СПРХ показник також скорочувався на 27,3 % — $(17,8 \pm 1,4)$ год ($p < 0,05$). Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі при традиційній лапароскопічній апендектомії становила $(3,1 \pm 0,9)$ доби, тимчасом як за умови використання СПРХ показник скорочувався на 15,5 % ($p > 0,05$). Тривалість періоду непрацездатності, яку визначали за лікарняними листками, у 22 пацієнтів із традиційною лапароскопічною апендектомією дорівнювала $(8,3 \pm 1,5)$ доби, тимчасом як виконання подібних втручань на тлі застосування СПРХ скорочувало вказаний період на 21,7 % ($p < 0,05$; див. рис. 2, а).

У пацієнтів із ускладненими формами апендициту час самостійного підйому пацієнта з ліжка після лапароскопічної апендектомії становив $(11,3 \pm 1,4)$ год, а в групі пацієнтів із застосуванням СПРХ цей показник був меншим на 24,8 % — $(8,5 \pm 1,1)$ год ($p < 0,05$; рис. 2, б). Період больових відчуттів за умов виконання втручання із використанням СПРХ скорочувався на 29,8 % — (до $19,3 \pm 2,1$) год ($p < 0,05$), а тривалість перебування в стаціонарі зменшувалася на 20,2 % — до $(3,35 \pm 0,4)$ доби. Тривалість непрацездатності зменшувалася на 30,6 % і становила $(10,0 \pm 1,3)$ доби ($p < 0,05$; див. рис. 2, б).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що надання лапароскопічної хірургічної допомоги пацієнтам із проявами «гострого живота» на момент першого огляду із використанням СПРХ підвищує ефективність подальшого хірургічного лікування у хворих із діагнозом гострого апендициту. Підвищення ефективності визначалося за клінічними показниками — скороченням часу до самостійного підйому пацієнта з ліжка,

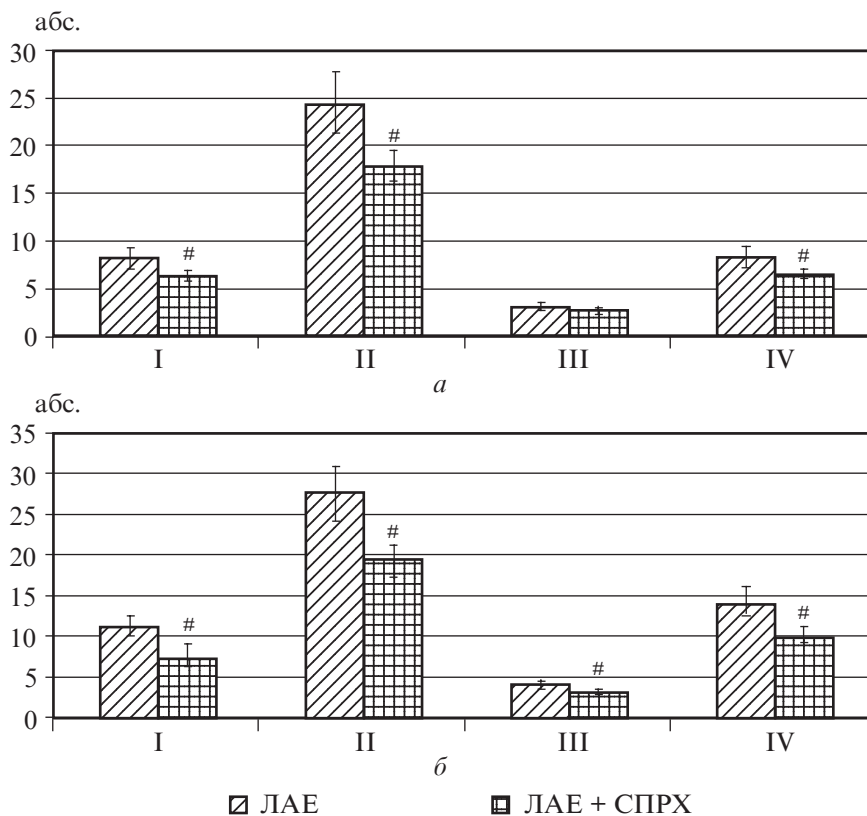


Рис. 2. Клінічні показники при виконанні лапароскопічної апендектомії у пацієнтів із застосуванням системи підтримки рішень хірурга: а — неінфільтративна, б — інфільтративна форма апендициту. За віссю абсцис: I — час із моменту завершення оперативного втручання до самостійного підйому хворого з ліжка (год); II — відчуття болю при кашльовому тесті (год); III — період перебування в стаціонарі (доба); IV — період непрацездатності (доба). За віссю ординат — досліджувані показники (абсолютні значення); ЛАЕ — лапароскопічна апендектомія; # — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі пацієнтів з одним лапароскопічним втручанням

а також скороченням часу визначення больових відчуттів при проведенні кашльової проби. Крім того, спостерігалось скорочення терміну непрацездатності. На відміну від неінфільтративної форми захворювання, при інфільтративному апендициті спостерігалось скорочення часу перебування пацієнта в клініці, що може свідчити про відносно більшу ефективність застосування СПРХ при ускладнених формах апендициту. Разом із тим потребують аналізу та уточнення ті фактори, які спричинили відповідне покращання результатів лікування за допомогою СПРХ. Попередньо можна стверджувати, що автоматизована система діагностики ла-

пароскопічних зображень підвищила ефективність навігації, що скоротило загальний час виконання оперативного втручання, завдяки чому загальна хірургічна травма зменшилася. Крім того, у разі виконання втручання хірургами з малим стажем роботи значну роль відіграли експерти, які проводили інтраопераційні консультації, що було зазначено раніше при проведенні гінекологічних телемедичних інтраопераційних консультацій [1].

Отримані результати мають перспективне значення для подальшого удосконалення СПРХ як з позицій оптимізації її застосування на різних етапах надання хірургічної допомоги, так і

з позицій оптимізації кругообігу медичної інформації між учасниками, які забезпечують безпосередньо ефективність хірургічного лікування хворих.

Висновки

1. Система підтримки рішень хірурга, інтегрована із регіональною системою телемедичного консультування та системою автоматизованої діагностики лапароскопічних зображень, забезпечує ефективну діагностику запалення червоподібного відростка у пацієнтів із синдромом «гострого живота».

2. Проведення лапароскопічної апендектомії із застосуванням СПРХ супроводжується покращанням клінічних показників — скороченням часу від моменту припинення оперативного втручання до самостійного підйому пацієнта в ліжку, скорочення часу больових відчуттів при кашльовій пробі, а також терміну перебування в стаціонарі та непрацездатності при простій (катаральній) і ускладнених формах апендициту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баязитов Н. Р. Особенности экстренного внутриоперационного телемедицинского консультирования пациентов общего хирургического профиля / Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский // Кибернетика и вычислительная техника. — 2011. — Вып. 163. — С. 76–84.
2. Герасимов Л. В. Роль современных информационных систем в повышении эффективности работы оперблока и ОРИТ / Л. В. Герасимов // Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. — 2015. — № 15/16 (116/117). — С. 27–31.
3. Hospital adoption of information technologies and improved patient safety: a study of 98 hospitals in Florida / N. Menachemi, C. Saunders, A. Chukmaitov [et al.] // J. Health Manag. — 2007. — Vol. 52, N 6. — P. 398–409.
4. Appari A. Information technology and hospital patient safety: a cross-sectional study of US acute care hospitals / A. Appari, E. M. Johnson, D. L. Anthony // Am. J. Manag. Care. — 2014. — Vol. 11, N 17. — P. 39–47.

5. *The organizational and clinical impact of integrating bedside equipment to an information system: a systematic literature review of patient data management systems (PDMS)* / A. Cheung, F. H. van Velden, V. Lagerburg, N. Minderman // *Int. J. Med. Inform.* – 2015. – Vol. 84, N 3. – P. 155–165.

6. *Lising M. A multimethod approach to evaluating critical care information systems* / M. Lising, C. Kennedy // *Comput. Inform. Nurs.* – 2005. – Vol. 23, N 1. – P. 27–37.

7. *Абламейко С. В. Модели и технологии распознавания образов с приложением в интеллектуальном анализе* / С. В. Абламейко, В. В. Краснопрошин, В. А. Образцов // *Вестник БГУ. Сер. 1.* – 2011. – № 3. – С. 62–72.

8. *A review of content-based image retrieval systems in medical applications—clinical benefits and future directions* / H. Muller, N. Michoux, D. Bandon, A. Geissbuhler // *International Journal of Medical Informatics.* – 2004. – Vol. 73 (1). – P. 1–23.

9. *The Comprehensive Complication Index (CCI) A Novel Continuous*

Scale to Measure Surgical Morbidity / K. Slankamenac, R. Graf [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 258 (1). – P. 1–7.

10. *Krasnoproshin V. V. Problem of Solvability and Choice of Algorithms for Decision Making by Precedence* / V. V. Krasnoproshin, V. A. Obraztsov // *Pattern Recognition and Image Analysis.* – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 155–169.

Надійшла 29.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

УДК 61:621.397.13.398

А. Б. Бузиновський, О. С. Коваленко, Д. М. Баязитов, А. В. Ляшенко, О. М. Нєнова

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ АПЕНДЕКТОМІЇ

Створення системи підтримки рішень хірурга (СПРХ) проведено на апаратно-технічній базі регіональної системи телемедичного консультування пацієнтів. Інформаційна модель СПРХ реалізована з урахуванням розподілу функціональних обов'язків учасників надання хірургічної допомоги та доповнена системою автоматичного розпізнавання лапароскопічних зображень; включала модуль надання експертної оцінки поточної ситуації та рейтингової оцінки стану пацієнта за загальноприйнятими шкалами і результатами моніторингу стану здоров'я. Оцінку ефективності СПРХ здійснено у 44 хворих на етапі надходження до Одеської обласної клінічної лікарні зі скаргами на «гострий живіт», у яких було діагностовано гострий апендицит після діагностичної лапароскопії. Отримані результати свідчать про високу ефективність застосування СПРХ, удосконалення і застосування якої потребують оцінки ефективності при інших формах хірургічних захворювань.

Ключові слова: інформаційна система підтримки рішень хірурга, апендектомія, лапароскопічна хірургія.

UDC 61:621.397.13.398

A. B. Buzinovskiy, O. S. Kovalenko, D. M. Bayazitov, A. V. Lyashenko, O. M. Nenova

THE SYSTEM OF DECISION SUPPORT IN LAPAROSCOPIC SURGERY AND ITS EFFECTIVENESS ESTIMATION DURING APPENDECTOMY

The system of decision support for surgeons (SDSS) have been created on the technical basis of existing regional telemedical consultative system. The informational model of SDSS was realized with components on splitting of functional obligations of the participants who were in charge for the delivering of surgical service, and it was extended on behalf of inclusion of the automatic system of laparoscopic images recognition. The last one contained both subsystem of recognition based on precedent logic and subsystem based on context recognition. The unit of expert estimation of the surgical situation as well as the system on score estimation of the patient state in accordance to generally accepted score systems were also included. Also SDSS permitted to perform patients state estimation. The estimation of the effectiveness of SDSS have been performed in 44 patients starting from the moment of entering Odessa Regional Hospital and who complained on the "acute abdomen" state. Those who have been diagnosed as suffered from acute appendicitis after laparoscopic diagnostics have been taken into consideration. Gained data are in favor for the high effectiveness of SDSS, which needs further comprehension and usage under conditions of other nosological forms of surgical diseases.

Key words: informational system of surgeon decision support, appendectomy, laparoscopic surgery.

УДК 618.145-007.17:618.39

В. І. Гладчук

ПОРУШЕННЯ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ ПЕРЕГОРОДКОЮ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА БЕЗПЛІДНІСТЬ

Одеський національний медичний університет

Один із інформативних методів діагностики безплідності — визначення кількості піноподій поверхневих шарів епітелію, ступеня їх зрілості [5], рівня

експресії рецепторів прогестерону (РП) і естрогену-альфа (РЕ) у стромі ендометрія, їх співвідношення на 21-шу–24-ту добу менструального циклу, тобто протя-

гом «вікна імплантації» [2; 6; 7; 9]. При цьому кількість піноподій менше 35 %, а також рівні співвідношення експресії РП та РЕ в стромі ендометрія менше 3,5

вказують на порушення фертильності. Частіше за все, мова йде у цих випадках про роль гіперпластичних процесів, міом матки, хронічного ендометриу як причин безплідності [1; 3].

Отримані нами попередні результати свідчать про можливу роль метаболічних процесів, які детермінують посилення розвитку сполучної тканини, у формуванні як самої внутрішньоматкової перегородки, так і в розвитку безплідності. Можна припустити, що за подібних умов також відбуваються порушення і в системі рецептивності ендометрія, що раніше не вивчалось.

Тому метою дослідження було визначення характеристик піноподій, експресії рецепторів прогестерону та естрогенів у жінок із діагностованою внутрішньоматковою перегородкою, які страждають на безплідність.

Матеріали та методи дослідження

Досліджували 27 жінок (група 1) з діагностованою внутрішньоматковою перегородкою, які страждали на безплідність протягом 5,0–7,5 років (у середньому $(6,2 \pm 1,8)$ року), після чого виникала вагітність, яка закінчилася мимовільним викиднем у першому триместрі. Таким чином, критеріями включення до спостереження були:

- 1) підтверджений діагноз повної перегородки матки;
- 2) наявність періоду безплідності в анамнезі протягом не менше трьох років;
- 3) переривання вагітності мимовільним викиднем у першому триместрі, яке спостерігалось після періоду безплідності та трапилося не менше двох разів.

Контролем слугували тканини, що отримували у практично здорових жінок — 20 пацієнток (група 2), які звернулися

до лікаря перед плануванням вагітності. Усі дослідження проведені відповідно до вимог наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. і схвалені комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Зразки ендометрія брали для досліджень шляхом кюретажу слизової оболонки порожнини матки на 7-му–11-ту добу після овуляції, тобто на 21-шу–24-ту добу класичного 28-добового менструального циклу. Аналіз зразків, підготовлених для скануючої електронної мікроскопії, за методикою проводився на мікроскопі з рентгенівською приставкою “JEOL Superprobe 733” (Японія) зі збільшенням $\times 2000$.

Імуногістохімічні (ІГХ) реакції здійснювали на депарафінованих зрізах завтовшки 4–5 мкм згідно з загальноприйнятими протоколами (DAKO protocols). З метою визначення стероїдних рецепторів використовували моноклональні антитіла мишей до PE-альфа (клон 1D5 “DAKO”, Данія, RTV) і PP-A (клон 636 “DAKO”, Данія, RTV). З метою аналізу результатів ІГХ реакцій використовували метод гістологічного підрахунку “H-score” за формулою:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

де a — слабко забарвлені клітини, %; b — помірно забарвлені клітини, %; c — інтенсивно забарвлені клітини, %; 1, 2, 3 — інтенсивність забарвлення, виражена в балах.

Також розраховували коефіцієнт РП/РЕ. Співвідношення РП/РЕ розраховували за строною, тому що сучасні уявлення свідчать про вирішальну роль саме строми в успішній імплантації ембріона та подальшому розвитку вагітності [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із

застосуванням методу ANOVA та тесту Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнток групи 1 кількість піноподій у поверхневих клітинах епітелію коливалась у межах від 7 до 12 % і дорівнювала у середньому $(10,5 \pm 1,9)$ %, тимчасом як у пацієнток групи 2 цей показник коливався в межах від 30 до 50 % і в середньому становив $(37,2 \pm 4,3)$ %. Таким чином, спостерігалася статистично достовірна різниця між групами за показником кількості піноподій у пацієнток, які страждають на безплідність, і у практично здорових пацієнток ($p < 0,05$).

Імуногістохімічні дослідження було проведено на матеріалі, який отримали у пацієнток, морфологічні характеристики біоптатів яких свідчили про ранню та середню фази секреції. У цей період циклу у пацієнток групи 1 в основному спостерігалася помірна та виражена експресія РП у всіх клітинах ендометрія. Рівень РП у залозах коливався від 40 до 240 і в середньому становив 172,4. Рівень РП у стромі коливався від 30 до 220 і в середньому дорівнював 163,7. При дослідженні PE-альфа у пацієнток групи 1 була виявлена помірна та низька експресія рецепторів. Рівень PE у залозах коливався від 10 до 90 і в середньому становив 32,7. Рівень PE у стромі коливався від 10 до 40 і в середньому дорівнював 5,62.

Також проводили оцінку співвідношення РП/РЕ у стромі. Згідно з даними літератури, в нормі цей показник був у діапазоні від 2 до 4. Співвідношення РП/РЕ розраховували за відповідними показниками строми, беручи до уваги зазначену роль строми в імплантації.

У групі 1 досліджуваний показник коливався від 17,3 до 55,2 і в середньому дорівнював 29,1. Подібне зростання показника є наслідком значного зниження РЕ-альфа у стромі.

При ІГХ дослідженні рівня рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії пацієнток групи 2 вміст РП у залозах коливався від 10 до 150 і в середньому становив $50,6 \pm 8,2$. Рівень РП у стромі коливався від 80 до 210 і в середньому дорівнював $140,4 \pm 13,5$. Рівень РЕ в ендометрії пацієнток групи 2 був вищим, ніж у пацієнток групи 1. Так, рівень РЕ-альфа в залозах коливався від 20 до 190 і в середньому становив $75,2 \pm 9,7$. Рівень РЕ-альфа в стромі був у межах від 20 до 100 і в середньому дорівнював $37,8 \pm 5,8$. Співвідношення вмісту РП і РЕ-альфа у клітинах стромі групи 2 становило $3,71 \pm 0,82$ (рис. 1).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у пацієнток із внутрішньоматковою перегородкою та безплідністю спостерігаються порушення з боку маркерів рецептивності ендометрія. Зокрема, йдеться про зменшення кількості піноподій, яке виявлялося у середню стадію фази секреції менструального циклу, зростання кількості РП у залозах ендометрія (у 3,4 разу), зменшення кількості РЕ як у залозистій тканині (у 2,3 разу), так і в стромі (у 6,73 разу) на тлі значного зростання показника РП/РЕ, який збільшився в 7,84 разу порівняно з практично здоровими пацієнтками (до 29,1 при нормі 2–4).

Отже, безплідність у жінок із внутрішньоматковою перегородкою значною мірою залежить від порушень експресії стероїдних гормонів в ендометрії — як у залозах, так і в стромі. Подібний характер безплідності може виявлятися при ендомет-

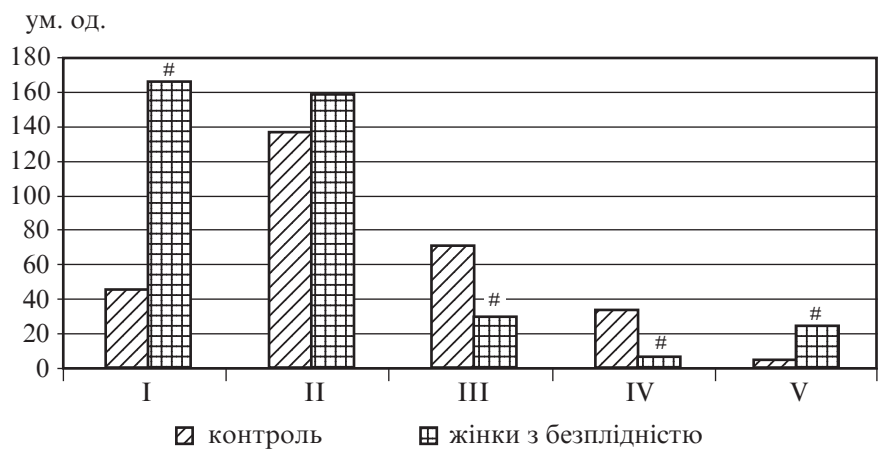


Рис. 1. Розподіл рецепторів прогестерону та естрогенів за даними імуногістохімічних досліджень у жінок з внутрішньоматковою перегородкою та безплідністю. За віссю абсцис: I, II — вміст рецепторів прогестерону у тканині залоз і стромі ендометрія відповідно; III, IV — вміст рецепторів естрогенів у тканині залоз і стромі відповідно; V — співвідношення рецепторів прогестерону та рецепторів естрогенів у стромі; за віссю ординат — досліджувані показники (умовні одиниці); # — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі контролю

ріозі, гіперпластичних змінах ендометрія, міомах матки [4; 6]. Причому, якщо розглядати патогенез безплідності у пацієнток із внутрішньоматковою перегородкою в контексті перевалювання продуктивних процесів у сполучнотканинних компонентах матки, можна відстежити певну паралель із продуктивними процесами у м'язових компонентах матки при міомадозних ураженнях, гіперплазії ендометрія. Отже, в обох випадках виправданою є розробка комплексних диференційованих методів лікування, яка включає корекцію продукції стероїдних гормонів, експресії відповідних рецепторів за допомогою застосування гормонально-активних препаратів.

Отримані результати мають перспективне значення для розробки методів діагностики безплідності, а також оцінки ефективності методів лікування.

Висновки

1. У жінок, які страждають на безплідність і мають внутрішньоматкову перегородку, спостерігається зменшення кіль-

кості піноподій у клітинах епітелію слизової оболонки матки.

2. У залозах ендометрія, а також у стромі у жінок із безплідністю та внутрішньоматковою перегородкою спостерігається зменшення рецепторів естрогенів і зростання рецепторів прогестерону порівняно з практично здоровими жінками.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гинекология* : нац. руководство / под. ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1088 с.
2. *Гюльмамедова И. Д.* Привычные неэффективные имплантации и особенности рецептивности эндометрия у женщин / И. Д. Гюльмамедова // *Медико-социальные проблемы сім'ї*. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 36–42
3. Особенности формирования эндометриальных пиноподий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном / И. Д. Гюльмамедова, О. И. Ильина, Е. Н. Носенко [та ін.] // *Жіночий лікар*. — 2010. — № 5. — С. 18–23.
4. *Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием* / В. К. Чайка, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко [и др.] — Донецк : Изд-во Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. — 243 с.
5. *Судомо І. О.* Формування піноподій на тлі атрофічних та гіпотрофіч-

них змін ендометрію у пацієнок з безуспішними циклами екстракорпорального запліднення / І. О. Судома, Т. Д. Задорожна // Здоровье женщины. – 2005. – Т. 23, № 3. – С. 135–138.

6. *Сучасні погляди на діагностику та корекцію імплантаційної рецептивності ендометрію (Огляд літератури)* / І. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, І. В. Савченко, О. А. Гюльмамедова // Таврический медико-биологический

вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 169–175.

7. *Эндометриальное «окно имплантации» при бесплодии* / О. Д. Мишнев, М. В. Самойлов, К. Г. Серебренникова, В. С. Бессмертная // Архив патологии. – 2011. – № 3. – С. 13–18.

8. *A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception* / R. Hart, Y. Khalaf, C. T. Yeong [et al.]

// Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 11. – P. 2411–2417.

9. *Steroid receptor expression in human endometrium during the follicular phase of stimulated cycles* / D. Kyrou, E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis [et al.] // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 2931–2935.

Надійшла 29.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Г. Марічереда

УДК 618.145-007.17:618.39

В. І. Гладчук

ПОРУШЕННЯ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ ПЕРЕГОРОДКОЮ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА БЕЗПЛІДНІСТЬ

Дослідження пацієнок з внутрішньоматковою перегородкою та безплідністю виявило наявність порушень з боку маркерів рецептивності ендометрія. Зокрема, зменшувалася кількість піноподій, яка визначалася в середній стадії фази секретії менструального циклу, зростала кількість рецепторів прогестерону (РП) у залозах ендометрія (у 3,4 разу), зменшувалася кількість рецепторів естрогенів (РЕ) як у залозистій тканині (у 2,3 разу), так і у стромі (у 6,73 разу) на тлі значного зростання показника РП/РЕ у стромі, який збільшувався у 7,84 разу порівняно з практично здоровими пацієнтками (до 29,1 при нормі 2–4).

Ключові слова: безплідність, внутрішньоматкова перегородка, рецептивність ендометрія.

UDC 618.145-007.17:618.39

V. I. Gladchuk

THE RECEPTIVITY OF ENDOMETRIUM DETERIORATION IN WOMEN WITH INTRAUTERINE SEPTUM WHO SUFFERED FROM INFERTILITY

The profound deteriorations of markers of receptivity of endometrium have been identified in patients who suffered from infertility and who were diagnosed intrauterine septum was made. Thus, the reduction of the number of pinopodes during the middle stage of menses was registered. Besides, the number of progesterone receptors in endometrial glands raised 4 times, while estrogens receptors declined both in glandular and stromal tissues 2.3 and 6.73 times correspondently. The index ratio between numbers of progesterone and estrogens receptors in stroma increased 7.84 times when compared with the same index determined in practically healthy women.

Key words: infertility, intrauterine septum, endometrial receptivity.

УДК 616.311.2-002.153-085

Є. В. Дієв, канд. мед. наук,

Т. В. Дієва, канд. мед. наук

ПОКАЗНИКИ ТРИВАЛОСТІ ЗУБОТЕХНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ ВИГОТОВЛЕННЯ МОСТОПОДІБНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ, ЯКІ ЦЕМЕНТУЮТЬСЯ, З ОПОРОЮ НА ІМПЛАНТАТИ З МОНОЛІТНИМИ АБАТМЕНТАМИ, ЩО ВКРУЧУЮТЬСЯ

ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Вступ

Чимало вітчизняних та іноземних дослідників вказують на досить велику потребу населення у кваліфікованій стоматологічній ортопедичній допомозі. За даними цих авторів, у 70 % громадян віком 20–50 років порушена цілісність зубних рядів, а потреба в ортопедичному лікуванні знімними протезами у

представників цієї групи сягає 33–58 %. Втім, вже після проведення протезування знімними протезами 16–56,1 % пацієнтів не можуть ними користуватися з різних причин [1–3].

На думку інших фахівців, сучасні тенденції розвитку ортопедичної стоматології полягають у застосуванні в повсякденній практиці вітчизняного зубопротезування методів ден-

тальної імплантації як найбільш прогресивних [4–6].

На превеликий жаль, сьогодні стоматологічна імплантація ще не має повноцінного правового статусу щодо застосування, про це переконливо свідчить аналіз відповідних офіційних документів [7; 8]. Тому для повноцінного правового впровадження методів дентальної імплантації в практичну охорону

здоров'я населення України вкрай необхідні наукові дослідження з розробки детальних клінічних і зуботехнічних протоколів та нормативів часу надання комплексних імплантологічних послуг [9].

З метою розв'язання проблем часткової або повної втрати зубів у практичній охороні здоров'я застосовують, у тому числі, методи протезування мостоподібними зубними протезами з опорою на паралельно встановлені імплантати з монолітними абатментами, що вкручуються. На даний вид опорного елемента можна фіксувати шляхом цементування протезні конструкції з пластмаси, металу, металокераміки, металокомпозиту, різних видів безметалевої кераміки. Особливість ортопедичного протоколу застосування монолітних абатментів, що вкручуються, у тому, що вони вкручуються в імплантат тільки один раз, а відбиток знімається з «рівня абатмента» спеціальними трансферними ковпачками. У разі необхідності створення паралельності опорних абатментів, індивідуалізація проводиться лікарем-ортопедом у порожнині рота шляхом препарування, після якого відбиток знімається як під звичайні суцільнолітні конструкції [10–12].

Мета дослідження — встановлення тривалості зуботехнічних протоколів виготовлення мостоподібних зубних протезів з опорою на імплантати на монолітних абатментах, що вкручуються.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження — зуботехнічні процеси надання стоматологічної ортопедичної допомоги при виготовленні мостоподібних зубних протезів з

опорою на імплантати на монолітних абатментах, що вкручуються.

Предмет дослідження — структура, послідовність, тривалість та обсяг зуботехнічних етапів надання відповідної ортопедичної допомоги, трудові витрати спеціалістів.

Методи дослідження:

— аналітичний — для визначення структури та характеру трудових витрат зубного техніка при виготовленні мостоподібних зубних протезів з опорою на імплантати на монолітних абатментах, що вкручуються;

— хронометражний — для визначення загальної тривалості відповідних зуботехнічних етапів виготовлення мостоподібних зубних протезів з опорою на імплантати на монолітних абатментах, що вкручуються;

— математичний — для визначення величини відомчих нормативів часу роботи зубних техніків мостоподібних зубних протезів з опорою на імплантати на монолітних абатментах, що вкручуються;

— статистичний — для обробки результатів дослідження.

Для визначення тривалості зуботехнічних протоколів і встановлення відомчих норм часу застосували офіційно затверджену МОЗ України методику встановлення трудових витрат в ортопедичній стоматології в модифікації В. А. Лабунця (1999) [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Співробітниками Інституту стоматології НАМН України та кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету за період 2010–2016 рр. на базі низки лікувальних закладів Одеси, Миколає-

ва, Черкаса та Івано-Франківська були проведені наукові дослідження тривалості надання пацієнтам ортопедичних стоматологічних послуг із застосуванням методів дентальної імплантації.

Хронометражні дослідження роботи 30 зубних техніків різної кваліфікації, які виготовили 80 мостоподібних зубних протезів з опорою на імплантати на монолітних абатментах, які вкручуються, показали, що для виробництва протезів із металокераміки, металопластмаси, металокомпозита, деяких видів безметалевої кераміки потрібно чотири лабораторних етапи, а для суцільнолітних, простих керамічних і пластмасових протезів — три лабораторних етапи.

Перед проведенням хронометражних вимірів, згідно із застосованою нами методикою, методом аналітичного аналізу було встановлено структуру зуботехнічних процесів, які досліджувалися, проведена індексація характеру трудових витрат зубних техніків на постійні витрати робочого часу (T_p), які не залежать від конструкції зубних протезів та їх кількості, та змінно-повторювані витрати робочого часу (T_{zp}) відповідних фахівців, які цілком залежать від даних чинників [13].

Результати проведених хронометражних досліджень були занесені до спеціально розробленої «Карти хронометражних вимірів» з метою подальшої математичної та статистичної обробки. На підставі отриманих даних, застосовуючи офіційно затверджену МОЗ України формулу розрахунку нормативів часу на зуботехнічні маніпуляції, розраховували норматив часу проведення зуботехнічних протоколів виготовлення мостоподібних зубних протезів з опорою

на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються:

$$НЧ = T_{\Pi} + K_{кор} \times T_{зп\ кор} + K_{шз} \times T_{зп\ шз},$$

де НЧ — норматив часу на виготовлення зубним техніком мостоподібних протезів одному пацієнтові;

T_{Π} — постійні витрати часу зубного техника при виготовленні мостоподібних протезів одному пацієнтові;

$T_{зп\ кор}$ — змінно-повторювані витрати часу зубного техника при виготовленні коронок у мостоподібному протезі;

$T_{зп\ шз}$ — змінно-повторювані витрати часу зубного техника при виготовленні штучних зубів у мостоподібному протезі;

$K_{кор}$ — кількість коронок у структурі мостоподібного протеза;

$K_{шз}$ — кількість штучних зубів у структурі мостоподібного протеза.

Узагальнені дані виготовлення різних мостоподібних зубних протезів з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються, наведені у табл. 1.

Дані, подані в табл. 1, розраховані на виготовлення однієї коронки або одного штучного зуба у структурі мостоподібного протеза з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються. На їх підставі можна розрахувати норматив часу на зуботехнічний протокол виготовлення мостоподібного протеза будь-якої конструкції.

Приклад. Пацієнту необхідно виготовити металопластмасовий мостоподібний зубний протез з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються. Структура протеза: 6 опорних коронок, 8 штучних зубів.

Розрахунок: НЧ мостоподібного протеза (мп) = $T_{\Pi\ мп} +$

$+ 6\ коронок \times 145,74\ хв + 8\ штучних\ зубів \times 153,85\ хв = 2194,48\ хв$ — сумарна тривалість чотирьох етапів зуботехнічного протоколу виготовлення металопластмасового мостоподібного зубного протеза з 14 одиниць з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються.

При статистичній обробці даних встановлювали лише показники середньої арифметичної виваженої. У визначенні помил-

ки середньої арифметичної виваженої необхідності немає, бо дані процеси не відповідають закону нормального розподілу Гауса — Ляпунова [14].

Висновки

Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що зуботехнічні протоколи виготовлення мостоподібних зубних протезів з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються, тривають про-

Таблиця 1

Тривалість зуботехнічних протоколів виготовлення мостоподібних протезів з опорою на імпланти на монолітних абатментах, що вкручуються, згідно з характером трудових витрат фахівців

Спосіб виготовлення	Кількість обстежених процесів виготовлення	Постійні витрати робочого часу, хв	Змінно-повторювані витрати робочого часу, хв
Суцільнолитий металевий мостоподібний протез			
— коронка	4	61,92	72,69
— штучний зуб			80,80
Металокерамічний мостоподібний протез			
— коронка	19	89,24	145,74
— штучний зуб			153,85
Металопластмасовий мостоподібний протез, облицьований пластмасою методом «варення в кюветі»			
— коронка	7	89,06	106,20
— штучний зуб			114,31
Металокомпозитний мостоподібний протез, облицьований композитом світлової полімеризації			
— коронка	9	72,99	118,04
— штучний зуб			126,15
Суцільнокерамічний мостоподібний протез, виготовлений методом пресування та розфарбовування			
— коронка	9	85,77	167,06
— штучний зуб			155,64
Суцільнокерамічний мостоподібний протез, виготовлений методом пресування з подальшим нанесенням керамічної маси, що обпалили			
— коронка	12	95,47	215,07
— штучний зуб			205,89
Суцільнокерамічний мостоподібний протез із діоксиду цирконію			
— коронка	5	82,52	160,55
— штучний зуб			166,01
Пластмасовий мостоподібний протез із РееК-пластмаси або її аналогів			
— коронка	15	61,92	91,38
— штучний зуб			96,84

тягом трьох або чотирьох лабораторних етапів залежно від матеріалу та способу виробництва. Постійні витрати часу зубних техніків при цьому будуть в діапазоні 61,92–95,47 хв, а змінно-повторювані витрати робочого часу зубних техніків на виготовлення мостоподібного протеза — 72,69–215,07 хв на коронку та 80,80–205,89 хв на штучний зуб у структурі протеза.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возный А. В.* Научное обоснование совершенствования организации стоматологической ортопедической помощи населению : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / А. В. Возный. – М., 2009. – 201 с.

2. *Герасимчук П. Г.* Особливості повторного протезування знімними протезами / П. Г. Герасимчук // Сучасний стан і актуальні проблеми ортопедичної стоматології : міжнар. наук.-прак. конф., Івано-Франківськ, 12–13 травня 2005 р. : матеріали. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 16–17.

3. *Заблоцкая А. Я.* Психоэмоциональный уровень удовлетворенности пациентов с полной потерей зубов съемными протезами и их информированность о возможностях дентальной имплантации / А. Я. Заблоцкая, Р. Р. Павлычко // Стоматологическая наука и практика. – 2015. – № 1/2 (6/7). – С. 23–28.

4. *Брагин Е. А.* Современные направления развития ортопедической стоматологии по итогам цикла усовершенствования для заведующих кафедрами ортопедической стоматологии / Е. А. Брагин, Э. С. Каливраджиян // Современная ортопедическая стоматология. – 2007. – № 7. – С. 12–13.

5. *Куц П. В.* Використання імплантів при вродженій адентії / П. В. Куц, І. Л. Скрипник // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2007. – № 3. – С. 49–55.

6. *Leonard I. Linkow.* Without dentures: The Miracle of Dental Implants / Leonard I. Linkow. – СПб., 1993. – 285 с.

7. *Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонція», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія»* : Наказ МОЗ України № 566 від 23.11.2004 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html

8. *Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги* : наказ МОЗ України № 507 від 28.12.02 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_2002228_507.html

9. *Актуальные проблемы дентальной имплантации в контексте концепции оказания комплексной импланто-*

логической помощи в Украине / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С. А. Шнайдер, Т. В. Диева // *Інновації в стоматології*. – 2014. – № 2. – С. 72–77.

10. *Заблоцкий Я. В.* Имплантация в незнімному протезуванні / Я. В. Заблоцкий. – Львів : Гал Дент, 2006. – 156 с.

11. *Параскевич В. А.* Дентальная имплантология: основы теории и практики : монография / В. А. Параскевич. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 399.

12. *Угрин М. М.* Особливості протезування на імплантатах у пацієнтів різного віку з повною відсутністю зубів / М. М. Угрин // *Імплантологія, Пародонтологія, Остеологія*. – 2007. – № 3. – С. 15–26.

13. *Лабунец В. А.* Методологічні аспекти уніфікованої системи обліку, контролю праці стоматологів-ортопедів і зубних техніків в Україні: методичні рекомендації / В. А. Лабунец, В. Р. Григорович. – Одеса, 1999. – 12 с.

14. *Особенности статистической обработки данных хронометражных измерений продолжительности изготовления зубных протезов при нормировании труда специалистов в стоматологии* / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С. А. Шнайдер, Е. Е. Диева // *Галицький лікарський вісник*. – 2014. – № 4, Т. 21. – С. 107–109.

Надійшла 21.04.2016

Рецензент канд. мед. наук,
доц. О. П. Розуменко

УДК 616.311.2-002.153-085

Є. В. Дієв, Т. В. Дієва

ПОКАЗНИКИ ТРИВАЛОСТІ ЗУБОТЕХНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ ВИГОТОВЛЕННЯ МОСТОПОДІБНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ, ЯКІ ЦЕМЕНТУЮТЬСЯ, З ОПОРОЮ НА ІМПЛАНТАТИ З МОНОЛІТНИМИ АБАТМЕНТАМИ, ЩО ВКРУЧУЮТЬСЯ

Для протезування пацієнтів з повною та частковою адентіями застосовуються методики дентальної імплантації, які ще досі не набули повноцінного правового статусу в Україні.

Одним із поширених методів фіксації незнімних мостоподібних протезів з опорою на імплантати є їх цементування на монолітні абатменти, які вкручуються в імплантат. Тривалість зуботехнічних протоколів виготовлення таких мостоподібних конструкцій триває в діапазоні 80,80–205,89 хв на постійні витрати робочого часу зубного техника, 72,69–215,07 хв змінно-повторюваних витрат робочого часу на коронку та 80,80–205,89 хв змінно-повторюваних витрат робочого часу на штучний зуб у структурі мостоподібного протеза.

Ключові слова: дентальні імплантати, зуботехнічні протоколи, зубні протези, вкручувані абатменти, нормативи часу.

UDC 616.311.2-002.153-085

E. V. Diyev, T. V. Diyeva

THE DURATION INDICES OF DENTAL MANUFACTURING PROTOCOL OF BRIDGES RELYING ON IMPLANTS WITH SCREW-MONOLITHIC ABUTMENTS

For prosthetic patients with complete and partial adentia are used dental implant techniques, which still have not had full legal status in Ukraine yet.

One of the common methods of fixing the nonremovable bridge relying on implants is cementing them on solid abutments that are screwed into the implant. The duration of such bridge making protocols by technician is in the range of 80.80–205.89 minutes on the fixed costs of working time (Tп) a dental technician, 72.69–215.07 minutes changeable-repeatable working time (Tпп) on the crown and 80.80–205.89 minutes changeable-repeatable working time (Tпп) on the artificial tooth in the bridge structure.

Key words: dental implants, dental technician protocols, dental implants, screwed abutments, time standards.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ СТАТИНОМ ТА ІНГІБІТОРОМ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Одеська обласна клінічна лікарня

Вступ

У сучасному світі статини стали невід'ємною частиною для лікування дисліпідемії, важливим фактором ризику серцево-судинних хвороб, корекція якого супроводжується суттєвим зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [10]. Численні клінічні дослідження продемонстрували ефективність статинів у цьому контексті [6; 7]. Разом із тим усе більше стає очевидним, що позитивний вплив статинів щодо серцево-судинних факторів ризику не можна пов'язувати тільки з їх гіполіпідемічними властивостями. Існують і плейотропні ефекти, які охоплюють зміни функції ендотелію, що сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок, запобігає тромбоутворенню, забезпечує протизапальну та імуномодулюючу дію. Отже, терапевтичний потенціал статинів може виходити за рамки безпосереднього впливу на дисліпідемію, сприятливо впливаючи на перебіг інших хвороб, таких як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак, артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна хвороба нирок. Ці ж плейотропні ефекти властиві й інгібіторам ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), що відображено у багатьох дослідженнях [5; 9].

Ревматоїдний артрит — одне з найпоширеніших хронічних системних аутоімунних захворювань сполучної тканини, яке характеризується переважно ураженням суглобів за типом прогресуючого ерозійно-деструктивного поліартриту та широким спектром позасуглобових проявів [3]. Серцево-судинні захворювання посідають чільне місце серед причин летальності у пацієнтів з РА [4]. Найпотужніший предиктор ризику серцево-судинної летальності у хворих на РА — це АГ. Уживання нестероїдних протизапальних препаратів і глюкокортикостероїдів — основні фактори, які сприяють підвищенню артеріального тиску (АТ). Крім того, при РА спостерігається збільшення артеріальної резистентності, ураження нирок і підвищення центрального АТ [8].

Згідно з даними досліджень зарубіжних і вітчизняних авторів, необхідна сучасна оцінка асоціації РА й факторів серцево-судинного ризику та призначення терапії, спрямованої на його зниження.

Отже, **мета** нашого дослідження — оцінка впливу інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту та статино-терапії на стан метаболічних порушень і показників активності запального процесу у хворих на артеріальну гіпертензію

у поєднанні з ревматоїдним артритом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 80 хворих (75 жінок і 5 чоловіків) із достовірно підтвердженим діагнозом РА [2], які перебували на лікуванні в кардіо-ревматологічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні. Вік хворих становив від 30 до 75 років (середній вік — $(51,5 \pm 7,3)$ року). Тривалість захворювання становила від 6 міс. до 40 років (у середньому — $(10,1 \pm 7,8)$ року).

Усі хворі були розділені на дві групи: 1-ша нараховувала 35 хворих на РА у поєднанні з АГ, серед яких 28 пацієнтів мали АГ 1-го ступеня, 7 пацієнтів — АГ 2-го ступеня; 2-га група — 45 хворих на РА без ознак АГ.

Визначали АГ відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2015 р. [1].

Діагноз РА відповідав критеріям Американської колегії ревматологів (ACR, 1987) та класифікаційним критеріям ACR і Європейської протиревматичної ліги (ACR/EULAR, 2010). Ступінь активності РА оцінювали згідно з параметрами індексу DAS 28: у 22 % хворих діагностовано 1-й ступінь, у 66 % — 2-й ступінь, у 12 % — 3-й ступінь. Оцінка рентгенологічної стадії визначалася за рентгенологічними критеріями

Вихідні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів у дослідженні

Показник	1-ша група, n=35	2-га група, n=45	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 \pm 2,3	9,5 \pm 1,7	0,027
ШОЕ, мм/год	32,2 \pm 5,3	30,5 \pm 9,9	0,001
СРБ, мг/л	28,7 \pm 2,3	25,7 \pm 2,3	0,028
ЗХС, ммоль/л	5,7 \pm 0,7	4,5 \pm 0,2	0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	0,20 \pm 0,04	0,900 \pm 0,018	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	5,5 \pm 1,7	3,8 \pm 1,7	0,002
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,4	1,75 \pm 0,60	0,001
TNF- α , пг/мл	10,7 \pm 2,7	11,0 \pm 1,7	0,002
КА, %	3,7 \pm 0,5	1,7 \pm 0,2	0,010
IL-1 β , пг/мл	12,2 \pm 3,3	10,5 \pm 2,9	0,001
САТ, мм рт. ст.	145,75 \pm 10,70	110,2 \pm 10,3	0,020
ДАТ, мм рт. ст.	80,3 \pm 10,7	70,5 \pm 10,6	0,032

Примітка. У табл. 1, 2: ЗХС — рівень загального холестерину; ТГ — рівень тригліцеридів; ЛПВЩ — рівень ліпопротеїдів високої щільності; ЛПНЩ — рівень ліпопротеїдів низької щільності; КА — коефіцієнт атерогенності.

Steinbrocker (I стадія — 5, II — 65, III — 15, IV — 2 хворих). Оцінку функціонального класу (ФК) збереження рухової активності суглобів проводили за критеріями ACR (1992). Також усі індивідууми опитані за Стенфордською анкетною «Оцінка здоров'я хворих на ревматоїдний артрит» (HAQ).

Критерії виключення були такі: інфаркт міокарда в анамнезі давністю менше 1 року, клінічні прояви хронічної серцевої недостатності (ІІБ–ІV ФК за NYHA), порушення функції нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (СКД-ЕРІ < 50 мл/(хв \cdot 1,73м²)), підвищення рівня печінкових ферментів у ≥ 3 рази від верхньої межі норми.

Жодний із пацієнтів не мав протипоказань до застосування розувастатину та раміприлу.

На момент включення до дослідження всі хворі приймали глюкокортикостероїди (5–32 мг на добу), за необхідності — нестероїдні протизапальні препарати, 85 % пацієнтів отримували базисну терапію (метотрексат 2,5–15 мг на тиждень, лефлуномід — 20 мг на добу, сульфасалазин — 1–2 г на добу або їх комбінацію). Тривалість базисної терапії становила від кількох місяців до 10–15 років.

Усім пацієнтам виконували ліпідограму, визначали рівень лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), робили кількісний аналіз рівня цитокінів сироватки крові (TNF- α , IL-1 β), вимірювали АТ.

Пацієнтам 1-ї групи було додатково призначено розувастатин дозою 10 мг на добу та раміприл дозою 5–10 мг на добу протягом 3 міс. з подальшим контролем ліпідного спектра крові й офісного рівня АТ. Окрім визначення клініко-лабо-

раторних показників, аналіз результатів терапії статином та ІАПФ включав у себе оцінку переносимості препаратів.

Усі пацієнти добровільно підписали інформовану згоду щодо участі у дослідженні. Дослідження проводили згідно з протоколами ведення пацієнтів з РА та АГ.

Статистичний аналіз матеріалу було здійснено за допомогою програми Statistica 6.0 з використанням Т-тесту для незалежних вибірок. З урахуванням кожної ознаки у порівнюваних групах було виявлено середню арифметичну величину (М) та стандартну похибку середньої (m). Для підтвердження статистичної вагомості різниці середніх вважали сприйнятливим значення отриманого рівня ймовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вихідна клінічна характеристика пацієнтів подана у табл. 1. Наведені дані демонструють, що рівень ліпідів, як і показників запалення, достовірно вищий у пацієнтів з РА у поєднан-

ні з АГ (1-ша група). Це пов'язано з більшим ризиком розвитку атеросклеротичного процесу, адже АГ і дисліпідемія — найпоширеніші серцево-судинні фактори ризику у хворих на РА. Цей факт відображається у дослідженнях інших авторів [2].

Оцінка динаміки клініко-лабораторних показників після призначення пацієнтам 1-ї групи (з АГ та РА) антигіпертензивної терапії (раміприл середньою дозою — 7,5 мг на добу, розувастатин середньою дозою — 10 мг на добу) наведена в табл. 2.

Комбінована терапія ІАПФ (раміприлом) та статином (розувастатином) сприяла покращанню показників ліпідного профілю за рахунок зниження рівнів ЗХС на 27 % ($p=0,02$), ЛПНЩ на 30 % ($p<0,001$), ТГ на 17 % ($p<0,001$), а також підвищення рівня ЛПВЩ на 30 % ($p=0,01$) порівняно з вихідними даними. При цьому спостерігалось статистичне зниження рівня лейкоцитів, ШОЕ і СРБ (28,7 \pm 2,3 проти 25,1 \pm 1,5; $p<0,002$) та запальних цитокінів (TNF- α — 10,7 \pm 2,7 проти 9,7 \pm 2,7; $p=0,02$).

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ревматоїдним артритом після трьох місяців антигіпертензивної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 \pm 2,3	6,4 \pm 1,4	0,001
ШОЕ, мм/год	32,2 \pm 5,3	20,2 \pm 4,2	0,001
СРБ, мг/л	28,7 \pm 2,3	25,1 \pm 1,5	0,002
ЗХС, ммоль/л	5,7 \pm 0,7	4,2 \pm 0,5	0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	0,20 \pm 0,04	0,600 \pm 0,012	0,010
ЛПНЩ, ммоль/л	5,5 \pm 1,7	4,0 \pm 1,7	0,001
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,4	1,5 \pm 0,6	0,001
TNF- α , пг/мл	10,7 \pm 2,7	9,7 \pm 2,7	0,020
КА, %	3,7 \pm 0,5	3,0 \pm 0,3	0,025
IL-1 β , пг/мл	12,2 \pm 3,3	10,2 \pm 5,3	0,001
САТ, мм рт. ст.	145,75 \pm 10,70	117,2 \pm 11,3	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,3 \pm 10,7	70,5 \pm 10,7	0,006

Ці ж позитивні показники стосувалися й показників АТ — відмічалася нормалізація САТ і ДАТ.

Слід зауважити, що, порівняно з вихідними даними ліпідограми, у пацієнтів 2-ї групи через 3 тиж. не було виявлено жодних статистично значущих змін.

У результаті отриманого лікування спостерігалася значне зменшення больового синдрому та скутості в суглобах у 20 (57 %) хворих (оцінка індексу DAS 28 знизилася на 48 %).

При проведенні дослідження щодо впливу обох препаратів не було зафіксовано жодних побічних ефектів.

Таким чином, призначення статинів та ІАПФ пацієнтам з АГ і РА сприяє не тільки покращанню ліпідного профілю та контролю АТ, але й має позитивний вплив на активність запального процесу при РА, що можна пояснити плеiotропними ефектами обох препаратів, а саме — вплив на рівень СРБ і цитокінів (TNF- α , IL-1 β).

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію із супровідним ревматоїдним артритом визнача-

ються більш виражені несприятливі зміни показників ліпідного та цитокінового профілю, що підвищує їх серцево-судинний ризик.

2. Терапія статинами (розувастатин) та ІАПФ (раміприл) артеріальної гіпертензії у поєднанні з ревматоїдним артритом контролює не тільки перебіг серцево-судинного захворювання, але й спричинює позитивні протизапальні ефекти, сприятливі для перебігу ревматоїдного артрити.

3. Терапія розувастатином і раміприлом супроводжувалася доброю переносимістю — не зафіксовано жодних випадків відміни препаратів і розвитку їх побічних дій під час дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Артеріальна гіпертензія: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування: метод. рекомендації // Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. — К.: Велес, 2012. — С. 105–146.*

2. *Аршин Е. В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертонией с ревматоидным артритом / Е. В. Аршин, А. В. Туев, В. В. Щекочев // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2 (3). — С. 32–37.*

тов // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2 (3). — С. 32–37.

3. *Насонов Е. Л. Ревматология: нац. руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М., 2010. — С. 549–551.*

4. *Avina-Zubieta J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi // Arthritis Rheumatoid. — 2008. — Vol. 59. — P. 1690–1697.*

5. *Grip O. Atorvastatin activates PPAR- γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes / O. Grip, S. Janciauskiene, S. Lindgren // Inflammation Research. — 2008. — Vol. 51, № 2. — P. 58–62.*

6. *Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations / J. A. Herd, C. M. Ballantyne, J. A. Farmer [et al.] // American Journal of Cardiology. — 2007. — Vol. 80, N 3. — P. 278–286.*

7. *Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels / J. W. Jukema, A. V. G. Bruschke, A. J. Boven [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 91, N 10. — P. 2528–2540.*

8. *Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis / R. Klocke, J. R. Cockcroft, G. J. Taylor [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 62, N 5. — P. 414–418.*

9. *Leung B. P. Anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis / B. P. Leung, N. Sattar, A. Crilly // Journal of Immunology. — 2006. — Vol. 170, N 3. — P. 1524–1530.*

10. *McCarey D. W. The pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases / D. W. McCarey, N. Sattar, I. B. McInnes // Arthritis Research and Therapy. — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 55–61.*

Надійшла 30.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. А. Тихонова

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ СТАТИНОМ ТА ІНГІБІТОРОМ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Метою даного дослідження є оцінка ефектів інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) і статинотерапії на стан метаболічних процесів і показники активності запального процесу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) у поєднанні з ревматоїдним артритом (РА). Хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша включала 35 хворих на АГ у поєднанні з РА, 2-га — 45 хворих на РА без ознак АГ. Результати дослідження показали, що поєднання РА з АГ пов'язане з більш високим рівнем серцево-судинного ризику. Терапія статинами (розувастатин) і ІАПФ (раміпріл) корелює не тільки з поліпшенням показників ліпідного профілю, але і з позитивною динамікою запальних маркерів, що зумовлено плеїотропними ефектами обох препаратів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, статинотерапія, інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту.

COMBINATION THERAPY WITH STATIN AND INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

The aim of the study was to determine an influence of combined therapy with statine and on lipid profile and inflammatory markers in patients with rheumatoid (RA) in combination with arterial hypertension (AH). All patients were divided into 2 groups: group 1 included 35 patients with AH and concomitant RA, group 2 — 45 RA without AH. The results showed that the combination of RA with hypertension is associated with higher levels of cardiovascular risk factors. Combined prescription of statin (rosuvastatin) and IACE (ramipril) in the patients with AH and concomitant RA is correlated as with an improvement of lipid profile and with positive changes of proinflammatory markers, due to pleiotropic effects of drugs.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, statin, inhibitor angiotensin-converting enzyme.

УДК 616-082/083-035.7:340.6Г. Ф. Кривда, *д-р мед. наук, проф.*,П. В. Плевінскіс, *канд. мед. наук, доц.*,Р. Г. Кривда, *канд. мед. наук, доц.*,О. О. Слюсаренко¹,Д. О. Уманський, *канд. мед. наук***АНАЛІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ДЕФЕКТІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕНИХ СУДОВО-МЕДИЧНИХ КОМІСІЙНИХ ЕКСПЕРТИЗ В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ ПРОТЯГОМ 2011–2015 рр.***Одеський національний медичний університет,*¹ *КУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи»*

Перші роботи, присвячені опису та вивченню проблеми лікарських помилок, почали з'являтися в 90-ті роки минулого сторіччя. Одне з перших значущих досліджень цього питання було організоване в США Агентством з досліджень і контролю якості в охороні здоров'я й виконане Інститутом медицини. За даними інших дослідників, у Гарварді в 1991 р. лікарські помилки в 13,6 % випадків призвели до смерті пацієнтів, а в 2,6 % — до їх інвалідизації [1; 2]. Проблема лікарських помилок на су-

часному етапі є «популярним» предметом досліджень як серед лікарів, так і юристів. З переходом від безкоштовної медицини до ринку платних медичних послуг установи охорони здоров'я вже не можуть просто, без будь-яких пояснень, виправдувати професійні невдачі лікарів. Проблема лікарських помилок не нова, однак у минулому на неї не звертали необхідної уваги.

Говорити про помилки в будь-якій сфері діяльності людини важко, а в медицині — це особ-

ливо важке завдання. Така ситуація пов'язана з тим, що наслідки недостатньо відповідального ставлення лікаря до виконання своєї роботи надзвичайно серйозні — це недієздатність, інвалідність або навіть смерть пацієнта.

Деякі дослідники зумовлюють складність правової кваліфікації бездіяльності медичних працівників відсутністю судово-медичних критеріїв оцінки такої бездіяльності, що дуже часто призводить лише до констатації погіршення стану

здоров'я особи в результаті хвороб [3; 4].

Статистика лікарських помилок жахає. У Великій Британії лікарські помилки є третьою причиною смертності після захворювань серцево-судинної системи й онкологічних захворювань [5]. Так, у 2013 р. у США від лікарських помилок померло від 300 до 400 тис. американців. Щорічно близько 3 тис. пацієнтів американських клінік, яким здійснили хірургічні втручання, залишають операційні із забутими всередині тіла медичними інструментами, бинтами, ватою та подібними предметами. У 2000 р. така халатність стала причиною смерті 57 осіб. У США лікарські помилки посідають п'яте місце серед причин смертності, а кожні 15 хв з вини лікарів або медичного персоналу гине п'ятеро осіб [6].

Для порівняння, у США частка лікарських помилок становить 3–4 %, у Великій Британії — 5 %, у Франції — 3 %.

У Великій Британії від лікарських помилок щороку гине до 70 тис. осіб, у Німеччині, за різними оцінками, — 50–100 тис., в Італії 90 тис. пацієнтів щороку страждають від лікарських помилок. Хірурги британської Національної служби охорони здоров'я за 2008 р. залишили всередині пацієнтів 700 предметів. Окрім того, за останні п'ять років співробітники NHS під час операцій завдали хворим майже 12 000 поранень (в основному колотих) внутрішніх органів. Отримані дані свідчать, що, у середньому, хірурги завдають «серйозної» шкоди 11 хворим щодня.

Лікарські помилки можуть бути кількох видів:

1. Діагностичні, тобто пов'язані зі встановленням (невірним) діагнозу, що призвело до

неправильного вибору препарату для лікування.

2. Лікувально-тактичні, до яких належать помилки у виборі методів дослідження й оцінка їх результатів (невірна інтерпретація результатів дослідження), а також невжиття заходів після отримання результатів, що відхиляються від норми.

3. Лікувально-технічні — обстеження хворого не в повному обсязі та помилки діагностичних або лікувальних маніпуляцій, ускладнення при переливанні крові.

4. Організаційні, до яких належить неправильна організація робочого місця та лікувального процесу.

5. Помилки при веденні медичної документації.

6. Помилки поведінки медичного персоналу.

Специфіка вирішення цивільних справ як несприятливого наслідка в медичній практиці зумовлена тим, що головним, а іноді й єдиним доказом даної справи є висновок судово-медичної експертизи, у якому містяться медичні ознаки наявності або відсутності складу цивільного правопорушення, зміст якого [6], як відомо, складається з такого:

— заподіяння шкоди особистості (майну) потерпілого;

— протиправної діяльності/бездіяльності/заподіяння шкоди;

— причинно-наслідкового зв'язку між заподіяною шкодою та протиправною діяльністю/бездіяльністю/заподіянням шкоди;

— провини особи, що заподіяла шкоду.

На превеликий жаль, офіційної статистики з даної проблеми в Україні немає і найближчим часом навряд чи буде. Загалом, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я,

від діяльності лікарів люди гинуть у 33 тис. разів частіше, ніж від авіакатастроф. Виходячи зі статистики зарубіжних країн (США, Велика Британія, Франція тощо), яка свідчить, що на кожні 100 млн населення від лікарських помилок помирає до 100 тис. людей, можна припустити, що в Україні щороку гине близько 40–45 тис. людей, смерть яких пов'язана з дефектами надання медичної допомоги. Колишній міністр охорони здоров'я Микола Поліщук каже, що лікарі, які зробили помилки, дуже часто вмовляють родичів, щоб вони не проводили розтин, і вся постановка діагнозу для визначення причини смерті базується на даних, отриманих від лікарів.

Водночас поодинокі випадки покарань медичних працівників за неналежне виконання своїх обов'язків свідчать, що справа зрушила «з місця». Так, вироком Роздільнянського районного суду Одеської області від 2012 р. було визнано винуватим лікаря-гінеколога пологового відділення Роздільнянської ЦРЛ у вчиненні злочину, передбаченого ч. 1, 2 ст. 140 КК України за фактом смерті породіллі в лікарні, унаслідок неналежного виконання лікарем своїх обов'язків і призначено відповідне покарання. Окрім того, частково були задоволені позовні вимоги потерпілих та стягнуто на їхню користь 200 тис. гривень відшкодування моральної шкоди, заподіяної злочином. Ухвалою апеляційного суду Одеської області від 2012 р. вирок суду залишено без змін.

На базі комунальної установи «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи» проведено порівняльний аналіз судово-медичних комісійних експертиз за період з 2011 по

**Співвідношення загальної кількості проведених
судово-медичних комісійних експертиз
і експертиз із «лікарських справ» за 2011–2015 рр.**

Рік проведення експертиз	Загальна кількість експертиз	Експертизи, проведені з «лікарських справ», абс. (%)
2011	550	31 (5,6)
2012	532	30 (5,6)
2013	440	21 (4,8)
2014	447	24 (5,4)
2015	379	16 (4,2)

Таблиця 2

**Кількість проведених судово-медичних комісійних експертиз
щодо різних медичних працівників за 2011–2015 рр.**

Посади	2011	2012	2013	2014	2015
Хірурги	13	14	2	4	1
Терапевти	1	4	3	3	2
Акушери-гінекологи	8	7	2	4	6
Педіатри	2	1	4	6	2
Кардіологи	4	1	4	4	—
Стоматологи	3	2	1	1	2
Офтальмологи	—	1	—	—	—
Інфекціоністи	—	—	3	—	—
Нейрохірурги	—	—	2	—	—
Травматологи	—	—	—	1	—
Пластичні хірурги	—	—	—	1	—
Онкологи	—	—	—	—	1
Судинні хірурги	—	—	—	—	1
Оториноларингологи	—	—	—	—	1
Усього	31	30	21	24	16

2015 рр., до яких входять і судово-медичні експертизи з так званих лікарських справ, результати якого наведені у табл. 1.

Таким чином, з табл. 1 випливає, що, за даними бази КУ «ООБ СМЕ», відсоток експертиз із «лікарських справ» варіює незначно (коливання від 4,2 до 5,6 %).

При проведенні судово-медичних комісійних експертиз використовувалися нормативні документи МОЗ України, що регламентують порядок надання відповідного виду медичної допомоги, що дозволило давати науково-обґрунтовані висновки.

Виявилось цікавим простежити розподіл комісійних експертиз у зв'язку з тою чи іншою діяльністю (бездіяльністю) працівників за медичними спеціальностями, результати чого наведені у табл. 2.

З табл. 2 видно, що найчастіше експертизи виконують щодо діяльності хірургів, терапевтів, акушерів-гінекологів, педіатрів, стоматологів, кардіологів, рідше — щодо офтальмологів, травматологів, пластичних хірургів, оториноларингологів. У лікарів-терапевтів, хірургів, а також педіатрів і кардіологів найчастіше трапляються діагностичні, лікувально-тактичні помилки, тобто пов'язані зі встановленням (невірним) діагнозу, що призвело до невірної вибору препарату для лікування та, як наслідок, до смерті, а також невірним вибором методів дослідження (обстеження) та оцінкою їх результатів. При рецензії «лікарських справ» серед акушерів-гінекологів, крім діагностичних, лікувально-тактичних та організаційних помилок, був виявлений несприятливий наслідок тих чи інших станів (патологій), які були пов'язані з пізнім або несвоєчасним

і нетиповим перебігом патології. Лікарською помилкою онкологів був невірний вибір діагностики (не проведена ректоскопія), таким чином не було виявлене тяжке захворювання — рак середньоампулярного відділу прямої кишки. У лікарів-офтальмологів виявлені такі порушення: помилки ведення медичної документації, лікувально-технічні помилки під час проведення операції. При проведенні експертиз у випадках лікарських помилок серед лікарів-стоматологів лікування та протезування відповідали вимогам нормативних документів МОЗ України, що регламентують по-

рядок надання відповідного виду стоматологічної допомоги. Наслідки патології зубощелепної системи, які спостерігались у хворих, пов'язані з порушенням термінів лікування та пізнім зверненням по допомогу.

Отже, можна зробити такі висновки:

1. Проведення комісійних судово-медичних експертиз із «лікарських справ» на базі КУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи» становить невеликий відсоток (від 4,2 до 5,6 %) від загальної кількості проведених експертиз протягом періоду 2011–2015 рр.

2. При проведенні судово-медичних експертиз щодо медичного персоналу найчастіше виявляли діагностичні, лікувально-тактичні помилки, які, на жаль, призвели до смерті та інвалідизації пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тимофеев И. В. Медицинская ошибка. Медико-организационные и правовые аспекты / И. В. Тимофеев, О. В. Леонтьев. – СПб., 2002. – 308 с.

2. Губайдуллин М. И. Оценка дефектов оказания медицинской помощи на

госпитальном этапе пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / М. И. Губайдуллин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – Т. 44, № 4. – С. 30–32.

3. Ковалев А. В. Квалификация не оказания помощи больному в судебно-медицинской практике / А. В. Ковалев, Д. С. Кадочников, А. А. Мартемьянова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58, № 1. – С. 4–8.

4. Стеблюк В. В. Правові та морально-етичні аспекти кримінальних правопорушень у сфері професійної діяльності медичних працівників / В. В. Стеблюк // Судово-медична експертиза. – 2013. – № 2. – С. 45–49.

5. Вопросы уголовной ответственности медицинских работников : курсовая работа по Уголовному праву Украины [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://text.tr200.biz/referat_gosudarstvo_i_pravo/?referat=180869&page=1\(2008\)](http://text.tr200.biz/referat_gosudarstvo_i_pravo/?referat=180869&page=1(2008))

6. Плетенецька А. О. Сучасний стан питання про судово-медичні аспекти помилок, що виникають при наданні медичної допомоги / А. О. Плетенецька, В. Д. Мішалов, Ю. І. Марков // Інтегративна антропологія. – 2014. – № 1 (23). – С. 63–68.

Надійшла 30.03.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. О. Ситникова

УДК 616-082/083-035.7:340.6

Г. Ф. Кривда, П. В. Плевінскіс, Р. Г. Кривда, О. О. Слюсаренко, Д. О. Уманський

АНАЛІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ДЕФЕКТІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕНИХ СУДОВО-МЕДИЧНИХ КОМІСІЙНИХ ЕКСПЕРТИЗ В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ ПРОТЯГОМ 2011–2015 рр.

У статті проведено аналіз розповсюдженості випадків смерті в результаті лікарських помилок. Наведена класифікація основних лікарських помилок, що трапляються при наданні медичної допомоги. За результатами роботи КУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи» за останні п'ять років був проведений аналіз кількості так званих лікарських справ, за якими були призначені судово-медичні комісійні експертизи. Були визначені лікарські спеціальності, лікарі яких найчастіше помиляються під час лікування пацієнтів.

Ключові слова: лікарські помилки, аналіз, класифікація, судово-медична комісійна експертиза.

UDC 616-082/083-035.7:340.6

G. F. Kryvda, P. V. Plevinskis, R. G. Kryvda, O. O. Slusarenko, D. O. Umanskiy

ANALYSIS OF THE MEDICAL CARE DEFECTS ON THE BASE OF COMMITTED FORENSIC-MEDICAL COMMISSION EXAMINATIONS IN ODESSA REGION DURING 2011-2015

Analysis of the death cases, resulted by medical care defects, was performed in this article. Analysis of amount of so called "doctor's" cases, which were the reason for the committing the forensic-medical examinations in Odessa regional bureau of forensic-medical examinations for the last five years, was performed. The main doctor's specialties, the practice of which results the major part of mistakes, were determined.

Key words: doctor's mistakes, analysis, classification, forensic-medical commission examination.

УДК 616.132-007.271-091-053.2

Т. Є. Нарбутова, канд. мед. наук,
Р. Й. Лекан, д-р мед. наук, проф.,
В. П. Бузовський

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АОРТИ У ДІТЕЙ З КРИТИЧНОЮ КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Критична коарктація аорти (КоА) — уроджена вада серця, яка потребує хірургічного лікування у періоді новонародженості. Ця вада доволі поширена і становить до 10 % від усіх уродже-

них вад серця [1]. Близько 40 % пацієнтів із КоА мають виражену ступінь гіпоплазії дуги, переважно між лівою сонною та лівою підключичною артеріями [2]. Критична КоА з гіпоплазією дуги аорти може бути і ізольованою аномалією, і поєднаною з різними внутрішньосерцевими вада-

ми. Частіше це двостулковий аортальний клапан (40 %), дефект міжшлуночкової перегородки (28 %) та дефект міжпередсердної перегородки (12 %) [3]. Приблизно у 50 % новонароджених із КоА розвивається виражена серцева недостатність із тяжким метаболічним ацидозом, у решти пацієнтів спостерігається безсимптомний перебіг захворювання. Вживаність дітей із цими вадами залежить від функціонування артеріальної протоки, яка підтримує адекватний системний кровотік. При природному перебігу ізольованої КоА 10 % хворих помирає протягом першого місяця життя, ще 20 % — у віці до одного року. Якщо спостерігається поєднання КоА зі складними вродженими вадами серця, летальність до одного року сягає 100 % [4].

Незважаючи на набутий великий досвід, лікування критичної КоА, поєднаної з гіпоплазованою дугою, досить дискусійне питання, особливо щодо визначення показань до хірургічного лікування та вибору оптимальної методики хірургічного втручання. Сьогодні можна повністю скоригувати цю ваду. Залежно від її анатомії застосовують два доступи, щоправда, вони досить інвазивні та травматичні. Безумовно, потрібно коригувати ваду повністю, тому що навіть невеликий залишковий градієнт систолічного тиску на дузі аорти за наявності внутрішньосерцевих вад з ліво-правим шунтуванням сприяє збільшенню об'єму шунтуючої крові та прогресуванню серцевої недостатності [2].

Таким чином, новонароджені з критичною КоА у поєднанні з гіпоплазією дуги аорти — це особливий контингент кардіохірургічних хворих, які потребують більш ретельного вивчення. **Мета** цієї роботи — провести морфологічне дослідження змінених ділянок аорти з виявленням структурних особливостей органа, визначенням характеру і ступеня структурної перебудови стінок аорти. Отримані результати можна використовувати для удосконалення протоколу обстеження й оптимізації методики оперативного втручання, а також, можливо, для прогнозування ймовірного розвитку ускладнень у післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Для морфологічного дослідження брали матеріал від 20 пацієнтів. Як експериментальний матеріал дослідили 13 аорт, що вилучили під час операційної пластики дуги аорти за Амато у власній модифікації з розширеною аортопластикою (усунення КоА анастомозом «кінець в кінець») у дітей віком від 5 до 28 днів. Як контроль вико-

ристовували фрагменти аорт, вилучених у 7 маляків, померлих з причин, не пов'язаних із патологією серця і судин. Після взяття матеріал фіксували 10 % нейтральним формаліном і за стандартною методикою заливали в парафінові блоки. Далі, після депарафінізації, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином [5]. Морфологічні дослідження структурних особливостей матеріалу проводили на базі сертифікованої морфологічної лабораторії кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету. Для ідентифікації колагенових волокон використовували забарвлення за методом Ван Гісона пікрофуксином і залізним гематоксиліном; для ідентифікації еластичних волокон застосовували забарвлення орсеїном за методом Унна — Тенцера без дозабарвлення ядер. Забарвлення із застосуванням PAS (ШИК)-реакції використовували для виявлення наявності й локалізації сульфатованих глікопротеїнів; наявність нессульфатованих глікозаміногліканів визначали за допомогою альціанового синього. Отримані результати досліджували за допомогою світлової мікроскопії.

Результати дослідження та їх обговорення

Морфологічна характеристика незміненої аорти у дітей

Аорта належить до судин еластичного типу і є найбільшою з них. Вона має найбільш виражену з усіх видів судин внутрішню оболонку, або інтиму, яка при забарвленні гематоксиліном та еозином набуває більш світлого забарвлення. Інтима вкрита одним шаром плоского епітелію — ендотелієм і утворюється з пухкої сполучної тканини, яка не містить судин. Еластичний компонент між ендотелієм і внутрішньою еластичною мембраною представлений окремими еластичними волокнами і несутільними еластичними пластинками, зануреними разом із клітинами в аморфну міжклітинну речовину. Вона містить невелику кількість PAS-позитивних компонентів. Серед клітин інтими трапляються фібробласти, макрофаги, недиференційований тип гладком'язових клітин. У низці випадків в інтимі аорти немовлят спостерігається нагромадження ліпідів, що розглядається як варіант норми.

У глибині інтими залягає внутрішня еластична мембрана. Вважається, що вона є межею, що розділяє внутрішній і середній шари аорти (рис. 1).

У деяких випадках чітко ідентифікувати внутрішню еластичну мембрану важко, бо як за своєю будовою вона схожа з будовою еластичних мембран середньої оболонки судини.

Середня оболонка аорти, або медіа, утворена великою кількістю концентрично спрямованих фенестрованих, або вікончатих, еластичних мембран, кількість яких може варіювати залежно від віку (див. рис. 1). У новонародженого їх близько сорока. У міру дорослішання мембрани стають товстими, збільшується їх кількість. Між еластичними мембранами розташовується особливий тип гладких м'язових клітин, який здатний синтезувати компоненти основної речовини і волокон (як еластичних, так і колагенових). Гладком'язові клітини своїми відростками можуть проникати крізь вікна сусідніх еластичних мембран. При скороченні цих клітин еластичні мембрани набувають звивистого вигляду. Зовні середньої оболонки аорти лежить зовнішня еластична мембрана, яка відмежовує її від зовнішньої оболонки, або адвентиції. Дослідження показало, що еластичні мембрани багаті на сульфатовані глікопротеїни (PAS-позитивні речовини), тимчасом як основна речовина містить дуже малу їх кількість. Середня оболонка не містить судин, тобто її живлення відбувається шляхом дифузії кисню і поживних речовин з циркулюючої крові.

Зовнішня оболонка аорти утворена неоформленою сполучною тканиною, що містить колагенові й еластичні волокна. Колагенові волокна значно переважають над еластичними, своїми властивостями оберігаючи судину від перерозтягнення. Тут спостерігається нерівномірне розподілення невеликої кількості PAS-позитивних речовин. Оболонка містить дрібні кровоносні судини, що забезпечують живлення самої адвентиції та зовнішніх шарів середньої оболонки аорти.

Морфологічна характеристика аорти у дітей з критичною коарктацією аорти

При морфологічному дослідженні фрагментів аорти, взятих оперативним шляхом у дітей з КоА, зазначено, що стінка судини нерівномірно змінена. Інтима аорти на протязі може мати різну товщину та в найбільш уражених ділянках, іноді, структурно не відрізняється від середньої оболонки (рис. 2). Еластичні компоненти інтими представлені дуже малою кількістю еластичних волокон, іноді тонких пластинок. Внутрішня еластична мембрана у більшості випадків не визначається. Клітинний склад не вирізняється різноманітністю. У ньому наявні фібробласти, мала кіль-

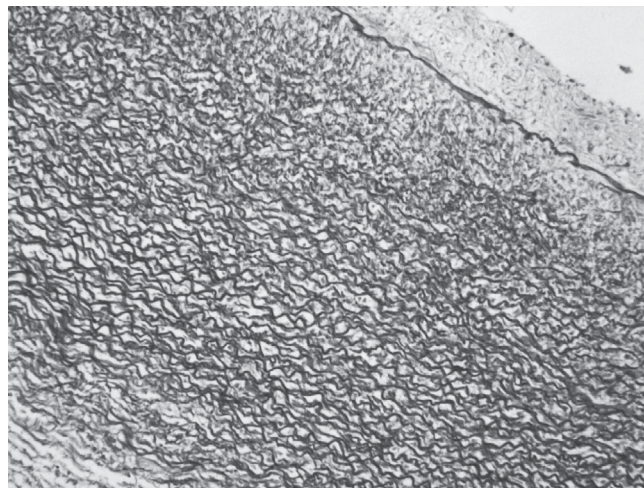


Рис. 1. Фрагмент стінки аорти дитини контрольної групи. Загальний вигляд. Множинні фенестровані еластичні мембрани середньої оболонки відокремлені від бідно забарвленої інтими добре візуалізованою внутрішньою еластичною мембраною. Забарвлення орсеїном на еластин за методом Унна — Тенцера. Зб. × 200

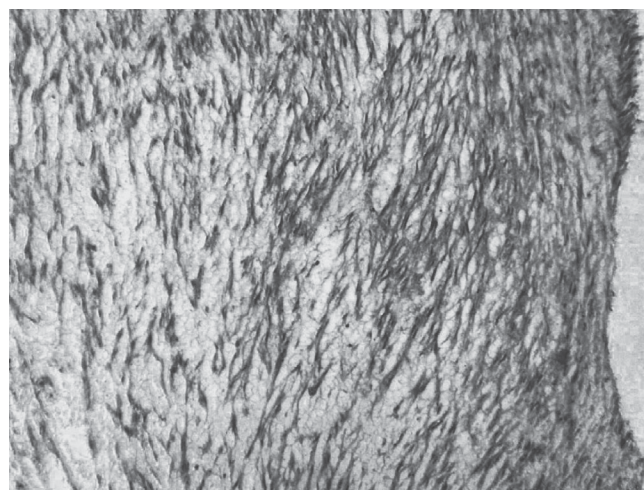


Рис. 2. Фрагмент стінки аорти дитини з критичною коарктацією аорти. Патологічні зміни у вигляді стромально-судинної дистрофії мають дифузний характер. Інтима і середня оболонка стінки не диференціюються. Забарвлення за методом Ван Гізона. Зб. × 400

кість макрофагів, поодинокі гладкі міоцити. Суміжні з КоА неуражені ділянки аорт відрізняються від контрольних, інтактних, наявністю склеротичних змін, а саме утворенням більшої кількості колагенових волокон, які формують пучки.

Середня оболонка досліджуваних фрагментів аорт виявляє порушення структурної організації її елементів, яка властива аорті в контрольних випадках.

У першу чергу, це стосується еластичного каркаса аорти. Спостерігається відсутність сфор-

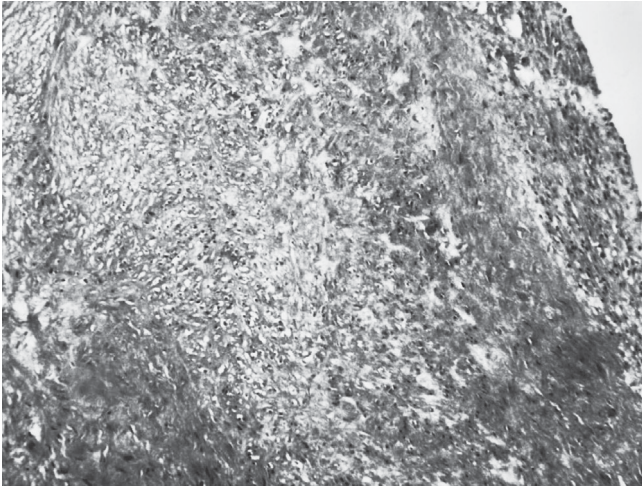


Рис. 3. Фрагмент стінки аорти дитини з критичною коарктацією аорти. Склеротичні зміни інтими і середньої оболонки у вигляді ущільнення сполучної тканини, яка має рожево-червоний колір. Забарвлення за методом Ван Гізона. Зб. $\times 400$

мованих еластичних мембран, а збережені еластичні компоненти визначаються як хаотично розташовані окремі волокна або не пов'язані між собою еластичні пластиночки. На деяких ділянках наявне збільшення кількості гладких міоцитів, вони втрачають типову для них циркулярну спрямованість і набувають не властивий їм поздовжній або радіальний напрямок. Гладкі міоцити залягають у міжклітинній речовині, багатій на колагенові волокна (рис. 3). У кількох ділянках були виявлені фокуси формування грануляційної тканини. Описані вище зміни свідчать, перш за все, про глибоке порушення еластогенезу і розвиток склеротичних змін уражених ділянок. Окрім цього, у деяких випадках, виявлені фокуси з хрящоподібною трансформацією. Проте найпоширенішими в досліджуваних фрагментах є ознаки стромальної дистрофії сполучнотканинного компонента. Для неї характерна поява бідно забарвлених гематоксиліном та еозином ділянок стінки аорти з формуванням не властивої їй архітекtonіки. При цьому гладкі міоцити мовби затиснуті цими ділянками, а місцями — відсутні (див. рис. 2; рис. 4). Загальна товщина стінки у цих ділянках збільшується. Змінені тканини виступають у просвіт судини, зменшуючи його діаметр.

Дослідження з використанням PAS-реакції виявило велику кількість сульфатованих глікопротеїнів в еластичних мембранах ділянок, де будова аорти практично не змінена, а також іноді у зоні ушкодження, де вони утворюють невеликі гомогенні ділянки (рис. 5). У невеликій кількості вони наявні в основній речовині сполучнотканинного компонента. При забарвленні альціано-

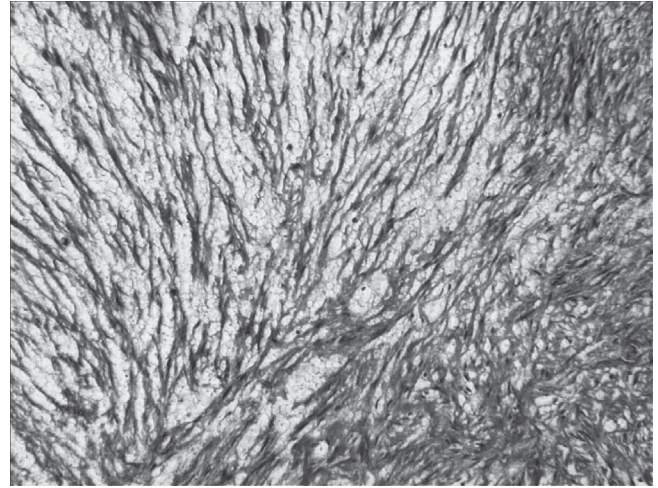


Рис. 4. Фрагмент стінки аорти дитини з критичною коарктацією аорти. Стромальна дистрофія ділянки з нагромадженням нессульфатованих глікопротеїнів виявляється як бідно забарвлені ділянки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 400$

вим синім виявляється нагромадження нессульфатованих глікозаміногліканів у структурних компонентах аорти, які мають слабку афінність до звичайних барвників (див. рис. 2, 4).

Вираженість описаних вище морфологічних особливостей відрізняється в різних клінічних випадках. Найчастіше у стінці аорти виявляють ушкодження з переважним ураженням інтими і середньої оболонки, прилеглої до неї за всією окружністю ураженого сегмента. У деяких випадках структурна перебудова являє собою великі вогнища — поодинокі або множинні. У досліджуваних фрагментах такі зміни займають від

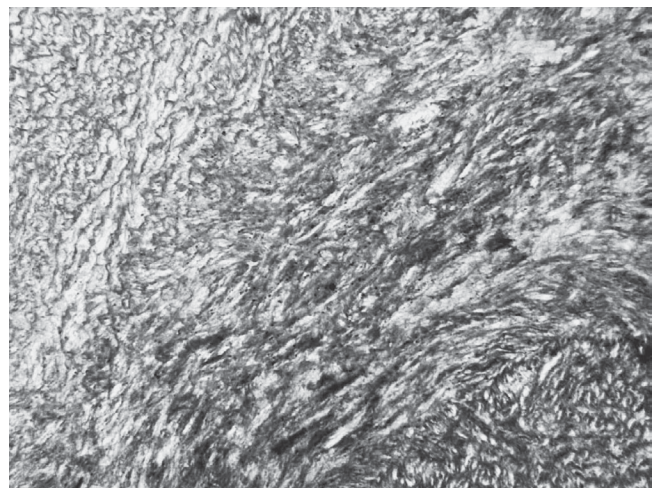


Рис. 5. Фрагмент стінки аорти дитини з критичною коарктацією аорти. Нагромадження нессульфатованих глікопротеїнів упорядковане в фенестрованих еластичних мембранах (з периферії) та хаотичне в найбільш ураженій частині цього фрагмента (у центрі). Забарвлення — PAS-реакція. Зб. $\times 400$

однієї до двох третин товщини стінки, а іноді заглиблюються до адвентиціального шару. В адвентиціальній оболонці спостерігаються склеротичні зміни.

Висновки

Морфологічне дослідження фрагментів аорти з критичною КоА виявило субтотальне або часткове порушення еластогенезу, розвиток стромальної дистрофії та склерозу. Процеси мають необоротний характер і саме тому призводять до фатальних ускладнень. Можливо, розуміння напрямку, характеру і ступеня структурної перебудови аорти допоможе у винаході нових або вдосконаленні вже відомих методик лікування цієї патології та прогнозування післяопераційного стану пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Park M. H. Pediatric cardiology for practitioners / M. H. Park. – Mosby, 2002. – P. 93–109.
2. Aortic arch enlargement and coarctation repair through a left thoracotomy : significance of ductal perfusion / H. Dave, B. Rosser, K. Reineke [et al.] // Europ. J. Cardio-Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 41, N 4. – P. 906–912.
3. Carotid-Subclavian Artery Index: New Echocardiographic Index to Detect Coarctation in Neonates and Infant / A. Dodge-Khatami, S. Ott, S. Di Bernardo, F. Berger // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 80, N 5. – P. 1652–1657.
4. Карпенко В. Г. Хірургічна корекція коарктації аорти у дітей першого року життя : дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Карпенко. – К., 2003. – 121 с.
5. Методики морфологічних досліджень / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, М. І. Гришук ; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 328 с.

Надійшла 25.04.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. О. Ситнікова

УДК 616.132-007.271-091-053.2

Т. Є. Нарбутова, Р. Й. Лекан, В. П. Бузовський
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АОРТИ У ДІТЕЙ З КРИТИЧНОЮ КОАРКТАЦІЄЮ АОРТИ

Критична коарктація аорти (КоА) — вроджена вада серця, яка становить до 10 % від усіх уроджених вад серця і потребує хірургічного лікування у періоді новонародженості. Приблизно у 50 % новонароджених з КоА розвивається виражена серцева недостатність, а летальність становить від 10 до 100 % залежно від її поєднання зі складними вродженими вадами серця.

Морфологічне дослідження з використанням загальногістологічних, гістохімічних, світлооптичних методик виявило наявність порушення еластогенезу, формування вогнищевих або субтотальних дистрофічних і склеротичних процесів у стінці аорти, що призводить до порушення гемодинаміки в ураженому сегменті.

Ключові слова: критична коарктація аорти, морфологія, склероз, дистрофія.

UDC 616.132-007.271-091-053.2

T. Ye. Narbutova, R. Yo. Lekan, V. P. Buzovsky
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STRUCTURAL COMPONENTS OF THE AORTA IN CHILDREN WITH CRITICAL COARCTATION OF THE AORTA

The critical coarctation of the aorta (CoA) is congenital heart defect, which makes up 10% of all congenital heart diseases and requires surgery in the neonatal period. Severe heart failure develops in approximately 50% of infants with CoA and mortality ranges from 10% to 100% depending on its combination with complex congenital heart diseases.

Morphological investigation using general histological, histochemical, light microscopic techniques revealed a violation of elastogenesis, formation of focal or subtotal sclerotic and degenerative processes in the wall of the aorta, leading to disturbance of hemodynamics in the affected segment.

Key words: critical aortic coarctation, morphology, sclerosis, degeneration.

УДК 613.346.2-002-089+616.381-089.819

Б. В. Свиридюк¹,
О. В. Іванько^{2, 3}

МАЛОІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ХОЛЕДОХОЛІТАЗОМ, У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

¹ Київська міська клінічна лікарня № 8,

² Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

³ Київська міська клінічна лікарня № 1

Вступ

За даними ВООЗ, близько 10 % населення у світі страждає на жовчнокам'яну хворобу, а

кількість хворих зберігає постійну тенденцію до збільшення та зростає за кожне десятиріччя приблизно удвічі [1]. Серед усіх гострих хірургічних за-

хворювань черевної порожнини гострий холецистит становить близько 15–20 % і поступається лише гострому апендициту, а, за даними деяких авторів,

це — найчастіша ургентна абдомінальна патологія [2]. Пацієнти похилого та старечого віку в віковій структурі хворих з гострим ускладненим холециститом становлять 42–53 % [3]. Відомо, що найбільш часта причина гострого холециститу — жовчнокам'яна хвороба [2]. У світі кожного року виконується близько 1,5 млн холецистектомій [4].

Лапароскопічні операції є мінімально інвазивними хірургічними втручаннями, але, з усім тим, також мають свої протипоказання, враховуючи агресивну дію напруженого карбоксиперитонеуму на кардіопульмональний гомеостаз, підвищення тиску в черевній порожнині і, внаслідок цього, погіршення кровотоку у ворітній та нижній порожнистій венах, що стає клінічно значущим у осіб зі зниженими компенсаторними можливостями. Крім того, особливу занепокоєність викликають травматичні uszkodження загальної жовчної протоки під час лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕК), які досягають 0,3–3 % [5]. Після ЛХЕК жовчевитікання, яке спостерігається в 0,3–8 %, пов'язують як із ятрогенними uszkodженнями, так і з додатковими жовчними ходами, які проявляють себе при гострому запаленні жовчного міхура [6]. За даними деяких авторів, є необхідність більш широкого застосування відкритих методик при ускладненнях жовчнокам'яної хвороби на фоні гострих запальних процесів у жовчовивідних шляхах [7]. Нині більшість дослідників вважає, що холецистектомія — найбільш ефективний спосіб лікування гострого холециститу, навіть при ускладненні холедохолітіазом. Але у хворих похилого та старечого віку, які мають тяжку супровідну патологію з де-

компенсацією основних систем життєзабезпечення, виконання холецистектомії супроводжується високим ступенем операційно-анестезіологічного ризику. Тому є тенденція виконувати таким хворим мінімальні за обсягом втручання, спрямовані на зняття гіпертензії у жовчному міхурі [8].

Існує багато способів лікування таких пацієнтів, наприклад: відкрита холецистостомія, відеолапароскопічно контрольоване черезшкірне дренування жовчного міхура, черезшкірна черезпечінкова мікрохолецистостомія (ЧЧХС) під ультрасонографічним контролем, ендоскопічне назобілярне дренування позапечінкових жовчовивідних шляхів під контролем холангіоскопії тощо. Сьогодні з'являються нові оригінальні методики холецистектомії з міні-доступу (ХЕКМ), які безпечно та з високою ефективністю дозволяють оперувати хворих різних вікових груп і при гострому холециститі, і при супровідних ускладненнях (холедохолітіаз тощо). Тому ця проблема особливо актуальна.

Мета дослідження — покращання результатів хірургічного лікування пацієнтів похилого та старечого віку, хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітіазом, з використанням малоінвазивних методів.

Матеріали та методи дослідження

Проведений аналіз результатів лікування 362 пацієнтів похилого та старечого віку з гострим холециститом, ускладненим холедохолітіазом, за період 2004–2014 рр. Усіх хворих прооперовано за допомогою відкритого хірургічного, ендоскопічного та (або) лапароскопічного втручання. Критеріями розподілу хворих по групах були:

стан пацієнта за ASA, тривалість захворювання (більше або менше 3 діб), наявність або відсутність перитоніту. Відповідно до отриманих результатів з урахуванням предмета дослідження, всіх хворих було розподілено таким чином (табл. 1).

Так як у V та VI групах оперативні втручання були схожими, то науковий інтерес становили 259 пацієнтів, яким виконували різні операції, тобто I та IA, II та IIA, III та IIIA, IV та IVA групи. Згідно з табл. 1, I, II, III та IV групи були контрольними, тоді як IA, IIA, IIIA та IVA — групами дослідження.

У I групі було 34 хворих, яким виконали одномоментну ХЕКМ із холедохолітотомією та ЗДХ. Цю групу порівнювали з IA групою (31 хворий), у якій виконували одномоментну ЛХЕК, холедохолітотомію та ЗДХ. Критеріями включення пацієнтів до цих груп були: ASA I–II категорії, тривалість захворювання менше 3 діб і відсутність перитоніту.

До II групи входили 43 пацієнти, яких було прооперовано в два етапи: 1-й етап — ЕПСТ, 2-й етап — ХЕКМ. Цю групу хворих порівнювали з IIA групою — 48 пацієнтів, яких також було прооперовано в два етапи, але із застосуванням на 2-му етапі ЛХЕК. І в II групі, і в IIA групі дослідження спостерігали ASA I–II категорії, тривалість захворювання була більшою ніж 3 доби, у пацієнтів був відсутнім перитоніт.

До III групи було включено 36 хворих, яким операцію виконували в два етапи: 1-й етап — ХЕКМ (ХЕК) + ЗДХ, 2-й етап — ЕПСТ. Порівняння проводили з IIIA групою (41 хворий), у якій, на відміну від III групи, на 1-му етапі замість відкритої холецистектомії виконували ЛХЕК. У всіх хворих III та IIIA груп

**Оперативні втручання у пацієнтів похилого та старечого віку,
хворих на гострий холецистит, ускладнений холедохолітазом**

Критерії розподілу в групі	Операції, які виконувалися раніше	Операції, які виконуються зараз
ASA I–II категорії, < 3 діб, хворі без перитоніту	<i>I група.</i> Одномоментна ХЕКМ з холедохолітотомією, ЗДХ, n=34	<i>IA група.</i> Одномоментна ЛХЕК, холедохолітотомія, ЗДХ, n=31
ASA I–II категорії, > 3 діб, хворі без перитоніту	<i>II група.</i> 1-й етап — ЕПСТ; 2-й етап — ХЕКМ, n=43	<i>IIA група.</i> 1-й етап — ЕПСТ; 2-й етап — ЛХЕК, n=48
ASA I–II категорії, < > 3 діб, хворі з перитонітом	<i>III група.</i> 1-й етап — ХЕКМ (ХЕК) + ЗДХ; 2-й етап — ЕПСТ, n=36	<i>IIIA група.</i> 1-й етап — ЛХЕК + ЗДХ; 2-й етап — ЕПСТ, n=41
ASA IV категорії, < > 3 діб, хворі без перитоніту	<i>IV група.</i> 1-й етап — холецистостомія; 2-й етап — ЕПСТ; 3-й етап — ХЕКМ, n=12	<i>IVA група.</i> 1-й етап — ЧЧХС; 2-й етап — ЕПСТ; 3-й етап — ХЕКМ, n=14
ASA III категорії, < > 3 діб, хворі без перитоніту	<i>V група.</i> 1-й етап — ЕПСТ; 2-й етап — ХЕКМ, n=28	<i>VA група.</i> 1-й етап — ЕПСТ; 2-й етап — ХЕКМ, n=34
ASA III–IV категорії, < > 3 діб, хворі з перитонітом	<i>VI група.</i> 1-й етап — ХЕКМ + ЗДХ; 2-й етап — ЕПСТ, n=18	<i>VIА група.</i> 1-й етап — ХЕКМ + ЗДХ; 2-й етап — ЕПСТ, n=23

Примітка. ЗДХ — зовнішнє дренивання холедоху; ЕПСТ — ендоскопічна папілосфінктеротомія.

дослідження спостерігали ASA I–II категорії, а також обмежений перитоніт. У зв'язку з наявністю перитоніту виконання оперативного втручання у цих пацієнтів не залежало від тривалості захворювання.

У IV групі у 12 пацієнтів виконано операцію в три етапи: 1-й етап — холецистостомія, 2-й етап — ЕПСТ, 3-й етап — ХЕКМ. Цю групу порівнювали з IVA групою (14 пацієнтів), у якій на 1-му етапі замість холецистостомії виконували ЧЧХС. Спільним критерієм відбору для хворих IV та IVA груп була тяжкість стану за ASA IV категорії та відсутність перитоніту. Тривалість захворювання при цьому внаслідок тяжкості стану не враховували. Протипоказаннями до виконання ЧЧХС були: відсутність симптомів внутрішньопечінкової біліарної гіпертензії за результатами УЗД (діаметр внутрішньопечінкових жовчних протоків був меншим 3–4 мм), виражені порушення в системі згортання крові.

Вибір хірургічного доступу залежав від даних дооперацій-

ного обстеження і в кожному випадку вирішувався індивідуально.

Чоловіків у групах дослідження було 37 (27,6 %) осіб, у контрольних — 34 (27,2 %) особи. Жінок у групах дослідження було 97 (72,4 %) осіб, у контрольних — 91 (72,8 %) особа. Крім того, більшість пацієнтів сконцентрована у віковій групі 60–69 років, що становить 76,1 % від усіх хворих у групах дослідження та 65,6 % — у контрольних. Велика кількість спостережень саме в цій групі свідчить про те, що проблема лікування хворих похилого та старечого віку з гострим холециститом має більшу соціальну значущість для людей похилого віку.

Більшість пацієнтів з гострим холециститом мали флегмонозну форму запалення — 214 (82,6 %) випадків. Звертає на себе увагу й те, що багато хворих надійшли до лікарні в 1-шу–3-тю добу з моменту захворювання: 47 (35,1 %) пацієнтів із груп дослідження, 55 (44,0 %) пацієнтів з контроль-

Відповідно до протоколів і стандартів надання медичної допомоги хірургічним хворим з гострим холециститом, ускладненим холедохолітазом, перед виконанням ендохірургічних втручань пацієнтам, крім клініко-лабораторного обстеження, виконували низку інструментальних методів дослідження. При проведенні обстеження ми дотримувалися такого принципу: від менш інвазивного та технічно простого методу дослідження до більш інвазивного та технічно складного.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати порівняльної оцінки лікування хворих I та IA, II та IIA, III та IIIA, IV та IVA груп наведені в табл. 2.

Усього померло 5 (8,2 %) хворих. Післяопераційна летальність дорівнювала: у I групі — 2,9 %, у II групі — 2,3 %, у III групі — 2,8 %, у IVA групі — 16,7 %. У групах дослідження — IA, IIA, IIIA, IVA летальних випадків за час спостереження не виявлено.

Порівняльна оцінка результатів лікування хворих груп дослідження

Показник	Група дослідження							
	I, n=34	IA, n=31	II, n=43	IIA, n=48	III, n=36	IIIA, n=41	IV, n=12	IVA, n=14
Післяопераційна летальність, кількість померлих (%)	1 (2,9)	—	1 (2,3)	—	1 (2,8)	—	2 (16,7)	—
Середній ліжко-день у відділенні інтенсивної терапії хірургії	3,8±0,5 13,8±1,3	1,6±0,1 6,7±0,9	2,1±0,3 8,6±1,1	0,8±0,1 5,9±0,8	3,6±0,5 13,2±1,6	1,8±0,2 8,4±1,2	3,2±0,4 21,7±2,8	1,9±0,2 18,3±2,6
Загальний ліжко-день	17,6±2,1	8,3±0,9	10,7±1,4	6,7±0,8	16,8±1,8	10,2±1,2	24,9±3,2	20,2±2,3
Тривалість призначення аналгетиків після операції медикаментозної терапії	7,2±1,2 9,3±1,4	3,1±0,4 4,8±0,7	5,7±0,9 6,2±1,2	3,8±0,5 4,1±0,6	8,9±1,1 12,7±2,1	4,3±0,8 6,4±1,3	12,6±1,9 12,6±1,9	11,8±1,7 11,8±1,7
Час оперативного лікування, хв	104,6± ±13,4	126,3± ±14,7	59,8± ±6,2**	42,2± ±10,4**	73,4± ±8,2*	64,8± ±7,9*	43,8± ±9,6*	16,7± ±2,3*

Примітка. * — середній час 1-го етапу оперативного лікування; ** — середній час 2-го етапу оперативного лікування.

Середній ліжко-день у відділенні інтенсивної терапії й у відділенні хірургії у хворих груп порівняння був значно вищим, ніж у пацієнтів груп дослідження, що відповідно вплинуло на тривалість загального ліжко-дня. Так, загальний ліжко-день у хворих I групи був у 2,1 разу більшим, ніж у пацієнтів IA групи, у хворих II групи — в 1,6 разу більшим, ніж у пацієнтів IIA групи, у хворих III групи — в 1,7 разу більшим, ніж у пацієнтів IIIA групи, у хворих IV групи — в 1,2 разу більшим, ніж у пацієнтів IVA групи.

Унаслідок меншої травматичності тривалість призначення аналгетиків і медикаментів після операції у хворих груп дослідження була значно меншою, ніж у пацієнтів груп порівняння: в IA групі тривалість призначення аналгетиків після операції у 2,3 разу, медикаментозної терапії — у 1,9 разу; в IIA групі тривалість призначення аналгетиків після операції в 1,5 рази, медикаментозної терапії — у 1,5 рази; в IIIA групі тривалість призначення аналгетиків після операції в 2,1 разу, медикаментозної терапії — в 1,9 разу. У IV та IVA групі три-

валість призначення аналгетиків і медикаментозної терапії після операції була дещо більшою у хворих IV групи.

Загальна кількість післяопераційних ускладнень становила в I групі 18 (52,9 %) випадків, в IA — 2 (6,5 %), в II — 11 (25,6 %), в IIA — 2 (4,2 %), в III — 30 (83,3 %), в IIIA — 3 (7,3 %), в IV — 16 (75 %), в IVA — 5 (35,7 %). При порівнянні у відповідних групах, згідно з отриманими даними, кількість післяопераційних ускладнень в IA групі була нижчою, ніж в I групі, в 8,1 разу, в IIA групі — нижчою, ніж в II групі в 6,1 разу, в IIIA групі — нижчою, ніж в III групі, в 11,4 разу, в IVA групі — нижчою, ніж в IV групі, в 2,1 разу.

З метою вивчення віддалених наслідків у хворих груп дослідження аналізували показники якості життя протягом 6 міс. після оперативного втручання відповідно до опитувальника SF-36 за J. E. Ware (табл. 3). Згідно з отриманими даними, найкращі показники, які свідчать про результати, що задовольняють як лікаря, так і пацієнта, були у хворих груп дослідження. Однак слід відмітити, що подані результати стосу-

ються доволі короткого терміну спостереження, який не враховує віддалені наслідки оперативного втручання, як-от: рецидивний холедохолітіаз, рубцеві стриктури загальної жовчної протоки, хронічний гепатит тощо.

Згідно з табл. 3, через 6 міс. після операції показник фізичного функціонування, зумовлений фізичним станом, був значно вищим у груп дослідження: в IA групі вищим, ніж в I групі, на 17 балів; в IIA групі вищим, ніж в II групі, на 17,3 бала; в IIIA групі вищим, ніж в III групі, на 22,8 бала; в IVA групі вищим, ніж в IV групі, на 17,5 бала. Такі показники свідчать про те, що обмеження у фізичній активності після операції у хворих груп дослідження щодо пацієнтів груп порівняння були найменшими. Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, було значно вищим у відповідних групах порівняння: в IA — на 23,8 бала, в IIA — на 16,1 бала, в IIIA — на 29,8 бала, в IVA — на 12,6 бала. Суб'єктивна оцінка інтенсивності болю була також вищою у пацієнтів груп дослідження: в IA — на 19,1 бала, в IIA — на 19,4 бала, в IIIA — на 27,9 бала,

Показники якості життя хворих похилого та старечого віку з гострим холециститом, ускладненим холедохолітіазом, через 6 міс. після операції

Показник якості життя	Група дослідження							
	I, n=34	IA, n=31	II, n=43	IIA, n=48	III, n=36	IIIA, n=41	IV, n=12	IVA, n=14
Фізичне функціонування (PF)	61,7±2,9	78,7±3,6	51,9±3,2	69,2±3,1	53,7±2,6	76,5±4,2	48,3±2,4	65,8±3,7
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	56,4±2,7	80,2±4,1	48,6±2,6	64,7±2,6	49,6±2,4	79,4±3,1	46,7±2,3	59,3±2,4
Інтенсивність болю (BP)	58,2±2,8	77,3±3,8	50,4±3,1	69,8±3,4	52,4±2,7	80,3±4,6	52,6±2,7	64,9±3,8
Загальний стан здоров'я (GH)	61,4±3,1	79,6±3,7	64,3±3,4	72,5±3,6	61,8±3,1	78,4±4,2	47,4±2,4	68,1±3,2
Життєва активність (VT)	55,6±2,6	76,4±3,2	46,8±2,7	64,7±2,4	48,4±2,3	79,6±3,9	49,1±2,5	72,6±3,7
Соціальне функціонування (SF)	63,8±3,2	82,3±4,5	52,3±2,8	79,2±3,7	55,2±2,7	83,9±4,3	57,5±3,1	71,5±3,4
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	54,7±2,7	75,9±3,6	58,1±3,1	73,7±3,8	57,3±2,8	81,8±4,1	48,3±2,6	64,8±3,6
Психічне здоров'я (MH)	57,3±2,9	74,1±3,2	61,4±3,2	74,3±3,2	60,9±3,1	76,4±4,2	52,4±2,8	69,5±3,2

в IVA — на 12,3 бала. Відповідно до основних фізичних показників, загальний стан здоров'я більшість пацієнтів груп дослідження оцінили значно вищим, ніж хворі груп порівняння: в IA — на 18,2 бала, в IIA — на 8,2 бала, в IIIA — на 16,6 бала, в IVA — на 20,7 бала.

Показники психологічного компонента здоров'я (життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, психічне здоров'я) після операції були також вищі у хворих груп дослідження, ніж у пацієнтів груп порівняння, що відповідно корелює з показниками фізичного компонента.

Висновки

1. Малоінвазивні оперативні втручання у хірургії гострого калькульозного холециститу, поєданого з холедохолітіазом, у хворих похилого та старечого віку є методом вибору. Вид оперативного втручання залежить від соматичного статусу хворого, клініко-морфологічних форм захворювання.

2. Хворим II категорії та нижче за ASA без перитоніту з три-

валістю захворювання до 3 діб показана одноетапна лапароскопічна холецистектомія з холедохолітоекстракцією через міхурову протоку або холедохотомічний отвір при відповідному діаметрі загальної жовчної протоки та конкремента.

3. Хворим II категорії та нижче за ASA без перитоніту з тривалістю захворювання більше 3 діб показано на 1-му етапі виконання ендоскопічної папіло-сфінктеротомії з холедохолітоекстракцією, на 2-му — лапароскопічної холецистектомії.

4. Хворим з IV категорією за ASA необхідно застосовувати переважно короткочасні, малоінвазивні етапні методи хірургічного лікування: черезшкірно-черезпечінкову холецистостомію або холангіостомію з подальшою ендоскопічною папіло-сфінктеротомією та холецистектомією.

5. Використання лапароскопічних (ендовідеоскопічних) технологій під час лікування гострого калькульозного холециститу, ускладненого холедохолітіазом, порівняно з групою хворих після відкритих втручань (міні-доступом), достовір-

но покращує показник якості життя при оцінці за допомогою критеріїв опитувальника SF-36.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кононенко С. Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности миниинвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию / С. Н. Кононенко, С. В. Лимончиков // Хирургия. – 2011. – № 9. – С. 4–10.

2. Выбор метода лечения острого деструктивного холецистита у пациентов пожилого и старческого возраста / В. А. Лазаренко, Н. К. Горшунова, С. Н. Григорьев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 5. – С. 273–276.

3. Луцевич О. Э. К вопросу о тактике хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с деструктивным холециститом / О. Э. Луцевич, А. А. Амиханов, А. С. Урбанович // Эндоскопическая хирургия. Приложение. Тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – 2014. – № 1. – С. 236–237.

4. Рамазанова А. Р. Результаты холецистэктомии из мини-доступа у больных старших возрастных групп с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы / А. Р. Рамазанова, В. К. Попович, С. Р. Добровольский // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 61–64.

5. Хірургічне лікування жовчнокам'яної хвороби, що ускладнена об-

тураційним холестаазом, у хворих літнього віку / Р. С. Шевченко, С. І. Шевченко, Ю. П. Гніденко, М. А. Селезньов // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 3. – С. 136–140.

6. *Ничитайло М. Ю.* Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс. – К. : Макком, 2006. – 344 с.

7. *Le V. H.* Conversion of laparoscopic to open cholecystectomy in the current era of laparoscopic surgery / V. H. Le, D. E. Smith, B. L. Johnson // *Am Surg.* – 2012. – № 12. – P. 1392–1395.

8. *Nielsen L. B.* Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients / L. B. Nielsen, K. M. Harboe, L. Bardram // *Surg Endosc.* – 2014. – № 1. – P. 171–177.

Надійшла 25.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович

УДК 613.346.2-002-089+616.381-089.819

Б. В. Свиридчук, О. В. Іванько

МАЛОІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТИ, УСКЛАДНЕНОМУ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗОМ, У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

У статті наведені дані щодо покращання лікування пацієнтів похилого та старечого віку, хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітазом, з використанням малоінвазивних методів.

Проведене дослідження базується на аналізі результатів лікування 362 пацієнтів похилого та старечого віку з гострим холециститом, який був ускладнений холедохолітазом. Критеріями розподілу хворих були: стан пацієнта за ASA, тривалість захворювання (більше або менше 3 днів), наявність або відсутність перитоніту. Вид оперативного втручання залежав від соматичного статусу хворого, клініко-морфологічних форм захворювання.

Використання лапароскопічних (ендовідеоскопічних) технологій під час лікування гострого калькульозного холециститу, ускладненого холедохолітазом, порівняно з групою хворих після відкритих втручань (міні-доступом), достовірно покращує показник якості життя при оцінці за допомогою критеріїв опитувальника SF-36.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, холедохолітаз, похилий вік.

UDC 613.346.2-002-089+616.381-089.819

B. V. Sviridyuk, O. V. Ivanko

MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS FOR ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS COMPLICATED WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS IN PATIENTS ELDERLY AND OLD AGE

The article presents data on the improvement of the treatment of acute calculous cholecystitis in patients with middle and old age, which is complicated by choledocholithiasis using minimally invasive techniques.

The study is based on analysis of results of treatment of 362 patients of elderly and senile patients with acute cholecystitis, which was complicated by choledocholithiasis. The criteria for the distribution of the patients were of the patient on the ASA, disease duration (more or less than 3 days), the presence or absence of peritonitis. Type of surgery was depended on the physical status of the patient, clinical and morphological forms of the disease.

The use of laparoscopic (endovideoscopic) technology for the treatment of acute calculous cholecystitis complicated by choledocholithiasis, compared with the group of patients after open surgery (Mini Access) significantly improves the quality of life index in the evaluation of criteria using the SF-36 questionnaire.

Key words: acute cholecystitis, choledocholithiasis, old age.

УДК 616-091:618.14-002

Г. Ю. Гончаренко

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Одеський національний медичний університет

Сьогодні проблема ендометріозу та його різновиду — аденоміозу досить актуальна та викликає безліч питань у представників різних медичних спеціальностей і в першу чергу гінекологів: методи діагностики, ефективність застосованої терапії, профілактика захворювання.

Ендометріоз — досить розповсюджене захворювання, яке уражує приблизно 176 млн жінок. Переважно це жінки ре-

продуктивного віку, кількість яких, за даними різних авторів, коливається від 12 до 51 % [1; 3]. Відомо, що у США саме ендометріоз є причиною близько 30 % усіх гістеректомій. У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз посідає третє місце після запальних процесів і лейоміоми матки [3]. Частота виявлення зазначеної патології у пацієнок з безплідністю становить у середньому 35–44 %, а іноді сягає і 48 %. У пере-

важної більшості випадків виявляється генітальний ендометріоз (92–94 %), значно рідше — екстрагенітальний ендометріоз (6–8 %) [4]. Кожна десята жінка репродуктивного віку хвора на ендометріоз, 2/3 з них — віком до 30 років, 1/5 — до 19 років [8]. За різними даними, частота виявлення ендометріозу у жінок у постменопаузі — 2–5 % [8].

Щодо оцінки своєчасності діагностування і призначення ефективних методів лікування,

то в середньому застосування даних заходів запізнюється приблизно на 7 років з моменту появи перших неоднозначних симптомів до їх виявлення як повноцінного симптомокомплексу й остаточної постановки діагнозу [5].

Ендометріоз викликає структурно-функціональні зміни в жіночій репродуктивній системі, може бути причиною інфертильності та втрати працездатності. Тривалий больовий синдром, емоціональні порушення, безплідність, зниження працездатності та якості життя заважають повноцінному прояву потенціалу і розкриттю можливостей цієї категорії жінок у різних сферах життя: економічній, соціальній та сімейній. Таким чином, усе це вказує на соціальну значущість даного захворювання [3]. Не варто забувати про онкологічний аспект проблеми — імовірність малігнізації вогнищ ендометріозу (частіше спостерігається ракова трансформація оваріального ендометріозу) і їх висока асоціація з неопластичними процесами у матці. Однак і досі питання злоякісної конверсії ендометрію гетеротопій залишається дискусійним. Деякі спеціалісти вказують на високий ризик малігнізації — 11–14%, інші зазначають, що подібні перетворення мають незначний відсоток прояву [6].

Головними клінічними проявами цієї патології є больовий синдром і тривалі менструальні кровотечі, які підпорядковуються оваріально-менструальному циклу і залежать від гормонального стану організму. Зважаючи на те, що менструальні кровотечі відіграють провідну роль у становленні та прояві цього захворювання, після початку природної або «спровокованої» менопаузи (наприклад, у резуль-

таті видалення яєчників) характерні симптоми, здавалося б, мають повністю зникнути самостійно, а стан жінки значно поліпшиться. Однак описані численні випадки як рецидиву зазначеної патології у постменопаузі, так і приклади вперше встановленого ендометріозу [8].

Висока частота зазначеної патології у жінок усіх вікових категорій указує на значні прогалини у розв'язанні цієї проблеми: пізня діагностика, недостатня ефективність гормональної терапії і, як наслідок, вимушеність застосування хірургічних методів, відсутність необхідної профілактики, наявність рецидивів. Можливо, для вирішення цих та інших питань, пов'язаних з даною патологією, необхідно дослідити особливості патогенезу захворювання як ключового моменту становлення будь-якого патологічного процесу. Без сумніву, що провідну роль у розвитку цієї патології відіграють гормональні порушення. Особливу увагу привертають випадки ендометріозу у жінок постменопаузального вікового періоду, оскільки він супроводжується згасанням функції яєчників: не виробляється прогестерон і зменшується секреція естрогенів.

Більшість дослідників, які вивчають проблеми ендометріозу у жінок у постменопаузі, вважають, що захворювання може виникнути *de novo* внаслідок периферичної трансформації андростендіону в естрогени або проведення замісної гормональної терапії. Паракринними джерелами продукції андростендіону виступають надниркові залози, шкіра, жирова та м'язова тканини і частково яєчники. Таким чином, існує можливість секреції естрогенів за умови зниження функціональної актив-

ності яєчників, що, у свою чергу, пояснює механізм імплантації та розвитку ендометріюидних вогнищ [9].

Найчастіша форма ендометріозу — аденоміоз (70–80% усіх випадків ендометріозу), який характеризується появою ендометріюидних гетеротопій у межах тіла матки [1].

Деякі джерела вказують, що перший випадок аденоміозу був описаний Івановим у 1898 р., у роботі була подана мікроскопічна характеристика залоз, виявлених у кістознозмінений міомі. Проте інші літературні повідомлення вказують на випадок, описаний Carl von Rokitsansky в 1860 р., — залозу ендометрія в міометрії, який названо «цистосаркомою залоз матки», а пізніше — аденоміомію. Існують згадки про окремі випадки, описані Schrön в 1690 р., які за оцінкою нагадують ендометріоз і аденоміоз. Сам термін «аденоміоз» був уперше запропонований Blair Bell в 1892 р. [9].

За даними різних джерел, розповсюдженість вогнищ ендометріюидних гетеротопій у міометрії жінок репродуктивного віку коливається від 12 до 40% [7].

Часто аденоміоз супроводжується гіперпластичними процесами в ендометрії. За даними різних авторів, подібні поєднання були діагностовані у 16–90% хворих на аденоміоз, серед яких переважали залозиста гіперплазія в поєднанні з поліпами ендометрія (23,4–56,2%), залозисті поліпи ендометрія на фоні незміненого ендометрія (12–25%); атипова гіперплазія ендометрія й аденоматозні поліпи були виявлені в 6,5–18,7%, карциноми матки в 1,6–17,8% спостережень [2]. Не виключена можливість і злоякісної трансформації фокусів внутрішнього ендомет-

ріозу, причиною якої можуть бути різноманітні метаболічні порушення і поєднані форми ураження. На практиці справжня малігнізація малоімовірна, а от частота поєднання аденоміозу зі злоякісними новоутвореннями жіночої репродуктивної системи має високі показники — 1,2–17,8 % хворих [2].

Серед усіх сучасних методів обстеження за наявності ендометріозу будь-якої локалізації вирішальне значення належить морфологічному дослідженню. Макроскопічно ендометріюїдні вогнища можуть бути подані у вигляді інфільтратів, вузлів або кістозних утворень, наповнених кров'ю. Характерними гістологічними особливостями є поєднання ендометріальних залозистих епітеліальних і стромальних клітин.

Метою дослідження був порівняльний аналіз клінічних і морфологічних проявів внутрішнього і зовнішнього генітального ендометріозу (аденоміозу й оваріального ендометріозу).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане на базі патоморфологічної лабораторії Центру відновної та реконструктивної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ. У дослідження було включено 39 жінок віком від 22 до 76 років (середній вік 45,7 року) з клінічним діагнозом «генітальний ендометріоз», які перебували на лікуванні в Центрі відновної та реконструктивної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ з червня 2013 р. по жовтень 2014 р. Матеріалом для дослідження слугували ампутовані матки і видалені яєчники із зазначеною патологією. Усі жінки були розділені на дві групи: 1-ша — з аденоміозом, 2-га — з оваріальним ендометріозом.

На початковому етапі аналізували дані історій хвороб, отриманих на основі стандартного клінічного обстеження, яке враховувало оцінки скарг хворих, детальний збір анамнезу захворювання і життя.

Наступний етап передбачав вивчення морфологічної структури ендометрія, міометрія і вогнищ аденоміозу. Фрагменти досліджуваного матеріалу фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні рН 7,0 протягом 24 год при температурі 37 °С. Подальшу обробку здійснювали за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою. Вивчали гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 з фотовідеовиходом, камерою (5 мегапікселів). Гістологічні висновки формулювали згідно із сучасними стандартами, викладеними в загальноприйнятих фундаментальних посібниках, та з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ 10). Загально-статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакетного програмного забезпечення “Microsoft Office” (Microsoft Corp., США).

Результати дослідження та їх обговорення

До 1-ї групи увійшли 28 (71,8 %) пацієнок із діагнозом аденоміоз, за наявності супровідної патології репродуктивної системи або без такої, середній вік яких становив $(53,0 \pm 8,9)$ року. До 2-ї групи виключили 11 (28,2 %) пацієнок із ендометріозом яєчників, середній вік яких — $(27,0 \pm 8,3)$ року. При дослідженні аденоміоз реєстрували переважно у жінок пре- і постменопаузального періодів, ендометріюїдні кістами яєчників — у жінок репродуктивного віку.

Щодо клінічних проявів, жінки з внутрішнім ендометріозом

частіше скаржилися на больові відчуття внизу живота, виснажливі і тривалі маткові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих шляхів до та після менструацій. Часто у пацієнок з аденоміозом спостерігалися прояви анемії легкого та середнього ступеня. У 3 пацієнок ендометріюїдні гетеротопії в міометрії були виявлені випадково під час профілактичного огляду. Серед скарг пацієнок з ендометріюїдними кістами яєчників переважали біль унизу живота, який передував менструації та посилювався під час останньої, і тривалі та виснажливі менструальні кровотечі.

Серед супровідної патології репродуктивної системи, за наявності аденоміозу, залозиста гіперплазія ендометрія спостерігалася у 74,9 % пацієнок, серед яких проста форма залозистої гіперплазії ендометрія без атипії була у 21,4 %, комплексна без атипії — у 46,4 %, комплексна атипова — у 7,1 %. Ендометріюїдну карциному діагностовано у 21,5 % жінок, серед яких високо диференційована (G1) — у 3,6 %, помірно диференційована (G2) — у 17,9 % усіх хворих на аденоміоз. У 53,5 % випадків внутрішній ендометріоз супроводжувався патологією міометрія у вигляді фіброматозу та лейоміом, відповідно 7,1 і 46,4 %. У 2-й групі така супровідна патологія жіночої репродуктивної системи була відсутня, однак у морфологічному аспекті варто відзначити наявність помітного фіброзу строми яєчників у більшості випадків.

Середній діаметр ендометріюїдних кіст дорівнював $(5,9 \pm 3,4)$ см. У 2 пацієнок виявили двостороннє ураження яєчників генітальним ендометріозом. Залежність кількості, діаметра й одно- або двосторонно-

сті ураження ендометріомами яєчника від віку не спостерігалася.

Внутрішній ендометріоз, порівняно із зовнішнім, має більш широкий діапазон клінічних проявів у вигляді больового синдрому, тривалих і виснажливих менструацій, кров'янистих виділень зі статевих шляхів до та після менструацій, симптомів анемії.

У більшості пацієнок з ендометріодними гетеротопіями в міометрії діагностовано супровідну патологію ендометрія (залозиста гіперплазія й ендометріодна карцинома) і міометрія (лейоміома і фіброматоз). У жінок з ендометріодними кістами яєчника спостерігається помітний фіброз строми. Усі відомі на сьогодні роботи з вивчення зазначеної патології були націлені на визначення рівня експресії рецепторів фокусів ендометріозу, зокрема аденоміозу, у жінок репродуктивного і пременопаузального віку [1; 3; 7]. Рецепторний апарат ендометріодних вогнищ у жінок у постменопаузі та кореляції між ектопічним і еутопічним ендометрієм лишаються маловивченими.

Висновки

Таким чином, проведене дослідження виявило розбіжності клінічних і морфологічних проявів зовнішнього та внутрішнього ендометріозів. На аденоміоз страждають переважно жінки у пре- та постменопаузальному періодах, а на ендометріодні кісти — репродуктивного віку. Усе вищезазначене свідчить на користь обґрунтованості поглибленого комплексного вивчення генітального ендометріозу. Перспективним є вивчення аденоміозу у поєднанні з патологічними процесами ендометрія у жінок у постменопаузальному періоді із застосуванням сучасних технологій, зокрема імуногістохімічного методу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автономность роста очагов аденомиоза: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров / Е. А. Коган, Н. В. Низяева, Т. А. Демура [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 12. – С. 311–325.
2. Аденомиоз в сочетании с патологическими процессами эндометрия: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – Спец. вып. – С. 213 (Первый международный конгресс по

репродуктивной медицине, 8–12 июня 2006 г., Москва : материалы).

3. Зарубина И. П. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при аденомиозе : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И. П. Зарубина. – М., 2009. – 26 с.

4. Кира Е. Ф. Эндометриодная болезнь / Е. Ф. Кира, Ю. В. Цвелев, В. Н. Серова. – М. : Литера, 2008. – 840 с.

5. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л. В. Адамян, Е. А. Калинина, А. В. Колотовкина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 5. – С. 47–51.

6. Печеникова В. А. Раковая трансформация аденомиоза / В. А. Печеникова // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С. 51–53.

7. Унанян А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 25–30.

8. Юренева С. В. Эндометриоз — заболевание «вне возраста» (от пубертатного периода до постменопаузы) / С. В. Юренева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 67–74.

9. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis / M. H. Moen, M. Rees, M. Brincat [et al.] // Maturitas. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 94.

Надійшла 10.05.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. А. І. Даниленко

УДК 616-091:618.14-002

Г. Ю. Гончаренко

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Стаття присвячена клініко-морфологічним аспектам генітального ендометріозу. Проблема генітального ендометріозу є актуальною у зв'язку з високою розповсюдженістю серед жінок усіх вікових груп. Проаналізовано клінічні та морфологічні прояви даної патології у 39 жінок репродуктивного і перименопаузального віку. Установлено, що на аденоміоз страждають переважно жінки у пре- та постменопаузальному періодах, а на ендометріодні кісти — репродуктивного віку. Внутрішній ендометріоз, порівняно із зовнішнім, має більш широкий діапазон клінічних проявів. Аденоміоз часто спостерігається із супровідною патологією ендометрія (залозиста гіперплазія й ендометріодна карцинома) і міометрія (лейоміома і фіброматоз) на відміну від оваріального ендометріозу.

Ключові слова: аденоміоз, оваріальний ендометріоз, патоморфологія.

UDC 616-091:618.14-002

G. Yu. Honcharenko

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

The article is devoted to clinical and morphological aspects of genital endometriosis. The problem of genital endometriosis is important due to the high prevalence among women of all age groups. The analysis was made of clinical and morphological manifestations of this disease in 39 women of reproductive and perimenopausal age. It was established that adenomyosis predominantly affected women of the pre- and postmenopausal age, and the endometriotic cysts affected women of the reproductive age. Internal endometriosis compared with the external one has a wide range of clinical manifestations. Adenomyosis is often accompanied by concomitant diseases of endometrium (glandular hyperplasia and endometrioid carcinoma) and myometrium (leiomyoma and fibromatosis) as compared to ovarian endometriosis.

Key words: adenomyosis, ovarian endometriosis, pathomorphology.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ЗАЙВОЇ МАСИ

Запорізький державний медичний університет

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) виступає провідною лідируючою причиною захворюваності та смертності, у розвинутих країнах поширеність у загальній популяції дорівнює 2–3 % [1]. Протягом трьох місяців після виписування зі стаціонару ризик повторної госпіталізації становить 25 %, а смерті — 14 % [2]. Ожиріння — фактор ризику більшості серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), що є одними з головних предикторів виникнення ХСН [3]. Серед дорослого населення світу ВООЗ нарахувала 1 млрд пацієнтів із зайвою вагою, 300 млн з них мають клінічне ожиріння [4]. Серед пацієнтів із ХСН у 15–35 % відмічається ожиріння, а в 30–60 % — супровідна надмірна маса тіла [5].

Негативний вплив ожиріння на розвиток ХСН зумовлений безпосередньою промоцією морфологічних змін серця та порушенням систолічної і, особливо, діастолічної функції міокарда [6]. Погіршення скоротливої здатності лівого шлуночка (ЛШ) не є постійним у пацієнтів з ожирінням [7], навіть доведена жирова інфільтрація міокарда не призводить до систолічної дисфункції (СД) [8]. У хворих із ожирінням наявне суб-

клінічне зниження систолічної функції ЛШ, яке проявляється порушенням здатності до підвищення фракції викиду (ФВ) ЛШ під час фізичних навантажень, що можна діагностувати за допомогою доплерографічного дослідження тканин [9].

У пацієнтів із ожирінням діастолічна дисфункція (ДД) пов'язана з порушенням наповнення ЛШ, унаслідок його переднавантаження, післянавантаження та (або) розвитку гіпертрофії міокарда [10]. За наявності ожиріння спостерігається зниження швидкості раннього діастолічного наповнення (VE) [11], співвідношення швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення (VE/VA) [12] паралельно з подовженням часу ізовольомічної релаксації (IVRT) ЛШ [2].

Найбільш поширеною формою ремоделювання міокарда при ХСН і супровідному ожирінні є гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) та меншою мірою гіпертрофія правого шлуночка [8]. При ожирінні трапляються як концентрична, так і ексцентрична ГЛШ, а вираженість ремоделювання прогресує з тяжкістю та тривалістю ожиріння [13]. Враховуючи гемодинамічний вплив ожиріння в умовах ХСН, що виявляється збільшенням об'єму циркулюючої крові та серцевого викиду було б логічним очікувати дилатації ЛШ і частішої екс-

центричної ГЛШ [3]. Проте останні дослідження засвідчили, що при ожирінні I і II ступенів поширеність концентричного ремоделювання та концентричної ГЛШ перевищують частоту ексцентричної ГЛШ [2; 14]. Вважається, що за відсутності АГ більш типовою є ексцентрична ГЛШ, саме тому для вивчення впливу ожиріння на геометричні зміни ЛШ необхідно враховувати ступінь ожиріння, рівень артеріального тиску та тривалість ожиріння [3].

Зважаючи на постійне поширення серед загальної популяції ХСН, надмірної маси тіла та ожиріння; дискусійність точок зору щодо функціонального стану міокарда, особливостей ремоделювання ЛШ при означених патологічних станах; незначну кількість робіт, які б вивчали вищезокреслені зміни залежно від ступеня зайвої ваги у чоловіків, обраний напрям дослідження є актуальним і своєчасним.

Мета дослідження — вивчити особливості функціонального стану та ремоделювання ЛШ при ХСН у чоловіків залежно від ступеня зайвої ваги.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 120 чоловіків, що хворіли на ХСН I–III функціонального класу (ФК) з нормальною, надмірною ма-

сою тіла й ожирінням I–III ступеня. Усі досліджувані перебували на стаціонарному лікуванні в міській клінічній лікарні № 4 (Запоріжжя). Діагностували ХСН відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) [15]. Функціональний клас захворювання встановлювали згідно з критеріями New York Heart Association (NYHA). До дослідження включали пацієнтів, у яких ХСН розвинулася внаслідок хронічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруги (ССН), постінфарктний кардіосклероз (ПІКС)), АГ та їх поєднання. Наявність нормальної, надмірної маси тіла та ступінь абдомінального ожиріння визначали за допомогою обчислення індексу маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м)}^2}$$

Роботу проводили відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під час дослідження було сформовано чотири групи з чоловіків із ХСН. Так, I групу утворили 29 пацієнтів з нормальною масою (ІМТ=18,5–24,9 кг/м²). До II групи увійшли 36 хворих на ХСН із супровідною надмірною масою тіла (ІМТ=25–29,9 кг/м²). У III групу було включено 30 досліджуваних з абдомінальним ожирінням I ступеня (ІМТ=30–34,9 кг/м²), а IV групу утворили 25 чоловіків із ХСН на тлі

ожиріння II–III ступеня (ІМТ>35 кг/м²).

Допплер-ехокардіографічне дослідження серця походилося на госпітальному етапі за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison “SONOACE” 8000 SE. Розраховували ФВЛШ (за методом Симпсона), вимірювали середній тиск легеневої артерії (СТЛА). Для оцінки діастолічної функції ЛШ в імпульсному режимі встановлювали максимальну швидкість VE і VA діастолічного наповнення, VE/VA та IVRT. За індексом маси міокарда ЛШ та показником відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ визначали наявність гіпертрофії міокарда та тип ремоделювання серця.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензійного пакета статистичних програм Statistica (Version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Залежно від об'єму вибірки та

розподілу показників використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (U-критерій Манна — Уїтні) статистичні методи розрахунку. Взаємозв'язки досліджуваних показників визначали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів рангової кореляції за методом Спірмена (r). Статистичні значення наведені у вигляді середнє значення ± стандартне відхилення (M±SD). Відмінність вважали достовірною при значеннях p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна, антропометрична й етіологічна характеристики досліджуваних подані у табл. 1. Найстаршими за віком серед хворих виявилися представники перших двох груп. Досліджувані III групи були молодшими порівняно з чоловіками I (на 5,9 року; p>0,05) та II (на 6,2 року; p<0,05) груп. Пацієнти IV гру-

Таблиця 1

Загальна, антропометрична та етіологічна характеристики чоловіків із хронічною серцевою недостатністю залежно від індексу маси тіла

Показник	I група, n=29	II група, n=36	III група, n=30	IV група, n=25
Вік, років	66,5±10,8	66,8±11,7	60,6±12,9**	57,3±13,7*, **
ХСН I ФК, n (%)	4 (13,8)	8 (22,2)	10 (33,3)	5 (20)
ХСН II ФК, n (%)	15 (51,7)	11 (30,6)	11 (36,7)	9 (36)
ХСН III ФК, n (%)	10 (34,5)	17 (47,2)	9 (30)	11 (44)
Зріст, см	172,40±5,89	171,30±7,44	174,20±7,98	175,90±5,75*, **
Маса тіла, кг	70,10±5,19	81,30±8,31*	98,1±11,1*, **	122,9±15,4*, **, ***
ІМТ, кг/м ²	23,40±1,12	27,50±1,41*	32,40±1,33*, **	39,80±4,13*, **, ***
АГ, n (%)	22 (76)	31 (86)	24 (80)	21 (84)
ССН, n (%)	16 (55)	20 (56)	12 (40)	8 (32)
ПІКС, n (%)	9 (31)	11 (31)	6 (20)	4 (16)
ЦД 2 типу, n (%)	2 (7)	7 (19)	10 (33)*	10 (40)*

Примітка. У табл. 1, 2 різниця показників достовірна порівняно з такими: * — у I групі; ** — у II групі; *** — у III групі (p<0,05).

пи за віком достовірно поступалися хворим I та II груп (на 9,2 та 9,5 року відповідно). Поширеність I ФК ХСН переважала у III групі, II ФК частіше реєструвався в I групі, III ФК — у II групі, проте різниця була недостовірною.

При вивченні антропометричних показників встановлено, що максимальний зріст спостерігався в IV групі та перевищував показники I та II груп (на 3,5 та 4,6 см відповідно; $p < 0,05$). Маса тіла була найменшою в I групі та достовірно збільшувалася з II по IV групу (на 11,2, 28 та 52,8 кг відповідно). Показники маси тіла у пацієнтів II групи достовірно поступалися значенням у III (на 16,8 кг) та IV (на 41,6 кг) групах. Досліджувані IV групи були важчими за представників III групи на 24,8 кг ($p < 0,05$). Згідно з дизайном дослідження було природним достовірне збільшення ІМТ з I по IV групу.

Етіологічні чинники ХСН достовірних відмінностей не мали. Проте АГ і ССН переважали в II групі, ПКС з однаковою частотою діагностувався в I та II групах, а з підвищенням ІМТ його поширеність зменшувалася. За частотою цукрового діабету (ЦД) 2 типу встановлені протилежні зміни, поширеність наростала з підвищенням ІМТ. У III та IV групах ЦД 2 типу діагностувався частіше порівняно з досліджуваними I групи (на 37 та 21 % відповідно; $p < 0,05$).

Функціональний стан міокарда у чоловіків із ХСН залежно від ІМТ подано в табл. 2. Так, ФВЛШ достовірних відмінностей не мала. За частотою СДЛШ загалом достовірних відмінностей не було. Показник СТЛА мав тенденцію до зростання з підвищенням ІМТ. Поширеність легеневої гіпертензії збільшувалася при підвищенні ступеня

зайвої маси. Порівняно з I групою частота легеневої гіпертензії недостовірно зростала в II (на 12 %), III (на 19 %) групах та достовірно — в IV (на 32 %) групі. Отже, незалежно від ступеня зайвої маси значущих відмінностей за поширеністю СДЛШ не виявлено, вона дещо переважала у чоловіків з нормальною масою тіла. З підвищенням ІМТ збільшувалася частота легеневої гіпертензії, що найбільше проявлялось у досліджуваних з ожирінням II–III ступеня.

При вивченні показників діастолічної функції ЛШ встановлено, що серед досліджуваних чоловіків діагностувався лише I тип ДД міокарда (порушення релаксації ЛШ). Це проявлялось зниженням показників VE, VE/VA та збільшенням значення IVRT. Максимальне значення VE виявлялось в IV групі, що достовірно перевищувало такий показник у III групі. В IV групі VE/VA було максимальним, перевищуючи показник III групи ($p < 0,05$). Для значень IVRT достовірних відмінностей між гру-

пами не виявлено. Отже, у чоловіків із ХСН та супровідним ожирінням I ступеня спостерігалася найбільш виражена ДДЛШ I типу, що проявлялось найнижчими показниками VE та VE/VA.

За поширеністю ДДЛШ загалом достовірних відмінностей не встановлено. Ізольована ДДЛШ діагностувалася в усіх досліджуваних I та IV груп. Порівняно з I групою, у II та III групах поширеність ізольованої ДДЛШ була меншою (на 33 та 29 % відповідно; $p < 0,05$). Поєднання СДЛШ та ДДЛШ спостерігалось лише в II та III групах, без достовірної відмінності між собою. Таким чином, ізольована ДДЛШ виявляється в усіх чоловіків із ХСН на тлі нормальної маси тіла й ожиріння II–III ступеня. Проте при надмірній масі тіла й ожирінні I ступеня майже у третини хворих СДЛШ та ДДЛШ поєднуються.

Типи ремоделювання міокарда у чоловіків із ХСН залежно від ІМТ продемонстровані в табл. 3. Не зареєстровано достовірної різниці за ВТС ЛШ.

Таблиця 2

Ехокардіологічні параметри функціонального стану серця у чоловіків із хронічною серцевою недостатністю залежно від індексу маси тіла

Показник	I група, n=29	II група, n=36	III група, n=30	IV група, n=25
ФВЛШ, %	44,90±8,37	47,80±8,33	46,70±7,28	45,60±6,49
СДЛШ загалом, n (%)	11 (38)	12 (33)	9 (30)	8 (32)
СТЛА мм рт. ст.	18,20±9,59	19,6±10,2	23,1±13,7	20,70±7,17
Легенева гіпертензія, n (%)	10 (33)	16 (45)	16 (52)	16 (65)*
VE, см/с	56,6±21,7	55,4±15,9	51,00±9,24	62,8±13,6***
VA, см/с	63,4±12,6	69,9±12,6	70,1±11,1	68,0±10,1
VE/VA	0,92±0,49	0,80±0,26	0,70±0,13	0,95±0,28***
IVRT, мс	111,9±27,2	115,7±20,4	112,3±12,9	106,3±18,4
ДДЛШ загалом, %	76	79	93	77
ДДЛШ ізольована, %	100	67*	71*	100
СДЛШ + ДДЛШ, %	—	33*	29*	—

Типи ремоделювання серця у чоловіків із хронічною серцевою недостатністю залежно від індексу маси тіла

Показник	I група, n=29	II група, n=36	III група, n=30	IV група, n=25
ВТС ЛШ	0,54±0,11	0,53±0,07	0,53±0,06	0,53±0,06
Гіпертрофія ЛШ, n (%)	26 (90)	32 (89)	24 (80)	23 (92)
Концентрична ГЛШ, n (%)	17 (65)	26 (81)	18 (75)	18 (78)
Ексцентрична ГЛШ, n (%)	9 (35)	6 (19)	6 (25)	5 (22)
Концентричне ремоделювання, n (%)	—	3 (8)	2 (7)	—
Нормальна геометрія, n (%)	3 (10)	1 (3)	4 (13)	2 (8)

Поширеність ГЛШ у I, II та IV групах була майже однаковою, а в III групі спостерігалася недостовірно рідше. У досліджуваних усіх груп відмічалася переважання ГЛШ концентричного типу. За відсотком ексцентричної ГЛШ достовірних відмінностей між групами не встановлено. Концентричне ремоделювання майже з однаковою частотою відмічалася тільки в II та III групах. Таким чином, за наявності надмірної маси тіла й ожиріння у чоловіків із ХСН ремоделювання серця проявляється концентричною ГЛШ, що є більш прогностично сприятливим. За наявності нормальної маси тіла третина досліджуваних із ХСН має ексцентричну ГЛШ, яка асоціюється з частішим прогресуванням і тяжчим перебігом захворювання.

Висновки

При вивченні особливостей функціонального стану та ремоделювання ЛШ у чоловіків із ХСН залежно від ступеня зайвої маси встановлено:

1. У пацієнтів із ХСН у дослідженні, незалежно від маси тіла, з однаковою частотою виявлялися помірна систолічна

дисфункція ЛШ та його діастолічна дисфункція I типу.

2. У третини пацієнтів із ХСН, які мають надмірну масу й ожиріння I ступеня, визначено порушення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ.

3. У пацієнтів із ХСН відповідно до збільшення ІМТ збільшується частота легеневої гіпертензії.

4. Серед типів ремоделювання ЛШ у пацієнтів із ХСН переважає концентрична гіпертрофія.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на з'ясування прогностичної ролі виявлених змін щодо встановлення впливу ступеня зайвої маси на перебіг і наслідки ХСН. Доцільність такого напрямку пошуку зумовлена дискусією «парадокс ожиріння» у пацієнтів з ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Braunschweig F. What are the costs of heart failure? / F. Braunschweig, M. R. Cowie, A. Auricchio // *Eurospace*. – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 13–17.
2. Mechanisms of heart failure in obesity / I. A. Ebong, D. C. Goff Jr., C. J. Rodriguez [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 8. – P. 540–548.
3. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure / C. J. Lavie, A. Sharma, M. A. Alpert [et al.] // *Prog.*

Cardiovasc. Dis. – 2016. – Vol. 58. – P. 393–400.

4. Artham S. M. The “Obesity Paradox” and Heart Failure: The Story Continues / S. M. Artham, H. O. Ventura // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2007. – Vol. 60 (11). – P. 1113–1117.

5. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function / F. Gustafsson, C. B. Kragelund, C. Torp-Pedersen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 58–64.

6. Clark A. L. Obesity and obesity paradox in heart failure / A. L. Clark, G. C. Fonarow, T. B. Horwich // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 56. – P. 409–414.

7. Effect of body mass index on left ventricular cavity size and ejection fraction / S. Dorbala, S. Crugnale, D. Yang, M. F. Di Carli // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97 (5). – P. 725–729.

8. Alpert M. A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome / M. A. Alpert // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 321 (4). – P. 225–236.

9. Kenchaiah S. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure / S. Kenchaiah, J. M. Gaziano, R. S. Vasan // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 88 (5). – P. 1273–1294.

10. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity / C. Y. Wong, T. O'Moore-Sullivan, R. Leano [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (19). – P. 3081–3087.

11. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function / H. Ashrafian, C. W. le Roux, A. Darzi, T. Athanasiou // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118 (20). – P. 2091–2102.

12. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort / C. Russo, Z. Jin, S. Homma [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57 (12). – P. 1368–1374.

13. Left ventricular hypertrophy in severe obesity. Interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass / E. Avelar, T. V. Cloward, J. M. Walker [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – P. 34–39.

14. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure / C. J. Lavie, M. A. Alpert, R. Arena [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. HF*. – 2013. – Vol. 1. – P. 93–102.

15. Воронков Л. Г. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012) / Л. Г. Воронков // *Украинский кардиологический журнал*. – 2013. – № 1. – С. 6–44.

Надійшла 24.05.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. А. Тихонова

УДК 616.124.2:616.12-008.46-036]-007.61-092-055.1-056.257

П. П. Бідзіля

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ЗАЙВОЇ МАСИ

Метою роботи було вивчення особливостей функціонального стану і ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у чоловіків залежно від ступеня зайвої маси. Установлено, що у пацієнтів із ХСН у дослідженні, незалежно від маси тіла, з однаковою частотою виявлялися помірна дисфункція систоли ЛШ і його дисфункція діастоли І типу. У третини пацієнтів із ХСН, які мають надмірну масу тіла й ожиріння І ступеня, визначені порушення систолічної та діастолічної функцій ЛШ. У пацієнтів із ХСН відповідно до збільшення індексу маси тіла збільшується частота легеневої гіпертензії. Серед типів ремоделювання ЛШ у пацієнтів із ХСН переважає концентрична гіпертрофія.

Ключові слова: ехокардіографія, серцева недостатність, чоловіки, зайва маса.

UDC 616.124.2:616.12-008.46-036]-007.61-092-055.1-056.257

P. P. Bidzilya

THE FUNCTIONAL STATUS AND REMODELING OF LEFT VENTRICLE IN CHRONIC HEART FAILURE IN MEN DEPENDING ON THE DEGREE OF EXCESS WEIGHT

The aim is the study of peculiarities of functional state and remodeling of the left ventricle (LV) in CHF in men depending on the degree of excess weight. It is established that in patients with CHF in the study regardless of the body mass with the same frequency revealed moderate systolic dysfunction of the LV and diastolic dysfunction of I type. A third of patients with CHF, overweight and obesity of I degree, defined as violations of systolic and diastolic function of the LV. In patients with CHF, respectively, to the increase in body mass index increases the frequency of pulmonary hypertension. Among the types of LV remodeling in patients with CHF with predominant concentric hypertrophy.

Key words: echocardiography, heart failure, men, excessive weight.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 618.33:616.153-055.26

Н. А. Гайструк, *д-р мед. наук, проф.*,
М. В. Надеждін,
Т. В. Супрунова, *канд. мед. наук, доц.*

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (огляд літератури)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Один з найважливіших напрямів сучасної медицини — антенатальна охорона плода та новонародженої дитини [1–3; 16].

За даними статистичного аналізу МОЗ України, одне з чільних місць у структурі причин захворюваності та смертності дітей останніми роками посідає внутрішньоматкова гіпоксія (дистрес) плода [1; 3; 4; 7; 17], тому антенатальна діагностика та профілактика цієї патології є однією з актуальних проблем перинатальної медицини.

Гіпоксія фетоплацентарного комплексу призводить до перебудови плацентарного бар'єра, зриву компенсаторних механізмів захисту [1; 3; 4; 13; 17]. На думку деяких дослідників [3; 4; 7; 13], зміни центральної та матково-плацентарної гемодинаміки можуть бути зумовлені різною патологією, зокрема преєклампсією. Преєклампсія, яка характеризується розвитком гіповолемії, генералізованого судинного спазму та перфузійно-інфузійною недостатністю, у тому числі в плаценті, сприяє виникненню плацентарної недостатності та дистресу плода [3; 4; 7; 12; 13].

За даними літератури [3; 17], патогенез дистресу плода характеризується хронічною недостатністю кисню й асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори — вазодилататори та іншими метаболічними розладами у фетоплацентарній системі. Наведені патогенетичні механізми призводять до перикисного окиснення ліпідів, однак активні форми кисню можуть викликати окисну деструкцію не лише ліпідів, а й білків.

Відповідно до сучасних уявлень [5–9], причиною розвитку генералізованої мікроангіопатії у другій половині вагітності, яка проявляється пізнім гестозом, є підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) — продукту перетворення метіоніну, який бере участь у синтезі білків та білковому обміні [11].

Гомоцистеїн — це природна амінокислота, проміжний продукт метаболізму метіоніну — одна з восьми незамінних амінокислот [1]. Існує кілька шляхів біотрансформації ГЦ в ор-

ганізмі людини. Він може реметилюватися за участі ферменту гомоцистеїн-метил-трансферази у метіонін (як донор метильної групи виступає бетаїн) або перетворюватися на метіонін під впливом метіонін-синтетази, де коферментом виступає вітамін В₁₂. Оскільки основним джерелом фолатів у даних реакціях будуть харчові продукти, цей шлях реметилування стає заблокованим при недостатності вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти в раціоні. Також ГЦ разом із серином трансформується цистатіонін-бета-синтетазою у цистатіонін, а відтак надалі метаболізується у цистеїн. Оскільки така гама ферментів відповідає за біотрансформацію амінокислот, то і злам у вигляді мутацій на одній із цих ланок призводить до збою роботи всієї системи. Генетичні мутації можуть викликати спадкові тромбофілії та гіпергомоцистеїнемію. Рівень ГЦ у плазмі крові натщесерце в нормі становить 5–15 мкмоль/л. Концентрація ГЦ 15–30 мкмоль/л указує на помірну гіпергомоцистеїнемію, 30–100 мкмоль/л — середню, більше 100 мкмоль/л — вираже-

ну [18]. Окрім дефіциту вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти та генетичних мутацій, які, безумовно, є основним предиктором розвитку гіпергомоцистеїнемії [3].

Гіпергомоцистеїнемія призводить до ушкодження й активації клітин, які вистеляють кровоносні судини, що значно підвищує ризик утворення тромбів [11; 13; 14; 16–18]. Мікротромби спричиняють порушення мікроциркуляції, що, у свою чергу, призводить до порушення плацентарної та фетоплацентарного кровотоку, розвитку фетоплацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії [11; 18].

Причиною гіпергомоцистеїнемії можуть бути вітамінодефіцитні стани, супровідні захворювання тощо [6].

Центр імунології і репродукції (Москва, Російська Федерація) радить усім жінкам, які планують завагітніти, визначати в крові рівень ГЦ, оскільки доведена його роль у виникненні дефектів нервової трубки (аненцефалії та *spina bifida*).

Підвищенню рівня цієї амінокислоти можуть сприяти:

- спадкові порушення утилізації вітаміну B_{12} ;

- декомпенсація функцій нирок (зниження кліренсу ГЦ нирками);

- дефіцит тиреоїдних гормонів (гіпотиреоз);

- алкоголізм;

- медикаменти (протисудомні препарати, метилпреднізолон, теофілін, естрогенвмісні гормональні контрацептиви, діуретики);

- надмірне споживання кави;

- паління;

- вік (рівень зростає з віком).

Згідно із сучасними уявленнями про гіпертонічну хворобу, гіпертензія зумовлена первинними порушеннями кіркової і підкіркової регуляції вазомо-

торної системи в результаті розладу вищої нервової діяльності з подальшим залученням у патогенетичний механізм гуморальних чинників [6]. Сьогодні загальноприйнята роль порушення взаємодії пресорних і депресорних чинників у розвитку артеріальної гіпертензії [6]. Важливим напрямом у вивченні даної проблеми є оцінка впливу біогенних технологій клітинної та тканинної терапії на стан фетоплацентарного комплексу й терапії плацентарної недостатності в разі гіпертензивних розладів [15].

Нині загальновідомо, що у виникненні артеріальної гіпертензії відіграє роль порушення обміну ГЦ і ліпідів, яке наростає з віком. Існує достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і ліпідів у крові з нестачею вітамінів у розвитку гіпертонічної хвороби (особливо рибофлавіну — у 80 % випадків, вітаміну B_{12} — у 81 % випадків). Полівітаміну недостатність виявляють у 83 % хворих на гіпертонічну хворобу, саме серед них реєструють велику кількість пацієнтів з підвищеним рівнем ГЦ і порушенням обміну ліпідів [2; 4].

Гіпергомоцистеїнемія — незалежний фактор виникнення атеросклерозу в осіб з підвищеним рівнем цієї амінокислоти. Підвищення рівня ГЦ усього на 2,5 мкмоль/л збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда на 10 %, інсульту — на 20 % [1; 11]. Підвищений рівень ГЦ виявляється серйозним предиктором смертності людей з попередніми серцево-судинними захворюваннями та іншими факторами ризику [19]. Гальмуючи роботу протизгортальної системи, гомотистеїнемія є однією з ланок патогенезу ранньої тромбоваскулярної хвороби. За її наявності збільшується ризик розвитку тромбозів глибоких вен [15].

Крім того, у літературних джерелах [12; 17] є дані про те, що ГЦ підвищує агрегаційні й адгезивні властивості тромбоцитів, порушує функцію тканинного активатора плазміногену, блокуючи його зв'язування з ендотеліоцитами, збільшує спорідненість ліпопротеїну з фібрином, а також пригнічує функцію природних антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протеїн C, підвищуючи активність тромбіну. Стимулює ГЦ і деякі фактори згортання — V (за рахунок ГЦ-індукованого ушкодження ендотелію), X і XII [5].

В умовах гіпергомоцистеїнемії знижується синтез простагліцину, а також посилюється ріст артеріальних гладком'язових клітин [15].

Підвищений рівень ГЦ є вкрай небезпечним, саме тому існує необхідність превентивної діагностики даної патології у осіб з обтяженим сімейним анамнезом за серцево-судинною патологією та у жінок, які планують вагітність.

В акушерській практиці прововане ГЦ мікротромбоутворення стає пусковим механізмом розвитку порушень інвазії трофобласта в ендометрії, плацентарної та фетоплацентарного кровообігу, що може стати причиною репродуктивної недостатності, невиношування вагітності та безплідності в результаті дефектів імплантації зародка [1–3; 5; 8–10; 14; 16–18]. На більш пізніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія спричинює розвиток дистресу плода, хронічну фетоплацентарну недостатність і затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) [6; 17; 18]. Це призводить до народження дітей з низькою масою тіла та зниження функціональних резервів усіх органів і систем новонародженого, розвитку цілої низки

ускладнень у неонатальному періоді.

Гіпергомоцистеїнемія, впливаючи на судинне русло та згортальну активність системи крові, може бути однією з причин розвитку генералізованої мікроангіопатії у другій половині вагітності, що проявляється пізнім гестозом у вигляді прееклампсії та екклампсії [3; 17]. Для вагітних із гіпергомоцистеїнемією є характерним розвиток некерованих станів, які можуть призводити до передчасного переривання вагітності за медичними показаннями [14]. Народження незрілого недоношеного немовляти в таких випадках супроводжується високою дитячою летальністю та великим відсотком неонатальних ускладнень. Крім того, не можна виключати й прямого токсичного впливу підвищеного рівня ГЦ на нервову систему плода, оскільки він здатний вільно проходити через плаценту, чинити тератогенний і фетотоксичний вплив. Слід пам'ятати, що гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних автоімунних реакцій і на сучасному етапі розглядається як одна з причин антифосфоліпідного синдрому [6].

За останнє десятиліття збільшилася частота екстрагенітальної та вродженої патологій, знижується народжуваність [5]. Залишається високою перинатальна захворюваність (46,3–78 %), що зумовлена ускладненням вагітності гіпергомоцистеїнемією та народженням функціонально незрілої дитини із затримкою розвитку в разі передчасних пологів [6]. Значно збільшилася кількість акушерської патології, яка сприяє розвитку дистресу та гіпотрофії плода, становлячи 34 % щодо нормальних пологів [2; 11].

У структурі екстрагенітальних захворювань у вагітних збільшилася частота гіпертензивних розладів (до 28 % щодо кількості нормальних пологів) [3].

Гіпертензивні розлади під час вагітності сприяють розвитку тяжких ускладнень вагітності й пологів: невиношуванню, гестозу, гіпотрофії та дистресу плода, мертвонародженню [3; 19].

Залишається високою перинатальна смертність (22–67 ‰) у разі ускладнень вагітності гіпергомоцистеїнемією [2; 5; 6; 14]. За даними дослідників [17], із підвищенням рівня гомоцистеїну у крові збільшується кількість ускладнень під час вагітності втричі, а кількість репродуктивних втрат — удвічі.

Особливого значення набуває розроблення ефективних методів профілактики і патогенетично обґрунтованої терапії дистресу плода у вагітних із гіпергомоцистеїнемією [8–10].

Ретельне дослідження факторів ризику акушерської патології на фоні гіпергомоцистеїнемії, аналіз перебігу вагітності, вивчення стану системи гемостазу дозволить більш раціонально підходити до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування акушерської патології та запобігати репродуктивним втратам.

Вплив гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромботичних порушень на розвиток різноманітних ускладнень перебігу гестаційного періоду: невиношування вагітності, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, ЗВУР плода — питання, що залишаються сьогодні надзвичайно актуальними й стали предметом вивчення в багатьох сучасних наукових дослідженнях [2; 5; 8–10; 12–14; 17].

ЛІТЕРАТУРА

1. Айрапетов Д. Иммуногенетическая причина ранних репродуктивных потерь / Д. Айрапетов, И. Ордынец // Врач. – 2011. – № 1. – С. 39–40.
2. Вартанова А. О. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом / А. О. Вартанова, А. П. Кириушенков, А. А. Довлатян // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 8–11.
3. Гайструк Н. А. Антенатальная охрана плода у беременных с гипертензивными расстройствами (патогенез, диагностика, прогнозирование и лечение) : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н. А. Гайструк. – Винница, 2006. – 210 с.
4. Гайструк Н. А. Внутрішньоутробна затримка розвитку плода у вагітних з гіпертензивним синдромом / Н. А. Гайструк, А. Н. Гайструк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2002. – № 2. – С. 430–432.
5. Трифонова Е. А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности (обзор) / Е. А. Трифонова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
6. Гродницкая Е. Э. Роль нарушенного обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е. Э. Гродницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 20–24.
7. Двудіт М. П. Визначення білків плаценти для діагностики та прогнозування плацентарної недостатності у вагітних з артеріальною гіпертензією / М. П. Двудіт // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 31–32.
8. Жук С. И. Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных с невынашиванием / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 82–84.
9. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Жіночий лікар. – 2008. – № 5 (19). – С. 14–17.
10. Жук С. И. Прегравідарна підготовка та патогенетична корекція невиношування вагітності в жінок із гіпергомоцистеїнемією та гестагенною недостатністю / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 127–131.
11. Жукова В. Б. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми / В. Б. Жукова,

Ю. В. Протасов, І. І. Зелена // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 87–92.

12. Кобчикова А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственной тромбофилии у беременных с гестозом / А. В. Кобчикова, А. В. Арутюнян, М. С. Зайнуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 21–26.

13. Мерцалова О. В. Допплерометрична оцінка кровообігу в системі мати–плацента–плід у діагностичі гіпоксичних уражень ЦНС плода у вагітних високого ризику / О. В. Мерцалова // Український радіологічний журнал. – 2000. – № 8. – С. 142–145.

14. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 90–94.

15. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца / Е. В. Соболева // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 5. – С. 340–343.

16. Чечуга С. Б. Ассоциация гипергомоцистеинемии с невынашиванием беременности / С. Б. Чечуга // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, ч. 3. – С. 269–272.

17. Чечуга С. Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. Б. Чечуга. – Вінниця, 2009. – 32 с.

18. Homocysteine as a risk for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Diseases Risk Factors (KIHDF) / J. K. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alfthan [et al.] // Study. J. Intl. Med. – Vol. 257, N 3. – P. 255–262.

19. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis // JAMA. – 2002. – Vol. 288, N 16. – P. 2015–2022.

Надійшла 25.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Зелінський

УДК 618.33:616.153-055.26

Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, Т. В. Супрунова

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одним з найважливіших напрямів сучасної медицини є антенатальна охорона плода та новонародженої дитини.

За даними літератури, патогенез дистресу плода характеризується хронічною недостатністю кисню й асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори — вазодилататори та іншими метаболічними розладами в фетоплацентарній системі.

За останнє десятиліття збільшилася частота екстрагенітальної та вродженої патологій, знижується народжуваність. Залишаються високими перинатальна захворюваність (46,3–78 %), що зумовлена ускладненням вагітності гіпергомоцистеїнемією, та народження функціонально незрілої дитини із затримкою розвитку в разі передчасних пологів.

Усе це диктує необхідність поглибленого вивчення стану гемодинаміки в системі мати–плацента–плід, патогенезу, клініки, діагностики дистресу плода в разі гіпертензивних розладів у вагітних і подальшого вдосконалення методів раціонального ведення вагітності, пологів й антенатальної охорони плода в таких випадках.

Ключові слова: дистрес плода, вагітні, гіпергомоцистеїнемія, охорона плода.

UDC 618.33:616.153-055.26

N. A. Gaystruk, M. V. Nadezhdin, T. V. Suprunova

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF FETAL DISTRESS IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA (REVIEW)

One of the most important areas of modern medicine is the antenatal protection of the fetus and newborn child.

According to the literature, the pathogenesis of fetal distress characterize chronic lack of oxygen and is associated with the activation of oxidative modification of proteins and lipids, an imbalance in the system of vasoconstrictors — vasodilators and other metabolic disorders in fetoplacental system.

Over the past decade has increased the frequency of extra-genital and congenital abnormalities, reduced fertility. It remains a high perinatal morbidity (46.3–78,00 %), due to a complication of pregnancy hyperhomocysteinemia and narodzhennaya functionally immature child with developmental delay in the case of premature birth.

All this dictates the need for in-depth study of the state of hemodynamics in the mother-placenta-fetus, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis of fetal distress when hyperhomocysteinemia in pregnancy, and further improve the management practices of pregnancy, childbirth and antenatal protection of the fetus in such cases.

Key words: fetal distress, pregnant, hyperhomocysteinemia, protection of fetus.

УДК 616-091(477.74-25)(091)

В. А. Ситникова, д-р мед. наук, проф.,

Т. Е. Нарбутова, канд. мед. наук

90 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ОДЕССКОГО ОБЛАСТНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

Одесский национальный медицинский университет

В текущем году, 26 мая, патологоанатомы Одессы и Одесской области отмечают 90 лет со дня основания Одесского областного научного общества патологоанатомов. О значимости события свидетельствует присутствие на первом заседании весомого столичного ученого М. Ф. Мельникова-Разведенкова, а также упоминание как в старых, так и в современных литературных источниках информации о работе общества [1–9].

История создания научного патологоанатомического общества берет свое начало с 9 февраля 1923 г. Тогда при кафедре патологической анатомии профессором Михаилом Михайловичем Тизенгаузен (в 1921–1927 гг. — заведующий Патологоанатомическим институтом, с 1923 г. — заведующий секцией патологической анатомии исследовательской кафедры морфологии и физиологии) были организованы так называемые научные совещания и состоялось их первое заседание [4; 8; 9]. Члены коллегии Патологоанатомического института, а также преподаватели других кафедр делали доклады патологоанатомического характера на этих научных совещаниях. Засе-

дания проходили в патологоанатомическом музее по пятницам и продолжались от 1 до 3 часов. Заседания были открытыми для всех, поэтому их посещали не только преподаватели других кафедр, но и врачи, не числящиеся в медицинском институте.

За первых три года существования научных совещаний состоялось 70 заседаний, на которых было заслушано 95 докладов, подготовлено 123 демонстрации и мелких сообщений. Круг вопросов, рассматриваемых на заседаниях, был очень широк. Вот, например, повестка научного совещания № 11 от 4 мая 1923 г.:

1) Г. А. Попов. Хроническая аневризма сердца.

2) М. М. Тизенгаузен. Демонстрация препарата *Carcinosarcoma testiculi (Teratoma malignum)*.

3) М. М. Тизенгаузен. Демонстрация препарата *Granuloma simplex* десны на почве плохого пригнанного протеза.

На заседаниях обсуждались простые и сложные клинические случаи, врожденные аномалии и казуистические ситуации, например: Н. А. Бузни. «Случай заражения туберкулезом при обряде обрезания» [8].

Традиционно для того времени, что особое место в работе научных совещаний занимали вопросы онкологии. Заслушивались отчеты по секционным отделениям I советской народной больницы, окружной больницы, III советской народной больницы и, конечно, Патологоанатомического института.

Позже стала очевидной необходимость более широких обсуждений профессиональных вопросов. И в 1926 г. была создана инициативная группа патологоанатомов Одессы по созданию Одесского филиала Украинского общества патологов. Организационное заседание, на котором присутствовали представители большинства научных и лечебных учреждений города, провели 21 мая 1926 г. Избрали правление филиала в составе семи человек: членов правления, двух секретарей, казначея и библиотекаря. И 26 мая 1926 г. в присутствии председателя Украинского общества патологов, директора Украинского патологоанатомического института Укрнауки (первого и единственного в СССР того времени Научно-исследовательского института по специальности

«Патологическая анатомия») профессора М. Ф. Мельникова-Разведенкова состоялось официальное открытие уже Одесского отделения Украинского общества патологов [3; 7].

«Одесский медицинский журнал», до своего закрытия в 30-х годах прошлого столетия, регулярно публиковал отчеты о работе научных обществ, в том числе и Одесского отделения Украинского общества патологов. Примечательно, что отчеты отличались детальностью и охватывали все сферы деятельности общества: административную, практическую и научную. Каждый, читающий «Одесский медицинский журнал», таким образом, имел полное представление о содержании заседаний — тематике и прениях. Освещались мнения врачей и ученых по обсуждаемым вопросам, часто не совпадающие с мнениями авторов, а иногда прямо противоположные.

Необходимость обсуждать наиболее сложные случаи, находить общее мнение с коллегами-клиницистами в вопросах критериев диагностики различных состояний, и таким образом совершенствоваться, сохранилась и в настоящее время. Это происходит на заседаниях Одесского областного научно-общества патологоанатомов. Заседания общества, как и прежде, проходят на базе кафедры патологической анатомии с секционным курсом Одесского национального медицинского университета (председатель общества — профессор А. И. Даниленко, зав. кафедрой — профессор В. А. Ситникова, секретарь — ассистент Т. Е. Нарбутова). Сохраняя традиции, в работе общества активно принимают участие врачи-патологоанатомы города, сотрудники Одесского областного патоло-

гоанатомического бюро (начальник бюро — В. П. Бурлаченко), врачи-клиницисты разных специальностей, интерны, студенты.

Работа Одесского областного научно-общества патологоанатомов не всегда была высокоактивной. Периоды активности сменялись периодами бездеятельности. Тенденция снижения активности работы научных обществ отмечалась по всей стране. Это было связано с перестройкой систем здравоохранения и образования, в том числе с интеграцией в Болонскую систему образования. Современное состояние медицины и евроинтеграция требуют пересмотра подходов в классификации ряда заболеваний, трактовке данных, выработке отличных от имеющихся критериев оценки состояний и постановке диагнозов, своевременном информировании практических врачей о новых тенденциях по вышеупомянутым аспектам. Таким образом, очень велика потребность в поиске точек соприкосновения и формирования единого мнения различных специалистов. В связи с актуальностью рассматриваемых проблем, были возобновлены регулярные заседания областного научно-общества патологоанатомов. Еще одним важным стимулом для активации деятельности общества стало появление вопросов, которые требуют глубокого научного анализа и научного подхода для их решения.

Одесское областное научное общество патологоанатомов одним из первых в Украине возобновило свою работу. На заседаниях общества за прошедшее время присутствовали и выступали наши коллеги-патологоанатомы из других медицинских университетов. Гос-

ти с удовольствием и удивлением отмечали высокий уровень проведения научных заседаний в Одессе. В выступлениях подчеркивали необходимость возобновления работы патологоанатомических обществ по всей Украине, так как в некоторых университетских городах до сих пор их работа находится в состоянии упадка.

Современные заседания зачастую являются монотематическими. Это значит, что на рассмотрение выносятся один из актуальных вопросов и заслушиваются мнения и точки зрения (в виде сообщений или докладов) патологоанатомов и клиницистов — ведущих специалистов в обсуждаемой области. Вот далеко не полный перечень вопросов, рассмотренных за последнее время: «Особенности патоморфологии туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных», «Обзор журнала “Архив патологии”», информация о журнале “Патология”», «Частота коллагенозов в структуре больничной летальности», «Имуногистохимические методы исследования в работе практического патологоанатома», «Пищевая непереносимость», «GIST-опухоли, методы диагностики», «Правила забора, хранения, доставки трупного материала при подозрении на инфекционное заболевание. Критерии постановки диагноза» и многие другие.

Содержание заседаний стало более емким. После возобновления регулярной работы в 2005 г. на заседаниях общества заслушано более 80 сообщений патологоанатомического, клинического содержания и административно-организационного характера. Гостями Одесского научного общества патологоанатомов в последние годы были: академик А. М. Романенко, про-

фессор В. Д. Садчиков, профессор В. Г. Шлопов, профессор В. П. Сильченко, профессор И. В. Иркин, профессор Т. А. Малышева и другие. Их выступления становились изюминкой заседаний и значительно оживляли интерес специалистов к работе общества патологоанатомов. А главное — определяли вектор вопросов, требующих дальнейшего рассмотрения. Вопросы, выносимые на обсуждение, тщательно готовились, были стимулом для поиска ответов и очередной возможностью повышения уровня профессиональной подготовки врачей. Не забывают члены общества о своих старших, умудренных многолетним опытом коллегам, например, о 80-летнем юбилее врача высшей категории, заведующего патологоанатомическим отделением 1-й городской клинической больницы Одессы А. И. Грачева, который имеет 50-летний стаж работы патологоанатомом.

Как и раньше, заседания общества патологоанатомов открыты для всех желающих. И мы надеемся, что в будущем они будут такими же популярными и многолюдными, как и в годы своего создания. Круглая дата еще раз подчеркивает преемственность традиций и призывает к более активной позиции в поддержании высокого уровня отечественной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Червяк П. І.* Патологічна анатомія України / П. І. Червяк. — К. : ВЦ «Просвіта», 2012. — 912 с.
2. *Горизонты* памяти. История кафедры патологической анатомии Одесского национального медицинского университета / под ред. О. Я. Тягай. — Одесса : Апрель, 2015. — 96 с.
3. *Запорожан В. Н.* Очерки истории здравоохранения Одессы к ее 200-летию / В. Н. Запорожан, П. Н. Чуев, И. И. Ратовский. — Одесса : Черноморье, 1994 г. — 192 с.
4. *Бузни Н. А.* Одесское отделение украинского общества патологов

/ Н. А. Бузни // Одесский медицинский журнал. — 1928. — № 9. — С. 701–709.

5. *Богомолець О. О.* XX років радянської медицини на Україні / О. О. Богомолець, М. Д. Стражеско, С. С. Коган. — Держ. мед. вид-во, 1938. — 200 с.

6. *Кафедра* патологической анатомии Одесского медицинского факультета / Исторический очерк за 25 лет (1902–1927) // Одесский медицинский журнал. — 1928. — № 10. — С. 730–740.

7. *Старченко С. М.* Виникнення та розвиток патологічної анатомії в Україні. В кн. : Патологічна анатомія (загальнопатологічні процеси) / С. М. Старченко ; за ред. В. М. Благодарова та П. І. Червяка. — К. : Генеза, 1997. — С. 61–62.

8. *Жгенти В. К.* Профессор Михаил Михайлович Тизенгаузен. Биографический очерк / В. К. Жгенти // Одесский медицинский журнал. — 1927. — № 1 (6). — С. 5–9.

9. *Одесская* научная ассоциация врачей : Краткий очерк деятельности Одесской научной ассоциации врачей за период 1924–1927 г. // Одесский медицинский журнал. — 1928. — № 1. — С. 33–36.

Поступила 11.05.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. А. Ульянов

УДК 616-091(477.74-25)(091)
В. А. Ситникова, Т. Е. Нарбутова
90 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ОДЕССКОГО ОБЛАСТНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

На протяжении 90 лет, с периодами высокой и низкой активности, преподаватели кафедры патологической анатомии, врачи-патологоанатомы Одессы и Одесской области, врачи-интерны, специалисты других кафедр медицинского университета принимали участие в подготовке и проведении заседаний областного научного общества. На заседаниях всегда обсуждались и обсуждаются актуальные для специалистов многих направлений вопросы, что способствует повышению их профессионального уровня.

Таким образом, работа общества патологоанатомов остается важным способом объединения научных и практических работников патологоанатомического профиля и повышения уровня их профессиональной подготовки.

Ключевые слова: Одесское областное научное общество патологоанатомов, юбилей.

UDC 616-091(477.74-25)(091)
V. A. Syitnikova, T. Ye. Narbutova
90 YEARS SINCE THE FOUNDING OF THE ODESSA REGIONAL SCIENTIFIC SOCIETY OF PATHOLOGISTS

Over 90 years, with periods of high and low activity, teachers of the pathoanatomy department, medical pathologists of Odessa and Odessa region, medical interns, and specialists from other medical university's departments have taken part in the preparation and implementation of regional scientific society meetings. Many of the issues relevant to professionals in many disciplines have got debated and discussed at meetings since 1926. This contributes to the improvement of their professional level.

Thus, the work of the society of pathologists remains an important way of bringing researchers and practitioners pathological profile and increase the level of their training.

Key words: Odessa regional scientific society of pathologists, anniversary.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

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 вчене 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 повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колекти-

вом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також 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.

4. Матеріал статті 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, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених 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;
- 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).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, ре-

зюме, 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 вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. 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 в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

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 — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу 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.

7. 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.

8. 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 — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі 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.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — 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 національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

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 кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. 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.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**

