

ISSN 1818-1295

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

---

# ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ

---

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ  
№1 (Т.20) 2014

# ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ REPORTS OF MORPHOLOGY

**Заснований:** 9 грудня 1993 року

**Засновники:** Товариство анатомів, гістологів та ембріологів України, Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, Міжнародна академія інтегративної антропології

**Перереєстрований:** 2 листопада 2004 року

**Видавець:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 4 рази на рік  
№1 (Т.20) 2014

*Фахове наукове видання України у галузі медико-біологічних наук.*

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 №1-05/4 (Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України №11, 2009 р.)

## Головний редактор

Мороз В.М. (Вінниця)

## Заступник головного редактора

Чайковський Ю.Б. (Київ)

## Відповідальний секретар

Гунас І.В. (Вінниця)

## Секретар

Камінська Н.А. (Вінниця)

## Редакційна колегія

Гумінський Ю.Й. (Вінниця), Волков К.С. (Тернопіль), Ковальський М.П. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Костюк Г.Я. (Вінниця), Кюнель Вольфганг (Любек), Стеченко Л.О. (Київ), Черкасов В.Г. (Київ)

## Редакційна рада

Александрович Р. (Варшава), Ахтемійчук Ю.Т. (Чернівці), Банін В.В. (Москва), Барінов Е.Ф. (Донецьк), Бобін В.В. (Харків), Вовк Ю.М. (Луганськ), Волошин М.А. (Запоріжжя), Головацький А.С. (Ужгород), Казаков В.М. (Донецьк), Кір'якулов Г.С. (Донецьк), Костиленко Ю.П. (Полтава), Колесніков Л.Л. (Москва), Лобко П.Й. (Мінськ), Лупир В.М. (Харків), Луцик О.Д. (Львів), Макар Б.Г. (Чернівці), Масловський С.Ю. (Харків), Мніхович М.В. (Москва), Пікалюк В.С. (Сімферополь), Пісун Р.П. (Вінниця), Пушкар М.С. (Вінниця), Рудик С.К. (Київ), Сапін М.Р. (Москва), Сікора В.З. (Суми), Твердохліб І.В. (Дніпропетровськ), Топка Е.Г. (Дніпропетровськ), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Яценко В.П. (Київ)

---

## Адреса редакції та видавця:

вул. Пирогова, 56,  
м.Вінниця-18, Україна, 21018  
Тел.: +38 (0432) 439411  
Факс.: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vsmu.vinnica.ua

## Address editors and publisher:

Pyrogov Str. 56,  
Vinnitsia, Ukraine - 21018  
Tel.: +38 (0432) 439411  
Fax: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vsmu.vinnica.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотовська

Художній редактор Л.М. Слободянюк

Технічний редактор О.П. Віштак

---

Здано до набору 16.01.2014 р. Підписано до друку 31.01.2014 р.  
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №5 від 30.01.14 р.  
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 082. Тираж 600

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

© Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2011

**Вісник морфології**

Рецензуемий журнал

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №9310 від 02.11.2004

# ЗМІСТ

## АНТРОПОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кутельмах О.І., Саїф Мохамед Нагм Аль-Джбурі Вплив нанорозмірної композиції "Метроксан" на показники клінічних проб і індексів, що характеризують стан тканин пародонту, при лікуванні генералізованого пародонтиту .....	6
Богомаз О.В. Порівняння просторово-часових параметрів ходьби з тимчасовою зоровою депривацією і ходьби з додатковим моторним навантаженням в осіб юнацького віку .....	9
Фурман В.Г. Особливості клінічного перебігу герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз .....	12
Черкасов В.Г., Рикало Н.А., Іваниця А.О. Особливості амплітудних показників реовазограми гомілки у практично здорових дівчат різного віку та різних соматотипів .....	15
Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзись Н.П., Пустовалова О.І. Рідинна цитологія у діагностиці захворювань шийки матки .....	18
Пентюк Н.О. Вміст ендотоксину та маркерів запалення у сироватці крові хворих на цироз печінки: зв'язок із важкістю печінкової енцефалопатії .....	21
Пилипонова В.В. Статевий диморфізм кореляцій між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами в юнаків і дівчат Поділля мезоморфного соматотипу .....	26
Бездітко П.А., Лагоржевська І.М., Заволока О.В. Клінічна оцінка ефективності ерадикаційної терапії збудника <i>Helicobacter pylori</i> у лікуванні хворих на хронічну центральну серозну хоріоретинопатию .....	30
Саволюк С.І. Динаміка цитокінового профілю та значення його маркерів в оцінці ранніх та віддалених результатів хірургічного лікування хворих з ускладненими непухлинними обтураційними жовтяницями .....	35
Руда І.В. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота у дітей шкільного віку м. Вінниці .....	40
Шевчук Ю.Г. Зв'язки КТ параметрів ліквороутримуючих структур головного мозку з антропо-соматотипологічними показниками в практично здорових дівчат-мезоцефалів .....	43
Солейко О.В., Осипенко І.П. Судинна дисфункція у пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини: предиктори реабілітаційного потенціалу .....	47
Феджага І.П. Особливості будови та синтопія гортанного відділу глотки у чоловіків до та після ларингектомії .....	50
Боднар Л.В., Калиновський С.В., Власов В.В., Вітковська С.В. До вивчення волокнистих структур білої лінії живота у здорових і хворих на пупкову грижу .....	53
Вадзюк С.Н., Цвинтарний А.В. Реовазографічна оцінка тону артерій стегна у здорових міських юнаків і дівчат різних соматотипів .....	57
Дуло О.А. Вивчення рівня фізичного здоров'я дівчат низинних районів Закарпаття за метаболічним рівнем аеробного енергозабезпечення .....	61
Йолтуховський М.В., Гунас І.В., Ищенко Г.А., Кириченко И.М. Моделирование нормативных индивидуальных показателей кардиоинтервалографии в зависимости от особенностей строения и размеров тела практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет .....	64
Osypenko I.P., Solyeyko O.V., Sarafynuk P.V. Pathogenetic correction of arterial hypertension in patients with idiopathic mitral valve prolapse .....	67
Годлевський А.І., Саволюк С.І., Балабуєва В.В., Сацик О.С. Ендоскопічні критерії оцінки важкості гострого панкреатиту у хворих старшої вікової групи .....	70
Дзюблик Я.О. Ефективність різних режимів емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з інфекційним загостренням холі із наявністю факторів ризику інфекції, викликанної <i>P.aeruginosa</i> .....	73
Кавацюк О.О., Осовська Н.Ю. Клініко-анамнестичні особливості пацієнтів різного віку з аневризмою висхідного відділу аорти .....	77
Solyeyko O.V., Chernykh M.O. Q-myocardial infarction based on undifferentiated connective tissue dysplasia: from phenotype to clinic - biochemical characteristics .....	81
Стигар М.В. Станіславчук М.А. Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит залежно від їх соматотипового статусу .....	85
Харченко О.В. Діагностичні особливості диспластичних змін епітелію слизової оболонки шлунка за допомогою методу ISSR-PCR у хворих на хронічну виразку шлунка .....	89
Яремчук Л.В. Можливості трансвагінальної ехографії в діагностиці істміко-цервікальної недостатності .....	92
Завгородня Н.І. Особливі чинники формування розладів адаптації у жінок, що народили недоношену дитину .....	97
Колісник С.П. Вивчення показників добового езофаго-рн-моніторингу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з атипovими проявами в динаміці лікування ланзопразолом .....	100

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Небесна З.М.</b> Субмікроскопічні зміни альвеолоцитів II типу респіраторного відділу легень після експериментальної термічної травми та застосуванні ліофілізованої ксеноскіри .....	104
<b>Горай М.А.</b> Експериментальне обґрунтування лікування хронічної механічної травми слизової оболонки порожнини рота .....	107
<b>Заяць Л.М., Савчук Р.М.</b> Ультроструктура альвеолярних макрофагів в умовах промислового забруднення атмосфери .....	113
<b>Котляренко Л.Т., Федонюк Л.Я., Попадинець О.Г., Гришук М.І.</b> Морфологічні зміни у порожній кишці експериментальних тварин залежно від вегетативного гомеостазу організму за умови отруєння білою поганкою .....	116
<b>Фоміна Н.С.</b> Антимікробна характеристика сучасних антисептичних препаратів .....	119
<b>Сорока Ю.В., Волков К.С., Лісничук Н.Є.</b> Структурна реорганізація печінки в умовах експериментального канцерогенезу .....	122
<b>Бурков М.В.</b> Зміни в клітинах дифузної нейроендокринної системи при хірургічній корекції гострої кишкової непрохідності в експерименті .....	127
<b>Блищак Н.Б.</b> Структурна перебудова підщелепних слинних залоз щура та їх судинного русла за умов експериментального цукрового діабету .....	129
<b>Заїчко Н.В.</b> Зміни в системі гемостазу та тіол-дисульфідному обміні у щурів з експериментальними порушеннями метаболізму гомоцистеїну, цистеїну та гідроген сульфідну .....	132
<b>Козак Д.В.</b> Динаміка структурних змін тканини міокарда у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби .....	136
<b>Крамар С.Б., Волков К.С., Пида В.П.</b> Субмікроскопічні зміни опікової рани при експериментальній термічній травмі .....	140
<b>Кіщук Б.М., Заяць Л.М.</b> Ультроструктурна організація альвеолоцитів II типу на ранніх стадіях розвитку стрептозоточиніндукованого цукрового діабету .....	143
<b>Слободян О.М., Антонюк О.П., Рябий С.І.</b> Фетальна топографія панкреатодуоденального органоккомплексу .....	145
<b>Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В.</b> Морфофункціональні зміни печінки, нирок та наднирників експериментальних тварин при довготривалому згодовуванні раундапостійкої генетично модифікованої сої .....	149
<b>Данилов М.О., Линчак О.В., Островская Г.В., Рыбальченко В.К.</b> Порівняння впливу цитостатичних сполук похідного дигідропіролу та 5-фторурацилу на гістологічну структуру печінки щурів за умов хемоіндукованого канцерогенезу .....	154
<b>Мельник А.В.</b> Утворення гідроген сульфідну в аорті щурів: зв'язок із рівнем статевих гормонів .....	158
<b>Островська С.С.</b> Стан аорти після дії радіації, солей кадмію і свинцю .....	162
<b>Пасечникова Н.В., Жмурик Д.В., Миленко М.В.</b> Влияние на ультроструктуру сетчатки глаз кроликов двухнедельной тампонады перфторорганическими соединениями (экспериментальное исследование) .....	164
<b>Попик П.М.</b> Морфологічні зміни судин підшлункової залози при перитоніті, спричиненому введенням налбуфіну в експерименті .....	170
<b>Посохова К.А., Сампара С.Р., Яремчук О.З., Дацко Т.В.</b> Морфологічні зміни у плаценті та матці при експериментальному антифосфоліпідному синдромі та призначенні тівортину .....	172
<b>Семененко А.І.</b> Оцінка терапевтичного ефекту 0,9% розчину NaCl за динамікою показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги в ішемізованому головному мозку щурів .....	176
<b>Шапринський Є.В.</b> Динаміка ультроструктурних змін клітин клубової кишки щурів після перев'язки клубовотовстокишкової артерії .....	179
<b>Шепітько К.В., Чайковський Ю.Б., Шепітько В.І.</b> Морфометрична характеристика стінки порожньої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини у щурів .....	184
<b>Ярмоленко О.С.</b> Аналіз морфометричних показників міокарда щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації .....	188
<b>Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П., Главацький О.Я.</b> Дослідження дії супернатанту прогеніторних нейроклітин щура на клітини культивованих гліом людини .....	192

## МЕТОДИКИ

<b>Боднар О.Б.</b> Експериментальне моделювання хірургічної патології кишечника у щурів .....	198
<b>Кацал В.А.</b> Ефективність оптимізованих методів хірургічного лікування хворих на розповсюджений гнійний перитоніт .....	201



<b>Назарчук Г.Г., Салдан Й.Р., Назарчук О.А., Палій В.Г., Задерей Н.В., Салдан Ю.Й.</b> Вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів для офтальмохірургії .....	<b>205</b>
<b>Остап'юк Л.Р.</b> Використання методу флуоресцентної спектроскопії для діагностики в акушерсько-гінекологічній та хірургічній практиці .....	<b>209</b>
<b>Петрушенко В.В., Вернигородський С.В., Сухань Д.С.</b> Ендоскопічні та патоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка при хронічному гастриті .....	<b>214</b>
<b>Хомовський В.В.</b> Вертебротерапевтичні методи як засіб профілактики цереброваскулярних ускладнень при артеріальній гіпертензії .....	<b>218</b>

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

<b>Левицька У.С.</b> Роль сучасних методів дослідження у вивченні морфологічних особливостей кісткової тканини та ранньої діагностики патологічних змін .....	<b>222</b>
<b>Палапа В.В.</b> Сучасні аспекти діагностично-лікувальної тактики набрякової форми передменструального синдрому (ПМС) .....	<b>225</b>
<b>Голубовський І.А.</b> Морфофункціональні зміни нирок при ожирінні, сучасні напрямки лікування .....	<b>231</b>
<b>Маевський А.Е.</b> Клинико-морфологические аспекты эндометриоза яичников, проблемы диагностики, лечения и профилактики .....	<b>235</b>

© Кутельмах О.І., Саїф Мохамед Нагм Аль-Джбурі

УДК: 616.314.14:611.314:615.283

**Кутельмах О.І., Саїф Мохамед Нагм Аль-Джбурі**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ВПЛИВ НАНОРОЗМІРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ "МЕТРОКСАН" НА ПОКАЗНИКИ КЛІНІЧНИХ ПРОБ І ІНДЕКСІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТУ, ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

**Резюме.** У статті викладений клінічний досвід використання комплексного лікарського засобу на основі високодисперсного кремнезему - метроксан при місцевому лікуванні генералізованого пародонтиту в стадії загострення в людей різного віку без соматичної патології. Висока ефективність запропонованої методики лікування підтверджена результатами клінічних досліджень до і після завершення лікування.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, місцеве лікування, високодисперсний кремнезем, метроксан.

**Вступ**

Пародонтологічна захворюваність є важливою складовою характеристики рівня не тільки стоматологічного здоров'я, а й загального здоров'я населення в цілому. Останнім часом спостерігається високий рівень поширеності запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонту серед населення [Косенко, 1994]. Незважаючи на сучасні тенденції вдосконалення методів діагностики і лікування, впровадження новітніх медичних технологій, суттєвого зниження пародонтологічної захворюваності серед дорослого населення України не спостерігається. Тому, розробка нових лікарських засобів та методів лікування та профілактики запальних захворювань пародонту є актуальною проблемою сучасної медицини [Белоклицкая, 1996; Курякина, Кутепова, 2003]. Результати проведеного лікування генералізованого пародонтиту (ГП) в експерименті на щурах довели ефективність комплексної лікарської композиції "Метроксан", яка складається із гідрофільного нативного силіксу, гідрофобного поліметилсилоксану, декаметоксину і метронідазолу, нейтралізувати широкий спектр патогенних мікроорганізмів [Желіба та ін., 2006]. Сама по собі елімінація пародонтопатогенної флори, як фактор усунення етіологічного чинника, вже призводить до ліквідації запального процесу, проте вплив окремих складових компонентів метроксану має ще і протизапальний та мембраностабілізуючий ефект [Курякина, Кутепова, 2003; Мельничук та ін., 2006].

*Мета* даного дослідження - порівняти терапевтичний ефект способів лікування запального процесу в пародонті з застосуванням 4% метроксану і фармакологічних складових вищезгаданої композиції в робочих концентраціях як самостійно, так і в певному поєднанні, за динамікою зміни показників клінічних індексів і проб у хворих на генералізований пародонтит до початку та після проведення певного етапу лікування, що відповідає I фазі гнійного раневого процесу за трактуванням М.І.Пирогова.

**Матеріали та методи**

У ході виконання дослідження проведено клінічне обстеження й лікування 56 хворих віком 30-40 років

(табл. 1), тривалістю захворювання від 2 до 10 років, без соматичної патології. Діагноз ставили згідно систематики хвороб пародонту Н.Ф.Данилевського, А.В.Борисенко [2007], стан тканин пародонту оцінювали на основі даних клінічного огляду, визначення об'єктивних клінічних проб і гінгівальних індексів відповідно до рекомендацій Г.Ф.Белоклицької [1996].

У комплексне лікування хворих контрольної групи входила тільки загальноприйнята базисна терапія, що включала професійну чистку ротової порожнини: антисептичне зрошення, механічне й ультразвукове видалення м'якого та мінералізованого зубного нальотів різної локалізації, промивання пародонтальних кишень 0,5% розчином хлоргексидину біглюконату, за показами - корекцію прикусу методом вибіркового пришліфування зубів, шинування рухливих зубів, кюретаж. Всіх хворих ознайомлювали з правилами проведення індивідуальної гігієни порожнини роти і раціонального індивідуального підбору гігієнічних засобів.

Комплексне лікування хворих експериментальних групи проводили за загальною схемою. Після проведення сеансу базисної терапії (без застосування хлоргексидину) в кожне відвідування, методом аплікації на ясеневий край і в пародонтальні кишени пацієнтам: I групи наносили 6,3% водну суспензію силіксу, II групи - силікс 6,3% + поліметилсилоксан 2,8%, III групи - декаметоксин 0,025% + метронідазол 0,75%, IV групи - 4% метроксан. Тривалість експозиції в усіх випадках складала 15-20 хвилин.

**Таблиця 1.** Розподіл хворих в залежності від ступеню важкості ГП і застосованого лікарського засобу.

Лікарський засіб, концентрація, група	Хворі з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту	
	поч. ступінь	I ступінь
хлоргексидин 0,5%, (контрольна)	4	6
силікс 6,3%, (I)	5	6
силікс 6,3% + поліметилсилоксан 2,8%, (II)	6	7
декаметоксин 0,025% + метронідазол 0,75%, (III)	4	5
метроксан 4%, (IV)	7	6

В якості одного із критеріїв оцінки ефективності лікування заострення ГП було використано показники клінічних індексів і клінічних проб, які дозволяють лаконічно і зручно відобразити статичний стан тканин пародонту в кількісному вираженні.

Лікування проводилося до зникнення гнійних виділень з пародонтальних кишень, що контролювалося бензидиновою пробою за Кечке, із застосуванням суміші перекиси водню, бензидину, поліетиленгліколю та оцтової кислоти, і зникнення видимих симптомів запального процесу в яснах - виражена гіперемія і набряк ясен. З метою об'єктивної оцінки стану тканин пародонту проводили визначення й аналіз модифікованої проби Федорова - Володкіної, із застосуванням розчину Люголю і розчину толудинового синього, показників папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА Parma), що характеризує наявність запального процесу, його інтенсивність і поширеність та індексу кровоточивості за М'юлеманом.

Усі дані обстеження занесли в спеціально розроблену нами "Індивідуальну карту хворого". Отримані дані обробляли статистично, застосовуючи критерій достовірності Стюдента.

### Результати. Обговорення

Кількість відвідувань у хворих залежало від ступеню важкості розвитку захворювання і застосовуваного лікарського засобу та коливалася в межах 3-6 днів.

Оцінка реакції ексудативного вмісту пародонтальних кишень при проведенні бензидинової проби за Кечке свідчила проте, що всі застосовувані лікарські засоби мають протимікробний ефект і призводять до зникнення гнійних виділень з пародонтальних кишень. До початку лікування в пацієнтів усіх груп визначалася чітка зміна кольору реактиву при контакті з ексудатом пародонтальних кишень від жовтуватого до зеленого, синього чи голубовато-зеленого кольору, а після проведених аплікацій лікарськими засобами колір реактиву не змінювався.

Аналіз проведення модифікованої проби Федорова-Володкіної до початку лікування у всіх групах хворих ГП як початкового, так і ГП I ступенів важкості засвідчив про наявність вираженого запального процесу в яснах, а після проведеного етапу терапії вираженість запального процесу зменшилася, а особливо суттєво це визначалося в групах хворих, де в якості лікувального засобу був застосований 4% метроксан (табл. 2, 3), проте повної ліквідації запалення в цих групах хворих не спостерігалось.

Дані, наведені в таблицях 2, 3 і рисунках 1, 2, 3, 4 показують, що у контрольній та I, II і III групах хворих заостреним генералізованим пародонтитом різного ступенів важкості свідчать, що застосування лікарських засобів на зазначеному етапі лікування сприяють динаміці зниження показників клінічних індексів РМА (Parma) і М'юлемана ( $p < 0,05$ ). Проте найбільш виражена динаміка зниження визначається в пацієнтів, в

**Таблиця 2.** Дані клінічних індексів і проб у хворих із заостренням ГП початкового ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.

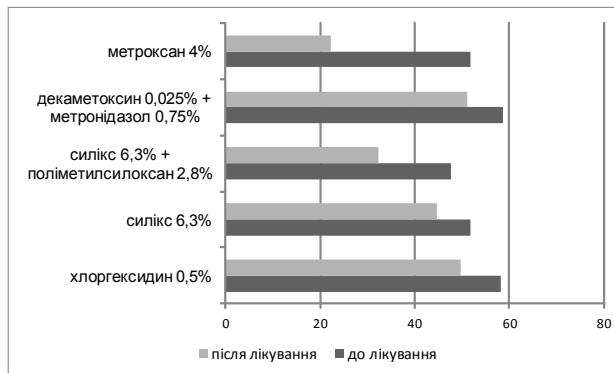
	Індекс РМА (Parma), %		Індекс М'юлемана, бали		Модифікована проба Шилера-Писарева	
	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування
хлоргексидин 0,5%	57,2±3,21	49,8±1,38	1,77±0,04	1,47±0,05	+++	++-
силікс 6,3%	51,7±3,58	44,6±3,73	1,18±0,06	0,87±0,04	+++	++-
силікс 6,3% + поліметилсилоксан 2,8%	47,7±3,58	32,3±2,22	1,27±0,04	1,07±0,04	+++	++-
декаметоксин 0,025% + метронідазол 0,75%	58,7±3,38	51,1±1,18	1,67±0,05	1,37±0,04	+++	++-
метроксан 4%	51,9±2,18	22,2±2,24	1,20±0,02	0,50±0,02	+++	+-

**Примітки:** +++ - темно-фіолетовий колір, ++- - фіолетовий колір, +- - світло-фіолетовий колір.

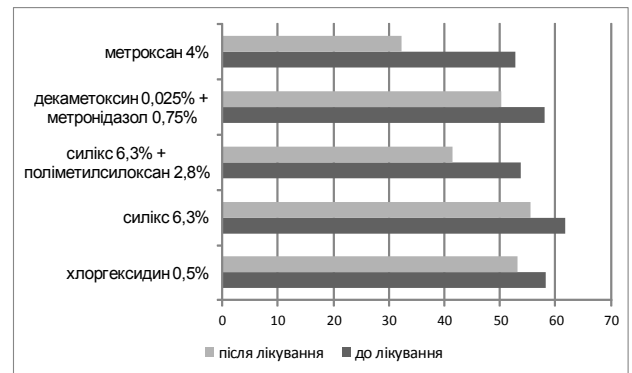
**Таблиця 3.** Дані клінічних індексів і проб у хворих із заостренням ГП I ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.

	Індекс РМА (Parma), %		Індекс М'юлемана, бали		Модифікована проба Шилера-Писарева	
	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування
хлоргексидин 0,5%	58,2±2,01	53,1±1,08	2,57±0,01	2,17±0,02	+++	++-
силікс 6,3%	61,7±2,28	55,5±3,50	2,14±0,06	1,71±0,06	+++	++-
силікс 6,3% + поліметилсилоксан 2,8%	53,7±2,33	41,4±3,19	1,27±0,04	0,87±0,08	+++	++-
декаметоксин 0,025% + метронідазол 0,75%	58,1±1,12	50,2±2,11	1,67±0,01	1,28±0,07	+++	++-
метроксан 4%	52,7±4,21	32,2±1,04	1,99±0,01	0,72±0,03	+++	+-

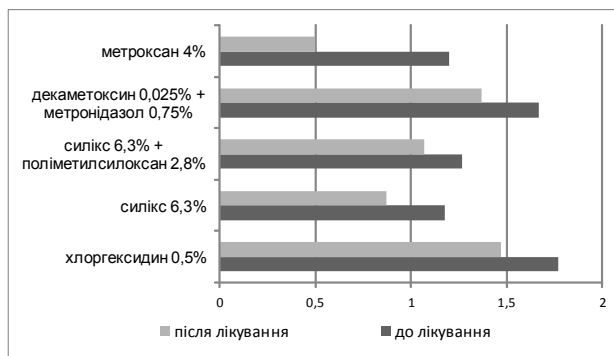
**Примітки:** +++ - темно-фіолетовий колір; ++- - фіолетовий колір; +- - світло-фіолетовий колір.



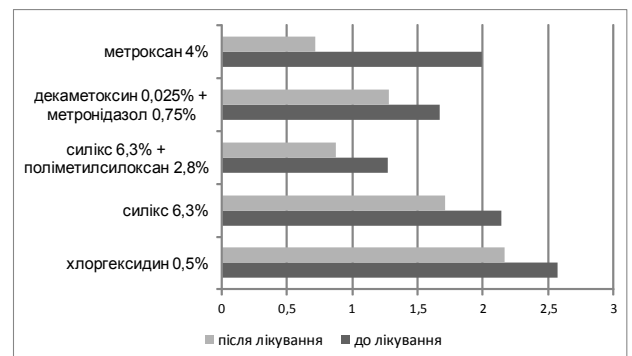
**Рис. 1.** Динаміка показників індексу RMA (Parma) у хворих із загостренням ГП початкового ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.



**Рис. 2.** Динаміка показників індексу RMA (Parma) у хворих із загостренням ГП І ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.



**Рис. 3.** Динаміка показників індексу М'юлемана у хворих із загостренням ГП початкового ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.



**Рис. 4.** Динаміка показників індексу М'юлемана у хворих із загостренням ГП І ступеню важкості до і після проведеного етапу лікування.

яких застосовувався 4% метроксан: показники індексу RMA (Parma) зменшувалися в 2,4 в групі, хворих ГП початкового ступеню важкості і в 1,7 в групі, хворих ГП І ступеню важкості.

Це свідчить про здатність метроксану і його фармакологічних складових як самостійно, так і в певному поєднанні, нейтралізувати патогенну мікрофлору в пародонтальних кишнях і сприяти поступовій ліквідації запального процесу в тканинах пародонту.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівняльний аналіз терапевтичної ефективності застосування вище згаданих методик показав, що всі

застосовувані аплікаційні засоби призводять до зниження показників всіх обумовлених клінічних проб і гінгівальних індексів у хворих із загостреним хронічним перебігом ГП, що свідчить про деактивацію вірулентності пародонтопатогенної мікрофлори, яка є одним з пускових механізмів виникнення генералізованого пародонтиту, і, як наслідок, зменшення активності запального процесу. При цьому найкращі показники реєструвалися в групах, де в якості лікувального засобу застосовувався метроксан в зазначеній терапевтичній концентрації.

Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування метроксану при місцевому лікуванні генералізованого пародонтиту.

### Список літератури

Белоклицкая Г.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: дис... докт. мед. наук: 14.01.21 / Г.Ф. Белоклицкая. - Одесса, 1996. - 338 с.  
Вивчення фізико-хімічних, антимікробних та лікувальних властивостей композиції "метроксан" / М.Д. Желіба, О.М. Чепляка, І.І. Герашенко [та ін.] / Biomedical and Biosocial Anthrology. - 2006. - №6. - С. 23-26.  
Гублер Е.В. Вычислительные методы

анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е.В. - Л., 1978. - 193 с.

Данилевський М.Ф. Модифікація класифікації захворювань пародонту / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко / Актуальні питання профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини роту: мат. наук.-практ. конф. - Київ, 2007. - С. 29-35.  
Компендиум 2012 - лекарственные препараты; под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2012. - 1576 с.

Косенко К.М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. - К., 1994. - 45 с.  
Курякина И.В. Заболевания пародонта / И.В. Курякина, Т.Ф. Кутелова. - Н. Новгород: Медиздат, 2003. - 132 с.  
Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування навч. посібник / Мельничук Г.М., Рожко М.М., Нейко Н.В. - Івано-Франківськ, 2006. - 281 с.

*Кутельмах О.И., Саиф Мохаммед Нагм Аль-Джбури*

**ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ "МЕТРОКСАН" НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОБ И ИНДЕКСОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

**Резюме.** В статье изложен клинический опыт использования комплексного лечебного средства на основе высокодисперсного кремнезёма - метроксан при местном лечении генерализованного пародонтита в стадии обострения у людей разного возраста без соматической патологии. Высокая эффективность предложенной методики лечения подтверждена результатами клинических исследований после окончания лечения и в отдаленные сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, местное лечение, высокодисперсный кремнезём, метроксан.

*Kutelmakh O.I., Saif Mohammed nagm Al-Gburi*

**INFLUENCE OF NANOSIZED COMPOSITION "METROXAN" ON INDICATORS OF CLINICAL SAMPLES AND INDICES THAT CHARACTERIZE THE STATE OF PERIODONTAL TISSUES IN THE TREATMENT OF GENERAL PARODONTITIS**

**Summary.** In the article the clinical experience of the use of complex drug based on highly dispersed silica - metroxan with local treatment of generalized periodontitis in the acute stage of all ages without somatic pathology is given. The high efficiency of the proposed methods of treatment confirmed the results of clinical trials before and after the treatment.

**Key words:** generalized periodontitis, topical treatment, high disperse silica, metroxan.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2013р.

*Кутельмах Олег Ігорович* - к. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 611-76-49; ahzelo1968vin@i.ua

*Saif Mохамед Нагм Аль-Джбури* - магістрант кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 093 462-38-57; saif.nagm@gmail.com

© Богомаз О.В.

УДК: 796.012.412.4:159.931:796.015.6-053.67

**Богомаз О.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра нормальної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ПОРІВНЯННЯ ПРОСТОРОВО-ЧАСОВИХ ПАРАМЕТРІВ ХОДЬБИ З ТИМЧАСОВОЮ ЗОРОВОЮ ДЕПРИВАЦІЄЮ І ХОДЬБИ З ДОДАТКОВИМ МОТОРНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ В ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ**

**Резюме.** Метою дослідження було порівняти відмінності просторово-часових параметрів крокового циклу ходьби з тимчасовою зоровою депривацією (з заплющеними очима) й ходьби з додатковим моторним завданням в осіб юнацького віку. Дослідження проводили за допомогою комп'ютеризованої системи GAITRite®. Встановлено, що ходьба з заплющеними очима відрізняється більшою інтенсивністю (за показниками швидкості та кількості кроків за хвилину), більш довгими й швидкими кроками та збільшенням показника просторової асиметрії (на 31,6%), ніж ходьба з додатковим моторним завданням. Ширина бази опори не змінюється. У структурі циклу кроку ходьби з заплющеними очима, на відміну від ходьби з додатковим моторним завданням, зменшена тривалість контакту стопи з опорною поверхнею.

**Ключові слова:** просторово-часові параметри ходьби, ходьба з тимчасовою зоровою депривацією, ходьба з моторним завданням, юнаки, дівчата.

**Вступ**

Однією з важливих проблем фізіології рухової діяльності людини є вивчення її локомоторної функції, зокрема ходьби. Функціональною одиницею ходьби є кроковий цикл, регуляція просторово-часових параметрів якого залежить від роботи усіх рівнів нервової системи. Базовий просторово-часовий патерн, що забезпечує автоматичну ходьбу, задається центральними генераторами ритму спинного мозку, робота яких ініціюється та модулюється надсегментарними структурами, а нашаровані команди з кори головного мозку можуть доволі суттєво змінити базовий малюнок, створивши відповідний просторово-часовий патерн ходьби.

Наукові дослідження ряду авторів з вивчення змін в організації просторово-часових параметрів при зміне-

них парадигмах ходьби, що зустрічаються в повсякденному житті, таких як зміна темпу ходьби (прискорення або сповільнення), виконання під час ходьби додаткових навантажень (когнітивних/моторних), надали певну інформацію щодо характеру таких змін, але більшість з цих досліджень спрямовані, в основному, на людей похилого віку [Hausdorff et al., 2008] або неврологічних хворих [Yea-Ru Yang et al., 2007]. Порівняно мало робіт, що вивчали вплив тимчасової зорової депривації та частково зміненої вестибулярної аферентації. Та визначення просторових і часових параметрів ходьби у здорових людей певної вікової групи та відмінностей цих параметрів в умовах різних фізіологічних парадигм ходьби дає можливість отримати нові дані про фізіо-

логічні механізми формування патерну ходьби і сприяє подальшому фізіологічному розумінню процесу ходьби людини. Тому, метою дослідження було порівняння відмінностей просторово-часових параметрів крокового циклу ходьби з тимчасовою зоровою депривацією (з заплющеними очима) й ходьби з додатковим моторним завданням в осіб юнацького віку.

### Матеріали та методи

Дослідження просторово-часових параметрів крокового циклу ходьби проводили за допомогою комп'ютеризованої системи GAITRite®, виробництва США (CIR Systems Inc., Clifton, NJ), що представляє собою полімерну доріжку довжиною 4,2 метра, шириною 1,5 метра, в яку вбудовано 22 тисячі сенсорних елементів, що реагують на тиск [Московко, 2007]. Вивчення параметрів циклу ходьби з тимчасовою зоровою депривацією (після попереднього ознайомлення з поверхнею та розташуванням доріжки GAITRite® обстежуваним пропонували здійснити прохід з заплющеними очима) проведено у 188 осіб, віком 17-21 рік [Величко, 2010]. Вивчення параметрів циклу ходьби з додатковим моторним завданням (обстежуваних просили виконати прохід доріжкою з довільно-зручною швидкістю, одночасно утримуючи перед собою обома руками пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук таким чином, щоб його куля завжди знаходилась посередині перекладин пристрою (рис. 1) [Мороз та ін., 2010]) проведено у 201 особи, віком 17-21 рік. Усі обстежувані на момент дослідження не мали рухових та нейрофізіологічних розладів, що могли б вплинути на формування патерну ходьби. У дослідженні брали участь лише дівчата, що не народжували. Щоб уникнути ефектів прискорення й гальмування, перед доріжкою та після неї розміщували звичайні килимки довжиною 2 м, на яких добровольці розпочинали та закінчували ходьбу. Обстежувані виконували прохід доріжкою без взуття.

Визначали наступні показники: швидкість ходьби (см/с), кількість кроків при проході доріжкою, кількість кроків за хвилину, довжину кроку (см), довжину подвійного кроку (см), співвідношення довжини кроку до довжини ноги, ширину бази опори (см), час кроку (с), час крокового циклу (с), час переносу стопи (с), час опори (с), час одиночної опори (с), час подвійної опори (с), інтегральний показник FAP (автоматично обчислюється системою GAITRite® з показників часу кроку, співвідношення довжини кроку до довжини ноги, середньої нормалізованої швидкості і дозволяє оцінити якість ("нормальність") ходьби, яка є відображенням рівня підтримки рівноваги та збереження стабільності під час руху), часову асиметрію (характеризується двома показниками - різницею часу кроку правою та лівою нижніми кінцівками й різницею часу крокового циклу для правої й лівої нижніх кінцівок), просторову асиметрію (яка визначається як різниця між довжиною кроку правою й лівою нижніми кінцівками) та структуру крокового циклу ходьби,

що представляє собою відсоткові частки (%) часу переносу стопи, часу опори, часу одиночної опори й часу подвійної опори від загального часу відповідного крокового циклу.

Статистичну обробку отриманих даних проводили в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) за допомогою методів непараметричної статистики.

### Результати. Обговорення

При детальному аналізі відмінностей просторово-часових параметрів ходьби з заплющеними очима й ходьби з додатковим моторним завданням у загальних групах осіб юнацького віку визначено, що переважна більшість просторових і часових параметрів має статистично значущі відмінності. Так, середня швидкість ходьби з заплющеними очима ( $124,35 \pm 20,54$  см/с) на 27,3 % більше, ніж при ходьбі додатковим моторним завданням ( $97,69 \pm 26,23$  см/с). При проході доріжкою з заплющеними очима обстежувані в середньому виконували достовірно меншу кількість кроків (на 18,7%) за достовірно менший час (на 30,6 %), ніж за умови ходьби з додатковим моторним завданням. За хвилину при ходьбі з заплющеними очима особи юнацького віку здійснювали в середньому  $115,54 \pm 9,97$  крок, що на 13,6 % більше, ніж при ходьбі з додатковим моторним завданням ( $101,68 \pm 15,17$ ) ( $p < 0,001$  у всіх випадках).

При ходьбі з заплющеними очима в порівнянні з ходьбою з додатковим моторним завданням просторові параметри змінюються наступним чином: статистично значуще більшими виявилися довжина кроку правою ( $64,45 \pm 7,91$  см при ходьбі з заплющеними очима і  $56,86 \pm 9,04$  см при ходьбі з додатковим моторним завданням) та й лівою ( $64,31 \pm 7,96$  см і  $56,96 \pm 9,10$  см відповідно) нижньою кінцівкою, довжина подвійного кроку для правої ( $129,27 \pm 15,67$  см і  $114,00 \pm 18,07$  см відповідно) й лівої ( $129,03 \pm 15,69$  см і  $114,07 \pm 17,98$  см відповідно) нижньої кінцівки та співвідношення довжини

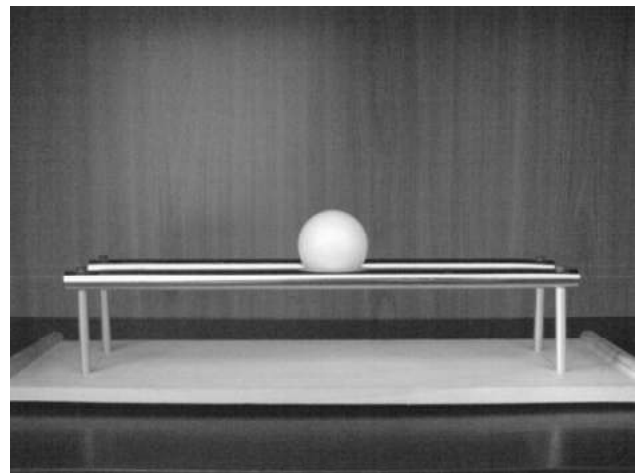


Рис. 1. Пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук.

кроку до довжини відповідної нижньої кінцівки ( $0,72 \pm 0,08$  і  $0,64 \pm 0,09$  відповідно) ( $p < 0,001$  у всіх випадках). Таким чином, при ходьбі з заплющеними очима обстежувані долали відстань доріжки більш довгими кроками, ніж при ходьбі з додатковим моторним завданням (у середньому на 11,5%). При ходьбі з заплющеними очима спостерігається збільшення показника асиметрії довжини кроку лівою й правою нижніми кінцівками (на 31,6%) ( $p < 0,001$ ). Суттєво, що у загальних групах осіб юнацького віку серед просторових параметрів незмінною при ходьбі з заплющеними очима та при ходьбі з додатковим моторним завданням залишилася лише ширина бази опори, що свідчить про важливість даного параметра в підтриманні пози й рівноваги під час ходьби [Krebs et al., 2002].

Часові параметри ходьби з заплющеними очима статистично значуще менші в порівнянні з ходьбою з додатковим моторним завданням: час кроку ( $0,52 \pm 0,05$  с та  $0,61 \pm 0,11$  с відповідно), час крокового циклу ( $1,05 \pm 0,09$  с та  $1,21 \pm 0,21$  с відповідно), час переносу обох стоп (правої чи лівої) ( $0,42 \pm 0,04$  с та  $0,47 \pm 0,07$  с відповідно), час опори для кожної стопи (правої чи лівої) ( $0,63 \pm 0,06$  с та  $0,75 \pm 0,16$  с відповідно), час опори лише на одну (праву чи ліву) стопу ( $0,42 \pm 0,04$  с та  $0,47 \pm 0,07$  с відповідно) і час подвійної опори для кожної стопи (правої чи лівої) ( $0,21 \pm 0,4$  с та  $0,28 \pm 0,10$  с відповідно) ( $p < 0,001$  у всіх випадках). Отже, при ходьбі з заплющеними очима обстежувані долали відстань доріжки менш тривалими кроками, ніж при ходьбі з додатковим моторним завданням. Достовірних відмінностей в асиметриях часу кроку та часу крокового циклу не виявлено.

У структурі крокового циклу при ходьбі з заплющеними очима порівняно з ходьбою з додатковим моторним завданням достовірно більші як частки тривалості переносу кожної стопи, так і частки тривалості одиночної опори для кожної стопи ( $p < 0,001$ ), а частки тривалості опори для кожної стопи та частки тривалості подвійної для кожної стопи в крокових циклах відповідних нижніх кінцівок статистично значуще менші (табл.1).

Такі відмінності у структурі крокових циклів вказують на те, що при ходьбі з додатковим моторним завданням збільшена тривалість контакту стопи з опорною поверхнею, що, очевидно, забезпечує більшу стабільність ходьби за такої умови.

Хоча зорова сенсорна система відіграє надзвичайно важливу роль в адаптації локомоції [Patla, 2002], зокрема ходьби, показник "нормальності" ходьби з заплющеними очима залишився в межах норми ( $95,17 \pm 5,11$  %). Це можна пояснити тим, що ходьба з заплющеними очима здійснювалася за відомим "маршрутом" рівною поверхнею, яка не рухається і не містить перешкод. А зоровий контроль набуває критичного значення при ходьбі в змінених або невідомих умовах зовнішнього середовища [Bunday, Bronstein, 2008].

Показник "нормальності" ходьби з додатковим мо-

**Таблиця 1.** Відмінності структури крокового циклу ходьби з заплющеними очима та ходьби з моторним завданням у загальних групах осіб юнацького віку ( $M \pm St.Dev.$ ).

Показник структури крокового циклу	Ходьба з заплющеними очима*	Ходьба з моторним завданням
% часу переносу лівої стопи	$40,26 \pm 1,65$	$38,68 \pm 2,23^*$
% часу переносу правої стопи	$39,97 \pm 1,61$	$38,40 \pm 2,25^*$
% часу опори для лівої стопи	$59,75 \pm 1,66$	$61,32 \pm 2,23^*$
% часу опори для правої стопи	$60,04 \pm 1,61$	$61,61 \pm 2,25^*$
% часу одиночної опори для лівої стопи	$39,99 \pm 1,70$	$38,40 \pm 2,23^*$
% часу одиночної опори для правої стопи	$40,26 \pm 1,65$	$38,68 \pm 2,27^*$
% часу подвійної опори для лівої стопи	$20,05 \pm 2,60$	$22,37 \pm 3,97^*$
% часу подвійної опори для правої стопи	$19,99 \pm 2,65$	$22,26 \pm 3,85^*$

**Примітки:** \* - вірогідність відмінностей на рівні  $p < 0,001$ ; # - за даними Величко Т.О.

торним завданням для загальної групи осіб юнацького віку склав  $91,22 \pm 9,30$  %, що є менше нормативних показників (95-100 %). Це свідчить про зниження якості ходьби з додатковим моторним завданням та напруження механізмів регуляції, які спрямовані на підтримку рівноваги й збереження стабільності тіла, під час ходьби в умовах даної фізіологічної парадигми. Ймовірно, при ходьбі з додатковим моторним завданням відбувалось примусове роз'єднання активності центрального генератора локомоторного ритму, що контролює нижні та верхні кінцівки й обумовлює міжкінцівкову координацію, щоб викликати максимально можливу нерухомість рук. Крім того, одночасно з залученням ресурсів пропріоцептивної, вестибулярної, зорової сенсорних систем та моторних центрів, здійснювався відповідний перерозподіл ресурсу уваги між завданнями (ходьбою та утриманням кулі на перекладах пристрою).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що ходьба з заплющеними очима, на відміну від ходьби з додатковим моторним завданням, відрізняється більшою інтенсивністю на що вказують більші значення швидкості (на 27,3 %) та кількості кроків за хвилину (на 13,6 %).

2. При ходьбі з заплющеними очима обстежувані долали відстань доріжки більш довгими (на 11,5 %) й швидкими кроками порівняно з ходьбою з додатковим моторним завданням. Ходьба з заплющеними очима відрізнялася збільшенням показника просторової асиметрії (на 31,6 %). Ширина бази опори залишилася незмінною.

3. У структурі крокового циклу ходьби з заплющеними очима, на відміну від ходьби з додатковим мотор-

ним завданням, зменшена тривалість контакту стопи з опорною поверхнею.

У подальших дослідженнях планується продовжити

вивчення відмінностей просторово-часової організації крокового циклу ходьби в умовах різних фізіологічних парадигм ходьби у осіб різних вікових груп.

### Список літератури

- Московко Г.С. Дослідження функції ходи за допомогою GAITRite: описання та нормативні дані /Г.С.Московко // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2007. - №8. - С. 18-22.
- Величко Т.О. Просторово-часові показники в оцінці ходьби людини: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Величко Тетяна Олександрівна. - Вінниця, 2010. - 179 с.
- Пат. 53645 Україна, МПК А61В 10/00. Пристрій для оцінки здатності стабілізувати положення рук / Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Богомаз О.В., Величко Т.О., Московко Г.С.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. - № u201005051; заявл. 26.04.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19.
- Bunday K.L. Visuo-vestibular influences on the moving platform locomotor aftereffect /K.L.Bunday, A.M.Bronstein //J. Neurophysiol. - 2008. - №99. - P. 1354-1365.
- Dual-Task Decrements in Gait: Contributing Factors Among Healthy Older Adults / J.M.Hausdorff, A.Schweiger, T.Hermann [et al.] //Journal of Gerontology. - 2008. - Vol.63A, №12. - P. 1335-1343.
- Dual-task-related gait changes in individuals with stroke /Yea-Ru Yang, Yu-Chung Chen, Chun-Shou Lee [et al.] //Gait & Posture. - 2007. - Vol.25, №2. - P. 185-190.
- Is Base of Support Greater in Unsteady Gait? /D.E.Krebs, D.Goldvasser, J.D.Lockert [et al.] //Physical Therapy. - 2002. - Vol.82, №2. - P. 138-147.
- Understanding the contribution of binocular vision to the control of adaptive locomotion /A.E.Patla, E.Niechwiej, V.Racco, M.A.Goodale //Exp. Brain Res. - 2002. - №142(4). - P. 551-556.

**Богомаз О.В.**

### СРАВНЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ХОДЬБЫ С ВРЕМЕННОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ И ХОДЬБЫ С ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ МОТОРНОЙ НАГРУЗКОЙ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Целью исследования было сравнить отличия пространственно-временных параметров шагового цикла ходьбы с временной зрительной депривацией (с закрытыми глазами) и ходьбы с дополнительным моторным заданием у лиц юношеского возраста. Исследование проводили с помощью компьютеризированной системы GAITRite®. Установлено, что ходьба с закрытыми глазами отличается большей интенсивностью (по показателям скорости и количества шагов в минуту), более длинными и быстрыми шагами и увеличением показателя пространственной асимметрии (на 31,6%), чем ходьба с дополнительным моторным заданием. Ширина базы опоры не изменяется. В структуре цикла шага ходьбы с закрытыми глазами, в отличие от ходьбы с дополнительным моторным заданием, уменьшена длительность контакта стопы с опорной поверхностью.

**Ключевые слова:** пространственно-временные параметры ходьбы, ходьба с временной зрительной депривацией, ходьба с моторным заданием, юноши, девушки.

**Bogomaz O.V.**

### COMPARISON OF THE SPATIO-TEMPORAL PARAMETERS OF WALKING WITH TEMPORAL VISUAL DEPRIVATION AND WALKING WITH ADDITIONAL MOTOR LOADING IN PERSONS OF YOUTH AGE

**Summary.** The aim of the study was to compare the differences of the spatio-temporal parameters of the step cycle of walking with temporal visual deprivation (with closed eyes) and walking with additional motor task for people of young age. The study was carried out by the computerized electronic walkway system GAITRite®. It was set that walking with closed eyes was characterized by greater intensity (by the indices of velocity and quantity of the steps a minute), longer and faster steps and increase of index of spatial asymmetry (by 31,6%) than walking with additional motor task. The support base width remained constant. In the structure of the step cycle of walking with closed eyes, as opposed to walking with additional motor task, duration of contact of foot with a floor was diminished.

**Key words:** spatio-temporal parameters of walking, walking with temporal visual deprivation, walking with motor task, boys, girls.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2013р.

Богомаз Ольга Василівна - к.б.н., доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-41-97

© Фурман В.Г.

УДК: 616.155.392.2.-053.2

**Фурман В.Г.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра педіатрії №2 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

**Резюме.** Вивчені особливості клінічного перебігу герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, шляхом проведення ретроспективного аналізу 39 історій хвороб дітей віком від 2 до 17 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької ОДКЛ в період 2009 - 2013рр. Виявлено, що у 16,2% інфекційні ускладнення у



дітей, хворих на гострий лейкоз, мали вірусну етіологію. Визначення гендерних та вікових особливостей герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз показала, що здебільшого хворіють дівчатка (56,5 %) віком від 1 до 7 років (40%).

**Ключові слова:** гострий лейкоз, діти, герпетичні вірусні інфекції.

## Вступ

Однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу є проблема лікування дітей, хворих на гострий лейкоз. На сьогодні накопичено великий клінічний матеріал, котрий свідчить про успіхи в лікуванні гострого лейкозу у дітей [Дудник, Фурман, 2008]. Останні досягнення в цій області пов'язані із застосуванням сучасної протокольної хіміотерапії. Не дивлячись, що п'ятирічне бесподійне виживання у дітей з ГЛЛ склало 75 - 80%, з мієлобластними 45 - 50%, залишається багато не вирішених проблем, серед яких найбільш важливим є питання профілактики ускладнень, їх сучасна корекція. Інфекційні ускладнення є однією з найбільш частих причин смерті дітей з гострим лейкозом [Мазаєва і др., 2012]. У структурі інфекційних ускладнень, що виникають під час проведення стандартної протокольної терапії, найбільший відсоток займають бактеріальні та грибові інфекції. Однак, одночасно можуть розвиватися ускладнення, спричинені вірусними інфекціями. Результати дослідження інфекційних ускладнень у дітей з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) показують, що вірусні інфекції зустрічаються в 13% випадків інфекційних ускладнень. У структурі смертності 31% відводять інфекційним ускладненням, пов'язаним з вірусною інфекцією [Salzer et al., 2009]. Згідно даних досліджень Afcal S., Ethles M.C. [2009] інфекційні ускладнення у дітей з ГЛЛ із 85 інфекційних епізодів 15 (17,6 %) мали вірусну етіологію.

Сьогодні широко відомі особливості герпетичних інфекцій, що визначають їх роль в патології людини. Зокрема, це глобальне поширення в популяції (96 % населення) і множинність шляхів передачі, високий рівень захворюваності і смертності. Хвороби, викликані вірусом простого герпесу, займають друге місце в світі (15,8%) після грипу (35,8%), як причина смертності від вірусних інфекцій. Майже пожиттєве персистування в організмі і здатність викликати супресію імунної відповіді призводить до виникнення опортуністичних інфекцій (хламідіози, мікоплазмози, кишкові інфекції) [Боковой, 2010]. На сьогодні існує 8 представників сімейства герпес вірусів, котрі патогенні для людини. Зокрема, вірус простого герпесу I і II типів, вірус герпесу людини 3-го типу, вірус Епштейна - Барра, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 6-го і 7-го типів, вірус герпесу людини 8-го типу, асоційований з виникненням саркоми Капоши у ВІЛ-інфікованих осіб [Жаков, 2006]. Загальною особливістю всіх герпетичних інфекцій є те, що після перенесеної герпетичної інфекції вірус не елімінується із організму, а зберігається в клітинах тропних органів і тканин у латентному стані. Імунна відповідь на появу герпес вірусу в організмі полягає в накопиченні цитотоксичних Т-лімфоцитів, натураль-

них кілерів і антитіл, що продукуються В-клітинами. При послабленні імунного захисту, вірус покидає місце латенції і виникає реактивація інфекції [Мазаєва і др., 2012]. У дітей, що хворі на гострий лейкоз, мають місце порушення в імунній системі, що пов'язані з активністю пухлини в дебюті захворювання та системною дією хіміопрепаратів під час протокольного лікування. Тому, герпетичні інфекції у дітей з гострим лейкозом мають важкий перебіг або ж перебігають в атипівній формі.

*Метою* нашого дослідження є вивчення особливостей клінічного перебігу герпетичних інфекцій у дітей, хворих на гострий лейкоз.

## Матеріали та методи

Для досягнення мети проведено ретроспективний аналіз 39 історій хвороб дітей, хворих на гострий лейкоз, віком від 1 до 17 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької ОДКЛ. Діти отримували стандартну протокольну хіміотерапію за протоколом ALLIC-2009. Критерієм включення в дослідження було проведення серологічного обстеження методом імуноферментного аналізу. Зокрема, визначення рівнів IgM та IgG до вірусу простого герпесу I - II типу, ЦМВ та вірусу Епштейна-Барра, з використанням методики N.Buisson зі співавторами [1999].

У всіх дітей аналізували клінічні дані (фебрильна лихоманка, субфебрильні підйоми температури тіла, наявність інфекційних вогнищ, показники периферичної крові (рівень лімфоцитів), дані біохімічного дослідження (активність АсАТ та АлАТ). У дослідження не включали дітей, у котрих лихоманка виникала як реакція на введення лікарських засобів.

## Результати. Обговорення

Визначення гендерних і вікових особливостей герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, за даними наших досліджень показало (табл. 1), що здебільшого хворіють дівчатка (56,5±5,0%) віком від 1 до 7 років (40,9±4,9%).

Окрім того, спостерігається сезонна закономірність захворюваності на герпетичні інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, з переважанням у весняний період (33,3±4,7%).

Враховуючи результати визначення типу герпетич-

**Таблиця 1.** Розподіл дітей, хворих на гострий лейкоз, із клінічними проявами герпетичної інфекції в залежності від віку і статі.

Вік (роки)	1 - 7		7 - 11		12 - 17		Всього	
	абс. к.	%	абс. к.	%	абс. к.	%	абс. к.	%
Хлопчики	7	41,1±4,9	4	23,5±4,2	6	35,2±4,7	17	43,5±4,9
Дівчатка	9	40,9±4,7	6	27,3±4,4	7	31,8±4,6	22	56,6±4,8

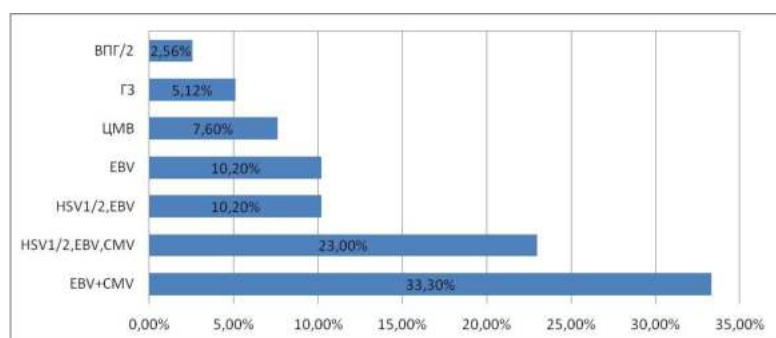


Рис. 1. Розподіл обстежених дітей, хворих на гострий лейкоз, в залежності від типу виявленої герпетичної інфекції.

Таблиця 2. Розподіл дітей, хворих на гострий лейкоз, за основними клінічними симптомами герпетичної інфекції.

Симптоми герпетичної інфекції	абс. к.	%
Фебрильна лихоманка	27	69,2±4,6
Субфебрильна лихоманка	7	17,9±3,7
Стоматит	23	58,9±4,9
Бронхіт	12	30,8±4,5
Пневмонія	9	23,1±4,2
Гепатит	6	15,3±3,5
Енцефаліт	2	5,1±2,1
Висипи на шкірі	2	5,1±2,1
Ентерит	7	17,9±3,7

ної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, виділено групу дітей (рис. 1), яка значно переважає (33,3±4,7%) і має мікст-інфекцію (вірус Епштейна-Барра, ЦМВ).

У клінічній картині герпетичної інфекції, що мала місце у дітей, хворих на гострий лейкоз, переважала фебрильна лихоманка (69,2±4,6%), прояви стоматиту (58,9±4,9%) та бронхіту (30,8±4,6%). У 2 дітей (5,1±2,1%) спостерігали явища енцефаліту. Обстеження на 3 типи антитіл до Епштейн-Барра вірусу (ЕБВ), показало, що у 2 дітей вона була первинною, у 5 дітей спостерігалась реактивація ЕБВ і у 23 дітей була перенесеною. Особливістю клінічних проявів первинної ЕБВ інфекції була фебрильна лихоманка (70,4±4,5%), бронхіт (40,4±4,8%), пневмонія (20,8±4,0%).

Із 27 дітей, обстежених на антитіла до цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції, у 16 (59,2±4,9%) діагностова-

но перенесену ЦМВ-інфекцію, у 6 (22,1±4,1%) дітей - реактивацію інфекції, яка клінічно проявлялась фебрильною лихоманкою, енцефалітом, пневмонією. У 17 дітей, хворих на гострий лейкоз, виявлено антитіла до вірусу простого герпесу (ВПГ). У 8 (47,3±4,9%) випадках діагностовано первинну інфекцію, у 2 (11,9±3,1%) - реактивацію інфекції, а у 7 (41,1±4,8%) дітей інфекція була перенесеною (табл. 2).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ретроспективний аналіз історій хвороб дітей, хворих на гострий лейкоз, свідчить про те, що інфекційні ускладнення під час проведення протокольного лікування у 16,2% випадків мали вірусну етіологію.

2. Визначення гендерних та вікових особливостей герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, показало, що здебільшого хворіють дівчатка (56,5±5,0%) віком від 1 до 7 років (40,9±4,9%).

3. Прослідковується сезонна закономірність герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, з переважанням її у весняний період (33,3±4,7%).

4. В результаті дослідження типу герпетичної інфекції у дітей, хворих на гострий лейкоз, виділено групу дітей (33,3±4,7%), яка значно переважає і має мікст-інфекцію (вірус Епштейна - Барра, ЦМВ).

5. У клінічній картині герпетичної інфекції у дітей з гострим лейкозом мали місце фебрильна лихоманка (49,2±4,8%), прояви стоматиту (58,9±4,7%) та ураження бронхолегеневої системи (30,8±4,5%).

Цілоком зрозуміло, що у дітей, хворих на гострий лейкоз, на фоні порушень в імунній системі, пов'язаних з активністю пухлини в дебюті захворювання, а також під дією хімотерапії, герпетичні інфекції можуть характеризуватись важким перебігом, або мати перебіг у вигляді атипової форми. Саме тому, є необхідним подальше вивчення частоти та особливостей клінічного перебігу різних типів герпетичної інфекції з метою розробки схем противірусної терапії і профілактики важких ускладнень, що виникають під час протокольної хімотерапії.

## Список літератури

Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей - актуальная проблема современной клинической практики /А.Г.Боковой //Детские инфекции.- 2010.- №2.- С.3.  
 Вирусные инфекции семейства герпеса у детей, больных острым лейкозом /М.В.Мазаева, Г.Д.Бролин, Т.А.Высоцкая [и др.] //Педиатрия.- 2012.- Т.9, №4.- С.43.  
 Герпесвирусные инфекции человека: рук. [для врачей]; под ред. В.А.Жакова.- СПб.-б.: Спец. лит., 2006.-

С.67.  
 Дудник В.М. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого лейкозу у дітей /В.М.Дудник, В.Г.Фурман //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2008.- Т.12, №2.- С.43.  
 Analysis of infections complications in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on the children's cancer group protocol 1953: report from the children's oncology group. F / W.Salzer, P.Dinndorf, Z.Dreyer [et al.] //Pediatr. Hematol. Oncol.- 2009.-

Vol.31(6).- P.398-405.  
 Novel immunoblot assay using four recombinant antigens for diagnosis of Estain-Barr virus primary infection and reactivation /N.Buisson, B.Fleurent, M.Mac [et al.] //J. Clin. Microbiol.- 1999.- Vol.37(8).- P.2709-2714.  
 Risk factors for infection - related outcomes during induction therapy for childhood lymphoblastic leukemia /S.Afzal, M.C.Ethies, L.L.Dunuis [et al.] //Pediate. Infect. Dis. F.- 2009.- Vol.28(12).- P.1064-1068.

**Фурман В.Г.**

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Резюме.** Изучены особенности клинического течения герпетической инфекции у детей, больных острым лейкозом, путем проведения ретроспективного анализа 39 историй болезни детей в возрасте от 2 до 17 лет, которые находились на стационарном лечении в онкогематологическом отделении Винницкой ОДКБ в период 2009-2013 гг. Обнаружено, что у 16,2 % инфекционные осложнения у детей, больных острым лейкозом, имели вирусную этиологию. Определение половых и возрастных особенностей герпетической инфекции у детей, больных острым лейкозом, показало, что в большинстве случаев болеют девочки (56,5%) возрастом от 1 до 7 лет (40%).

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, герпетические вирусные инфекции.

**Furman V.G.**

### PECULIARITIES OF THE CLINICAL CURRENCY OF THE HERPES INFECTION IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

**Summary.** We studied peculiarities of the clinical currency of the herpes virus infection in children with acute leukemia with the way of retrospective analyze of the 39 cases of history at the age period from 2 to 17 years old, that passed hospital obligatory treatment at the oncohematological department of Vinnitsya regional children's hospital at the period 2009-2013y.y. We estimated that in 16,2% of the children we met infectious complications of acute leukemia with virus etiology. Estimation of the sex and age peculiarities of the herpes infection in children with acute leukemia showed that mainly girls suffer from the disease (56,5%) at the age period from 1 up to 7 years (40%).

**Key words:** acute leukemia, children, herpes virus infection.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2013р.

Фурман Валентина Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 453-68-40

© Черкасов В.Г., Рикало Н.А., Іваниця А.О.

УДК: 616-073.7:611.98-053.7(447.44)

**Черкасов В.Г.\*, Рикало Н.А., Іваниця А.О.**

Кафедра патології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); \* кафедра анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ АМПЛІТУДНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ ГОМІЛКИ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ РІЗНОГО ВІКУ ТА РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

**Резюме.** Досліджено амплітудні показники реовазограми гомілки 167 дівчат віком 16-20 років Подільського регіону України в залежності від соматотипу. Показано, що вікові відмінності реовазограми зареєстровані для амплітуд систолічної та діастолічної хвилі, які виявились достовірно більшими в 17-річних, ніж у 18-ти та 19-річних дівчат. Також виявлена достовірна різниця в амплітудних показниках в залежності від соматотипу: у дівчат-мезоморфів амплітуда систолічної хвилі та швидкого кровонаповнення гомілки вірогідно менші, ніж у дівчат-ендоморфів.

**Ключові слова:** реовазограма гомілки, амплітудні показники, дівчата, соматотип.

### Вступ

Аналіз літературних даних показав, що показники периферичної гемодинаміки у здорового населення досить неоднорідні [Ванюшин та ін., 2003; Сидорчук, Кухар, 2010; Черепаха, 2012], що пояснюється відсутністю коректного розподілу обстежуваних за етносом, віком, статтю, конституціональними особливостями, а також практично в усіх випадках поверхневим відбором практично здорових осіб. Е ряді досліджень показано, що у здорових людей різні гемодинамічні типи є відображенням конституційної неоднорідності, а різні соматотипи мають не тільки характерну будову тіла, але й особливості серцевого викиду та індивідуальні показники гемодинаміки [Бобровська, 2008; Сарафинюк, 2010; Snieder et al., 2003]. Враховуючи вище викладене, більшість науковців вважають необхідним перегляд нормативних показників

гемодинаміки з урахуванням не лише її популяційних, вікових і статевих особливостей, але й конституціональних особливостей організму [Кириченко 2005; Соколов, Гречкина, 2005; Хмель, 2011].

Метою нашого дослідження було оцінити особливості амплітудних показників реовазограми гомілки у практично здорових дівчат Поділля різного віку та різних соматотипів.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 167 дівчат віком 16-20 років Подільського регіону України в залежності від соматотипу. Реографічні параметри визначали за допомогою кардіологічного комп'ютерного діагностичного комплексу [Злепко та ін., 2000]. Реографічне дос-

**Таблиця 1.** Амплітудні показники гемодинаміки гомілки у дівчат різного віку ( $M \pm \sigma$ ).

Показник	Вік	$M \pm \sigma$	$p_1$	$p_2$	$p_3$	$p_4$
Амплітуда систолічної хвилі (Ом)	16	0,053±0,010		>0,05	>0,05	>0,05
	17	0,056±0,010	>0,05		0,065	<0,05
	18	0,050±0,010	>0,05	0,065		>0,05
	19	0,051±0,010	>0,05	<0,05	>0,05	
	20	0,056±0,010	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Амплітуда інцизури (Ом)	16	0,023±0,010		>0,05	>0,05	>0,05
	17	0,020±0,010	>0,05		>0,05	>0,05
	18	0,019±0,010	>0,05	>0,05		>0,05
	19	0,017±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	
	20	0,018±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Амплітуда діастолічної хвилі (Ом)	16	0,022±0,010		>0,05	>0,05	>0,05
	17	0,022±0,010	>0,05		>0,05	<0,05
	18	0,020±0,010	>0,05	>0,05		>0,05
	19	0,019±0,010	>0,05	<0,05	>0,05	
	20	0,021±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Амплітуда швидкого кровонаповнення (Ом)	16	0,022±0,010		>0,05	>0,05	>0,05
	17	0,023±0,010	>0,05		>0,05	>0,05
	18	0,021±0,010	>0,05	>0,05		>0,05
	19	0,021±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	
	20	0,022±0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

лідження проводили у приміщенні з температурою повітря 20-22°C. Дослідження проводили в горизонтальному положенні пацієнта після 10-15-хвилинного відпочинку натще. Перед кожним вимірюванням прилад проводив автоматичну калібровку з контролем якості накладання електродів. Для аналізу використовували записи реограми тривалістю 15 с із подальшим програмним усередненням усіх періодів коливань. В результаті обробки реограми автоматично визначались характерні точки на кривій, визначались основні показники, формувалось заключення про стан кровоносної системи досліджуваної ділянки. Аналіз кількісних параметрів проведено за часовими, амплітудними та показниками, похідними від них за методикою М.А.Ронкіна та Л.Б.Іванова [1997].

Антропометричне обстеження юнаків і дівчат було проведено згідно схеми В.В.Бунака [1941]. Для оцінки соматотипу ми використовували математичну схему J.Carter і В.Heath [1990].

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено в пакеті "STATISTICA 5.5" (ліцензійний № AXHR910A374605FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальності розподілів за критерієм Стьюдента, а в інших випадках - за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Аналіз амплітудних показників реовазограми гомілки у дівчат показав, що амплітуди систолічної хвилі

статистично значуще більше та має тенденцію до більших значень в 17-річних, ніж у 18-ти та 19-річних дівчат, а також вірогідно більше значення даного показника у 20-річних дівчат порівняно з 18-ти та 19-річними. Також, встановлено статистично значуще більше значення амплітуди діастолічної хвилі в 17-річних, ніж у 19-річних дівчат. В той же час амплітуда інцизури та амплітуда швидкого кровонаповнення статистично достовірно не відрізняється у дівчат в залежності від віку (табл. 1). Далі ми оцінили амплітудні показники реовазограми гомілки у дівчат юнацького віку в залежності від соматотипу (табл. 2). Виявилось, що у дівчат-мезоморфів амплітуда систолічної хвилі реовазограми гомілки статистично значуще менша ( $p < 0,05$ ), ніж у осіб жіночої статі із ендоморфним соматотипом. Також нами встановлено, що у дівчат-мезоморфів амплітуда швидкого кровонаповнення гомілки виявилася статистично значуще меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у дівчат із ендоморфним соматотипом. Прослідкована також незначна тенденція до менших значень вищевказаного показника у дівчат-мезоморфів, порівняно із особами жіночої статі із середнім проміжним соматотипом. Натомість, у дівчат різних соматотипів не виявлено статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей амплітуди інцизури реовазограми гомілки та амплітуди діастолічної хвилі ( $p > 0,05$  в усіх групах порівняння).

**Таблиця 2.** Амплітудні показники гемодинаміки гомілки у дівчат із різними соматотипами ( $M \pm \sigma$ ).

Показник	Соматотип	$M \pm \sigma$	$p_1$	$p_2$	$p_3$	$p_4$	$p_5$
Амплітуда систолічної хвилі (Ом)	Енд.	0,059±0,010		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Мез.	0,050±0,010	<0,05		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	0,053±0,010	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	0,053±0,013	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	0,055±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
	Проміж.	0,055±0,020	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Амплітуда інцизури (Ом)	Енд.	0,023±0,010		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Мез.	0,020±0,010	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	0,020±0,010	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	0,015±0,004	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	0,019±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
	Проміж.	0,019±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Амплітуда діастолічної хвилі (Ом)	Енд.	0,023±0,010		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Мез.	0,021±0,010	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	0,021±0,010	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	0,019±0,004	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	0,021±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Проміж.	0,021±0,010	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Амплітуда швидкого кровонаповнення (Ом)	Енд.	0,025±0,010		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Мез.	0,021±0,001	<0,05		>0,05	>0,05	>0,05
	Ект.	0,023±0,010	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
	Ект.-мез.	0,021±0,006	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05
	Енд.-мез.	0,022±0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
	Проміж.	0,022±0,010	0,098	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед амплітудних показників реовазограми голілки амплітуди систолічної та діастолічної хвилі достовірно більші в 17-річних, ніж у 18-ти та 19-річних дівчат.

2. У дівчат-мезоморфів амплітуда систолічної хвилі та швидкого кровонаповнення голілки вірогідно

менші, ніж у осіб жіночої статі з ендоморфним соматотипом.

Результати дослідження підтверджують думку, що для виділення нормативних параметрів серцево-судинної системи потрібно враховувати вікові та соматотипологічні особливості людини, знання яких в майбутньому необхідне для дослідження різноманітних патологічних процесів у кардіоваскулярній системі.

## Список літератури

- Бобровська О.А. Кореляції між обхватними розмірами верхніх і нижніх кінцівок з параметрами центральної гемодинаміки у підлітків в залежності від соматотипу /О.А.Бобровська //Світ мед. та біології.- 2008.- №4.- С.16-23.
- Бунак В.В. Антропометрія. Практичний курс /В.В.Бунак.- М.: Учпедгиз, 1941.- 368с.
- Ванюшин Ю.С. Взаємозв'язь показателів гемодинаміки и фізического розвитку дітей и підлітків с різними типами кровообращення /Ю.С.- Ванюшин, Ф.Г.Ситдиқов, Р.М.Хаматова //Физиология человека.- 2003.- Т.29, №3.- С.139-142.
- Кириченко І.М. Нормативні показники гемодинаміки у підлітків різної статі в залежності від особливостей будови тіла : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 - нормальна фізіологія / І.М.Кириченко.- Вінниця, 2005.- 24с.
- Портативний багатофункціональний прилад діагностики судинного русла кровеносної системи /С.М.Злепко, М.П.Костенко, Б.М.Ковальчук [та ін.] //Вимірювальна та обчислювальна техніка в тех. процесах.- 2000.- №1.- С.125-131.
- Ронкин М.А. Реография в клинической практике /М.А.Ронкин, Л.Б.Иванов.- М.: Научно-медицинская фирма МБН, 1997.- 250с.
- Сарафинюк Л.А. Вікові та статеві закономірності змін гемодинаміки в залежності від конституціональних характеристик організму : автореф. дис. ... докт. біол. наук: 14.03.01 - нормальна анатомія, 03.00.13 - фізіологія людини і тварин /Л.А.Сарафинюк.- Тернопіль, 2010.- 35с.
- Сидорчук Т.М. Кореляції поздовжніх розмірів тіла з параметрами периферичної гемодинаміки в осіб юнацького віку мезоморфного, ектоморфного та екто-мезоморфного соматотипів / Т.М.Сидорчук, І.Д.Кухар //Мат. наук. конгресу "IV міжнар. Пироговські читання", присв. 200-річчю з дня народження М.І.Пирогова: V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 р.: тез. доп.- Вінниця, 2010.- С.140.
- Соколов А.Я. Функционирование сердечно-сосудистой системы у детей и подростков в зависимости от соматотипа /А.Я.Соколов, Л.И.Гречкина / /Росс. педиатр. журнал.- 2005.- №5.- С.34-36.
- Хмель Л.Л. Зміни показників реограми голілки в залежності від віку і статі у міських підлітків Поділля /Л.Л. Хмель //Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту.- 2011.- Т.15, №2.- С.242-246.
- Черепаша О.Л. Особливості зв'язків показників гемодинаміки голілки з антропометричними параметрами підлітків різних соматотипів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 - нормальна фізіологія /О.Л.Черепаша; Вінниц. НМУ ім. М.І. Пирогова.- Вінниця, 2012.- 20с.
- Carter J. Somatotyping - development and applications /J.Carter, V.Heath.- Cambridge University Press, 1990.- 504p.
- Snieder H. Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth /H.Snieder, G.A. Harshfield, F.A.Treiber /Hyper-tension.- 2003.- Vol.41, №6.- P.1196-1201.

**Черкасов В.Г., Рикало Н.А., Іваница А.А.**

### ОСОБЕННОСТИ АМПЛИТУДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОВАЗОГРАММЫ ГОЛЕНИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕВУШЕК РАЗНОГО ВОЗРАСТА И РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

**Резюме.** Исследованы амплитудные показатели реовазограммы голени 167 девушек 16-20 лет Подольского региона Украины в зависимости от соматотипа. Показано, что возрастные различия реовазограммы зарегистрированы для амплитуд систолической и диастолической волн, оказались достоверно большими у 17-летних, чем у 18-ти и 19-летних девушек. Также выявлена достоверная разница у амплитудных показателей в зависимости от соматотипа: у девушек-мезоморфов амплитуда систолической волны и быстрого кровенаполнения голени достоверно меньше, чем у девушек-эндоморфов.

**Ключевые слова:** реовазограмма голени, амплитудные показатели, девушки, соматотип.

**Cherkasov V.G., Rikalo N.A., Ivanitsa A.O.**

### FEATURES OF THE AMPLITUDE RHEOVASOGRAM PARAMETERS OF THE SHINS IN HEALTHY ALL AGES GIRLS AND DIFFERENT SOMATOTYPE

**Summary.** The amplitude values of the shins rheovasogram of 167 girls aged 16-20 years old of Podolya region of Ukraine according to the somatotype were studied. It was shown that the age differences of the rheovasogram are registered for systolic and diastolic amplitude waves, which were significantly higher in the 17-year-olds than in 18 and 19 year old girls. The significant differences in terms of amplitude were also found, depending on the somatotype: girls-mesomorpe systolic wave amplitude and rapid blood supply of the legs authentically lower than in females with endomorfe somatotype.

**Key words:** rheovasogram of the shins, amplitude parameters, girls, somatotype.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Черкасов Віктор Гаврилович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Рикало Надія Анатоліївна - д.мед.н., доц., завідувач кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова

Іваница Аріна Олександрівна - асистент кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; ivanitsa.76@mail.ru

© Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзісь Н.П., Пустовалова О.І.

УДК: 618.146: 616 - 018.1

**Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзісь Н.П., Пустовалова О.І.**

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України" (вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, Україна, 04050),  
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

**Резюме.** Необхідність раннього виявлення патологічних процесів шийки матки обумовлює актуальність пошуку нових методів діагностики. Все більше поширення отримує нова технологія приготування цитологічних препаратів - рідинна цитологія. Проведена порівняльна оцінка ефективності традиційної та рідинної цитології в діагностиці запальних захворювань шийки матки. Відмічені переваги та особливості застосування рідинної цитології.

**Ключові слова:** запальні захворювання шийки матки, діагностика, цитологічне дослідження, рідинна цитологія.

#### Вступ

У діагностиці захворювань шийки матки (ШМ) застосовуються різні методи, серед яких найбільш доступними для практики є клініко-візуальний метод, кольпоскопія, молекулярно-біологічне дослідження, цитологічне дослідження епітелія шийки матки та гістологічне дослідження прицільно забраного біоптата шийки матки. Поряд із цим, актуальними залишаються пошук та впровадження нових технологій ранньої діагностики навоутворень даної локалізації [Кондріков, Шамаракова, 2008; Сухих, Прилепская, 2008; Леонов и др., 2009].

Цитологічне дослідження цервікальних мазків (Pap-тест) вже більш як 50 років є найбільш поширеним методом діагностики, котрий дозволив знизити захворюваність та смертність на рак шийки матки. Однак, даний традиційний цитологічний метод має певні недоліки, котрі частково пов'язані з неадекватним забором матеріалу та інтерпретацією цитологічної картини, хибнопозитивними та хибнонегативними висновками [Nuovo et al., 2001; Munoz et al., 2003; Karnon et al., 2004; Paraskevaïding et al., 2004].

Враховуючи варіабельність результатів традиційних скринінгових досліджень із застосуванням Pap-тесту, все частіше застосовується нова стандартизована технологія виготовлення цитологічного препарату, яка дозволяє одночасно провести тестування на виявлення вірусу папіломи людини (ВПЛ). Рідка основа і техніка підготовки долають більшість проблем, пов'язаних з якістю мазка. Транспортне середовище "консервує" зібраний клітинний матеріал, запобігає пошкодженню клітин, бактеріальному забрудненню та дозволяє в оптимальних умовах доставити зібрані клітини у лабораторію, де їх можна зберігати на протязі декількох місяців [Nuovo et al., 2001; Munoz et al., 2003; Karnon et al., 2004; Paraskevaïding et al., 2004].

Оптимальна програма цитологічного скринінгу і на сьогодні залишається предметом дискусії. Дані літератури свідчать, що методика рідинної цитології зменшує число хибних результатів порівняно з Pap-тестом, підвищує відсоток діагностованого цервікального раку і, незважаючи на певні фінансові затрати, є доцільною в обстеженні жінок груп ризику [Schwartz et al., 2001; Woodman et al., 2001; Petry, 2006].

Мета дослідження - дати оцінку традиційному цито-

логічному дослідженню та методу рідинної цитології у діагностиці захворювань шийки матки.

#### Матеріали та методи

Проведено комплексне дослідження 100 жінок репродуктивного віку із захворюваннями шийки матки. Обстеження полягало у застосуванні загальноклінічного, гінекологічного оглядів, кольпоскопії та лабораторних методів (бактеріоскопічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження). Діагностику вірусної інфекції проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

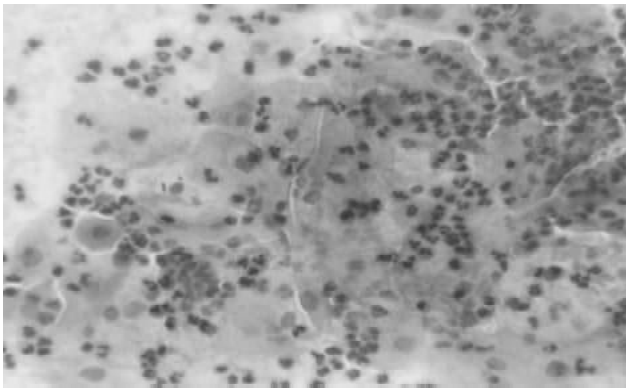
Цервікальні мазки оцінювали із застосуванням традиційної цитології та за допомогою методу рідинної цитологічного дослідження. Клітинний матеріал для рідинної цитології отримували із перехідної зони ендцервіксу, переносили зі щіточкою в середовище накопичення (система CITOSCREEN) та спрямовували до лабораторії. В результаті серії процедур (відокремлення клітинного матеріалу від щіточки, визначення щільності клітинної зависі, подальшого розведення у відповідності із групою щільності, центрифугування та автоматичного нанесення клітинної суспензії на скло) отримували препарати, в яких клітини розташовувалися рівномірним моношаром. Дослідження препаратів у прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі "Olympus BX-15" (Японія).

На підставі бактеріологічних та вірусологічних обстежень пацієнтки були розподілені на 2 групи: I групу склали 60 жінок із запальними захворюваннями шийки матки, викликаними бактеріальними агентами, II групу склали 40 жінок із запальними захворюваннями шийки матки, викликаними бактеріальними та вірусними агентами (ВПЛ-інфікування). Середній вік обстежених склав 29,5±2,63 років.

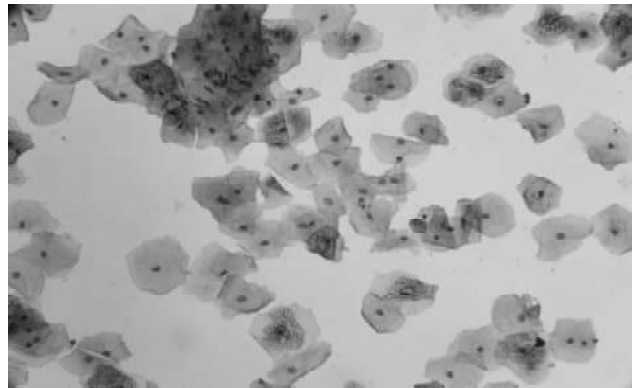
Для оцінки результатів клініко-лабораторних досліджень використовували методи варіаційної статистики.

#### Результати. Обговорення

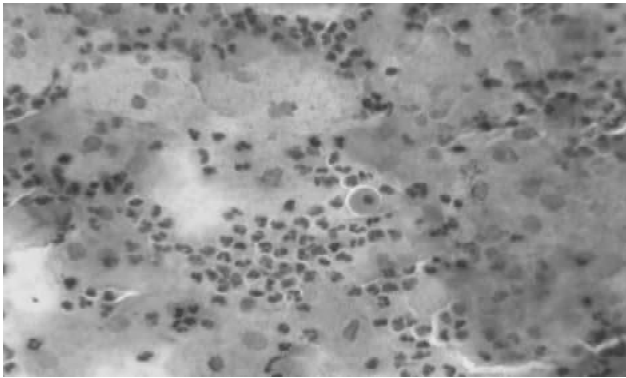
Скаргами обстеженого контингенту пацієнток були: виділення із статевих шляхів слизово-гнійного характеру (I група - 63,3%, II група - 70,0%), свербіж та печія у ділянці піхви, зовнішніх статевих органів (I група - 43,3%, II група - 62,5%), диспареунія (I група - 63,3%, II



**Рис. 1.** Мазок із цервікального каналу жінки 32 років (1 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію на фоні виразної запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.



**Рис. 2.** Мазок із цервікального каналу жінки 23 років (1 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.20.



**Рис. 3.** Мазок із цервікального каналу жінки 27 років (2 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію з ознаками дистрофічних змін, поодинокі дискератоцити на фоні виразної запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

група - 57,5%).

Аномальні кольпоскопічні ознаки діагностовано у 40,0% пацієток I групи та у 72,5% пацієток II групи: оцтово-білий епітелій (13,3% - I група, 32,5% - II група), мозаїка (16,7% - I група, 27,5% - II група), пунктуація (10,0% - I група, 42,5% - II група), йод-негативний епітелій (10,0% - I група, 22,5% - II група) та поєднання цих ознак. У решті випадків на екзоцервіксі, доступному візуалізації, відзначалися різні кольпоскопічні феномени (запалення, кондилома, кератоз), які були як ізольованими, так і у поєднанні з іншими аномальними ознаками.

У всіх обстежених жінок I і II груп за результатами бактеріологічного дослідження виявлялася умовно патогенна і/або патогенна бактеріальна, грибкова або змішана мікрофлора. У складі мікробних асоціацій виявлені: *S.trachomatis*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *St.epidermidis*, *Klebsiella*, *Str.viridans*, *Str.faecalis*, *Str.haemolyticus*, *E.coli*, *Proteus*, та *C.albicans*.

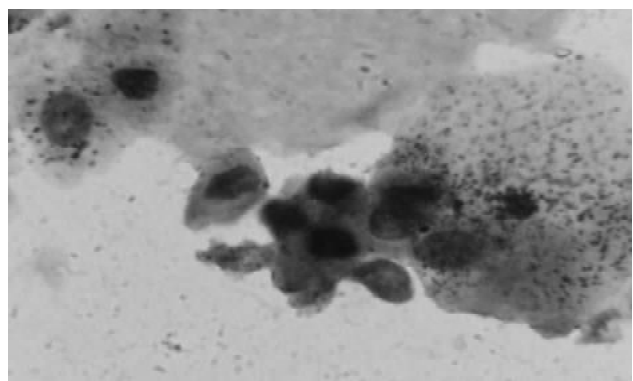
Під час ідентифікації ДНК ВПЛ віруси високого онкогенного ризику (16, 18, 45, 56) виявлено у 57,5% ви-

падків, ДНК ВПЛ низького онкогенного ризику (6, 11, 40, 42, 43, 44) - у 42,5% обстежених. Поєднання різних типів ВПЛ спостерігалось 32,5% жінок II групи.

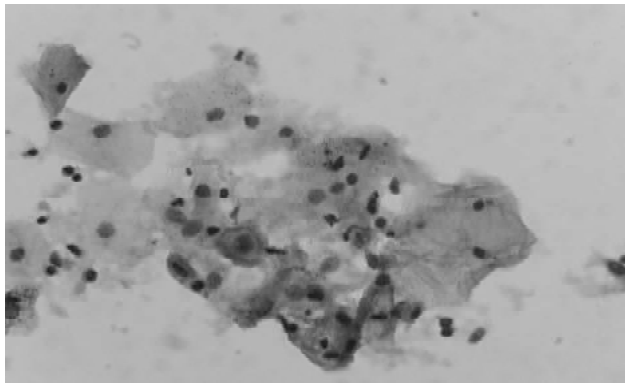
За результатами традиційного цитологічного дослідження у I групі пацієток "запальний тип мазка" виявлено у 93,3% випадках. У цитологічних мазках визначалися виразна нейтрофільно-лімфоцитарна і фільтрація, клітини епітелію з ознаками дегенеративних змін, збільшені в розмірах та помірно гіперхромні ядра, вакуолізація цитоплазми і ядер, що є проявами дистрофії (рис. 1).

У 80,0% випадках у мазках пацієток I групи зустрічалися дво- та багатоядерні клітини, а також клітини з нерівномірним розподілом хроматину в ядрах, клітини парабазальних шарів з пікнозом ядер, відмічалось порушення дозрівання клітин багатoshарового плоского епітелію. Виявлені зміни свідчили про запальну репаративну атипію (псевдодискаріоз), на відміну від справжнього дискаріозу та атипії.

У таких випадках виникали труднощі під час інтерпретації цитологічної картини з метою диференційної



**Рис. 4.** Мазок із цервікального каналу жінки 24 років з легкою дисплазією шийки матки (2 група). Група клітин парабазального шару багатoshарового плоского епітелію з виразним ядерним поліморфізмом на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.90.



**Рис. 5.** Мазок із цервікального каналу жінки 24 років з легкою дисплазією шийки матки (2 група). Койлоцитарна атипія та дискератоз на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок. 10, об. 40.

діагностики між змінами репаративного або запально-го характеру та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією слабого ступеня (CIN I), яка відповідає легкій дисплазії шийки матки.

Волога фіксація мазків підсилила чіткість структурних особливостей цитоплазми і ядер клітин та виключала артефакти при висушуванні на повітрі, що значно полегшувало діагностику патологічних змін епітелію шийки матки. Було отримано тонкі репрезентативні препарати з відсутністю клітин запальної інфільтрації, слизу, бактеріальної флори (рис. 2).

Цитологічна картина патологічного вогнища пацієнток II групи у 87,5% випадків відповідала ексудативним і/або дегенеративним змінам на тлі запалення і супроводжувалася типовими ознаками хронічного запалення: клітинна проліферація, інфільтрація, гіпер-, параке-

ратоз і дискератоз (рис. 3).

У жінок II групи відзначалися цитологічні ознаки ВПЛ-інфекції (койлоцитарна атипія, двоядерні клітини, амфотілія цитоплазми, багатоядерні клітини), а також неспецифічні ознаки ВПЛ (збільшення розмірів клітин плоского епітелію, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелика зона просвітлення у клітинах зі збільшеними ядрами, паракератоз і дискератоз) (рис. 4, 5).

На підставі проведеного дослідження ми оцінили кількість і характер співпадінь і невідповідностей результатів двох цитологічних методик. Повне співпадіння результатів цитологічних звключень спостерігалось у 67,0% випадків.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Метод рідинної цитології покращує якість дослідження епітелію шийки матки за рахунок отримання повноцінного матеріалу, стандартизації способу приготування препаратів високої якості, що дозволяє значно підвищити якість діагностики. У зв'язку з цим, застосування рідинної цитології, потребує активного впровадження в практику.

2. Одночасне проведення цитологічного дослідження та генотипування ВПЛ підвищує ефективність цервікального скринінгу та має провідне значення у подальшій індивідуалізованій тактиці ведення пацієнток.

В останні роки цитологічні дослідження доповнилися важливими для діагностики імуногістохімічними методами, які набувають широкого застосування у світі, оскільки відомо, що порушення регуляторних механізмів апоптозу може призводити до проліферації клітин з неопластичними змінами.

### Список літератури

- Кондриков Н.И. Современные методы диагностики предраковых состояний и карциномы шейки матки /Н.И. Кондриков, М.В.Шамаракова //Матер. междуна. научно-практ. конф. "Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее".- М., 2008.- С.79-80.
- Сухих Г.Т. Новые скрининговые технологии в профилактике рака шейки матки /Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепская /Матер. междуна. научно-практ. конф. "Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее".- М., 2008.- С.110-111.
- Леонов М.Г. Совершенствование организационных форм профилактики рака шейки матки в условиях города Новосибирска /М.Г.Леонов, Т.В.Шелякина, Я.Б.Ершова //Сибирский онкологич. журнал.- 2009.- №2.- С.119-120.
- Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer /Munoz N., Bosch F., de Sanjos S. [et al.] //N. Engl. J. Med.- 2003.- Vol.348 (6).- P.518-527.
- Human Papillomavirus and prognosis of Invasive Cervical Cancer: A Population-Based Study /S.M.Schwartz, J.R.Daling, K.Shera [et al.] //J. Clin. Oncol.- 2001.- Vol.19.- P.1906-1915.
- Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis /J.Karnon, J.Peters, J.Platt [et al.] //Health Technol Assess.- 2004.- Vol.8, №20.- P.1-78.
- Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study /C.B.Woodman, S.Collins, H.Winter [et al.] //Lancet.- 2001.- Vol.357, №9271.- P.1831-1836.
- Nuovo J. New tests for cervical cancer screening /J.Nuovo, J.Melnikow, L.Howell //Am. Fam. Physicial.- 2001.- Vol.64.- P.780-786.
- Petry U. A German Project Uses HPV-testing as Primary Screening Test in the Prevention of Cervical Cancer /U.Petry //HPV Today.- 2006.- №9.- P.7.
- The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature /E.Paraskevaidding, M.Arbyn, A.Sotiriadis [et al.] //Cancer Treat Rev.- 2004.- Vol.30, №2.- P.205-211.

**Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзись Н.П., Пустовалова О.И.**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**Резюме.** Необходимость раннего выявления патологических процессов шейки матки обуславливает актуальность поиска новых методов диагностики. Все большее распространение получает новая технология приготовления цитологических препаратов - жидкостная цитология. Проведена сравнительная оценка эффективности традиционной и жидкостной цитоло-



гии в диагностике воспалительных заболеваний шейки матки. Отмечены преимущества и особенности применения жидкостной цитологии.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания шейки матки, диагностика, цитологическое исследование, жидкостная цитология.

**Koblosh N.D., Kondratuk V. K., Dzis N.P., Pustovalova O.I.**

**THE EFFICACY OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF UTERUS CERVIX**

**Summary.** The necessity of early detection of pathological process of uterus cervix causes the topicality of the search of the new methods for diagnosis. The new technology of preparation of cytological sample - liquid-based cytology spreads. It gives the comparative evaluation of the efficacy of conventional cytology with liquid-based cytology in diagnosis of inflammatory diseases of uterus cervix. It is suggested that use of liquid is more effective.

**Key words:** inflammatory diseases of uterus cervix, diagnosis, cytological examination, liquid-based cytology.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2013 р.

Коблош Наталія Дмитрівна - аспірант ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; +38 093 246-32-33

Кондратюк Валентина Костянтинівна - д. мед. н., професор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; kondratiuk\_valentina@mail.ru

Дзись Наталія Петрівна - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 27-25-49

Пустовалова Ольга Івановна - кандидат медичних наук, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76

© Пентюк Н.О.

УДК: 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004

**Пентюк Н.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

## ВМІСТ ЕНДОТОКСИНУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ВАЖКІСТЮ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

**Резюме.** Було обстежено 151 хворого на цироз печінки (вік  $50,9 \pm 1,01$  років). Печінкова енцефалопатія була виявлена у 59 хворих. Встановлено, що вміст ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові хворих корелюють із бальною шкалою тяжкості захворювання за Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , відповідно,  $p<0,05$ ). При співставній тяжкості захворювання рівні ендотоксину, С-реактивного білка та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки є вірогідно вищими від таких у пацієнтів з вірусним цирозом печінки (на 31, 23 та 61%, відповідно). Найвищі рівні ендотоксину та запальних медіаторів реєструється у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми. Ступінь печінкової енцефалопатії корелює із рівнями ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

**Ключові слова:** цироз печінки, печінкова енцефалопатія, ендотоксин, С-реактивний білок, ФНП-альфа.

### Вступ

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є важким ускладненням цирозу печінки (ЦП), виникає у 30-45% хворих та зменшує однорічне виживання до 42% [Poordad, 2007]. Традиційно патогенез ПЕ пов'язують із гіперамоніємією, яка виникає внаслідок порушення катаболізму аміаку і портосистемного шунтування крові та спричиняє прямий нейротоксичний вплив на астроцити і нейрони, змінює проникність гематоенцефалічного бар'єру, порушує енергетичний метаболізм та глутаматергічну нейротрансмісію [Cie?ko-Michalska et al., 2012]. Однак відомо, що у багатьох пацієнтів з маніфестною енцефалопатією рівень аміаку в крові залишається нормальним або незначно підвищеним [Aroga et al., 2006]. Тому не виключено, що у механізми розвитку ПЕ залучені й інші патогенетичні чинники.

Нещодавно ми показали, що у тварин з експериментальним ЦП виникає надмірна проникність кишеч-

ника та ендотоксинемія, а додаткове введення бактеріального ендотоксину активує запалення, оксидативний стрес та суттєво обтяжує прояви органної дисфункції та енцефалопатії у щурів [Пентюк, Харченко, 2010]. У той же час роль надмірної проникності кишечника та активації системного запалення у формуванні ускладнень у хворих на ЦП вивчена недостатньо.

Тому метою роботи стало дослідити роль ендотоксину та запальних медіаторів фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка у формуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки.

### Матеріали та методи

Було обстежено 151 хворого на ЦП, 94 чоловіків та 57 жінок (вік  $50,9 \pm 1,01$  років). До дослідження не включали пацієнтів, молодших 25 років та старших за 70

років, хворих з інфекційними ускладненнями ЦП, гепаторенальним синдромом, інфекцією сечового тракту, супутньою клінічно значимою неврологічною, кардіо-васкулярною, легеневою патологією, декомпенсованим цукровим діабетом. Вірусна етіологія ЦП була підтверджена у 71 хворого, алкогольна - у 51 хворого, вірусно-алкогольна - у 29 хворих. Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turcotte-Pugh. У 32 хворих був діагностований ЦП класу А, у 47 - ЦП класу В та у 72 - ЦП класу С. Діагноз та стадію ПЕ встановлювали за критеріями West Haven [Ferenci et al., 2002]. Персистуюча ПЕ була діагностована у 59 хворих, із них ПЕ 1 стадії мала місце у 24 хворих, 2 стадії - у 17 хворих, 3 стадії - у 15 хворих, 4 стадії - у 3 хворих. В сироватці крові хворих визначали вміст ендотоксину хромогенним методом (LAL-тест, Nycult Biotechnology), вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа) та С-реактивного білка (СРБ) імуноферментним методом (BCM Diagnostics). Статистичну обробку результатів проводили в "MS Excel XP" та SPSS-16.0.8 for Windows.

### Результати. Обговорення

Як видно з таблиці 1, збільшення важкості ЦП асоціюється із вірогідним зростанням вмісту загального білірубину, падінням вмісту альбумінів в сироватці крові, що характеризує прогресуюче погіршення функції печінки. Активність АЛТ та АСТ у пацієнтів з декомпенсованим ЦП була вірогідно меншою від такої у пацієнтів з компенсованим і субкомпенсованим ЦП, що, очевидно, є проявом так симптомом "вигорання" активності трансаміназ. Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих вірогідно зростав по мірі збільшення важкості захворювання і у пацієнтів з ЦП класу С був практично вдвічі більшим від такого у пацієнтів з ЦП класу А, що вказує на прогресування надмірної проникності кишечника та бактеріальної транслокації. Рівень запальних медіаторів СРБ, ІЛ-6 та ФНП-альфа виявляв тенденцію до зростання у хворих із субкомпенсованим ЦП і вірогідно зростав у хворих із декомпенсованим ЦП. Кореляційний аналіз засвідчив, що найбільші за модулем

**Таблиця 1.** Показники стану печінки, вміст ендотоксину та запальних медіаторів в сироватці крові хворих на цироз печінки (M±m).

Показники	Важкість цирозу			Кореляція з бальною шкалою Child-Turcotte-Pugh
	Клас А, n=32	Клас В, n=47	Клас С, n=72	
АЛТ, мкмоль/л*год	1,23±0,11	1,19±0,08	0,88±0,05*#	-0,21§
АСТ, мкмоль/л*год	1,26±0,11	1,22±0,07	0,89±0,05*#	-0,17
Загальний білірубін, мкмоль/л	29,0±1,11	35,3±1,62*	42,4±2,81*#	0,30§
Альбуміни, г/л	39,8±0,49	35,1±0,56*	31,1±0,30*#	-0,41§
Ендотоксин, пг/мл	0,53±0,03	0,69±0,04*	1,02±0,04*#	0,45§
СРБ, мг/л	4,67±0,86	4,40±0,63	11,5±1,50*#	0,31§
ІЛ-6, пг/мл	7,15±0,55	8,15±0,53	15,9±2,03*#	0,29§
ФНП-альфа, пг/мл	34,6±3,97	36,6±2,9	57,2±3,51*#	0,36§

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  щодо групи "клас А"; # -  $p < 0,05$  щодо групи "клас В"; § - вірогідні коефіцієнти кореляції ( $p < 0,05$ ).

зв'язки із бальною шкалою важкості ЦП за Child-Turcotte-Pugh встановлюються щодо рівнів ендотоксину і альбумінів в сироватці крові, менші за модулем зв'язки - щодо рівнів СРБ, ІЛ-6, ФНП-альфа та білірубину в сироватці крові.

З'ясувалось, що алкогольний ЦП характеризується більш виразною ендотоксинемією та активацією системного запалення, ніж ЦП вірусної етіології. Так рівні ендотоксину, СРБ та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним ЦП на 31, 23 та 61%, відповідно, перевищували такі у пацієнтів з вірусним ЦП, хоча сумарна кількість балів за шкалою Child-Turcotte-Pugh була співставною в обох групах. Вміст ІЛ-6 виявляв тенденцію до зростання.

З'ясувалось, що розвиток ПЕ тісно асоціюється з явищами надмірної проникності кишечника та бактеріальної транслокації. Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на ЦП вірогідно зростав по мірі поглиблення неврологічних та психометричних порушень, і у хворих 2 стадією ПЕ практично вдвічі перевищував такий у хворих із 0 стадією ПЕ ( $1,12 \pm 0,07$  проти  $0,63 \pm 0,03$  пг/мл). Процентильний аналіз засвідчив, що серед хворих з маніфестними ознаками енцефалопатії має місце стійке зміщення відповідних рівнів ендотоксину в бік більш високих значень. Так інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  вмісту ендотоксину у хворих з ПЕ 0 стадії перебував в межах  $0,33 - 0,99$  пг/мл, тоді як у хворих з ПЕ 2 стадії - в межах  $0,76 - 1,45$  пг/мл. Найбільш виразна ендотоксинемія визначалась у пацієнтів з важкою ПЕ та явищами сомноленції або печінкової коми. Середній вміст ендотоксину в осіб цієї групи складав  $1,39 \pm 0,08$  пг/мл, а інтерцентильний інтервал  $P_{10} - P_{90}$  відповідав  $1,00 - 1,72$  пг/мл.

Також встановлено, що ПЕ виникає на тлі активації системного запалення, на що вказує вірогідне зростання рівня СРБ у сироватці крові хворих (рис. 2). Так якщо у пацієнтів з 0 стадією ПЕ середній вміст СРБ складав лише  $4,01 \pm 0,35$  мг/мл, то у пацієнтів із 1 та 2 стадією ПЕ зростав в 1,7 та ти 3 рази, відповідно. Інтерцентильний діапазон  $P_{10} - P_{90}$  вмісту СРБ у хворих без ПЕ скла-

**Таблиця 2.** Вміст ендотоксину та маркерів запалення в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від етіології захворювання ( $M \pm m$ ).

Показники	Вірусний ЦП, n=71	Етаноловий ЦП, n=51
Сумарна кількість балів за шкалою Child-Turcotte-Pugh	8,69±0,30	9,54±0,33
Ендотоксин, пг/мл	0,70±0,04	0,92±0,04*
СРБ, мг/мл	5,94±0,77	9,55±1,36*
ІЛ-6, пг/мл	9,47±0,91	12,7±1,46
ФНП-альфа, пг/мл	42,0±3,46	51,8±3,25*

Примітки: \* -  $p < 0,05$  щодо групи "вірусний ЦП".

**Таблиця 3.** Коефіцієнти кореляції між важкістю печінкової енцефалопатії та показниками стану печінки, вмістом ендотоксину і запальних медіаторів в сироватці хворих на цироз печінки.

	ПЕ	АЛТ	Біліру- бін	Альбу- міни	Ендо- токсин	СРБ	ФНП- альфа
АЛТ	-0,13						
Білірубін	0,08	-0,10					
Альбуміни	-0,35*	0,18	-0,16				
Ендотоксин	0,59*	-0,14	-0,14	-0,31*			
СРБ	0,40*	-0,08	-0,03	-0,20*	0,33*		
ФНП-альфа	0,41*	0,13	0,14	-0,28*	0,45*	0,31*	
ІЛ-6	0,30*	0,14	0,12	-0,22*	0,21*	0,22*	0,36*

Примітки: \* -  $p < 0,05$ .

дав 1,30 - 6,80 мг/мл, тоді як у пацієнтів з ПЕ 2 стадії - 5,50 - 30,1 мг/мл. Найвищі рівні та найбільш значні коливання вмісту СРБ реєструвались у пацієнтів із ПЕ 3 - 4 стадії. Так середній вміст цього маркера запалення складав  $27,9 \pm 4,17$  мг/мл, а інтерцентильний інтервал  $P_{10} - P_{90}$  відповідав 12,8 - 48,6 мг/мл.

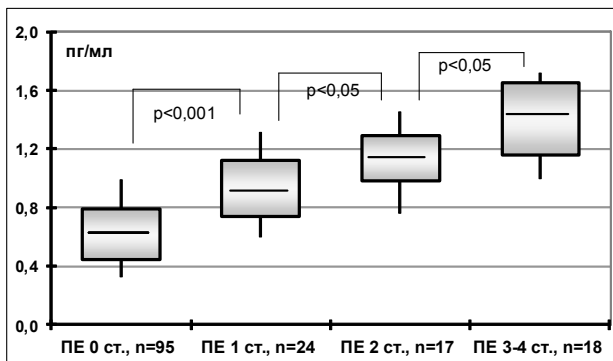
Як видно із рисунка 3, вміст прозапального цитокіну ФНП-альфа у пацієнтів з ПЕ 1 стадії виявляв тенденцію до зростання, а у пацієнтів з ПЕ 2 стадії вірогідно зростає, порівняно із таким у хворих з ПЕ 0 стадії ( $42,9 \pm 4,52$  та  $66,5 \pm 5,60$  проти  $35,9 \pm 2,32$  пг/мл, відповідно). Тенденція до подальшого зростання вмісту ФНП-альфа

виявлялась і у хворих з важкою енцефалопатією. Інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  вмісту ФНП-альфа у хворих з 0 та 1 стадією ПЕ був співставним (10,6 - 59,0 та 15,8 - 61,5 пг/мл, відповідно), тоді як у хворих з 2 та 3 - 4 стадією - виразно зміщувався в бік більш високих значень (32,9 - 92,0 та 53,7 - 108 пг/мл, відповідно).

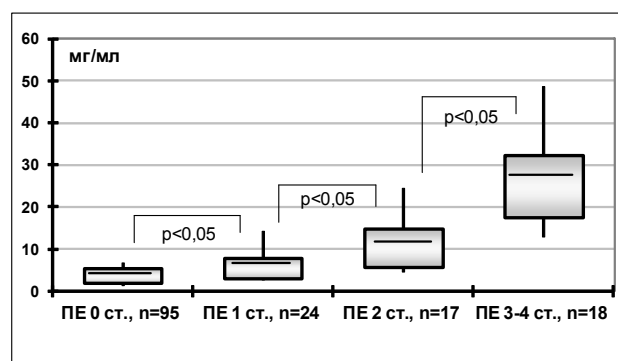
Децю меншу залежність від важкості енцефалопатії виявляв вміст ІЛ-6 у сироватці крові (рис. 4). Середній вміст цього цитокіну у хворих без маніфестних неврологічних та психометричних симптомів складав  $7,91 \pm 0,36$  пг/мл, а діапазон значень  $P_{10} - P_{90}$  лежав у межах - 3,80 - 11,5 пг/мл. У хворих з ПЕ 1 стадії вміст ІЛ-6 вірогідно зростає і складає  $12,9 \pm 1,62$  пг/мл. У пацієнтів із більш важкою енцефалопатією (2 та 3 - 4 стадії) виявлялась тенденція до подальшого зростання рівнів цього медіатора ( $21,6 \pm 5,63$  та  $21,4 \pm 6,31$  пг/мл, відповідно) та досить значні індивідуальні коливання його вмісту. Так інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  у хворих з ПЕ 2 стадії відповідав 5,51 - 30,0 пг/мл, а у хворих з ПЕ 3 - 4 стадії - 6,20 - 35,6 пг/мл.

Кореляційний аналіз засвідчив (табл. 3), на найбільший зв'язок із важкістю ПЕ виявляє вміст ендотоксину в сироватці крові ( $r=0,59$ ). Між важкістю ПЕ та вмістом СРБ, ФНП-альфа, альбумінів та ІЛ-6 встановлювались менші за модулем кореляційні зв'язки ( $r=0,40, 0,41, -0,35, 0,30$ , відповідно). Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на ЦП виявляв помірний кореляційний зв'язок із рівнем ФНП-альфа та слабкі зв'язки із рівнями СРБ, ІЛ-6 та альбумінів.

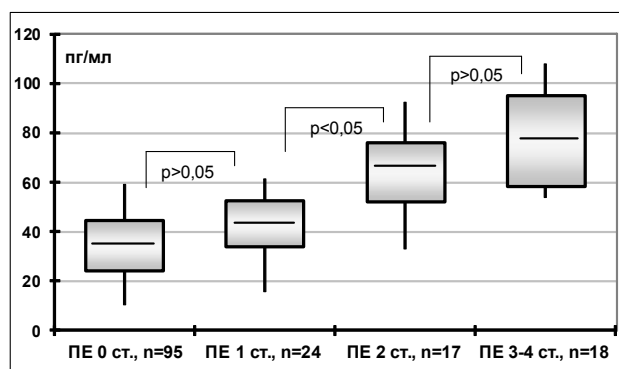
Таким чином, прогресування ЦП асоціюється із розвитком надмірної проникності кишечника та активацією системного запалення. Ми показали, що сироватковий рівень ендотоксину вірогідно зростає по мірі збільшення важкості захворювання і корелює із шкалою Child-Turcotte-Pugh. Відомо, що у здорових осіб із кишечника в порталний кровотік проникають мінімальні кількості ліпополісахаридів грам-негативних бактерій, які повністю елімінуються печінковими макрофагами. При ЦП внаслідок зростання венозного тиску в мезентеріальних судинах порушується кровопостачання слизової оболон-



**Рис. 1.** Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.



**Рис. 2.** Вміст С-реактивного білка в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

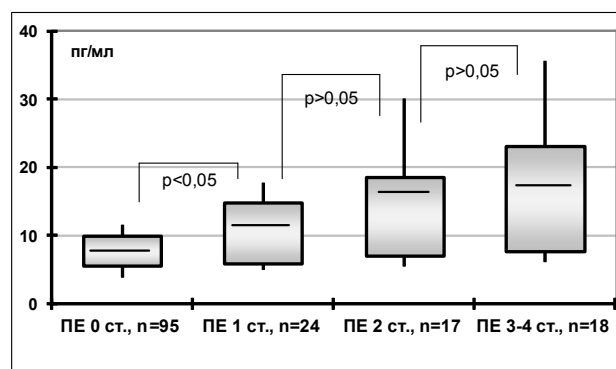


**Рис. 3.** Вміст ФНП-альфа в сироватці крові хворих на цирроз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

ки кишечника та цілісність кишкового бар'єру, що веде до надмірного проникнення у кровотік мікроорганізмів та їх токсинів [Aller et al., 2007]. Ще однією причиною ендотоксинемії при цирозі, імовірно, є зменшення печінкового кліренсу ліпополісахаридів [Benten et al., 2011].

Наші дані свідчать, що у пацієнтів із декомпенсованим цирозом без супутніх запальних або інфекційних захворювань вірогідно зростає рівень неспецифічного маркера запалення СРБ та прозапальних цитокінів ФНП-альфа та ІЛ-6. При цьому особливо високі рівні цих медіаторів реєструються у пацієнтів із декомпенсованим захворюванням. Не виключено, що однією із причин активації системної запальної відповіді при цирозі є ендотоксинемія. Ми показали, що вміст ендотоксину вірогідно корелює із рівнями ФНП-альфа, СРБ та ІЛ-6. Також було експериментально доведено, що мікробні ліпополісахариди є потужними активаторами синтезу прозапальних цитокінів, в тому числі і ФНП-альфа, ІЛ-6 та ІЛ-8 [Yang, Li, 2006].

Отримані нами дані свідчать, що наростання ендотоксинемії та системного запалення у хворих на ЦП асоціюється із розвитком неврологічних та психометричних порушень, які притаманні ПЕ. При цьому найвищий рівень циркулюючих ліпополісахаридів виявлявся у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми і більше ніж вдвічі перевищував такий у осіб із збереженими нервово-психічними функціями. Крім того, вміст ендотоксину в сироватці крові виявляв більший по модулю кореляційний зв'язок із важкістю ПЕ, ніж такі традиційні показники функціонального стану печінки, як рівень альбумінів та білірубину в крові. Наші дані узгоджуються із результатами кількох нещодавніх клінічних досліджень. У своїй роботі Odeh M. [2007] показав, що сироватковий рівень ФНП-альфа зростає по мірі збільшення важкості енцефалопатії та корелює з рівнем аміаку в артеріальній крові. Jain L. зі співавторами у 2013 році показали, що у пацієнтів з мінімальною ПЕ, котру діагностують лише на основі психометричних тестів, вміст аміаку, ендотоксину та прозапальних цитокінів є вищим, ніж у пацієнтів із компен-



**Рис. 4.** Вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих на цирроз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

сованим ЦП.

Патогенетичний зв'язок між активацію прозапального каскаду та порушенням когнітивних функцій у пацієнтів із соматичними та неврологічними захворюваннями був продемонстрований і раніше. За даними Myers J.S. та співавторів [2008] знижена здатність до концентрації та зміни поведінки у хворих, які отримують поліхіміотерапію, асоціюються із зростанням циркулюючих рівнів прозапальних цитокінів. У роботі Roberts R.O. та співавторів у 2009 році продемонстровано, що системне запалення відіграє вагомий роль у патогенезі помірних когнітивних порушень, які передують розвитку вікової деменції.

Існуючі сьогодні експериментальні дані дозволяють думати, що ендотоксинемія, системне запалення та гіперамоніємія чинять синергічну дію у розвитку енцефалопатії при ЦП. Нещодавно ми показали, що введення щурам ендотоксину Sh. Boydii спричиняло пригнічення моторної активності тварин, посилення набряку мозку, збільшення рівнів аміаку та його транспортної форми глутаміну та зменшення рівня глутамату в мозку [Пентюк, Харченко, 2010]. Wright G. зі співавторами [2007] довели, що введення ендотоксину спричиняє нітрузування білків та цитотоксичний набряк мозку у щурів з експериментальним цирозом. В інших роботах було показано, що системне запалення та аміак індукують дегрануляцію нейтрофілів, утворення активних форм кисню та порушення церебральної гемодинаміки у тварин [Pedersen et al., 2007; Tranah et al., 2013].

Клінічна практика засвідчує, що у пацієнтів з алкогольним ЦП частіше розвиваються психоневрологічні порушення, характерні для ПЕ, що певною мірою може бути пов'язано з прямою нейротоксичною дією етанолу [Campragna et al., 2008]. Ми показали, що алкогольний цироз ЦП характеризується більш високими рівнями ендотоксину та прозапальних цитокінів у сироватці крові, ніж ЦП вірусної етіології. Тому не виключено, що ще однією причиною більшої частоти ПЕ у пацієнтів з алкогольним ЦП є надмірна ендотоксинемія та активація системного запалення.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Прогресування цирозу печінки асоціюється із розвитком надмірної проникності кишечника та активацією системного запалення. Вміст ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові хворих корелюють із бальною шкалою цирозу за Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

2. При співставній тяжкості захворювання рівні ендотоксину, С-реактивного білка та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки є вірогідно вищими від таких у пацієнтів з вірусним цирозом печінки (на 31, 23 та 61%, відповідно).

інки (на 31, 23 та 61%, відповідно).

3. Найбільш виразна ендотоксинемія та активація системного запалення реєструється у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми. Ступінь печінкової енцефалопатії корелює із рівнями ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 в сироватці крові ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

Перспективним напрямком подальших досліджень є визначення доцільності раннього виявлення та корекції системного запалення у попередженні розвитку ускладнень цирозу печінки та покращенні прогнозу захворювання.

## Список літератури

- Пентюк Н.О. Гіперпродукція вазоактивних медіаторів як патогенетичний чинник розвитку ускладнень цирозу печінки у щурів /Н.О.Пентюк, Н.В.Харченко //Сучасна гастроентерол.- 2010.- №2 (52).- С.33-43.
- Arora S. Myth: interpretation of a single ammonia level in patients with chronic liver disease can confirm or rule out hepatic encephalopathy /S.Arora, C.L.Martin, M.Herbert //CJEM.- 2006.- №8.- P.433-435.
- Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment /R.O.Roberts, Y.E.Geda, D.S.Knopman [et al.] //Alzheimers Dement.- 2009.- №5.- P.398-405.
- Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats /G.Wright, N.A.Davies, D.L.Shawcross [et al.] //Hepatology.- 2007.- №45.- P.1517-1526.
- Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 /P.Ferenci, A.Lockwood, K.Mullen [et al.] //Hepatology.- 2002.- №35(3).- P.716-721.
- Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital /H.R.Pedersen, H.Ring-Larsen, N.V.Olsen [et al.] //J.Hepatol.- 2007.- №47.- P.245-252.
- Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension /M.A.Aller, J.L.Arias, A.Cruz [et al.] //Theor. Biol. Med. Model.- 2007.- №13.- P.38-44.
- Myers J.S. Neurotoxicology of chemotherapy in relation to cytokine release, the blood-brain barrier, and cognitive impairment /J.S.Myers, J.Pierce, T.Pazdernik //Oncol. Nurs. Forum.- 2008.- №35.- P.916-920.
- Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory /M.Odeh //Eur. J. Clin. Invest.- 2007.- №37 (4).- P.291-304.
- Pathogenesis of hepatic encephalopathy /I.Ciecko-Michalska, M.Szczepanek, A.Slowik [et al.] //Gastroenterol. Res. Pract.- 2012.- P.1-7.
- Poordad F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy /F.F.Poordad //Aliment. Pharmacol. Ther.- 2007.- №25, Suppl. 1.- P.3-9.
- Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy /L.Jain, B.C.Sharma, S.Srivastava [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol.- 2013.- №28(7).- P.1187-1193.
- Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy /T.H.Tranah, G.K.Vijay, J.M.Ryan [et al.] //Metab. Brain Dis.- 2013.- №28 (1).- P.1-5.
- The impact of alcohol abuse, HCV infection and liver cirrhosis on the neuropsychological and neurophysiological profile /F.Campagna, S.Schiff, M.Ruzzoli [et al.] //Liver Int.- 2008.- №28.- P.733.
- The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS) /D.Benten, J.Schulze zur Wiesch, K.Sydow [et al.] //BMC Gastroenterol.- 2011.- №6.- P.100-107.
- Yang Y.X. Progression of lipopolysaccharide signal pathway /Y.X.Yang, G.Y.Li //Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.- 2006.- №31 (1).- P.141-145.

**Пентюк Н.А.**

### УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИНА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**Резюме.** *Обследовано 151 больных с циррозом печени (возраст  $50,9 \pm 1,01$  лет). Печеночная энцефалопатия была выявлена у 59 больных. Установлено, что содержание эндотоксина, С-реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-6 в сыворотке крови больных коррелируют со шкалой Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , соответственно,  $p<0,05$ ). При сопоставимой тяжести заболевания уровни эндотоксина, С-реактивного белка и ФНО-альфа у пациентов с алкогольным циррозом достоверно превышают таковые у пациентов с вирусным циррозом печени (на 31, 23 и 61%, соответственно). Наиболее высокие уровни эндотоксина и воспалительных медиаторов регистрируются у пациентов с тяжелой энцефалопатией и явлениями сомноленции или комы. Степень печеночной энцефалопатии коррелирует с уровнями эндотоксина, С-реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-6 в сыворотке крови ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , соответственно,  $p<0,05$ ).*

**Ключевые слова:** цирроз печени, печеночная энцефалопатия, эндотоксин, С-реактивный белок, ФНО-альфа.

**Pentiuk N. O.**

### SERUM ENDOTOXIN AND MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

**Summary.** *The study involved 151 patients with liver cirrhosis ( $50,9 \pm 1,01$  years old). Hepatic encephalopathy was diagnosed in 59 patients. It was found that serum endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6 in patients with liver cirrhosis correlate with disease severity by Child-Turcotte-Pugh scale ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , respectively,  $p<0,05$ ). Serum endotoxin, C-reactive protein and TNF-alpha in patients with alcoholic cirrhosis is significantly higher than those in patients with viral cirrhosis (31, 23, 61%, respectively).*

*The highest levels of endotoxin and inflammatory mediators registered in patients with severe encephalopathy with somnolence or coma. The degree of hepatic encephalopathy correlates with endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6 in serum ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , respectively,  $p<0,05$ ).*

**Key words:** liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha.

Стаття надійшла до редакції 10.12.2013

Пентюк Наталя Олександрівна - д. мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-07-81

© Пилипонова В.В.

УДК: 612.6.057:616-073.7:572.7(477.44)

Пилипонова В.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ КОРЕЛЯЦІЙ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ В ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПУ

**Резюме.** У практично здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України мезоморфного соматотипу проведено оцінку кореляцій показників КІГ та антропо-соматотипологічних параметрів тіла. Встановлені виражені прояви статевого диморфізму статистично значущих зв'язків як за кількістю і силою, так і за напрямком.

**Ключові слова:** статеви диморфізм, кардіоінтервалографія, здорові юнаки і дівчата, мезоморфний соматотип, антропометрія.

#### Вступ

Аналіз наукової літератури показав, що кардіоінтервалографія (КІГ) є високо інформативним, неінвазивним, досить простим та доступним методом оцінки механізмів регуляції серцево-судинної системи і тому активно застосовується для оцінки вегетативних порушень у здорових людей та при різних патологічних станах [Фурман и др., 2008; Абдуллаев и др., 2011; Лаба, 2011; Сычев и др., 2011].

Незважаючи на те, що ефективність використання методу КІГ була доведена численними фізіологічними дослідженнями здорових людей та в ході клінічних досліджень пацієнтів з різними захворюваннями, слід зауважити, що більша частина цих досліджень була виконана без урахування конституціональних особливостей організму. Разом з тим доведено, що соматотип, який відображає особливості конституції, має достатньо високу генетичну обумовленість [Горст, Голубев, 2004; Волянський, 2005]. Проте відомості про особливості вегетативної регуляції організму у представників різних соматотипів як і інформація про залежність характеристик регулювання серцево-судинної системи від віку, статі та відповідного соматотипу [Буланова, 2003; Колосова и др., 2008] залишаються досить обмеженими.

Дослідження гендерних відмінностей варіабельності серцевого ритму залишається актуальним протягом всього часу застосування методів фіксації даного показника [Voss et al., 2013]. Адже при реєстрації цього показника у здорових осіб одного віку але різної статі визначаються певні відмінності які необхідно враховувати при наступному аналізі.

Метою нашого дослідження було встановлення про-

явів статевого диморфізму зв'язків між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у юнаків і дівчат Поділля мезоморфного соматотипу.

#### Матеріали та методи

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова в рамках загально-університетської наукової тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення (юнацький вік, серцево-судинна система)" проведено комплексне обстеження міських 16-20-річних дівчат і 17-21-річних юнаків. Для відбору здорового населення юнацького віку попередньо було проведено первинне анкетування в результаті якого було відібрано 602 юнаки і 537 дівчат. Всі вони належали до міських мешканців української етнічної групи, які у третьому поколінні проживають на території Поділля. Після скринінг-оцінки стану здоров'я, що була проведена за допомогою спеціального опитувальника, залишилося 247 юнаків і 235 дівчат. Після подальшого психофізіологічного та психогігієнічного тестування та детального клініко-лабораторного дослідження (сонографічна діагностика серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; рентгенографія грудної клітки; спірографія; кардіографія; реовазографія; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові; оцінка рівня гормонів щитоподібної залози та яєчників, прик-тест з мікст-алергенами тощо). В результаті для

подальшого детального дослідження кардіоінтервалографії було відібрано 134 здорових дівчини та 133 юнаки, яким також провели антропометричне і дерматогліфічне обстеження.

За допомогою кардіологічного діагностичного комплексу, згідно рекомендацій Європейської та Північно-американської кардіологічної асоціації [1999], були визначені показники варіаційної пульсометрії (ВП), статистичні і спектральні показники ВСР. Серед статистичних показників ВСР визначали: стандартне відхилення довжини нормальних R-R інтервалів (SDNN, мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів (RMSSD, мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів (PNN50, %). Серед показників варіаційної пульсометрії визначали: середнє значення R-R інтервалу (NNM, мс); моду ( $M_o$ , мс) - значення R-R інтервалу, що найбільш часто зустрічається (відповідає максимуму гістограми); амплітуду моди ( $A_{mo}$ , %) - кількість R-R інтервалів, що відповідають моді; мінімальний R-R інтервал ( $Min$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); максимальний R-R інтервал ( $Max$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); варіаційний розмах (BAP, мс) - вираховують як різницю між  $Max$  і  $Min$ . За допомогою формул визначали наступні показники вегетативного гомеостазу (ВГ) за методом Баєвського: індекс вегетативної рівноваги  $IBP = A_{mo}/BAP$ ; індекс напруги регуляторних систем ( $IN = A_{mo}/(2 \times BAP \times M_o)$ ); вегетативний показник ритму ( $ВПР = 1/(M_o \times BAP)$ ). При спектральному аналізі ВСР весь спектр розбивали на загальноприйнятні частотні діапазони: низькочастотний (VLF, 0,003-0,04 Гц), середньочастотний (LF, 0,04-0,15 Гц) і високочастотний (HF, 0,15-0,4 Гц). Для кожного діапазону визначали потужність сигналу і відсоток кожної коливальної складової у загальну потужність спектру. Також вираховували показник відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот (LF/HF).

Антропометричне дослідження проведено за методикою В.В.Бунака [1941], що включало визначення тотальних (довжини і маси тіла), парціальних (поздовжніх, обхватних, поперечних, передньо-задніх) розмірів та товщини шкірно-жирових складок. Соматотип визначений за методикою J. Carter і B. Heath [Carter, 2003]. Компонентний склад маси тіла - за методикою J. Matiegka [1921].

Статистична обробка отриманих результатів проведена в статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХР910А374605FA). Зв'язки між показниками КІГ та антропо-соматотипологічними параметрами визначали за допомогою статистики Пірсона.

### Результати. Обговорення

Встановлено, що показник SDNN у юнаків мезоморфного соматотипу мав стистично значущі слабкі прямі

зв'язки ( $r =$  від 0,26 до 0,28) з обхватом стегна і обхватом гомілки у нижній третині. У дівчат мезоморфного соматотипу не зафіксовано стистично значущих кореляцій між показником SDNN і конституціональними показниками.

Стистично значущих кореляцій між показником RMMSD і показником моди з конституціональними показниками у юнаків мезоморфів не зафіксовано. У дівчат показник RMMSD мав стистично значущий середньої сили прямий зв'язок ( $r = 0,33$ ) з ТШЖС на гомілці.

Показник PNN50 мав статистично значущий слабкий зворотній зв'язок з обхватом грудної клітки в спокійному стані ( $r = -0,27$ ) у юнаків мезоморфів. У дівчат мезоморфів не встановлені статистично значущі кореляції показника PNN50 з конституціональними показниками

У дівчат мезоморфного соматотипу показник моди мав статистично значущі середньої сили прямі зв'язки ( $r =$  від 0,31 до 0,45) з висотою вертлюжної точки, ТШЖС на передній поверхні плеча і на гомілці.

Величина показника амплітуди моди у юнаків мезоморфного соматотипу мала статистично значущий середньої сили прямий зв'язок з поперечним нижньогрудинним розміром ( $r = 0,30$ ) і слабкі зворотні кореляції з обхватом стегна та гомілки у нижній третині ( $r = -0,25$  в обох випадках). У дівчат цього соматотипу не встановлено статистично значущих кореляцій між амплітудою моди і конституціональними показниками.

Не зафіксовано достовірних кореляцій між показниками середнього і максимального значень R-R інтервалу та конституціональними показниками у юнаків мезоморфного соматотипу. Показник середнього значення R-R інтервалу у дівчат даного соматотипу мав статистично значущі середньої сили прямі зв'язки ( $r =$  від 0,36 до 0,39) з висотою вертлюжної точки і ТШЖС на гомілці. Для показника максимального значення R-R інтервалу у дівчат зафіксований статистично значущий середньої сили прямий зв'язок з ТШЖС на гомілці ( $r = 0,31$ ).

У юнаків мезоморфів показник мінімального значення R-R інтервалу мав статистично значущі взаємозв'язки: середньої сили прямі ( $r =$  від 0,31 до 0,33) з ШДЕ лівого передпліччя і ТШЖС на задній поверхні плеча; слабкі прямі ( $r =$  від 0,24 до 0,29) - з висотою вертлюжної точки, ШДЕ правого стегна, правої гомілки, лівого плеча та лівої гомілки, поперечним нижньогрудинним розміром, ТШЖС під лопаткою й на грудях, ендоморфним компонентом соматотипу, кістковою і жировою масою тіла за Д.Матейком. У дівчат показник мінімального значення R-R інтервалу достовірно корелював з ТШЖС на задній ( $r = 0,37$ ) і передній поверхнях плеча ( $r = 0,34$ ).

Установлена наявність достовірних взаємозв'язків показника варіаційного розмаху R-R інтервалу у юнаків мезоморфного соматотипу: середньої сили прямий з обхватом гомілки у нижній третині ( $r = 0,30$ ); середньої

сили зворотні ( $r$  від  $-0,25$  до  $-0,31$ ) з обхватом грудної клітки в спокійному стані, з поперечним нижньогрудинним розміром; слабкі зворотні - з висотою вертлюжної точки і обхватом грудної клітки на видиху. Удівчат мезоморфів не встановлено статистично значущих зв'язків між показником варіаційного розмаху R-R інтервалу і конституціональними показниками.

При аналізі взаємозв'язків показників вегетативного гомеостазу у юнаків мезоморфного соматотипу зафіксовані статистично значущі зв'язки показника ІВР з поперечним нижньогрудинним розміром (середньої сили прямий зв'язок,  $r = 0,30$ ), з обхватом гомілки у нижній третині (слабкий зворотній зв'язок,  $r = -0,29$ ); показника ВПР: середньої сили зворотній з обхватом гомілки у нижній третині ( $r = -0,34$ ); слабкі прямі ( $r$  від  $0,24$  до  $0,27$ ) з обхватом грудної клітки в спокійному стані і з міжребневим розміром таза; показника ІН регуляторних систем: середньої сили зворотній з обхватом гомілки у нижній третині ( $r = -0,32$ ); слабкі прямі ( $r$  від  $0,25$  до  $0,28$ ) - з обхватом грудної клітки в спокійному стані і з поперечним нижньогрудинним розміром. У дівчат мезоморфного соматотипу не зафіксовано статистично значущих кореляцій показників вегетативного гомеостазу з конституціональними параметрами.

Серед групи спектральних показників КІГ у юнаків мезоморфного соматотипу показник сумарної потужності запису в усіх діапазонах мав статистично значущий зв'язок середньої сили прямий ( $r = 0,30$ ) з обхватом гомілки у нижній третині і слабкий прямий ( $r = 0,28$ ) з обхватом стегна. Зафіксовані статистично значущі зв'язки показника потужності в діапазоні дуже низьких частот з обхватом гомілки у нижній третині (середньої сили прямий зв'язок,  $r = 0,32$ ), слабкі зворотні зв'язки ( $r$  від  $-0,25$  до  $-0,26$ ) з екоморфним компонентом соматотипу, з силою стискання лівої й правої кисті.

Виявлені статистично значущі слабкі прямі зв'язки ( $r$  від  $0,26$  до  $0,29$ ) показника потужності в діапазоні низьких частот з обхватом стегна й гомілки у нижній третині. У юнаків мезоморфного соматотипу не встановлено статистично значущих зв'язків показника потужності в діапазоні високих частот і конституціональних показників. Показник відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот мав статистично значущі слабкі зв'язки: прямий - з обхватом талії ( $r = 0,25$ ) і зворотній - з ТШЖС на задній поверхні плеча ( $r = -0,24$ ).

Серед групи спектральних показників КІГ у дівчат мезоморфного соматотипу зафіксовані статистично значущі середньої сили зворотні зв'язки ( $r$  від  $-0,31$  до  $-0,46$ ) показника потужності в діапазоні дуже низьких частот з ЩДЕ правої гомілки, ТШЖС на боці й на стегні, ендоморфним компонентом соматотипу, а також статистично значущі середньої сили зворотні зв'язки ( $r$  від  $-0,33$  до  $-0,39$ ) показника відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот з обхватом грудної клітки на видиху й в спокійному стані та ТШЖС на гомілці.

Не встановлено достовірних зв'язків показників сумарної потужності запису в усіх діапазонах, потужності в діапазоні низьких та високих частот з антропометричними параметрами, компонентами соматотипу за Хіт-Картером, компонентами маси тіла за Матейком, показниками динамометрії у дівчат мезоморфного соматотипу; слід відзначити лише середньої сили зворотній зв'язок показника сумарної потужності запису в усіх діапазонах з ЩДЕ правої гомілки ( $r = -0,30$ ) та середньої сили прямий зв'язок показника потужності в діапазоні високих частот з обхватом грудної клітки на видиху ( $r = 0,30$ ).

Таким чином, у дівчат мезоморфного соматотипу встановлено 16 статистично значущих зв'язків (8,4%) з них: середньої сили прямих - 9; середньої сили зворотніх - 7. Нами встановлено, що практично усі статистично значущі зв'язки показників КІГ з конституціональними показниками мають поодинокий характер і зафіксовані в групах показників варіаційної пульсометрії (8 середньої сили прямих) та спектральних показників КІГ (7 середньої сили зворотніх). В групі статистичних показників КІГ - зафіксований один статистично значущий середньої сили прямий зв'язок. Найбільш часто показники КІГ корелювали з показниками ТШЖС (10 статистично значущих).

На відміну від дівчат у юнаків мезоморфного соматотипу встановлено між показниками КІГ і конституціональними показниками в 2,6 разів більше статистично значущих - 42 зв'язки - 16,8 % (з них: середньої сили прямих - 7; середньої сили зворотніх - 4; слабких прямих - 21; слабких зворотніх - 10).

Нами встановлено, що у юнаків, як і у дівчат мезоморфного соматотипу, практично усі статистично значущі зв'язки показників КІГ з конституціональними показниками мають поодинокий характер і зафіксовані в половині випадків у групі показників варіаційної пульсометрії (8 середньої сили прямих і два зворотніх та 11 слабких прямих і 4 зворотніх) та спектральних показників (7 прямих та 3 зворотніх). Серед окремих показників КІГ найбільша кількість статистично значущих зв'язків була встановлена для показника мінімального значення R-R інтервалу (два середньої сили і 11 слабких прямих зв'язків). Найбільш часто показники КІГ корелювали з обхватними розмірами, переважно нижніх кінцівок і грудної клітки (по три середньої сили прямих і зворотніх зв'язки та 8 слабких прямих і 5 зворотніх).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При аналізі кореляцій між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами тіла практично здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України мезоморфного соматотипу встановили виражені прояви статевого диморфізму статистично значущих зв'язків як за кількістю і силою, так і, в деяких випадках, за напрямком.

2. Практично усі статистично значущі зв'язки показ-



ників КІГ з конституціональними показниками у юнаків і дівчат мезоморфного соматотипу мають поодинокий характер і зафіксовані в половині випадків у групі показників варіаційної пульсометрії та у групі спектральних показників КІГ. У юнаків найбільша кількість статистично значущих зв'язків була встановлена для показника мінімального значення R-R інтервалу. Серед антропо-соматотипологічних параметрів у дівчат найбільш

часто корелювали показники ТШЖС, а в юнаків - обхватні розміри, переважно нижніх кінцівок і грудної клітки.

Отримані результати дозволяють в подальшому більш коректно оцінити стан автономної нервової системи у здорового населення юнацького віку та встановити передумови виникнення патологічних відхилень даної системи.

### Список літератури

- Абдуллаев Н.Т. Оценка нестабильности R-R-интервалограмм /Н.Т.Абдуллаев, О.А.Дышин, А.С.Аббаскулиев // Мед. техника.- 2011.- №3.- С.34-37.
- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика /Р.М.Баевский //Клин. информатика и телемедицина.- 2004.- №1.- С.54-64.
- Буланова Е.С. Варианты реагирования основных показателей сердечно-сосудистой, дыхательной и вегетативной нервной системы на интеллектуальный стресс у молодых здоровых женщин различных соматотипов /Е.С.Буланова //Акт. проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии : мат. междунауч. конф.- М., 2003.- С.179-181.
- Бунак В.В. Антропометрия /В.В.Бунак.- М.: Учмедгиз Нарком проса РСФСР, 1941.- 368 с.
- Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования /Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии //Вестник аритмологии.- 1999.- №11.- С.53-78.
- Воляньский О.М. Визначення індивідуальної норми варіабельності серцевого ритму /О.М.Воляньский, Й.Р.Левіт //Лікарська справа.- 2005.- №8.- С.17-21.
- Горст Н.А. Формула морфотипа - новый инструмент оценки конституциональных свойств человека /Н.А.-Горст, А.М.Голубев //Южно-Росс. Мед. журнал.- 2004.- №5-6.- С.7-9.
- Заболевания вегетативной нервной системы /А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.Л.Голубев [и др.] /под ред. А.М.-Вейна.- М.: Медицина, 1991.- 624с.
- Изменение показателей вариабельности ритма сердца у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий на фоне гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности /О.С.Сычев, Л.А.Шабильянова, М.З.Чередниченко [и др.] //Укр. кардіол. журнал.- 2011.- №3.- С.60-64.
- Колосова Т.С. Соматотипы и особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у 11-12 летних детей, проживающих в условиях приполярного региона /Т.С.Колосова, С.Ф.Лукина, И.А.Савенкова //Экология человека.- 2008.- №5.- С.21-27.
- Лаба Е.В. Влияние частоты сердечных сокращений на течение острого коронарного синдрома /Е.В.Лаба //Медицина неотложных состояний.- 2011.- №5.- С.82-84.
- Попов В.В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине /В.В.Попов, Л.Н.Фрицше //Укр. мед. часопис.- 2006.- №2.- С.24-31.
- Фурман Ю.М. Статеві особливості показників варіабельності серцевого ритму у практично здорових підлітків різних соматотипів /Ю.М.Фурман, О.Л.Очеретна, Д.А.Коваленко // Biomedical and biosocial anthropology.- 2008.- №11.- С.116-119.
- Carter J. The Heath-Carter antropometric somatotype. Instruction manual /Carter J.; [revised by J.E.L.Carter].- Department of Exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. CA. U.S.A., March 2003.- 26p.
- Influence of age and gender on complexity measures for short term heart rate variability analysis in healthy subjects /A.Voss, R.Schroeder, C.Fischer [et al.] //Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.- 2013.- P.5574-5577.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Antropol.- 1921.- Vol.101, №3.- P.25-38.

**Пилипонова В.В.**

#### ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ И АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПОДОЛЫА МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПА

**Резюме.** У практически здоровых юношей и девушек Подольского региона Украины мезоморфного соматотипа проведена оценка корреляций показателей КИГ и антропо-соматотипологических параметров тела. Установлены выраженные проявления полового диморфизма статистически значимых связей как по количеству и силе, так и по направлению.

**Ключевые слова:** половой диморфизм, кардиоинтервалография, здоровые юноши и девушки, мезоморфный соматотип, антропометрия.

**Pylyponova V.V.**

#### MANIFESTATION OF SEXUAL DIMORPHISM RELATION BETWEEN CARDIOINTERVALOGRAPHY AND ANTHROPO-SOMATOTIPOLOGICAL PARAMETERS OF YOUNG PEOPLE FROM PODILLYA OF MESOMORPHIC SOMATOTYPE

**Summary.** The practically healthy boys and girls from Podolsk region of Ukraine of mesomorphic somatotype were evaluated correlations indicators cardiointervalography and anthropo-somatotypological parameters of the body. The expressed manifestations of sexual dimorphism of statistically significant relationships both by number and strength, and direction were found out.

**Ключевые слова:** sexual dimorphism, cardiointervalography, healthy young men and women, mesomorphic somatotype, anthropometry.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013

Пилипонова Вікторія Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 351-72-52

© Бездітко П.А., Лагоржевська І.М., Заволока О.В.

УДК: 617.735-002-036-022.7:579.835.12

**Бездітко П.А., Лагоржевська І.М., Заволока О.В.**

Харківський національний медичний університет (пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна)

**КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ЗБУДНИКА HELICOBACTER PYLORI У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЦЕНТРАЛЬНУ СЕРОЗНУ ХОРИОРЕТИНОПАТІЮ**

**Резюме.** В роботі наведені результати вивчення клінічної ефективності ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* у лікуванні хворих на хронічну ЦСХ. При первинно хронічній формі ЦСХ використання ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* для лікування Hb-позитивних хворих приводило до збільшення позитивної динаміки з повною резорбцією субретинальної рідини на 89% хворих та покращення віддаленого прогнозу через 2 роки: підвищення гостроти зору у 1,2 рази, зменшення частоти скотом у 1,8 разів та розміру скотом у 3,9 разів, зменшення частоти метаморфозів у 2,3 рази та патології кольоросприйняття у 2,3 рази; статистично значима позитивна динаміка з повною резорбцією субретинальної рідини відмічалась через 6 місяців у 89% хворих основної групи. У Hb-позитивних хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ використання ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* приводило до зменшення частоти рецидивування на 75% та покращення віддаленого прогнозу через 2 роки: підвищення гостроти зору у 1,3 рази, зменшення частоти скотом у 1,6 разів та розміру скотом у 1,9 разів, зменшення частоти метаморфозів у 1,4 рази та патології кольоросприйняття у 1,3 рази. Статистично значуща позитивна динаміка з повною резорбцією субретинальної рідини відмічалась через 6 місяців у всіх хворих основної групи.

**Ключові слова:** центральна серозна хоріоретинопатія, хронічна форма, *Helicobacter Pylori*.

**Вступ**

Центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХ) - це стан, що характеризується ідіопатичним локальним відшаруванням нейросенсорної сітківки в макулярній ділянці [Чиковани, 2011] та у 20-50% випадків набуває рецидивуючого, а у 5-10% - довготривалого перебігу [Коскас и др., 2007] й приводить до патології фоторецепторів макулярної зони зі стійкою втратою гостроти зору [Piccolino et al., 2005]. На сьогодні велика увага приділяється ролі збудника *Helicobacter Pylori* у розвитку ЦСХ. По різних відомостях частота інфікування серед хворих на ЦСХ перевищує таку в загальній популяції та складає 39,7-86,2% [Abreu et al., 2008; Citicelli et al., 2006]. Логічно припустити, що препарати ерадикації *Helicobacter Pylori* є ефективними для лікування ЦСХ. На невеликій групі дослідження була виявлена їх ефективність щодо підвищення гостроти зору й зменшення рецидивів при хронічній ЦСХ [Casella et al., 2012]. Та не було проведено комплексної оцінки ерадикаційної терапії щодо відновлення центрального й кольорового зору у хворих ЦСХ.

**Мета** роботи: визначити клінічну ефективність ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* у лікуванні хворих на хронічну ЦСХ.

**Матеріали та методи**

Під наглядом знаходився 51 хворий на хронічну форму ЦСХ (59 очей). Діагноз був встановлений у разі ідіопатичного локального відшарування нейросенсорної сітківки в макулярній ділянці після виключення інших причин ексудації при дифузних альтераціях пігментного епітелію сітківки, персистенції невисокого серозного відшарування сітківки та поширених зонах ураження. Для деталізації термінології нами була розроблена робоча класифікація ЦСХ, згідно якої хронічну форму

підрозділяли на первинно хронічну, що виникала на початку захворювання (15 хворих та очей) та вторинно хронічну, що виникала, як результат довготривалого перебігу (36 хворих, 44 ока).

Хворих розділили на основну групу (9 очей Hb-позитивних хворих на первинно хронічну форму, яким було призначено ерадикаційну терапію, та 25 очей хворих на вторинно хронічну ЦСХ) та контрольні групи, яким не призначали лікування: Hb-позитивні хворі (3 ока хворих на первинно хронічну форму та 14 очей хворих на вторинно хронічну ЦСХ) та Hb-негативні хворі (3 ока хворих на первинно хронічну форму та 5 очей хворих на вторинно хронічну ЦСХ). Хворим основної групи призначали потрібну комбінацію препаратів, згідно до стандартної схеми, рекомендованої Маастрихтським консенсусом-2 у 2000 році [Мостовий, 2004]: інгібітор протонної помпи омепразол у стандартній дозі 40 мг/добу 2 рази на день, кларитроміцин (500мг 2 рази на добу) та амоксицилін (1000 мг 2 рази на добу). Лікування тривало 7-10 днів.

**Результати. Обговорення**

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ в основній групі здебільшого була відмічена позитивна динаміка (88,9%, 8 хворих та очей). У 1 хворого (11,1%, 1 око) динаміка на протязі 1 місяця залишалась без змін, що стало причиною призначення лазерної терапії. Ще в одного хворого (11,1%, 1 око) через 1,3 роки після призначення терапії відмітили рецидив. При обстеженні у цього хворого знову був виявлений збудник *Helicobacter Pylori*, що стало причиною призначення повторного курсу ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori*, яка призвела до позитивної динаміки. У 100% Hb-позитивних хворих (3 хворих та ока), яким не проводили

ерадикаційної терапії, та Нб-негативних хворих (3 хворих та ока) динаміка на протязі 1 місяця залишалась без змін, що стало причиною призначення лазерної чи фотодинамічної терапії за показами.

У всіх хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ у процесі спостереження була відмічена позитивна динаміка. Але через деякий час у частини хворих були відмічені рецидиви, частота яких залежала від виду призначеної терапії. В основній групі (20 хворих, 25 очей) через 1,3±0,2 роки у 15% хворих (3 особи) відмітили рецидив. При обстеженні у цих хворих знову був виявлений збудник *Helicobacter Pylori*, що стало причиною призначення повторного курсу ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori*, яка призвела до позитивної динаміки. У більшості Нб-позитивних хворих (90,9%, 10 хворих; 13 очей), яким не проводили ерадикаційної терапії, були відмічені рецидиви у процесі спостереження. Рецидиви виникали, в середньому, через 0,9±0,2 роки. При виникненні рецидиву хворим було рекомендовано проведення ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* або проведення лазерної чи фотодинамічної терапії за показами. У 100% Нб-негативних хворих (5 хворих та очей) були відмічені рецидиви в процесі спостереження, що виникали в середньому через 0,8±0,2 роки. При виникненні рецидиву хворим було рекомендовано проведення лазерної чи фотодинамічної терапії за показами.

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ в основній підгрупі гострота зору при первинному огляді складала 0,91±0,06, статистично значимо не змінювалась через 10 днів та підвищувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (0,95±0,02), 3 й 6 місяців (0,96±0,02), 1 рік (0,96±0,03) та 2 роки (0,96±0,02),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, гострота зору при первинному огляді та через 10 днів складала 0,91±0,06, статистично значимо не змінювалась через 1 й 3 місяці та зменшувалась через 6 місяців (0,81±0,05), 1 рік (0,80±0,06) та 2 роки (0,79±0,07),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих гострота зору при первинному огляді та через 10 днів складала 0,90±0,08, статистично значимо не змінювалась через 1 й 3 місяці та зменшувалась через 6 місяців (0,83±0,04), 1 рік (0,82±0,04) та 2 роки (0,82±0,05),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: середня гострота зору в основній групі через 6 місяців, 1 та 2 роки була у 1,2 рази вище ( $p < 0,05$ ).

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ в основній підгрупі гострота зору при первинному огляді складала 0,65±0,06, статистично значимо не змінювалась через 10 днів та підвищувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (0,77±0,04), 3 місяці (0,79±0,04), 6 місяців й 1 рік (0,80±0,03), 2 роки (0,81±0,03),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, гострота зору при первинному огляді складала 0,65±0,06, статистично значимо не змінювалась

через 10 днів, 1 місяць, 1 й 2 роки та підвищувалась через 3 місяці (0,75±0,04) й 6 місяців (0,76±0,04),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих гострота зору при первинному огляді складала 0,63±0,06, статистично значимо не змінювалась через 10 днів, 1 місяць, 1 й 2 роки та підвищувалась через 3 місяці (0,74±0,05) й 6 місяців (0,76±0,04),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: середня гострота зору в основній групі через 1 та 2 роки була у 1,3 рази вище ( $p < 0,05$ ).

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ скотоми були виявлені у 100% випадків при первинному огляді та через 10 днів. В основній групі частота виявлення скотом зменшувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (88,8%, 8 очей), 3 місяці (77,8%, 7 очей), 6 місяців (66,7%, 6 очей), 1 та 2 роки (55,6%, 5 очей),  $p < 0,05$ . У 100% Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, та Нб-негативних хворих скотоми були виявлені на протязі усього спостереження. При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення скотом в основній групі через 1, 3, 6 місяців, 1 й 2 роки була у 1,1, 1,3, 1,5, 1,8, 1,8 рази нижче ( $p < 0,05$ ).

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ скотоми були виявлені у 100% випадків при первинному огляді та через 10 днів. В основній групі частота виявлення скотом статистично значимо не змінювалась через 1 й 3 місяці та зменшувалась в динаміці спостереження через 6 місяців (88%, 22 ока), 1 рік (76%, 19 очей) та 2 роки (64%, 16 очей),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, та Нб-негативних хворих частота виявлення скотом в динаміці спостереження статистично значимо не змінювалась в усі терміни спостереження. При порівнянні показників основної групи та групи Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення скотом в основній групі через 1 та 2 роки була у 1,3, 1,6, рази нижче відповідно ( $p < 0,05$ ).

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ середній розмір скотом в основній групі при первинному огляді складав 11,1±0,3x11,8±0,4°, статистично значимо не змінювався через 10 днів та знижувався в динаміці спостереження через 1 місяць (9,1±0,3x9,6±0,3°), 3 місяці (8,3±0,3x8,4±0,3°), 6 місяців (6,4±0,3x6,6±0,3°), 1 рік (4,2±0,3x4,5±0,3°) та 2 роки (3,3±0,2x3,5±0,2°),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, середній розмір скотом при первинному огляді складав 11,3±0,4x11,7±0,5°, статистично значимо не змінювався через 10 днів, 1 й 3 місяці та збільшувався через 6 місяців (12,6±0,5x12,9±0,5°), 1 рік (12,8±0,5x13,3±0,5°) й 2 роки (12,9±0,5x13,5±0,5°),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих середній розмір скотом при первинному огляді складав 10,8±0,3x11,2±0,4°, статистично значимо не змінювався через 10 днів, 1 й

3 місяці та збільшувався через 6 місяців ( $12,4 \pm 0,5 \times 12,6 \pm 0,5^\circ$ ), 1 рік ( $12,5 \pm 0,5 \times 12,9 \pm 0,5^\circ$ ) й 2 роки ( $12,8 \pm 0,5 \times 13,4 \pm 0,5^\circ$ ),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: середній розмір скотом в основній групі був менше через 1 місяць у 1,3 рази, 3 місяці - у 1,4 рази, 6 місяців - у 2 рази, 1 рік - у 3 рази, 2 роки - у 3,9 рази ( $p < 0,05$ ).

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ середній розмір скотом в основній групі при первинному огляді складав  $11,8 \pm 0,7 \times 11,8 \pm 0,8^\circ$ , статистично значимо не змінювався через 10 днів та знижувався через 1 місяць ( $9,5 \pm 0,5 \times 9,3 \pm 0,6^\circ$ ), 3 місяці ( $8,3 \pm 0,5 \times 8,1 \pm 0,5^\circ$ ), 6 місяців ( $7,6 \pm 0,4 \times 7,7 \pm 0,5^\circ$ ), 1 рік ( $6,7 \pm 0,4 \times 6,9 \pm 0,4^\circ$ ) та 2 роки ( $6,6 \pm 0,4 \times 6,5 \pm 0,4^\circ$ ),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, середній розмір скотом при первинному огляді складав  $11,6 \pm 0,6 \times 11,9 \pm 0,7^\circ$ , статистично значимо не змінювався через 10 днів, 1 й 2 роки та зменшувався через 3 місяці ( $9,1 \pm 0,5 \times 9,2 \pm 0,5^\circ$ ) й 6 місяців ( $8,5 \pm 0,5 \times 8,7 \pm 0,5^\circ$ ),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих середній розмір скотом при первинному огляді складав  $11,3 \pm 0,3 \times 11,5 \pm 0,4^\circ$ , статистично значимо не змінювався через 10 днів, 1 місяць, 1 й 2 роки та зменшувався через 3 місяці ( $9,2 \pm 0,3 \times 9,2 \pm 0,3^\circ$ ) й 6 місяців ( $8,3 \pm 0,3 \times 8,4 \pm 0,3^\circ$ ),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: середній розмір скотом в основній групі був менше через 1 місяць у 1,2 рази, 1 рік - у 1,8 разів, 2 роки - у 1,9 разів ( $p < 0,05$ ).

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ частота виявлення метаморфозів в основній групі при первинному огляді та через 10 днів складала 66,7% (6 очей), знижувалась через 1 й 3 місяці (55,6%, 5 очей), 6 місяців, 1 та 2 роки (44,4%, 4 ока),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії та Нб-негативних хворих, частота виявлення метаморфозів при первинному огляді, через 10 днів, 1 й 3 місяці складала 66,7% (2 ока), зростала в динаміці спостереження через 6 місяців, 1 та 2 роки (100%, 3 ока),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та контрольних виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення метаморфозів в основній групі через 1 й 3 місяці була у 1,2 рази, а через 6 місяців, 1 й 2 роки - у 2,3 рази менше ( $p < 0,05$ ).

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ частота виявлення метаморфозів в основній групі при первинному огляді, через 10 днів й 1 місяць складала 92% (23 ока), статистично значимо не змінювалась в динаміці спостереження через 3 місяці (84%, 21 око) та знижувалась через 6 місяців (72%, 18 очей), 1 й 2 роки (68%, 17 очей),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, частота виявлення метаморфозів при первинному огляді, через 10 днів й 1 місяць складала 85,7% (12 очей), статистично значимо не змінювалась в динаміці спостереження. У Нб-нега-

тивних хворих частота виявлення метаморфозів при первинному огляді, через 10 днів, 1, 3 й 6 місяців складала (80%, 4 ока), зростала в динаміці спостереження через 1 та 2 роки (100%, 5 очей),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та групи Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення метаморфозів в основній групі через 1 й 2 роки була у 1,4 рази менше ( $p < 0,05$ ).

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ частота виявлення патології кольоросприйняття в основній групі при первинному огляді складала 77,8% (7 очей), знижувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (66,7%, 6 очей), 3 й 6 місяців (55,6%, 5 очей), 1 й 2 роки (44,4%, 4 ока),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, частота виявлення патології кольоросприйняття при первинному огляді, через 10 днів, 1, 3 й 6 місяців складала 66,7% (2 ока), зростала в динаміці спостереження через 1 та 2 роки (100%, 3 ока),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих частота виявлення патології кольоросприйняття при первинному огляді та в усі терміни спостереження складала 66,7% (2 ока). Порівнюючи показники основної групи та групи Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення патології кольоросприйняття в основній групі через 3 й 6 місяців була у 1,2, а через 1 й 2 роки - у 2,3 рази менше відповідно,  $p < 0,05$ .

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ частота виявлення патології кольоросприйняття в основній групі при первинному огляді, через 10 днів й 1 місяць складала 100% (24 ока), знижувалась в динаміці спостереження через 3 місяці (91,7%, 22 ока), 6 місяців (83,3%, 20 очей), 1 рік (79,2%, 19 очей) та 2 роки (79,2%, 19 очей),  $p < 0,05$ . У Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, частота виявлення патології кольоросприйняття при первинному огляді, через 10 днів, 1 місяць, 1 та 2 роки складала 100% (13 очей), знижувалась через 3 місяці (92,3%, 12 очей) й 6 місяців (84,6%, 11 очей),  $p < 0,05$ . У Нб-негативних хворих частота виявлення патології кольоросприйняття при первинному огляді, через 10 днів, 1 й 3 місяці та 1 й 2 роки складала 100% (5 очей), знижувалась через 6 місяців (80%, 5 очей),  $p < 0,05$ . Порівнюючи показники основної групи та групи Нб-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: частота виявлення патології кольоросприйняття в основній групі через 1 й 2 роки була у 1,3 рази менше,  $p < 0,05$ .

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ розміри міхура з субретинальною рідиною в основній групі при первинному огляді та через 10 днів складала  $117 \pm 14$  мкм  $\times$   $4177 \pm 306$  мкм, знижувались в динаміці спостереження через 1 місяць ( $85 \pm 8$  мкм  $\times$   $2113 \pm 209$  мкм) та 3 місяці ( $54 \pm 5$  мкм  $\times$   $1444 \pm 132$  мкм),  $p < 0,05$ ; субретинальна рідина повністю резорбувалась через 6 місяців

після лікування (розміри міхура 0x0 мкм). Однак, у 1 хворого основної групи був відмічений рецидив через 1,3 роки, що привело до повторного утворення міхура з субретинальною рідиною розміром 113 x 4187 мкм. Після призначення цьому хворому повторного курсу ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* субретинальна рідина зникла через 3 місяці. У Hb-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, розміри міхура з субретинальною рідиною при первинному огляді та через 10 днів склали 119±15 мкм x 4173±315 мкм, статистично значимо не змінювались в динаміці спостереження через 1 місяць й знижувались через 3 місяці (94±9 мкм x 3318±317 мкм), 6 місяців (87±8 мкм x 2961±289 мкм), 1 рік (81±8 мкм x 2876±269 мкм) та 2 роки (77±7 мкм x 2661±259 мкм),  $p < 0,05$ . Розміри міхура з субретинальною рідиною у Hb-негативних хворих при первинному огляді та через 10 днів склали 129±26 мкм x 4098±219 мкм, статистично значимо не змінювались в динаміці спостереження через 1 місяць й знижувались через 3 місяці (99±9 мкм x 3413±322 мкм), 6 місяців (82±8 мкм x 2992±281 мкм), 1 рік (79±8 мкм x 2799±271 мкм) та 2 роки (75±7 мкм x 2683±244 мкм),  $p < 0,05$ .

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ розміри міхура з субретинальною рідиною в основній групі при первинному огляді та через 10 днів склали 123±21 мкм x 4719±351 мкм, знижувались в динаміці спостереження через 1 місяць (91±9 мкм x 2005±198 мкм) та 3 місяці (48±5 мкм x 1120±111 мкм),  $p < 0,05$ ; субретинальна рідина повністю резорбувалась через 6 місяців після лікування (розміри міхура 0x0 мкм). Однак, у 3-х хворих (15% хворих) основної групи був відмічений рецидив через 1,3±0,2 роки, що призвело до повторного утворення міхура з субретинальною рідиною розміром 120±11 мкм x 4811±201 мкм. Після призначення цим хворим повторного курсу ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* субретинальна рідина зникла через 4,2±0,5 місяці. У Hb-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, розміри міхура з субретинальною рідиною при первинному огляді та через 10 днів склали 127±23 мкм x 4711±355 мкм, знижувались в динаміці спостереження через 1 місяць (97±9 мкм x 2129±229 мкм), 3 місяці (51±5 мкм x 1138±110 мкм) й 6 місяців (33±3 мкм x 981±92 мкм) ( $p < 0,05$ ), але через 1 та 2 роки статистично значимо не відрізнялись. Розміри міхура з субретинальною рідиною у Hb-негативних хворих при первинному огляді та через 10 днів склали 134±31 мкм x 4709±287 мкм, знижувались в динаміці спостереження через 1 місяць (89±9 мкм x 2138±211 мкм), 3 місяці (57±6 мкм x 1151±111 мкм) й 6 місяців (39±4 мкм x 969±95 мкм) ( $p < 0,05$ ), але через 1 та 2 роки статистично значимо не відрізнялись.

У хворих на первинно хронічну форму ЦСХ центральна товщина сітківки в основній групі при первинному огляді складала 141±14 мкм, статистично значимо не змінювалась в усі терміни спостереження. За-

гальна товщина сітківки у цій групі при первинному огляді та через 10 днів складала 265±21 мкм, знижувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (226±23 мкм), 3 місяці (195±19 мкм), 6 місяців (142±14 мкм), 1 рік (143±14 мкм), 2 роки (143±14 мкм),  $p < 0,05$ . У Hb-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, центральна товщина сітківки при первинному огляді складала 143±14 мкм, в динаміці спостереження через 10 днів, 1 та 3 місяці статистично значимо не змінювалась, але через 6 місяців (125±11 мкм), 1 рік (122±11 мкм) та 2 роки (120±11 мкм) центральна товщина сітківки зменшувалась ( $p < 0,05$ ). Загальна товщина сітківки при первинному огляді та через 10 днів складала 257±21 мкм, статистично значимо не змінювалась через 1 місяць та знижувалась в динаміці спостереження через 3 місяці (228±13 мкм), 6 місяців (212±13 мкм), 1 рік (203±13 мкм), 2 роки (197±12 мкм),  $p < 0,05$ . У Hb-негативних хворих центральна товщина сітківки при первинному огляді складала 149±15 мкм, в динаміці спостереження через 10 днів, 1 та 3 місяці статистично значимо не змінювалась, але через 6 місяців (127±12 мкм), 1 рік (121±12 мкм) та 2 роки (120±12 мкм) центральна товщина сітківки зменшувалась ( $p < 0,05$ ). Загальна товщина сітківки при первинному огляді та через 10 днів складала 278±29 мкм, статистично значимо не змінювалась через 1 місяць та знижувалась в динаміці спостереження через 3 місяці (244±13 мкм), 6 місяців (209±13 мкм), 1 рік (200±13 мкм), 2 роки (195±12 мкм),  $p < 0,05$ . При порівнянні показників основної групи та групи Hb-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: загальна товщина сітківки через 1, 3, 6 місяців, 1 й 2 роки була у 1,1, 1,2, 1,5, 1,4, 1,4 рази менша відповідно ( $p < 0,05$ ).

У хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ центральна товщина сітківки в основній групі при первинному огляді складала 101±10 мкм, статистично значимо не змінювалась в усі терміни спостереження. Загальна товщина сітківки в цій групі при первинному огляді та через 10 днів складала 224±22 мкм, знижувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (190±12 мкм), 3 місяці (144±10 мкм), 6 місяців (97±9 мкм), 1 рік (95±9 мкм), 2 роки (96±9 мкм),  $p < 0,05$ . У Hb-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, центральна товщина сітківки при первинному огляді складала 106±10 мкм, статистично значимо не змінювалась в усі терміни спостереження. Загальна товщина сітківки при первинному огляді та через 10 днів складала 233±23 мкм, знижувалась в динаміці спостереження через 1 місяць (203±11 мкм), 3 місяці (156±10 мкм), 6 місяців (138±10 мкм), але через 1 та 2 роки статистично значимо не відрізнялась. У Hb-негативних хворих центральна товщина сітківки при первинному огляді складала 111±10 мкм, статистично значимо не змінювалась в усі терміни спостереження. Загальна товщина сітківки при первинному огляді та через 10 днів складала 245±34 мкм,

знижувалась в динаміці спостереження через 1 місяць ( $200 \pm 10$  мкм), 3 місяці ( $168 \pm 10$  мкм), 6 місяців ( $144 \pm 10$  мкм), але через 1 та 2 роки статистично значимо не відрізнялась. При порівнянні показників основної групи та групи Нв-позитивних хворих, яким не проводили ерадикаційної терапії, виявили статистично значиму відмінність: загальна товщина сітківки в основній групі через 6 місяців була у 1, 3 рази, а через 1 й 2 роки - у 2,3 рази менша ( $p < 0,05$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При первинно хронічній формі ЦСХ використання ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* для лікування Нв-позитивних хворих призводило до збільшення позитивної динаміки з повною резорбцією субретинальної рідини на 89% хворих та покращення віддаленого прогнозу через 2 роки: підвищення гостроти зору у 1,2 рази, зменшення частоти скотом у 1,8 разів та розміру скотом у 3,9 разів, зменшення частоти

ти метаморфопсій у 2,3 рази та патології кольоросприйняття у 2,3 рази; статистично значима позитивна динаміка з повною резорбцією субретинальної рідини відмічалась через 6 місяців у 89% хворих.

2. У Нв-позитивних хворих на вторинно хронічну форму ЦСХ використання ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* призводило до зменшення частоти рецидивування на 75% та покращення віддаленого прогнозу через 2 роки: підвищення гостроти зору у 1,3 рази, зменшення частоти скотом у 1,6 разів та розміру скотом у 1,9 разів, зменшення частоти метаморфопсій у 1,4 рази та патології кольоросприйняття у 1,3 рази. Статистично значима позитивна динаміка з повною резорбцією субретинальної рідини відмічалась через 6 місяців у всіх хворих.

Отримані результати щодо ефективності ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter Pylori* у лікуванні хворих на хронічну форму центральної серозної хориоретинопатії обґрунтовують її подальше впровадження в медичну практику.

### Список літератури

- Комплексная диагностика патологии глазного дна (флуоресцентная ангиография, индоциановая ангиография, оптическая когерентная томография) / [Г. Коскас, А. Зурдан]; под ред. В. В. Нероева, М. В. Рябиной. - М.: Практическая медицина, 2007. - 175с.
- Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів; за ред. д-ра мед. наук, проф. Ю. М. Мостового. - [6-е вид., доп. і перероб]. - Вінниця, 2004. - 463с.
- Чиковани К. Р. Диагностические критерии и дифференцированный подход к лечению различных форм центральной серозной хориоретинопатии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Констанция Раулиевна Чиковани. - Москва, 2011. - 137с.
- Abreu R. Helicobacter pylori and central serous chorioretinopathy / R. Abreu, J. Nadal, P. Abreu // Arch. Soc. Esp. Ophthalmol. - 2008. - Vol. 83, № 11. - P. 637-638.
- Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori / L. Cotticelli, M. Borrelli, A. C. D'Alessio [et al.] // European journal of ophthalmology. - 2006. - Vol. 16, № 2. - P. 274-278.
- Helicobacter pylori as a potential target for the treatment of central serous chorioretinopathy / A. M. B. Casella, R. F. Berbel, G. L. Bressanim [et al.] // III CLINICS. - 2012. - Vol. 67, № 9. - P. 1047-1052.
- The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy / F. C. Piccolino, R. R. de la Longrais, G. Ravera [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2005. - Vol. 139. - P. 87-99.

**Бездетко П. А., Лагоржевская И. Н., Заволока О. В.**

### КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ HELICOBACTER PYLORI В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИЕЙ

**Резюме.** В работе приведены результаты изучения клинической эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter Pylori* в лечении больных хронической ЦСХ. При первично хронической форме использование эрадикационной терапии возбудителя *Helicobacter Pylori* для лечения Нв-позитивных больных приводило к увеличению позитивной динамики с полной резорбцией субретинальной жидкости на 89% больных и улучшение отсроченного прогноза через 2 года: повышение остроты зрения в 1,2 раза, уменьшение частоты скотом в 1,8 раза и размера скотом в 3,9 раза, уменьшение частоты метаморфопсий в 2,3 раза и патологии цветовосприятия в 2,3 раза; статистически значимая позитивная динамика с полной резорбцией субретинальной жидкости отмечалась через 6 месяцев в 89% больных. У Нв-позитивных больных с вторично хронической формой использование эрадикационной терапии возбудителя *Helicobacter Pylori* приводило к уменьшению частоты рецидивирования на 75% и улучшение отдаленного прогноза через 2 года: улучшение остроты зрения в 1,3 раза, уменьшение частоты скотом в 1,6 раза и размера скотом в 1,9 раза, уменьшение частоты метаморфопсий в 1,4 раза и патологии цветовосприятия в 1,3 раза. Статистически значимая позитивная динамика с полной резорбцией субретинальной жидкости отмечалась через 6 месяцев у всех больных.

**Ключевые слова:** центральная серозная хориоретинопатия, хроническая форма, *Helicobacter Pylori*.

**Bezditko P. A., Lahorzhevskaya I. N., Zavoloka O. V.**

### CLINICAL EFFICIENCY OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ERADICATIVE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY

**Summary.** In the work the results of studying of clinical efficiency of eradication therapy of *Helicobacter Pylori* are given in treatment of patients with chronic CSC. In case of primary chronic form of the central serous chorioretinopathy using of *Helicobacter Pylori* infection eradication in treatment of Hb-positive patients led to increasing of positive dynamics with complete resorption of the subretinal fluid in 89% patients and improvement of distant prognosis after 2 years: visual acuity increasing in 1.2 times, decreasing of scotoma frequency in 1.8 times and scotoma size in 3.9 times, decreasing of metamorphopsia frequency in 2.3 times and color pathology in 2.3 times; statistically significant positive dynamic with complete resorption of subretinal fluid was marked after 6 months.

in 89% patients. Using of *Helicobacter Pylori* infection eradication in treatment of Hb-positive patients in case of secondary chronic form of the central serous chorioretinopathy led to decreasing of recurrences frequency on 75% and improvement of distant prognosis after 2 years: visual acuity increasing in 1.3 times, decreasing of scotoma frequency in 1.6 times and scotoma size in 1.9 times, decreasing of metamorphopsia frequency in 1.4 times and color pathology in 1.3 times; statistically significant positive dynamic with complete resorption of subretinal fluid was marked after 6 months in all patients.

**Key words:** central serous chorioretinopathy, chronic form, *Helicobacter Pylori*.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2013 р.

Бездітко Павло Андрійович - д.мед.н., професор, зав. кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету; +38 050 301-61-26

Лагоржевська Ірина Миколаївна - аспірант кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету; +38 067 305-34-22

Заволока Олеся Володимирівна - к.мед.н., асистент кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету; +38 067 917-46-58

© Саволюк С.І.

УДК: 616.36-008.5:617-089:616-076

**Саволюк С.І.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра хірургії №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ДИНАМІКА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ТА ЗНАЧЕННЯ ЙОГО МАРКЕРІВ В ОЦІНЦІ РАННІХ ТА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМИ НЕПУХЛИННИМИ ОБТУРАЦІЙНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

**Резюме.** В роботі аналізуються ранні та віддалені результати хірургічного лікування 510 хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями в залежності від вихідного ступеня важкості гострої печінкової недостатності з позиції оцінки маркерів цитокінового профілю. Встановлено, що по мірі прогресування проявів печінкової дисфункції поглиблюється стадія імунологічного дефекту, яка обумовлює преморбідний фон для виникнення післяопераційних органних та септичних ускладнень. Здійснено стратифікацію існуючих методів традиційної та малоінвазивної хірургічної корекції з позиції їх впливу на ступінь біліарної автономності та мікробної біліарної транслокації та ризик віддалених ускладнень.

**Ключові слова:** непухлинна обтураційна жовтяниця, цитокіновий профіль, імунний дістрес-синдром, результати хірургічної корекції.

### Вступ

Проблема хірургічного лікування хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею (НПОЖ) дотепер викликає зацікавленість у науковців через низку не вирішених її аспектів [Крышень и др., 2008]. Це патогенез та патофізіологія процесів ініціації, розвитку та прогресування клініко-лабораторних проявів печінкової дисфункції у вигляді її недостатності (ГПН) впродовж періопераційної курації хворих з НПОЖ, в особливості в післяопераційному періоді після біліарної декомпресії, яка є основною причиною високих показників загальної та післяопераційної летальності, навіть не дивлячись на активне використання малоінвазивних хірургічних технологій [Palma et al., 2007; Pearl-Yafe et al., 2007; McDaniel et al., 2007; Prince et al., 2007; Черній, Земляний, 2009; Sorcoran et al., 2009]. Це вимагає вивчення безпосереднього впливу використаних методів хірургічної корекції на ступінь проявів печінкової дисфункції та динаміку змін системи гомеостазу, яка супроводжує та обумовлює відповідний ступінь важкості ГПН в післяопераційному періоді, з метою прогнозування очікуваних системних ефектів хірургічної корекції НПОЖ та для розробки періопера-

ційних як тактичних, так і медикаментозних заходів попереджувального та лікувального впливу та алгоритмів відповідного супроводу, що створить умови для суттєвого покращення ранніх та віддалених результатів комплексного хірургічного лікування хворих з НПОЖ та її ускладненнями [Шевчук та ін., 2008].

**Мета** дослідження - оцінка показників цитокінового профілю у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями, ускладненими різним ступенем гострої печінкової недостатності, з позиції досягнення оптимальних ранніх та віддалених результатів хірургічного лікування при виборі адекватних алгоритмів лікувальної тактики та періопераційного медикаментозного супроводу.

### Матеріали та методи

В основу роботи покладено аналіз результатів хірургічного лікування 510 хворих з НПОЖ, оперованих упродовж 2005-2012 рр. на клінічних базах кафедри хірургії № 2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова МОЗ України.

Вік пацієнтів становив 61,7±0,61 років: жінок 61,6% (314) (62,4±0,79), чоловіків - 38,4% (196) (60,6±0,96).

Хворі працездатного віку (до 60 років) - 38,2% (195), після 60 років - 61,8% (315): 60-69 років 148 (29%), понад 70 років - 167 (32,8%). У 84% (428) діагностовані супутні захворювання: по 1 в 37,3% (190), по 2 - 21,6% (110), по 3 - 16,7% (85), по 4 - 8,4% (43), без соматичної патології - 16% (82).

Контрольна група сформована з 260 хворих, вік - 60,6±0,85: жінок - 63,5% (165) (61,8±1,11), чоловіків - 36,5% (95) (58,7±1,27); основна група - 250 хворих, вік - 62,8±0,88: жінок - 59,6% (149) (63,0±1,12), чоловіків - 40,4% (101) (62,4±1,40).

Причинами НПОЖ: первинний та резидуальний холедохолітиаз - 80,8% (412) та 5,8% (30) відповідно (загалом 86,6% (442)), їх поєднання з іншими ускладненнями ЖКХ - в 9,8% (50) та 3,6% (18) (загалом 13,4% (68)). Поєднання первинного холедохолітиазу з доброякісними стенозами протоків - 3% (15) (за Bismuth I - 9 (1,8%), II - 5 (1,0%), III - 1 (0,2%)), з рубцевими стриктурами протоків - в 4,2% (22) (за Bismuth I - 8 (1,5%), II - 10 (1,9%), III - 4 (0,8%)), зі стенозуючим папілітом - в 2,6% (13). Поєднання резидуального холедохолітиазу з рубцевими стриктурами протоків - 2% (10) (Bismuth I - 2 (0,4%), II - 6 (1,2%), III - 2 (0,4%)), зі стенозуючим папілітом - в 1% (5), стенозуванням БДА (ХДА) - в 0,6% (3).

57,6% (294) хворих госпіталізовані після 6 доби виникнення ОЖНПЕ, з них до 14 днів 33,7% (172), 23,9% (122) після 14 днів - до 21 доби 20,4% (104), після 21 доби - 3,5% (18). В 73,4% (374) рівень загального білірубину перевищував 100мкмоль/л, з них 42,2% (215) - 101-200, 24,5% (125) - 201-300, 6,7% (34) - більше за 301 мкмоль/л.

Ступінь ГПН визначали за В.А.Вишневським (2003), легкий ступінь - за модифікованими критеріями В.П.Зиневича (1986), згідно з якими група з білірубінемією <100 мкмоль/л розподілена на: 1 група - компенсована стадія ГПН - <50 мкмоль/л, яка за Астапенко В.Г. (1985), Родонезской Е.В. (2001) визначена як латентна стадія ГПН (62 (12,2%) - контрольна 32 (6,3%), основна 30 (5,9%)); 2 група - субкомпенсована стадія ГПН (легкий ступінь) - 50-100 мкмоль/л (74 (14,4%) - 38 (7,4%), 36 (7,0%)). Стадія декомпенсації (101-200 мкмоль/л) відповідає середньому ступеню ГПН, оскільки 101 мкмоль/л є граничним, засвідчуючи порушення всіх функцій печінки (215 (42,2%) - 110 (21,6%), 105 (20,6%)), термінальна стадія (>201мкмоль/л) - важкій ГПН (159 (31,2%) - 80 (15,7%), 79 (15,5%)).

Враховуючи вплив ГПН та супутньої патології на вихідну тяжкість хворих, у задовільному стані госпіталізовано 64 (12,5%), середньої тяжкості - 254 (49,8%), тяжкому - 172 (33,7%), вкрай тяжкому - 20 (4,0%). Градація за анестезіологічним ризиком: II ступінь за ASA 11,4% (58), III - 50,4% (257), IV - 38,2% (195).

Системне запалення оцінювали за погодженими критеріями (Чикаго, США, 1991), цитокіновий профіль - фібриноген за Рутбергом (Фн), неорганічний фосфор (нФ) за реакцією з фосфорно-молібденовим реакти-

вом, С-реактивний протеїн (СРП), цитокінів - прозапальних (фактор некрозу пухлин (ФНП?), ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) твердофазним імуноферментним аналізом наборами IMMUNOTECH, Diacolor (Франція), Biosource (Бельгія), Cytimmune (США).

Оцінюючи віддалені результати хірургічної корекції здійснювали дослідження жовчі шляхом імуноферментного визначення ІЛ-1 (маркер мікробної транслокації).

Результати дослідження аналізувалися методами дисперсійного, багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу та прогнозування з формуванням первинної бази на MS Access 2007, стандартних макросів електронних таблиць MS Excel 2007, спеціалізованих пакетів статистичного аналізу Statistica 5.0.

### Результати. Обговорення

Проаналізовано динаміку маркерів цитокінового профілю у сформованих групах хворих в залежності від терміну існування НПОЖ, рівня загального білірубину та ступеня печінкової недостатності.

Характеризуючи динаміку Фн, виявлено збільшення його концентрації протягом існування НПОЖ та діагностованого ступеня важкості ГПН: різниця значень як з показником донорів (3,72±0,18, t=4,59, p<0,001 для 1 групи), так і з значеннями груп хворих з різними термінами НПОЖ, досягаючи максимуму при критичних НПОЖ порівняно з некритичними формами (9,44±0,13, t=8,93, p<0,001 для 3 групи).

Подібна динаміка характерна для СРП: його концентрація збільшувалась по мірі посилення важкості ГПН, з різницею значень як з показником донорів (8,5±0,55, t=3,38, p<0,01 для 1 групи), так і з показниками розподілу хворих з максимальними значеннями при критичних НПОЖ (47,2±2,91, t=2,82, p<0,01 для 3 групи).

Протилежна динаміка відзначена з нФ - подовження терміну існування НПОЖ та прогресування ГПН зменшували концентрацію. Якщо в хворих 1 групи (1,06±0,03) різниці з донорами не виявлено (1,13±0,06, t=1,05, p<0,05), то вже з значення 2 групи спостерігалась різниця з показниками донорів та показниками груп розподілу, досягаючи максимального зменшення при критичних НПОЖ (0,75±0,02, t=2,97, p<0,01 для 3 групи), констатуючи максимальний ступінь запальної активності, що має диференційно-діагностичне значення стосовно градації критичних та некритичних її форм, субклінічних та клінічно значимих стадій печінкової дисфункції та ступеня важкості ГПН та зростання ризику періопераційних гнійно-септичних ускладнень.

Аналіз динаміки прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-8) виявив особливості: в групах розподілу спостерігалось їх збільшення з різницею значень вже в 1 групі порівняно з донорами (ФНП 75,1±9,26, t=3,38, p<0,01; ІЛ-1 26,5±1,22, t=3,02, p<0,01; ІЛ-8 21,4±1,72, t=2,22, p<0,05), причому ця різниця спостерігалась між групами розподілу, досягаючи максимального при критичних НПОЖ (ФНП 332,0±19,6, t=3,13, p<0,01; ІЛ-1



126,4±2,34,  $t=16,04$ ,  $p<0,001$ ; IL-8 76,4±3,56,  $t=8,16$ ,  $p<0,001$ ).

Спостерігаючи зміни мультифункціонального за впливом прозапального IL-6, з'ясовано, що його концентрація збільшувалась в усіх групах розподілу порівняно з донорами (4,2±0,72,  $t=11,55$ ,  $p<0,001$  для 1 групи) та між значеннями груп спостереження (1 та 2 групи  $t=5,33$ ,  $p<0,001$ ; 2 та 3 групи  $t=5,9$ ,  $p<0,001$ ; 3 та 4 групи  $t=4,89$ ,  $p<0,001$ ), досягаючи максимуму при критичних НПОЖ. Враховуючи, що на ранніх стадіях системного запалення при субклінічній ГПН IL-6 виконує функцію активації прозапальних цитокінів, посилюючи його ступінь, то на пізніх стадіях, по мірі зростання його концентрації в зв'язку з прогресуванням печінкової дисфункції, має потужний імуносупресивний вплив при критичних НПОЖ.

Спостереження за IL-2, що відіграє ключову роль в інтеграції клітинного імунітету, констатовано, що з 1 групи, спостерігається його зростання порівняно з донорами (1,46±0,04,  $t=4,92$ ,  $p<0,001$  для 1 групи) та між показниками 1 та 2 ( $t=5,15$ ,  $p<0,001$ ), 2 та 3 груп ( $t=6,18$ ,  $p<0,001$ ), а вже при критичних НПОЖ спостерігається стрімке його зменшення порівняно з некритичними НПОЖ ( $t=5,88$ ,  $p<0,001$  для 3 групи).

Оцінюючи зміни протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10), констатовано, що із зростанням терміну існування НПОЖ, по мірі прогресування важкості ГПН і стадії печінкової дисфункції, спостерігалось їх збільшення в групах розподілу, порівнюючи їх як з донорами (IL-4 2,3±1,42,  $t=2,61$ ,  $p<0,05$  для 1 групи, IL-10 12,6±3,17), так і між групами розподілу (IL-4: 1 та 2 група  $t=7,21$ ,  $p<0,001$ ; 2 та 3 група  $t=11,28$ ,  $p<0,001$ ; 3 та 4 група  $t=6,69$ ,  $p<0,001$ ; IL-10: 1 та 2 група  $t=2,96$ ,  $p<0,01$ ; 2 та 3 група  $t=6,14$ ,  $p<0,001$ ; 3 та 4 група  $t=7,01$ ,  $p<0,001$ ), досягаючи своїх максимальних концентрацій в групі з критичними НПОЖ, що пояснює імуносупресивність спрямованих змін клітинної ланки імунітету при критичних НПОЖ, напряду пов'язаних з динамікою протизапальних маркерів запалення.

Таким чином, аналіз лабораторних показників системного запалення та сформованого ними цитокінового профілю констатував, що із зростанням білірубінемії по мірі прогресування печінкової дисфункції із реалізацією ступеню важкості ГПН в хворих з НПОЖ спостерігалось прогресивне зростання білків гострої фази запалення (СРП, Фн), прозапальних (ФНП, IL-1, IL-8, IL-6 та IL-2, крім критичних НПОЖ) та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) поряд із зменшенням медіаторів гострої фази запалення (нФ) та IL-2 при критичних НПОЖ.

Наступним етапом було здійснення регресійного аналізу цитокінового профілю з побудовою їх в кореляційні пари з загальним білірубіном для визначення сили їх зв'язку, а оскільки клінічно значимі порушення функції печінки з маніфестацією ГПН з'являються при значенні білірубину більше 100 мкмоль/л, що лабора-

торно засвідчує про порушення всіх функцій печінки, то в якості моделі патологічного процесу обрано первинний масив хворих з НПОЖ 3 підгрупи (110) для визначення прогностичних критеріїв розвитку та прогресування печінкової дисфункції.

У ході аналізу між значенням загального білірубину та маркерами системного запалення виявлені закономірності, обумовлені прогресуванням печінкової дисфункції по мірі збільшення тривалості існування НПОЖ з розвитком ГПН: у парі з нФ ( $r=-0,955$ ,  $p<0,001$ ), СРП ( $r=0,299$ ,  $p<0,05$ ), ФНП ( $r=0,877$ ,  $p<0,001$ ), IL-1 ( $r=0,999$ ,  $p<0,001$ ), IL-8 ( $r=0,913$ ,  $p<0,001$ ), IL-6 ( $r=0,994$ ,  $p<0,001$ ), IL-2 ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,905$ ,  $p<0,001$ ), IL-10 ( $r=0,997$ ,  $p<0,001$ ). Максимальний ступінь прямого кореляційного зв'язку виявлений в парах з IL-1 (0,999), IL-10 (0,997), Фн (-0,995) та IL-6 (0,994), що засвідчує активацію системного запалення різноспрямованої дії на тлі зростання білірубінемії та прогресування печінкової дисфункції у вигляді ступеня ГПН, оскільки Фн та IL-1 - прозапальні чинники, крім того IL-1 є предиктором мікробної транслокації, раннього критерія загрози біліарного сепсису, а IL-10 - протизапальний чинник. Стосовно функції прогресивно зростаючої концентрації IL-6, то на ранніх стадіях, на етапі субклінічної печінкової дисфункції, він функціонує як прозапальний фактор, а на пізніх етапах, при клінічній маніфестації ГПН - як протизапальний, імуносупресивний чинник, справляючи дозозалежну мультифункціональність.

Така різноспрямована активність цитокінів сприяла розробці способу діагностики стану імунологічної реактивності при ускладнених та критичних НПОЖ (патент № 40500), що класифікує такі зміни цитокінів з максимальним корелятивним зв'язком з білірубінемією, констатуючи ступінь наявної ГПН та стадію печінкової дисфункції, визначаючи фазу дистрес-синдрому: при підвищенні всіх трьох показників (IL-1, IL-6, IL-10) діагностують імунодефект; при підвищенні IL-1, IL-6 та зниженні IL-10 - імуноксикоз; при підвищенні IL-6, IL-10 та зниженні IL-1 - імунопараліч.

Подібна направленість змін цитокінів, притаманна стадії імунодефекту, доводиться у встановленні прямих зв'язків для решти цитокінів - прозапальних СРП (0,299), IL-2 (0,464), ФНП (0,877), IL-8 (0,913), протизапальних IL-4 (0,905). Попри менші значення коефіцієнтів, виявлені прямі зв'язки є достовірними, що підтверджує домінуюче значення запальних маркерів у патогенезі ускладнень НПОЖ - ГПН внаслідок прогресуючої печінкової дисфункції. Звертає на себе увагу високе значення коефіцієнта прямого зв'язку ФНП з рівнем білірубінемії, визначаючи ступінь ГПН в стратифікованих групах з НПОЖ, оскільки ФНП є маркером наявної органної недостатності (ГПН), та загрози виникнення поліорганної недостатності, обґрунтовуючи необхідність здійснення не тільки профілактичних, але й лікувальних заходів стосовно розвитку та прогресування органних дисфункцій.

Аналіз пари нФ виявив зворотній негативний зв'язок з високою достовірністю ( $-0,955$ ), характеризуючи прогресивність зменшення нФ на тлі зростання білірубінемії та поглиблення ГПН внаслідок печінкової дисфункції. нФ розглядається як фактор гострої фази запалення та предиктор ризику розвитку септичних ускладнень - гострий гнійний холангіт, біліарний сепсис, післяопераційні гнійно-септичні ускладнення абдомінальної та екстраабдомінальної локалізації.

Аналіз корелятивних зв'язків маркерів запалення в парі з білірубіном довів, що в хворих з НПОЖ по мірі поглиблення важкості наявної ГПН в зв'язку з прогресуванням печінкової дисфункції спостерігається посилення імунного дистрес-синдрому з реалізацією імунологічного дефекту, що реалізується в умовах зростаючого ризику мікробної транслокації (ІЛ-1), прогресуючої імуносупресії, яка обумовлена зростанням ІЛ-6, та розвитку післяопераційних ускладнень, в тому числі септичного характеру (нФ), органних та поліорганних дисфункцій (ФНП).

Аналіз змінених показників запалення в контрольній групі (260) у відповідних до ступеню важкості ГПН підгрупах не виявив різниці за маркерами на момент госпіталізації та після передопераційного комплексу, засвідчуючи неефективність та неспроможність традиційних консервативних технологій впливати на наявні зміни цитокінового профілю і обумовлену ними стадію імунодефекту та коморбідний фон для розвитку гнійно-септичних та органних ускладнень.

Порівняння маркерів запалення в представлених групах розподілу за вихідним ступенем ГПН основної групи (250) виявив, що комплекс оптимізованої передопераційної терапії коригує їх значення з досягненням різниці ( $p < 0,05$ ) на момент госпіталізації та після підготовки до оперативної корекції, а в деяких випадках (нФ, ІЛ-10) відновити їх в I та II групах до рівня донорів, зменшуючи вихідний ступінь імунологічного дефекту в змінах цитокінового профілю та ступінь передопераційної преморбідності до засад післяопераційних ускладнень. Комплекс оптимізованої передопераційної терапії в основній групі включав диференційовану імунокорекцію та цитокінотерапію (патент № 40158), згідно якої при некритичних НПОЖ (I, II) застосовують імуномодулятор "Поліоксидоній"; а при критичних (III, IV) - "Ронколейкін" (рекомбінантний ІЛ-2). З метою неспецифічної імунокорекції та для посилення ефектів цитокінотерапії застосовували пентоксифілін (латрен) та стимулятор синтезу ендogenousного інтерферону дипіридазол (курантіл) на тлі подовженої протизапальної терапії. Посилення впливу на імунний статус та цитокіновий профіль в хворих з критичними НПОЖ здійснювався рекомбінантним інтерфероном- $\alpha$ -2b - Лаферон під контролем імунограми.

Співставлення результатів контрольної та основної групи по завершенню традиційної та оптимізованої терапії констатувало, що значення цитокінового профілю

основної групи вірогідно різняться від контрольної групи у всіх підгрупах згідно ступеня ГПН, що є критерієм ефективності оптимізованих технологій передопераційної терапії по створенню сприятливих післяопераційних умов.

Наступні дослідження були спрямовані на з'ясування впливів вибраних методів хірургічної корекції на віддалені результати шляхом спостереження окремих маркерів запалення, а саме ІЛ-1 - маркера загрози мікробної біліарної транслокації. З цієї метою визначали концентрацію ІЛ-1 у протоковій жовчі через зовнішній чи назобіліарний дренаж та в порції С (печінкова жовч) під час дуоденального зондування, оцінювали ступінь існуючої загрози мікробної транслокації та зумовлену цим стимульовану активність гуморальних систем регіонарного захисту біліарного тракту з розробкою способів оцінки наслідків хірургічної корекції ускладненої біліарної патології (патент № 65157). Порівняльне спостереження за значенням ІЛ-1 жовчі в контрольній групі після ліквідації причинної біліарної патології різними хірургічними методами з позиції впливу на функцію ВДС та автономність біліарної системи в віддаленому післяопераційному терміні дозволило стратифікувати в залежності від виявлених змін загрози мікробної транслокації за ступенем безпечності в віддаленому періоді: 1) зовнішнє дренирування холедоха з реалізацією як в лапароскопічному, так і в лапаротомному варіанті (сфінктерозберігаючий), 2) ендоскопічне стентування та папілотомія (сфінктерощадний), 3) ендоскопічна папілосфінктеротомія (сфінктероруїнуючий), 4) холедоходуоденоанастомоз (сфінктеровиключаючий).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Динаміка показників цитокінового профілю у хворих з НПОЖ визначається стадією печінкової дисфункції, відповідним ступенем обумовленої ними гострої печінкової недостатності та терміном до ліквідації біліарної гіпертензії. 2. Цитокіновий профіль у хворих з НПОЖ з позиції імунного дистрес-синдрому відображає характерну стадію імунологічного дефіциту, яка характеризується зростаючим ризиком мікробної біліарної транслокації (ІЛ-1), прогресуючою імуносупресією, зумовленою зростанням концентрації ІЛ-6, та розвитку післяопераційних ускладнень, в тому числі септичного характеру (нФ) (гострий гнійний холангіт, біліарний сепсис), органних та поліорганних дисфункцій (ФНП), в першу чергу, ГПН.

3. Комплекс периопераційної консервативної терапії повинен включати обов'язкову корекцію імунодефіцитних змін цитокінового профілю для зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень, що створить основу для комплексного покращення ранніх результатів хірургічного лікування хворих з ускладненими НПОЖ.

4. Оцінка віддалених результатів хірургічної корекції з позиції ризику мікробної біліарної транслокації страфікує за ступенем післяопераційної безпечності та ступенем прийнятності віддалених результатів використанні хірургічні методи біліарної корекції, що обґрунтовує вибір оптимальних програм хірургічної тактики та технологій її реалізації, зменшуючи ризики розвитку віддалених ускладнень (хронічний холангіт) та покращуючи комплексні результати хірургічного лікування.

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення та оцінку залежних та обумовлених впливами маркерів цитокінового профілю змін показників імунологічної реактивності, які в комплексі формують сприятливий преморбідний фон для виникнення ускладненого перебігу НПОЖ, засади виникнення та прогресування проявів біліарного сепсису, гнійно-септичних та органних ускладнень, визначаючи ранні результати хірургічного лікування.

### Список літератури

- Динамика показателей иммунореактивности организма у больных с нарушением проходимости билиарной системы /В.П.Крышень, В.В.Задорожный, А.А.Полудов [и др.] //Тр. Крымского гос. мед. ун-та им.С.И.Георгиевского.- 2008.- Т.144, Ч.1.- С.170-171.
- Черній В.І. Патогенез імунного дистресу при хірургічному сепсисі з позицій теорії фазності системної запальної відповіді /В.І.Черній, І.В.Земляний //Укр. журнал хірургії.- 2009.- №3.- С.136-139.
- Шевчук І.М. Біліарний сепсис у хворих на обтураційну жовтяницю / І.М.Шевчук, М.Г.Шевчук, М.М.Дроняк //Acta Medica Leopoliensia.- 2008.- Vol.14, №3.- С.140-143.
- Cholesterol and serum albumin as risk factors for death in patients undergoing general surgery /S.Palma, A.Cosano, M.Mariscal [et al.] //Br. J. Surg.- 2007.- №94(3).- P.369-375.
- Early growth response 1 mediated the systemic and hepatic SIRS initiated by hemorrhagic shock /J.Prince, M.Ming, R.Levy //Shock.- 2007.- №27(2).- P.157-164.
- Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients / T.B.Corcoran, M.P.Neil, S.A.Webb [et al.] //An. Int. Care.- 2009.- Vol.37, №5.- P.740-747.
- Interferon-gamma and bacterial lipopolysaccharide act synergistically on human neutrophils enhancing interleukin-8, interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-12 P 70 secretion and phagocytosis via upregulation of Toll-like receptor 4 / M.Pearl-Yafe, I.Fabian, D.Halperin [et al.] //Shock.- 2007.- №27 (3).- P.226-231.
- Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications /D.Daniel, J.Hamilton, M.Brock //J. Trauma.- 2007.- №63(1).- P.147-157.

**Саволук С.И.**

### ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ЗНАЧЕНИЯ ЕГО МАРКЕРОВ ПРИ ОЦЕНКЕ РАННИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ НЕОПУХОЛЕВЫМИ ОБТУРАЦИОННЫМИ ЖЕЛТУХАМИ

**Резюме.** В работе анализируются ранние и отдаленные результаты хирургического лечения 510 больных с неопухолевыми обтурационными желтухами в зависимости от исходной степени тяжести острой печеночной недостаточности с позиции оценки маркеров цитокінового профиля. Выявлено, что по мере прогрессирования проявлений печеночной дисфункции усугубляется стадия иммунного дефекта, которая обуславливает преморбидный фон для возникновения послеоперационных органних и септических осложнений. Выполнена стратификация существующих методов традиционной и малоинвазивной хирургической коррекции с позиции их влияния на степень билиарной автономности и микробной транслокации, на степень риска отдаленных осложнений.

**Ключевые слова:** неопухолевая обтурационная желтуха, цитокіновый профиль, иммунный дистресс-синдром, результаты хирургической коррекции.

**Savoluk S.I.**

### DYNAMICS OF THE CYTOKINE PROFILE AND THE VALUE OF ITS MARKERS THE EVALUATION OF EARLY AND LATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH COMPLICATED NON-CANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

**Summary.** This work analyzes the early and late results of surgical treatment of 510 patients with non-tumor obstructive jaundice depending on the initial severity of acute liver failure from the perspective of evaluation of markers of cytokine profile. It was revealed that the progression of symptoms of hepatic dysfunction is exacerbated stage of immune deficiency, which leads to premorbid background of postoperative septic complications and organs dysfunction. The stratification of existing methods of traditional and minimally invasive surgical correction in terms of their impact on the degree of biliary autonomy and biliary translocation, on the risk long-term complications has been performed.

**Key words:** noncancer obstructive jaundice, profile of cytokines, immunity distress syndrome, results of surgical treatment.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Саволук Сергій Іванович - д.мед.н., доцент кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua

© Руда І.В.

УДК: 616.31-053.4(477.44)

Руда І.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра стоматології дитячого віку (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ М.ВІННИЦІ

**Резюме.** Представлені результати обстеження стану гігієни ротової порожнини дітей шкільного віку 6-12 років м.Вінниця. Відповідно до результатів гігієнічних індексів встановлено добру гігієну ротової порожнини менш ніж у 50% хлопчиків та дівчаток. Встановлена достовірна різниця гігієнічних показників в залежності від віку і статі. Отримані результати обстежень дітей доцільно використовувати для моніторингу рівня гігієни порожнини рота при впровадженні програми профілактики стоматологічних захворювань.

**Ключові слова:** гігієна порожнини рота, діти.

### Вступ

Спостереження науковців-дослідників свідчать про те, що карієс зубів та захворювання тканин пародонта частіше зустрічаються у дітей, які не дотримуються гігієни ротової порожнини. У той ж час останні дані літературних джерел дають основу стверджувати: догляд за зубами ще не став сформованою навичкою для більшості дітей шкільного віку [Каськова та ін., 2004].

Особливої уваги, на нашу думку, заслуговують діти 6-12 річного віку, оскільки цей період життя дитини є переломним з огляду на значне психологічне, фізичне, розумове навантаження на організм дитини з приводу першого року навчання у школі та значними ростовими процесами в цілому в організмі дитини [Чухрай, 2011]. У стоматологічному плані цей період співпадає із прорізуванням всіх постійних зубів, що в свою чергу, теж має вплив як на організм в цілому, так і на екосистему порожнини рота, змінюючи деякі її параметри, як відповідь на процес прорізування. Звичайно, щодо цих двох аспектів, включаються відповідні адаптаційно-компенсаторні механізми в організмі дитини [Сарап та ін., 2012].

Шкільний вік - це найбільш сприятливий час для проведення стоматологічних просвітницьких програм, формування у дітей свідомого підходу як до профілактичних, так і до лікувальних стоматологічних заходів [Хоменко, 2013]. Введення в навчальний процес уроків здоров'я, використання позакласних годин та залучення шкільного психолога можуть суттєво вплинути на мотивацію кожної дитини до збереження свого здоров'я, зокрема до щоденного дотримання належної гігієни ротової порожнини. Безперечно, що навички по гігієні ротової порожнини повинні закріплюватися при участі не лише лікарів-стоматологів, але й батьків, вчителів, рекламних засобів. Медична грамотність та активність сім'ї (батьків) відіграє велику роль у свідомому формуванні здорового способу життя [Чухрай, 2010]. Проте, ведуча роль у цьому процесі належить лікарю: стоматологу-фахівцеві, який може не лише навчити правильному догляду за ротовою порожниною, а й порекомендувати ті засоби гігієни, які є адекватними для даного пацієнта відповідно до його віку, статі та стану

здоров'я ротової порожнини [Острянюк, 2012].

Тому метою нашого дослідження було встановити оцінку гігієнічного стану ротової порожнини у дітей 6-12 років м.Вінниця в залежності від віку та статі для моніторингу рівня гігієни порожнини рота при проведенні санітарно-просвітницької роботи та контролю і навчання чищення зубів даної вікової групи дітей.

### Матеріали та методи

Нами було проведено стоматологічний огляд та оцінка гігієнічного стану твердих тканин зубів в період повного формування постійного прикусу у 250 дітей від 6 до 12 років м. Вінниця на базі кафедри стоматології дитячого віку ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Загальна кількість обстежених дівчаток складала 123, хлопчиків - 127. Результати обстеження вносили в карту епідеміологічного обстеження, згідно рекомендацій ВООЗ. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали за допомогою гігієнічного індексу Ю.А. Федорова, В.В. Володкіної, гігієнічних індексів Silness-Loe та Green-Vermillion [Хоменко, 2013].

З метою закріплення навиків індивідуальної гігієни проводили контрольоване чищення зубів, яке дитина виконує особисто у присутності і під контролем спеціаліста (лікаря-стоматолога, гігієніста). Також рекомендували самоконтрольовану гігієну порожнини рота, яка проводиться шляхом елементарного підрахунку кількості рухів чищення, і доведено її високу профілактичну ефективність [Хоменко, 2013]. Результати опрацьовані статистично з використанням критерію Стьюдента [Боровиков, 1998].

### Результати. Обговорення

Оцінка гігієнічного стану за показниками індексу Федорова-Володкіної показав, що серед усіх обстежених у 46,12±1,38% дітей гігієна ротової порожнини була доброю. Із задовільним та незадовільним станом гігієни порожнини рота було виявлено, в середньому, 22,91±1,15% та 13,30±0,94% осіб. Відповідно поганий та дуже поганий гігієнічний стани порожнини рота мали 12,22±0,88% та 8,65±0,77% обстежених дітей. Як вид-

**Таблиця 1.** Індекси гігієни порожнини рота у дітей в залежності від віку.

Вік	Федорова-Володкіна	Silness-Loe	Green-Vermillion
6	2,26±0,09	-	
7	2,15±0,10	-	1,28±0,09
8	2,27±0,09	-	0,92±0,07
9	2,38±0,08	0,51±0,05	0,73±0,07
10	2,01±0,08	0,70±0,06	0,89±0,07
11	2,01±0,09	0,62±0,07	0,66±0,07
12	1,81±0,09	0,65±0,06	0,63±0,06
Загалом	1,97±0,08	0,67±0,06	0,72±0,08

но з отриманих даних більша половина дітей, які були обстежені, чистили зуби добре та задовільно, велика частка дітей не володіє достатніми практичними навичками по догляду за порожниною рота.

Аналіз результатів показав, що серед обстежених, в середньому, індекс Федорова-Володкіної становить 1,97±0,08 бала, що відповідає задовільному рівню гігієни ротової порожнини (табл. 1). Розглядаючи динаміку зміни даного індексу у віковому аспекті, виявлено тенденцію до його росту з 6-ти до 9-ти років з 2,26±0,09 бала до 2,38±0,08 бала, ( $p>0,05$ ), а до 12-ти річного віку - достовірне зниження до 1,82±0,08 бала, ( $p<0,01$ ). Дана динаміка притаманна як для хлопчиків ( $p<0,01$ ), так і для дівчаток ( $p<0,01$ ) (табл. 2).

Середні показники індексу Silness-Loe у обстеженої групи дітей 9-12 років склали 0,67±0,06 (табл. 1) При цьому у хлопчиків з віком від 9 до 12 років достовірно зростають від 0,43±0,07 до 0,72±0,10 ( $p<0,01$ ), а у дівчаток достовірно зменшуються від 0,59±0,07 до 0,46±0,08 ( $p<0,05$ ) (див. табл. 2).

У всіх дітей від з віком достовірно ( $p<0,01$ ) зменшується індекс Green-Vermillion від 1,28±0,09 у 7-річних хлопчиків та дівчаток до 0,63±0,06 балів у 12-річних дітей (табл. 1). Однак дана динаміка більш притаманна для дівчаток ( $p<0,01$ ), ніж для хлопчиків ( $p>0,05$ ) (див. табл. 2).

У ході виконання обстеження нами було встановле-

но залежність поміж окремими гігієнічними індексами ротової порожнини у дітей віком 6-12 років у залежності від статі.

Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що у всіх дітей відбувається одночасне зниження значень гігієнічних індексів ротової порожнини. Проте у хлопчиків є відмінним той факт, що із зниженням індексу Федорова-Володкіної відбувалось збільшення індексу Silness-Loe, що свідчить про незадовільний рівень чищення окремих поверхонь зубів (див. табл. 2).

Аналіз даних щодо регулярності гігієнічного догляду за порожниною рота показав, що у дітей віком 6-7 років лише половина (50%) чистять зуби двічі на день, але при цьому взагалі відсутні діти, які дотримувались правильної методики чищення зубів. Серед дітей віком 8-10 років більше половини дітей (55,6%) чистять зуби двічі на день, але з них згідно рекомендованої методики чищення це роблять тільки 33,3% дітей. І лише 48% дітей вікової групи 11-12 років дотримуються правильної методики чищення, при тому що 76% чистять зуби двічі на день.

Одним із важливих факторів ризику розвитку карієсу є високий вміст вуглеводів у харчуванні дітей [Сайфуллина, 2000]. Результати нашого опитування відкритого типу щодо раціону харчування показали, що 27,7% дітей 6-7 років не мають уявлення про шкідливий вплив солодощів на зуби. Споживали кондитерські вироби у кожний прийом їжі 54,3% дітей; борошняні вироби - 37,7%; сипали у чай понад три чайних ложок цукру 24,3% дітей, при цьому отримуючи не менше ніж, подвійну добову норму. Солодощами і кондитерськими виробами у кожний прийом їжі ласували 54,0% школярів 9-12-річного віку, і 76,0% дітей споживали їх у проміжках між основними прийомами їжі. У цій віковій групі є найбільша кількість дітей, яка сипала у чай по три і більше чайних ложок цукру (38,0%). Частота споживання борошняних і кондитерських виробів у кожний прийом їжі у 8-12-річних дітей була нижчою за групу дітей 6-7 років і складала 25,2 і 41,7% відповідно. Результати, які ми отримали при вивченні рівня санітарно-гігієнічних знань та якості харчування показали недостатню об-

**Таблиця 2.** Індекси гігієни порожнини рота у дітей в залежності від віку і статі.

Вік	Федорова-Володкіної		Silness-Loe		Green-Vermillion	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка
6	2,19±0,13	2,12±0,14	-	-	-	-
7	2,40±0,11	2,21±0,12	-	-	1,43±0,12	1,18±0,12
8	2,36±0,12	2,37±0,12	-	-	0,91±0,11	0,95±0,10
9	1,96±0,12	2,06±0,10	0,43±0,07	0,59±0,07	0,58±0,09	0,87±0,10
10	2,01±0,12	1,89±0,10	0,70±0,07	0,69±0,10	0,79±0,09	1,05±0,12
11	1,79±0,14	1,73±0,10	0,61±0,11	0,64±0,09	0,62±0,10	0,72±0,10
12	1,84±0,14	1,72±0,09	0,78±0,11	0,57±0,07	0,71±0,11	0,49±0,08
Загалом	1,96±0,10	1,83±0,10	0,72±0,10	0,46±0,08	0,82±0,11	0,81±0,09

ізнаність дітей та їх батьків з цими питаннями. Це підтверджує необхідність покращення програми гігієнічного виховання дітей, яка містить два розділи: санітарно-просвітню роботу та навчання методів гігієни порожнини рота.

Результати наших досліджень в деякій мірі співпадають з даними інших досліджень [Чухрай, 2011, Острянюк, 2012], де встановлено, що рівень гігієни порожнини рота в шкільному віці, особливо на етапі формування постійного прикусу коливається від хороших до поганих показників, що пов'язано не лише з частотою та правильністю чищення зубів, але й присутністю в раціоні харчування їжі збагаченої вуглеводами.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що рівень гігієни ротової порожнини був задовільний у 46,12±1,38% дітей, натомість поганим та дуже поганим - у 11,22±0,88 % та 8,45±0,77%, відповідно. Дівчаток з доброю гігієною виявлено достовірно більше, ніж хлопців ( $p < 0,001$ ).

2. Показник індексу Федорова-Володкіної, в середньому, складає 1,97±0,08 бала, що відповідає задов-

ільному рівню гігієни ротової порожнини. Виявлено тенденцію до його росту з 6 до 9 років з 2,26±0,09 бала до 2,38±0,08 бала, ( $p > 0,05$ ), а до 12-річного віку достовірно зниження до 1,81±0,09 бала, ( $p < 0,01$ ).

3. Індекс Silness-Loe, в середньому, в обстежених дітей складає 0,67±0,06 бала. Найвищий показник виявлений у групі дітей 10-12 років. Індекс Green-Vermillion, в середньому, становить 0,72±0,08 бала. При цьому відмічається достовірна різниця між даними показниками в залежності від статі.

4. Отримані результати при визначенні рівня санітарно-гігієнічних знань та якості харчування показали недостатню обізнаність дітей та їх батьків з цими питаннями.

Отримані результати досліджень дітей даної вікової групи доцільно використовувати для моніторингу рівня гігієни порожнини рота при впровадженні програми профілактики стоматологічних захворювань у школах, а, зокрема, алгоритмів професійного чищення зубного нальоту зі всіх поверхонь зубів, особливо на етапі формування коренів та покращення санітарно-гігієнічних знань та навичок не лише дітей, але й їх батьків.

### Список літератури

- Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA /Боровиков В.П.- Компьютер Пресс, 1998.- 267 с.
- Острянюк В.І. Професійна гігієна порожнини рота у дітей з пігментованим зубним нальотом /В.І.Острянюк // Современная стоматология.- 2012.- №5.- С. 35-38.
- Оцінка клінічної ефективності комплексу профілактичних заходів у дітей молодшого шкільного віку /Сарап Л.Р., Мансімов О.Ю., Сарап Є.В. [та ін.] //Новини стоматології.- 2012.- №3.- С.46-50.
- Показники ураженості карієсом зубів у дітей Полтавської області /Л.Ф.Каськова, О.О.Бабіна, О.Ю.Андріянова [та ін.] //Укр. стоматол. альманах.- 2004.- №4.- С.13-15.
- Сайфуллина Х.М. Карієс зубів у дітей і подростков /Сайфуллина Х.М.- М.: МЕДпресс, 2000.- 95с.
- Хоменко Л.А. Терапевтическая стоматология детского возраста; под. ред. Л.А.Хоменко.- К.: Книга Плюс, 2013.- 816с.
- Чухрай Н.Л. Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота у школярів різного віку /Чухрай Н.Л. // Вісник стоматології.- 2011.- №1.- С. 20-25.
- Чухрай Н.Л. Стан твердих тканин зубів у дітей 5-7-річного віку м.Львова /Чухрай Н.Л. //Вісник стоматол.- 2010.- №1.- С.69-73.

**Руда І.В.**

#### ОЦЕНКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г.ВИННИЦЫ

**Резюме.** Представлены результаты обследования состояния гигиены полости рта детей школьного возраста 6-12 лет г. Винницы. Согласно результатам гигиенических индексов установлено хорошую гигиену ротовой полости менее чем у 50% мальчиков и девочек. Установлены достоверные отличия показателей в зависимости от пола и возраста. Полученные результаты обследований детей целесообразно использовать для мониторинга уровня гигиены полости рта при внедрении программы профилактики стоматологических заболеваний.

**Ключевые слова:** гигиена полости рта, дети.

**Ruda I. V.**

#### THE ESTIMATION OF ORAL HYGIENIC HEALTH OF SCHOOL CHILDREN IN VINNITSYA

**Summary.** The results of examination of oral hygiene status of school children at the age of 6-12 years old of Vinnitsya. In accordance with the results of hygienic indices less than 50% of boys and girls were revealed good level of oral hygiene. It was established the significant differences of oral hygienic indicators in depending on age and gender. The obtaining results of examining children it is advisable to use for monitoring of oral health in the introduction of the programs in prevention of stomatological diseases.

**Key words:** oral hygiene, children.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Руда Ірина Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри стоматології дитячого віку Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 066 415-52-08

© Шевчук Ю.Г.

УДК: 612. 824 - 053.67: 572.5

Шевчук Ю.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЗВ'ЯЗКИ КТ ПАРАМЕТРІВ ЛІКВОРОУТРИМУЮЧИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ З АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ В ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ-МЕЗОЦЕФАЛІВ

**Резюме.** У здорових дівчат-мезоцефалів між більшістю комп'ютерно-томографічними параметрами ліквороутримуючих структур головного мозку (за винятком відстані від центральної частини бічних шлуночків до внутрішньої поверхні черепа й індексу центральної частини лівого бічного шлуночка) та антропо-соматотипологічними показниками встановлені лише поодинокі середньої сили, переважно недостовірні, прямі та зворотні зв'язки.

**Ключові слова:** комп'ютерно-томографічне дослідження, ліквороутримуючі структури головного мозку, кореляційні зв'язки, краніотип, мезоцефалія, юнацький вік.

### Вступ

Сьогодні демонструє широке впровадження у клінічну практику новітніх технологій, які дають змогу вивчати структури головного мозку (ГМ) на живій людині. Це створює необхідність перегляду морфометричних параметрів головного мозку, тим паче, що і по теперішній час в більшості керівництв та оглядів наводяться суперечливі й неоднорідні дані щодо маси, розмірів цього утворення та його основних структур [Баев и др., 2000; Холин, 2005].

Ряд вчених вважає, що межі норми залежать не тільки і не стільки від віку і статі обстежуваного, скільки від його конституціональних особливостей [Никитюк, Корнетов, 1998]. Через це у теперішній час в медицині все більшого значення набуває індивідуально-типологічний підхід у вивченні різних показників організму здорових і хворих людей з урахуванням їх конституціональних особливостей. Крім антропо-соматотипологічних параметрів показником конституційної неоднорідності здорових людей є краніотип [Зайченко, 1997].

Зростання інтересу до вивчення взаємозв'язків краніотипу (соматотипу) та індивідуальної анатомічної мінливості будови головного мозку обумовлений прагненням лікарів до стандартизації способів лікування хворих, з урахуванням характерних морфологічних особливостей, властивих різним конституційним типами [Никитюк, 2000].

Відповідно, встановлення індивідуальних особливостей структур головного мозку, зокрема параметрів шлуночків та ліквороутримуючих структур головного мозку, має ґрунтуватися на інтеграції краніометричних, соматотипологічних і антропометричних складових.

Метою нашого дослідження було вивчення кореляцій комп'ютерно-томографічних (КТ) параметрів ліквороутримуючих структур головного мозку з антропометричними, соматотипологічними показниками та показниками компонентного складу маси тіла у дівчат-мезоцефалів.

### Матеріали та методи

86 практично здоровим дівчатам (віком від 16 до

20 років) було проведено антропометричне обстеження та комп'ютерну томографію голови в межах планових профоглядів, згідно добровільної письмової згоди досліджуваних або їх батьків.

Комп'ютерну томографію голови проведено за допомогою спірального комп'ютерного томографа "SeleCT SP" фірми "Elsint" (Ізраїль) у горизонтальному положенні пацієнта на спині, головою уперед, на спеціальній підставці для голови відповідно до загальноприйнятого протоколу дослідження головного мозку та черепа [Терновой, 2008]. При вивченні структур головного мозку використовувався пошаровий характер сканування, який дозволив зменшити об'ємні артефакти і покращити просторове зображення. Використовувалася товщина зрізу 5-10 мм для сканування основи черепа і для візуалізації супратенторіальних структур.

Морфометрія комп'ютерно-томографічних розмірів ліквороутримуючих структур ГМ включала визначення: ширини IV шлуночка ГМ на рівні T2; поперечного розміру бічної ямки правої й лівої півкулі ГМ на рівні T3; поздовжнього та поперечного розмірів III шлуночка ГМ на рівні T4; ширини та довжини переднього рогу правого й лівого бічного шлуночка ГМ на рівні T5; відстані між передніми рогами бічних шлуночків ГМ на рівні T5; ширини центральної частини правого й лівого бічного шлуночка ГМ на рівні T7 і відстані від центральної частини правого й лівого бічного шлуночка ГМ до відповідної внутрішньої поверхні черепа на рівні T7; ширини борозен правої й лівої півкулі ГМ на рівні T10. Індекс IV шлуночка вираховували за допомогою формули: найбільший діаметр задньої черепної ямки  $\times$  максимальну ширину IV шлуночка  $\times$  100; індекс передніх рогів бічних шлуночків ГМ вираховували за допомогою формули: відстань між найбільш латеральними відділами передніх рогів бічних шлуночків  $\times$  максимальну відстань між внутрішніми пластинками кісток черепа  $\times$  100; індекс центральної частини бічних шлуночків ГМ вираховували за формулою: відстань від найбільш віддаленого від кісток скле-

піння черепа краю тіла бічного шлуночка  $x$  максимальну відстань між внутрішніми пластинками кісток черепа  $x$  100.

Краніометрія включала визначення: обхвату голови, сагітальної дуги, найбільшої довжини й ширини голови, найменшої ширини голови, ширини обличчя та нижньої щелепи. Краніотип вираховували за допомогою черепного показника - співвідношення найбільшої ширини до найбільшої довжини голови. При мезоцефалії черепний показник становить 75,0 - 79,9 %, що характеризує помірно довгий і широкий череп. *Мезоцефалія спостерігалася у 35 здорових дівчат.*

Антропометричне обстеження було проведено за схемою В.В. Бунака [1941] і включало вимірювання довжини й маси тіла, лінійних (верхньогруднинної, плечової, пальцевої, лобкової й вертлюгової антропометричних точок; ширини дистальних епіфізів (ЩДЕ) плеча, передпліччя, стегна й гомілки; плечового діаметра, середньогруднинного поперечного, нижньогруднинного поперечного та передньозаднього середньогруднинного діаметрів грудної клітки; міжкостьового, міжребеневого, міжвертлюгового розмірів тазу та зовнішньої кон'югати) й обхватних (обхватів плеча при максимальному напруженні та в розслабленому стані, передпліччя у верхній та нижній третинах, стегна, гомілки у верхній та нижній третинах, шиї; талії, обох стегон, стопи, кисті та грудної клітки при паузі, глибоких вдиху і видиху) розмірів, а також визначення товщини шкірно-жирових складок (ТШЖС) (на задній та передній поверхні плеча, на передній поверхні передпліччя, під нижнім кутком лопатки, на боці, на животі, на стегні та на гомілці).

Для оцінки соматотипу використовувалась математична схема за Хіт-Картер [Carter, 2003]. За формулами J. Matiegka [1923] вираховували жировий, кістковий та м'язовий компоненти маси тіла.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті "STATISTICA 5,5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХ R 910A374605FA) з використанням параметричних і непараметричних методів [Боровиков, 1998].

Кореляції комп'ютерно-томографічних параметрів ліквороутримуючих структур ГМ з антропо-соматотипологічними параметрами у дівчат мезоцефалів оцінювали за допомогою статистики Спірмена [Глянц, 1998].

### Результати. Обговорення

У здорових дівчат-мезоцефалів ширина IV шлуночка ГМ на рівні T2 має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущі середньої сили прямі ( $r=0,37$  і  $r=0,38$ ) з найбільшою довжиною та шириною голови; недостовірний середньої сили прямий ( $r=0,31$ ) з висотою лобкової антропометричної точки; недостовірний середньої сили зворотній ( $r=-0,38$ ) з обхватом передпліччя в нижній третині.

*Індекс IV шлуночка ГМ на рівні T2 у здорових дівчат-*

*мезоцефалів* має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущий середньої сили прямий ( $r=0,35$ ) з висотою лобкової антропометричної точки; статистично значущі середньої сили зворотні ( $r=-0,34$  в обох випадках) з найменшою шириною голови та м'язовою масою тіла визначеною за формулами АІХ; недостовірні середньої сили зворотні ( $r=-0,31$  і  $r=-0,33$ ) з обхватними розмірами плеча в напруженому стані та передпліччя в нижній третині.

*Поздовжній розмір III шлуночка ГМ на рівні T4 у здорових дівчат-мезоцефалів* має статистично значущий середньої сили прямий ( $r=0,38$ ) зв'язок з типом соматотипу, а також недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,32) зв'язки з найбільшими шириною й довжиною голови, сагітальною дугою голови, обхватом плеча в спокійному стані та з товщиною шкірно-жирової складки на передпліччі.

*Поперечний розмір III шлуночка ГМ на рівні T4 у здорових дівчат-мезоцефалів* має лише статистично значущий середньої сили зворотній ( $r=-0,36$ ) зв'язок із сагітальною дугою голови.

*Індекс III шлуночка ГМ на рівні T4 у здорових дівчат-мезоцефалів* має статистично значущий середньої сили зворотній ( $r=-0,40$ ) зв'язок із сагітальною дугою голови, а також недостовірний середньої сили зворотній ( $r=-0,32$ ) зв'язок з найменшою шириною голови.

Привертає увагу відсутність статистично значущих і середньої сили недостовірних кореляцій ширини переднього рогу правого й лівого бічного шлуночків ГМ на рівні T5 у здорових дівчат-мезоцефалів з антропометричними й соматотипологічними показниками.

У здорових дівчат-мезоцефалів довжина переднього рогу правого бічного шлуночка ГМ на рівні T5 має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущий середньої сили прямий ( $r=0,37$ ) лише з передньо-заднім розміром грудної клітки; недостовірні середньої сили прямі ( $r=0,30$  і  $r=0,35$ ) з найбільшою шириною голови та шириною обличчя.

*Довжина переднього рогу лівого бічного шлуночка ГМ на рівні T5 у здорових дівчат-мезоцефалів* має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущий середньої сили прямий ( $r=0,40$ ) лише з передньо-заднім розміром грудної клітки; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,32 до 0,34) з шириною обличчя та висотою лобкової й вертлюгової антропометричних точок.

У здорових дівчат-мезоцефалів відстань між передніми рогами бічних шлуночків ГМ на рівні T5 має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущі середньої сили прямі ( $r=0,48$  і  $r=0,34$ ) з обхватами голови та шиї; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,34) з найменшою шириною голови, висотою надгруднинної, пальцевої й вертлюгової антропометричних точок та обхватом сто-



пи; а також недостовірний середньої сили зворотній ( $r=-0,30$ ) з типом соматотипу.

*Індекс передніх рогів бічних шлуночків ГМ на рівні на Т5* у здорових дівчат-мезоцефалів має лише статистично значущий середньої сили прямий ( $r=0,39$ ) зв'язок з обхватом шиї.

*Ширина центральної частини правого бічного шлуночка ГМ на рівні Т7* у здорових дівчат-мезоцефалів має лише недостовірний середньої сили зворотній ( $r=-0,31$ ) зв'язок з товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою, а ширина центральної частини лівого бічного шлуночка ГМ на рівні Т7 - лише недостовірні середньої сили зворотні ( $r=-0,30$  і  $r=-0,32$ ) зв'язки з обхватом талії та міжкостовим розміром таза.

У здорових дівчат-мезоцефалів відстань від центральної частини правого бічного шлуночка ГМ до внутрішньої поверхні черепа на рівні Т7 має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущі середньої сили прямі ( $r$  від 0,34 до 0,56) зв'язки з найменшою шириною голови, шириною нижньої щелепи, сагітальною дугою голови, шириною обличчя, масою тіла, висотою надгрудинної, плечової та вертлюгової антропометричних точок, обхватними розмірами плеча в напруженому й спокійному станах, стегна, гомілки у верхній й нижній третинах, обхватом стегон та стопи, шириною плечей, міжребеневим і міжвертлюговим розмірами таза, товщиною шкірно-жирових складок на задній й передній поверхнях плеча, на передпліччі, під лопаткою, на стегні та гомілці, ендоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером і жировою масою за Матейко; статистично значущий середньої сили зворотній ( $r=-0,37$ ) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,33) зв'язки з обхватом голови, довжиною тіла, шириною дистального епіфіза плеча, обхватом передпліччя у верхній третині, міжкостовим розміром таза, товщиною шкірно-жирової складки на грудях, кістковою масою тіла за Матейко та жировою масою тіла визначеною за формулами АІХ.

*Відстань від центральної частини лівого бічного шлуночка ГМ до внутрішньої поверхні черепа на рівні Т7* у здорових дівчат-мезоцефалів має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущий прямий сильний ( $r=0,63$ ) з міжвертлюговим розміром таза; статистично значущі середньої сили прямі ( $r$  від 0,34 до 0,58) з обхватом і найменшою шириною голови, шириною нижньої щелепи, масою, довжиною та площею поверхні тіла, висотою практично всіх (крім пальцевої) антропометричних точок, шириною дистального епіфіза стегна, обхватними розмірами плеча в напруженому й спокійному станах, передпліччя у верхній третині, стегна, гомілки у верхній й нижній третинах, талії, стегон, стопи та грудної клітки на вдиху, шириною плечей, міжкостовим і міжребеневим розмірами таза, товщиною прак-

тично всіх (окрім складок на животі й боці) шкірно-жирових складок, ендоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером, м'язовою, кістковою та жировою масами тіла за Матейко, а також м'язовою масою тіла визначеною за формулами АІХ; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,33) з сагітальною дугою голови, шириною обличчя, шириною дистальних епіфізів плеча й передпліччя, обхватом грудної клітки на видиху та передньо-заднім розміром грудної клітки.

У здорових дівчат-мезоцефалів *індекс центральної частини правого бічного шлуночка ГМ на рівні Т7* має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущі середньої сили прямі ( $r$  від 0,34 до 0,49) з сагітальною дугою голови, шириною дистального епіфіза плеча, обхватами плеча в напруженому стані, гомілки у нижній третині та стегон, передньо-заднім розміром грудної клітки та товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою; статистично значущий середньої сили зворотній ( $r=-0,36$ ) з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,33) з найменшою шириною голови, шириною нижньої щелепи, шириною обличчя, масою тіла, обхватом плеча в спокійному стані та шириною плечей.

*Індекс центральної частини лівого бічного шлуночка ГМ на рівні Т7* у дівчат-мезоцефалів має наступні зв'язки з антропометричними й соматотипологічними показниками: статистично значущі середньої сили прямі ( $r$  від 0,35 до 0,48) з сагітальною дугою голови, масою та довжиною тіла, шириною дистальних епіфізів плеча та стегна, обхватними розмірами плеча в напруженому й спокійному станах, стегна, гомілки у верхній третині та стегон, поперечним нижньо-грудинним розміром, передньо-заднім розміром грудної клітки, міжвертлюговим розміром і зовнішньою кон'югатою таза, товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою, м'язовою, кістковою та жировою масами тіла за Матейко, а також м'язовою масою тіла визначеною за формулами АІХ; статистично значущий середньої сили зворотній ( $r=-0,46$ ) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером; недостовірні середньої сили прямі ( $r$  від 0,30 до 0,32) - з найменшою шириною голови, шириною нижньої щелепи, площею поверхні тіла, обхватними розмірами передпліччя у верхній та гомілки у нижній третинах, шириною плечей, міжкостовим розміром таза, товщиною шкірно-жирової складки на стегні та з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером.

У здорових дівчат-мезоцефалів визначено, що *поперечний розмір бічної ямки правої півкулі ГМ на рівні Т3* має лише недостовірні середньої сили ( $r$  від 0,32 до 0,35) зв'язки з міжребеневим розміром таза, товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою та ендоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером.

*Поперечний розмір бічної ямки лівої півкулі ГМ на рівні Т3* у дівчат-мезоцефалів має статистично значущі середньої сили прямі ( $r=0,38$  і  $r=0,42$ ) зв'язки з обхва-

том та найбільшою шириною голови, а також недостовірний середньої сили ( $r=0,32$ ) зв'язок із міжгребневим розміром таза.

У здорових дівчат-мезоцефалів встановлено, що ширина борозен правої півкулі ГМ на рівні Т10 має статистично значущий середньої сили зворотній зв'язок ( $r=-0,35$ ) лише з обхватом грудної клітки на вдиху; недостовірний середньої сили прямий прямий зв'язок ( $r=0,31$ ) з шириною нижньої щелепи та недостовірні середньої сили зворотні ( $r=-0,31$  і  $r=-0,30$ ) зв'язки з обхватними розмірами стегна та грудної клітки в спокійному стані.

Ширина борозен лівої півкулі ГМ на рівні Т10 у дівчат-мезоцефалів не має статистично значущих і середньої сили недостовірних кореляцій з антропометричними й соматотипологічними показниками.

Таким чином, у здорових міських дівчат-мезоцефалів встановлені наступні *множинні статистично значущі* прямі, переважно, середньої сили статистично значущі ( $r$  від 0,34 до 0,58) кореляції відстані від центральної частини бічних шлуночків ГМ до внутрішньої поверхні черепа на рівні Т7 з більшістю краніометричних показників, тотальних, поздовжніх, обхватних розмірів тіла, шириною дистальних епіфізів довгих трубчастих кісток кінцівок (лише для лівої півкулі ГМ), діаметрів таза та показників товщини шкірно-жирових складок, майже половиною діаметрів тулуба, ендоморфним компонентом соматотипу та усіма показниками компонентного складу маси тіла, а також зворотні середньої сили ( $r=-0,37$  і  $r=-0,43$ ) кореляції з ектоморфним компонентом соматотипу; прямі середньої сили, переважно статистично значущі ( $r$  від 0,35 до 0,48), кореляції індексу центральної частини лівого бічного шлуночка ГМ на рівні Т7 з усіма тотальними, половиною показників ширини дистальних епіфізів довгих трубчастих кісток кінцівок, більшістю обхватів кінцівок і діаметрів тіла, мезоморфним компонентом соматотипу та усіма показниками компонентного складу маси тіла, а також зворотній середньої сили ( $r=-0,46$ ) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу. Між іншими комп'ю-

терно-томографічними параметрами ліквороутримуючих структур ГМ та антропо-соматотипологічними показниками встановлені лише поодинокі середньої сили, переважно недостовірні, прямі та зворотні зв'язки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У здорових дівчат-мезоцефалів між більшістю комп'ютерно-томографічними параметрами ліквороутримуючих структур ГМ (за винятком відстані від центральної частини бічних шлуночків до внутрішньої поверхні черепа й індексу центральної частини лівого бічного шлуночка) та антропо-соматотипологічними показниками встановлені лише поодинокі середньої сили, переважно недостовірні, прямі та зворотні зв'язки.

2. У здорових дівчат-мезоцефалів встановлені *множинні* прямі середньої сили, переважно статистично значущі ( $r$  від 0,35 до 0,48), кореляції індексу центральної частини лівого бічного шлуночка ГМ з усіма тотальними розмірами, більшістю діаметрів тіла, половиною обхватних розмірів тіла й показників ширини дистальних епіфізів довгих трубчастих кісток кінцівок, мезоморфним компонентом соматотипу та усіма показниками компонентного складу маси тіла.

3. У здорових дівчат-мезоцефалів встановлені *множинні* середньої сили статистично значущі й середньої сили недостовірні, переважно прямі ( $r$  від 0,34 до 0,58), кореляції відстані від центральної частини бічних шлуночків до внутрішньої поверхні черепа з більшістю антропометричних показників та практично усіма показниками компонентного складу маси тіла й ендоморфним компонентом соматотипу.

Подальше вивчення зв'язків КТ параметрів ліквороутримуючих структур головного мозку з антропо-соматотипологічними показниками у осіб з іншими краніотипами є перспективним для визначення індивідуальної анатомічної мінливості будови головного мозку.

### Список літератури

- Баев А.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Нормальная анатомия /А.А.Баев, О.В.Божко, В.В.Чураец.- М.: Медицина, 2000.- 128с.
- Боровиков В.П. STATISTICA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows /В.П.Боровиков, И.П.Боровиков.- М.: ИИД "Филинь", 1998.- 608с.
- Бунак В.В. Антропометрия: практический курс /Бунак В.В.- М.: Учпедгиз, 1941.- 368с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. /Гланц С.- М.: Практика, 1998.- 459с.
- Зайченко А.А. Конструкционная типология мозгового черепа человека /А.А.Зайченко //Морфология.- 1997.- Т. 111, №2.- С.102-105.
- Никитюк Б.А. Интеграция знаний в науке о человеке /Никитюк Б.А.- М.: Спорткадемпредс, 2000.- 440с.
- Никитюк Б.А. Интегративная биомедицинская антропология /Б.А.Никитюк, Н.А.Корнетов.- Томск: Изд. Томского университета, 1998.- 195 с.
- Терновой С.К. Компьютерная томография: Учебн. пос. /С.К.Терновой, А.Б. Абдураимов, И.С.Федотенков.- М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 176с.
- Холин А.В. Анатомия головного мозга человека в магнитно-резонансном изображении /Холин А.В.- Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005.- 80с.
- Carter J. The Heath-Carter anthropometric somatotype. Instruction manual. /Carter J.; [revised by J.E.L.Carter].- Dep. of Exercise and Nutr. Sciences San Diego SU. CA. U.S.A., March 2003.- 26p.
- Matiegka J. The testing of physical effeciecy /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Antropol.- 1921.- Vol.2, №3.- P.25-38.

Шевчук Ю.Г.

### СВЯЗИ КТ ПАРАМЕТРОВ ЛИКВОРОСОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА С АНТРОПОСОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕВУШЕК-МЕЗОЦЕФАЛОВ

**Резюме.** У здоровых девушек-мезоцефалов между большинством компьютерно-томографических параметров ликворо-

содержащих структур головного мозга (за исключением расстояния от центральной части боковых желудочков к внутренней поверхности черепа и индекса центральной части левого бокового желудочка) и антропо-соматотипологических показателей установлены лишь единичные средней силы, преимущественно недостоверные, прямые и обратные связи.

**Ключевые слова:** компьютерно-томографическое исследование, ликворосодержащие структуры головного мозга, корреляционные связи, краниотип, мезоцефалия, юношеский возраст.

*Shevchuk Y. G.*

#### CORRELATIONS OF COMPUTED TOMOGRAPHY PARAMETERS OF LIQUOR CONTAINING BRAIN STRUCTURES WITH ANTHROPOMETRIC AND SOMATOTYPOLICAL INDICES IN PRACTICALLY HEALTHY JUVENILE GIRLS-MESOCEPHALS

**Summary.** *The healthy juvenile girls-mesocephals are found out only a few medium strength, mostly unreliable, direct and reverse correlations between the majority computed tomography indices of liquor containing brain structures (except the distance between central part of the lateral ventricles to the inner surface of the skull and and index of the central part of the left lateral ventricle) and anthropo-somatotypological indices.*

**Key words:** *computed tomography investigation, liquor structures of the brain, correlations, craniotype, mesocephaly, juvenile age.*

Стаття надійшла до редакції 04. 12. 2013 р.

Шевчук Юрій Григорович - к.мед.н., ст.наук.сп. кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-92-77; 068 307-89-73

© Солейко О.В., Осипенко І.П.

УДК: 616-018:616-007.17:616.13:616-08-039.71

*Солейко О.В., Осипенко І.П.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 2 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### СУДИННА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ПРЕДИКТОРИ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

**Резюме.** *Проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 150 пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Проаналізовані рівні магнію, альдостерону, кортизолу, амінокислотного складу сироватки крові, оцінений неврологічний статус пацієнтів, визначені закономірності між вищезазначеними змінами. До предикторів реабілітаційного потенціалу у пацієнтів із судинною дисфункцією на тлі НДСТ належать міксоматозна дегенерація мітрального клапану, порушення ритму серця у вигляді фібриляції передсердь та пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, рівень магнію, альдостерону, кортизолу сироватки крові, амінокислоти гліцину.*

**Ключові слова:** *недиференційована дисплазія сполучної тканини, предиктори реабілітаційного потенціалу.*

#### Вступ

Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) є надзвичайно поширеною патологією серед осіб молодого віку (до 80%) [Земцовский, 2000]. Перше місце серед проявів НДСТ, що визначають якість та прогноз життя, посідають кардіоваскулярні розлади. Серед вісцеральних маркерів НДСТ з боку серця, що привертають увагу багатьох дослідників, є малі аномалії серця, а саме - пролапс мітрального та трикуспідального клапанів, мала аневризма міжпередсердної перегородки, аномально розташовані хорди тощо. Пролапс мітрального клапану вважають фактором ризику раптової смерті як аритмічного характеру, так і мозкового ґенезу, зокрема, внаслідок порушень мозкового кровообігу (41,8% випадків) [Cohn et al., 2004]. Проте, деградація колагену, що притаманна синдрому НДСТ, впливає і на зміни структури самої судинної стінки. Вищезазначені зміни сприяють розвитку конфігураційних судинних аномалій. Судинний синдром у осіб молодого віку із НДСТ може проявлятися ідіопатичним розширенням, аневризмами артерій еластичного типу та

іншими змінами, що є наслідком патології еластичного каркасу. Так, за даними Семенкіна А.А. зі співавторами [2011], при морфологічному дослідженні артерій у осіб із НДСТ були виявлені зміни еластичних структур та основної речовини сполучної тканини у середній та зовнішній оболонках артерій еластичного та м'язового типів [Семенкин, 2011], які є незалежними предикторами ризику судинних катастроф.

За літературними даними серед аномалій судин у пацієнтів із НДСТ автори відмічають наявність звивистості екстракраніальних судин та зв'язок даної патології з розвитком гострих і транзиторних порушень мозкового кровообігу [Jovicic et al., 2007; Казанцева, 2009]. Також зустрічаються повідомлення, що в осіб із виявими НДСТ найчастіше діагностують С- і S-подібну звивистість загальних сонних артерій, хребтових артерій, гіпоплазію та аномальне входження хребтових артерій в канал шийних хребців [Дмитриев, 2009; Казанцева, 2009]. Така багатогранність проявів НДСТ потребує виокремлення прогностичних факторів, що здатні впли-

вати на процеси відновлення у разі розвитку судинних катастроф.

У зв'язку з цим *метою* нашого дослідження стало визначення предикторів реабілітаційного потенціалу у пацієнтів із судинною дисфункцією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

### Матеріали та методи

Нами було обстежено 150 пацієнтів чоловічої статі з верифікованим діагнозом НДСТ віком від 16 до 35 років (середній вік  $26,4 \pm 0,6$  роки). Всім пацієнтам було проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження (загальноклінічне, біохімічне, електрокардіографічне, холтеровське моніторування ЕКГ, електроенцефалографічне, доплер-ехокардіографічне дослідження, дуплексне сканування судин, фіброезофагогастро-дуоденоскопія, УЗД органів черевної порожнини, консультація невролога).

Ехокардіографічне дослідження у В- та М-режимах із імпульсною доплерографією проводилось на апараті Aloka SSD-630 (Японія) за загально визнаною методикою. Холтеровське моніторування ЕКГ здійснювали за допомогою моніторного комплексу "Cardio Tens" (Угорщина).

Аналіз фенотипових та вісцеральних маркерів НДСТ проводився за допомогою спеціально розробленого оригінального протоколу дослідження (76 мікроаномалій сполучної тканини).

Визначення рівня магнію сироватки крові здійснювалось калориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення кортизолу проводилось імунохімічним методом із електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (с 601 модуль), тест-системи - Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення альдостерону проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-системи DRG (США). Амінокислотний склад сироватки крові визначався методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на апараті UltiMate 3000.

Електроенцефалографічне дослідження проводилось на апараті DXNT Professional (Україна) із визначенням частоти базового ритму, середнього міжпікового інтервалу, кількості епілептичних нападів. Дуплексне сканування судин здійснювалось на апараті SonoAce-6000 С у В-режимі, імпульсному та кольоровому доплерографічному режимах. Оцінювались діаметр загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артерій, хребтових артерій, внутрішніх яремних вен, визначалась частота і характер патологічних звивистих сонних артерій.

Для статистичної обробки результатів дослідження були використані методи варіаційної статистики. Достовірність різниці між показниками при нормальному розподілі кількісних змінних розраховували, викорис-

товуючи t-критерій Стюдента. Порогова величина ймовірності похибки для статистично значимої різниці встановлювалась на рівні 0,05. Для визначення кореляційної залежності вираховувався коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Для підрахунків було використано статистичний пакет прикладних програм "SPSS-10.0" та "Statistica-6.0" для операційної системи Windows XP.

### Результати. Обговорення

В результаті соматометричного, інструментального обстеження та анкетування у пацієнтів було виявлено  $5,8 \pm 0,2$  вісцеральних аномалій,  $7,4 \pm 0,2$  фенотипових маркерів, що підтверджує наявність синдрому НДСТ.

За даними холтеровського моніторування ЕКГ порушення ритму та провідності серця спостерігались у 51 пацієнта із НДСТ (42,5%) (табл. 1).

Рівень магнію сироватки крові виявився зниженим у пацієнтів із НДСТ, що підтверджує патогенетичну роль іонів магнію у розвитку синдрому. Середній рівень магнію сироватки крові  $0,64 \pm 0,01$  ммоль/л.

Підвищення рівня альдостерону сироватки крові було відмічено у 44,7% пацієнтів із НДСТ. Середній рівень альдостерону складав  $165,1 \pm 0,4$  пкг/мл, середній рівень кортизолу сироватки крові -  $13,9 \pm 0,6$  мкг/дл.

Аналіз отриманих даних показав зниження молярної концентрації наступних вільних амінокислот у всіх пацієнтів із НДСТ: гістидину, треоніну, метіоніну, фенілаланіну, лізину, тирозину, гліцину, аргініну, глутаміну, серину, аланіну, аспаргину в сироватці крові. Особливо низьким у пацієнтів із НДСТ виявився рівень гліцину сироватки крові ( $177,1 \pm 3,8$  мкмоль/л), що підтверджує визначну роль гліцину в патогенезі розвитку синдрому НДСТ.

За результатами нашого дослідження у 30 пацієнтів

**Таблиця 1.** Частота порушень ритму та провідності серця у пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (%) (n=150).

	Пацієнти із НДСТ (n=150)	
	Абсолютна кількість	%
Синусова тахікардія	24	16,00
Синусова брадикардія	11	7,33
Синусова аритмія	10	6,67
Міграція водія ритму	7	4,67
Надшлуночкова екстрасистоля	35	23,33
Шлуночкова екстрасистоля	22	14,67
Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія	23	15,33
Фібриляція передсердь	14	9,33
Синдром CLC	9	6,00
Синдром WPW	11	7,33
Ритм із ав-вузла	8	5,33

**Таблиця 2.** Неврологічна характеристика обстежених із недиференційованою дисплазією сполучної тканини ( $M \pm m$ ) ( $n=150$ ).

	Пацієнти із НДСТ ( $n=150$ )	
	Абсолютна кількість	%
Головний біль	62	41,3
Ліпотимічні стани	38	25,3
Мігрень	24	16,0
Напади серцебиття, що супроводжувались відчуттям тривоги та напруги	22	14,7
Синкопе	18	12,0
Головокружіння	12	8,0
Панічні атаки	10	6,7
Зміна забарвлення шкірних покривів кінцівок	10	6,7
М'язово-радикулярний синдром	9	6,0
Епілептичний синдром	7	4,7

(20,0%) із НДСТ спостерігався комплекс симптомів, що обумовлені переважно судинною дисфункцією: головний біль - у 62 осіб (41,3%), ліпотимічні стани - у 38 пацієнтів (25,3%), мігрень - у 24 осіб (16,0%), напади серцебиття, що супроводжувались відчуттям тривоги та напруги - у 22 осіб (14,7%), синкопе - у 18 пацієнтів (12,0%), головокружіння - у 12 чоловіків (8%), зміна забарвлення шкірних покривів кінцівок - у 10 осіб (6,7%) тощо (табл. 2). Отримані нами дані певною мірою корелюють з дослідженнями С.К. Євтушенка зі співавторами, які стверджували переважання мігрени та синкопальних станів у пацієнтів із НДСТ [Євтушенко і др., 2009].

У неврологічному статусі обстежених пацієнтів із НДСТ відмічались аксіальні рефлексії, анізорефлексія, дисоціація між рефлексіями у верхніх та нижніх кінцівках, а також легкі порушення координації.

За результатами ехоенцефалографії були виявлені дифузні зміни стовбурового рівня (53,3% пацієнтів), патологічна активність у вигляді "піків" та гострокінцевих хвиль (20%) та первинна епіактивність (22,7%). Дані

### Список літератури

- Дмитриев А.Н. Клинико-инструментальные особенности острых нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.13 "Нервные болезни". - М., 2009. - 58с.
- Євтушенко С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей / С.К.Євтушенко, Е.В.Лисовский, О.С.Євтушенко. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. - 372с.
- Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца: монография /Земцовский Э.В. - СПб.: ТОО "Политекс-Норд-Вест", 2000. - 115с.
- Казанцева И.В. Клинико-инструментальные особенности острых нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.13 "Нервные болезни". - М., 2009. - 23с.
- Семенкин А.А. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани /А.А.Семенкин //Сибирский мед. жур. - 2011. - Т.26, №3. - С.65-70.
- Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.В.Пизова, А.Н.Дмитриев, Д.С.Дружинин [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - №6. - С.4-7.
- Jovicevic M.N. The most frequent risk factors for ischemic stroke in young adults / M.N.Jovicevic, I.Divjak, A.Jovanovic /Cerebrovasc. Dis.- 2007. - Vol.23 (Suppl. 2). - P.86.
- Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers /J.N.Cohn, A.A.Quy-yumi, N.K.Hollenberg [et al.] //Circulation.- 2004. - Vol.29, №109, Suppl.1.- P.31-46.

зміни асоціювались зі змінами конфігурації судин, найбільш частими з яких були S-подібна та петлеподібна звивистість внутрішньої сонної артерії. Отримані нами результати співзвучні з даними дослідження Пизової Н.В. та співавторів (2006), які при обстеженні судин у пацієнтів із НДСТ виявили ангіодисплазії брахіоцефальних артерій у 62%, що включали різноманітні види патологічної звивистості внутрішньої сонної, загальної сонної та хребтової артерії, а також гіпоплазію та аномальне входження хребтової артерії до каналу шийних хребців [Пизова і др., 2011].

Високий ступінь прямого кореляційного зв'язку був виявлений між наявністю судинної дисфункції та міксоматозною дегенерацією мітрального клапану ( $r=+0,76$ ,  $p<0,05$ ). Прямі кореляційні зв'язки середнього ступеня були виявлені між наявністю судинної дисфункції та рівнем альдостерону сироватки крові ( $r=+0,55$ ,  $p<0,05$ ), фібриляцією передсердь ( $r=+0,49$ ,  $p<0,05$ ), пароксизмальною надшлуночковою тахікардією ( $r=+0,43$ ,  $p<0,05$ ). Зворотні кореляційні зв'язки середньої сили спостерігались між наявністю судинної дисфункції та рівнем магнію сироватки крові ( $r=-0,55$ ,  $p<0,05$ ), кортизолу сироватки крові ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ), амінокислоти гліцину ( $r=-0,62$ ,  $p<0,05$ ), що підтверджує патогенетичну роль даних речовин у виникненні синдрому НДСТ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів із НДСТ відмічається комплекс симптомів, що обумовлені судинною дисфункцією.

2. До предикторів реабілітаційного потенціалу у пацієнтів із судинною дисфункцією на тлі НДСТ належать міксоматозна дегенерація мітрального клапану, порушення ритму серця у вигляді фібриляції передсердь і пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, рівень магнію, альдостерону, кортизолу сироватки крові, амінокислоти гліцину.

Раннє визначення вищезазначених факторів та їх корекція попередить виникнення важких судинних уражень у пацієнтів із НДСТ та знизить ризик розвитку ускладнень.

Солейко Е.В., Осипенко И.П.

**СОСУДИСТАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ПРЕДИКТОРЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА**

**Резюме.** Было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 150 пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Проанализированы уровни магния, альдостерона, кортизола, аминокислотного состава сыворотки крови, оценен неврологический статус пациентов, определены закономерности между вышеуказанными изменениями. К предикторам реабилитационного потенциала у пациентов с сосудистой дисфункцией на фоне НДСТ принадлежат миксоматозная дегенерация митрального клапана, нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, уровень магния, альдостерона, кортизола, аминокислоты глицина.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, предикторы реабилитационного потенциала.

Solyeyko O.V., Osypenko I.P.

**VASCULAR DYSFUNCTION OF PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: PREDICTORS OF REHABILITATION POTENTIAL**

**Summary.** The complex clinical and instrumental examination of 150 patients with undifferentiated connective tissue dysplasia was conducted. There were analyzed changes in the levels of magnesium, aldosterone, cortisol, amino acid composition in blood serum, identified patterns between these changes. Myxomatous degeneration of mitral valve, arrhythmias such as atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia, levels of magnesium, aldosterone, cortisol and amino acid of glycine are the predictors of rehabilitation potential for patients with vascular dysfunction and undifferentiated dysplasia of connective tissue.

**Key words:** undifferentiated dysplasia of connective tissue, predictors of rehabilitation potential.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2013 р.

Солейко Олена Віталіївна - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; tsar-vn@mail.ru

Осипенко Ірина Павлівна - к. мед. н., ассистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; irinosp@list.uv

© Феджага І.П.

УДК: 616.22-006.6: 616.321-089.844: 611.321-061.1

Феджага І.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна); Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер (вул.Хмельницьке шосе, 84, м.Вінниця, 21000, Україна)

**ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА СИНТОПІЯ ГОРТАННОГО ВІДДІЛУ ГЛОТКИ У ЧОЛОВІКІВ ДО ТА ПІСЛЯ ЛАРИНГЕКТОМІЇ**

**Резюме.** Обстежено з допомогою мультизрізової комп'ютерної томографії 38 хворих чоловіків на рак гортані III-IV стадій. Встановлено, що найбільший фронтальний розмір гортанного відділу глотки на рівні нижнього краю кореня язика та черпало-надгортанних складок (що є умовною верхньою межею гортанного відділу глотки) складає у середньому  $34,5 \pm 3,2$  мм. На 18 добу після ларингектомії фронтальний розмір гортанного відділу глотки на верхній межі статистично значуще зменшуються в порівнянні із розміром до операції, збільшуючись ( $p < 0,05$ ) на 90 добу після операції, але не досягає значень отриманих до операції.

**Ключові слова:** гортанний відділ глотки, комп'ютерна томографія, ларингектомія, рак гортані.

**Вступ**

Рак гортані є найбільш поширеним ЛОР-онкологічним захворюванням в Україні [Ковтуненко, 2011]. За даними Національного канцер-реєстру України в Україні за 2012 рік кількість хворих на рак гортані серед чоловіків складає 68,6 випадків на 100 тис. населення, при цьому відбувається приріст захворюваності цієї патології, про що свідчить статистика останніх років [Бюл. нац. канцер-реєстру України №14, 2013]. У структурі комбінованого та комплексного лікування раку гортані провідне місце займає хірургічне втручання, оскільки воно є найбільш ефективним і радикальним методом, який забезпечує найкращі результати виживання [Ковтуненко, 2011]. Розширені радикальні оперативні втручання на шиї несуть у собі ризик виникнення стійких дефектів глотки та шийного відділу стра-

воходу (глоткові нориці, фарингостоми, стриктури) [Ковтуненко, 2011]. При поширеному первинному та рецидивному раку гортані хірургічне лікування полягає в повному видаленні гортані - ларингектомії, яка завершується підшиванням пересіченого шийного відділу трахеї до шкіри з формуванням постійної трахеостоми, для забезпечення дихання, та ушиванням дефекту гортанного відділу глотки (ГВГ), який виникає після видалення гортані.

**Мета дослідження:** з'ясувати анатомічні зміни гортанного відділу глотки, які виникають після ларингектомії.

**Матеріали та методи**

Під спостереженням знаходилось 38 хворих чоловіків на рак гортані III - IV стадій (Т3-4N0-3M0) II клінічної

групи, які проходили обстеження, лікування та диспансеризацію у відділенні пухлин голови та шиї Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Вік пацієнтів коливався від 41 до 67 років, середній вік склав  $56,2 \pm 0,4$  років. До та після проведення операції ларингектомії хворим проведена мультизрізова комп'ютерна томографія на комп'ютерному томографі TOSHIBA ASTETION SUPER 4 з пероральним контрастуванням (рис. 1), як оптимальний метод для вивчення синтопії



Рис. 1. КТ (сагітальний та горизонтальний зрізи) хворого Г. до проведення оперативного втручання.

ГВГ до операції та в післяопераційному періоді [Васильєв, Юдин, 2009]. Мультизрізова комп'ютерна томографія є новим і високоінформативним методом променевої діагностики раку гортані, що дозволяє точно діагностувати захворювання й оцінити поширеність пухлинного ураження в гортані, ГВГ та метастази у шийних лімфовузлах [Кожанов, 2012]. Обстеження проводили за 1-2 дні до операції та в післяопераційному періоді на 18 добу і на 90 добу після операції. За 5 секунд до початку сканування обстежуваний пацієнт випивав 100 мл суміші (20 мл водорозчинного контрасту і 80 мл яєчного білка для кращої адгезії контрасту на стінках глотки). Границі ГВГ обмежені анатомічними відділами гортані: верхня границя проходить по вільному краю надгортаника, черпало-надгортанних складках, та верхніх краях черпакуватих хрящів, нижня - по горизонтальній площині, проведеній по нижньому краю перснеподібного хряща гортані. Морфометричні показники з контрастованим ГВГ і шийного відділу стравоходу отримали з допомогою комп'ютерної програми Vitrea 2,0. При співставленні показників, заміри в отриманому масиві даних у ларингектомованих пацієнтів проводили на тому ж рівні, що і до операції, вибираючи рівень замірів, орієнтуючись на відстані від кісткових орієнтирів - зокрема верхнього та нижнього краю тіла С4, С5 і С6.

### Результати. Обговорення

При вивченні морфометричних показників ГВГ у пацієнтів раком гортані, отриманих при дослідженні їх за 1-2 доби до операції, ми встановили, що найбільший фронтальний розмір ГВГ на рівні нижнього краю кореня язика та черпало-надгортанних складок (що є умовною верхньою межею ГВГ) коливався від 28 до 37 мм і складав у середньому  $34,5 \pm 3,2$  мм (рис. 2), що суттєво не відрізнялось від даних отриманих Дикан, 2011. У цих же пацієнтів ми досліджували найбільший розмір у фронтальній площині ГВГ на рівні нижнього краю перснеподібного хряща, що відповідає умовній

нижній межі ГВГ, який складав від 8 до 14 мм (рис. 3). На 18 добу після операції ларингектомії у пацієнтів з неуспішним післяопераційним періодом і первинним загоєнням післяопераційної рани фронтальний розмір на рівні верхньої межі ГВГ (рис. 4) складав від 16 до 28 мм, та був у 1,6 раза менше ніж до операції ( $p < 0,05$ ), а на рівні нижньої межі ГВГ фронтальний розмір коливався від 9 до 14 мм (рис. 5), що достовірно не відрізнялось від показників, отриманих до операції ( $p > 0,05$ ).

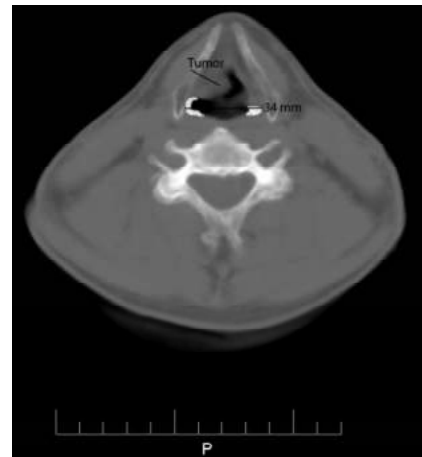
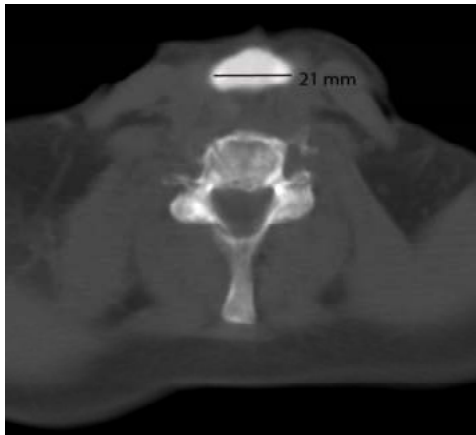


Рис. 2. Горизонтальний скан КТ шиї на рівні верхньої межі ГВГ у пацієнта за 1 добу до операції.

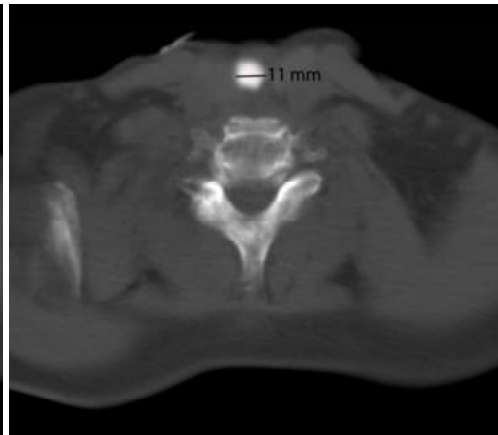


Рис. 3. Горизонтальний скан КТ шиї на рівні нижньої межі ГВГ у пацієнта за 1 добу до операції.





**Рис. 4.** Горизонтальний скан КТ шиї на рівні верхньої межі ГВГ у пацієнта через 18 днів після операції.



**Рис. 5.** Горизонтальний скан КТ шиї на рівні нижньої межі ГВГ у пацієнта через 18 днів після операції.

рації та меншим ( $p < 0,05$ ) ніж до операції. На 90 добу після операції на рівні нижньої межі ГВГ фронтальний розмір коливався від 8 до 15 мм, що достовірно не відрізнялось від показників, отриманих до операції та показників, отриманих на 18 добу після операції (табл. 1).

### Висновки та перспективи подальших розробок

**Таблиця 1.** Показники фронтальних розмірів гортанного відділу глотки у ларингектомованих пацієнтів в різні періоди після операції.

Фронтальний розмір ГВГ	За 1-2 доби до операції, мм	Через 18 днів після операції, мм	Через 90 днів після операції, мм
На рівні верхньої межі	34,5±3,2	21±2,2	25±3,1
На рівні нижньої межі	12±1,2	11,2±2,5	10,2±3,1

На 90 добу після операції фронтальний розмір на рівні верхньої межі ГВГ коливався від 18 до 30 мм, будучи більшим ( $p < 0,05$ ) ніж на 18 добу після опе-

У ларингектомованих пацієнтів фронтальний розмір гортанного відділу глотки на верхній межі статистично значуще зменшуються на 18 добу після операції в порівнянні із розміром до операції, збільшуючись ( $p < 0,05$ ) на 90 добу після операції, але не досягає значень, отриманих до операції. Фронтальний розмір гортанного відділу глотки на нижній межі достовірно не змінюється в різні терміни після операції, у порівнянні із показниками до операції.

Перспективи подальших розробок пов'язані з вивченням морфометрії гортанного відділу глотки при застосуванні нових методів ушивання дефекту глотки після ларингектомії.

### Список літератури

Васильев П.В. Возможности рентгеновской компьютерной томографии для оценки анатомии гортаноглотки в норме и при опухолевом поражении / П.В. Васильев, А.Л. Юдин // Матер. Всерос. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы медицинской науки". - Ярославль, 2009. - С. 106.

Дикан І.М. Мультидетекторна комп'ютерна томографія: морфологічні та функціональні критерії незмінної

гортані та гортаноглотки у чоловіків зрілого та похилого віку / І.М. Дикан, Т.М. Козаренко, К.Ю. Логаніхіна // Лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2011. - №4. - С.32-38.

Ковтуненко О.В. Результати лікування хворих на рак гортані III-IV стадій / О.В. Ковтуненко // Буковинський мед. вісник. - 2011. - Т. 15, №4 (60). - С.27-32.

Кожанов Л.Г. Клиническое значение мультиспиральной рентгеновской

компьютерной томографии при планировании лечения у больных раком гортани / Л.Г. Кожанов, А.Л. Юдин, О.А. - К. Кушхов // Опухоли головы и шеи. - 2012. - №1. - С. 28-31.

Рак в Україні 2011-2012: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України №14. - Київ, 2013. - 120с.

**Феджага И.П.**

#### ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И СИНТОПИИ ГОРТАНОГЛОТКИ У МУЖЧИН ДО И ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

**Резюме.** Исследовано с помощью мультисрезовой компьютерной томографии 38 больных мужчин раком гортани III - IV стадий. Установлено, что наибольший фронтальный размер гортанного отдела глотки на уровне нижнего края корня языка и черпало-надгортанных складок (что является условной верхней границей гортанного отдела глотки) составлял в среднем 34,5±3,2 мм. На 18 суток после ларингэктомии фронтальный размер гортанного отдела глотки на верхней границе статистически значимо уменьшился по сравнению с размером до операции, увеличиваясь ( $p < 0,05$ ) на 90 суток после операции, но не достигает значений, полученных до операции.

**Ключевые слова:** гортанный отдел глотки, компьютерная томография, ларингэктомия, рак гортани.

**Fedzhaga I.P.**

#### STRUCTURAL FEATURES AND SYNTOPY OF HYPOPHARYNX IN MALE BEFORE AND AFTER LARYNGECTOMY

**Summary.** We observed 38 male patients with laryngeal cancer stage III - IV (T3-4N0 - 3M0) and II clinical groups. We found that the most frontal size of the laryngeal part of the pharynx at the lower edge of the tongue and aryepiglottic folds (that is the appointed upper bound of laryngeal part of the pharynx) ranged from 28 to 37 mm and averaged 34,5±3.2 mm. The frontal size of the hypopharynx on the upper boundary is statistically significantly decreased at 18 day after operation compared with the size before the



operation, increasing ( $p < 0.05$ ) on day 90 after surgery, but does not reach the values obtained prior to surgery in patients after laryngectomy.

**Key words:** hypopharynx, computed tomography, laryngectomy, laryngeal cancer.

Стаття надійшла до редакції 12.12.2013 р.

Феджага Ігор Павлович - онкоотоларинголог відділення пухлин голови та шиї Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру, здобувач Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; fedzhaga07@gmail.com

© Боднар Л.В., Калиновський С.В., Власов В.В., Вітковська С.В.

УДК: 616.34-007.4:572.7

**Боднар Л.В.<sup>1</sup>, Калиновський С.В.<sup>2</sup>, Власов В.В.<sup>2,3</sup>, Вітковська С.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Хмельницький державний патологоанатомічний центр України (вул. Пілотська, 1, м. Хмельницький, 29000, Україна),

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії ФПО (вул. Пілотська, 1, м. Хмельницький, 29000, Україна), <sup>3</sup>Хмельницька обласна лікарня (вул. Пілотська, 1, м. Хмельницький, 29000, Україна)

## ДО ВИВЧЕННЯ ВОЛОКНИСТИХ СТРУКТУР БІЛОЇ ЛІНІЇ ЖИВОТА У ЗДОРОВИХ І ХВОРИХ НА ПУПКОВУ ГРИЖУ

**Резюме.** Стаття присвячена патогістологічному та морфометричному аналізу колагенових та еластичних волокон білої лінії живота в осіб з грижовими дефектами білої лінії та без них. Вказані відмінності їх кількості та діаметра в осіб з грижовими дефектами. Виявлені ознаки дезорганізації сполучної тканини у вигляді мукоїдного та фібриноїдного набухання.

**Ключові слова:** біла лінія живота, пупкова грижа, колагенові волокна, еластичні волокна.

### Вступ

Грижа передньої черевної стінки - часта хірургічна патологія. За сучасними уявленнями основою патогенезу зовнішньої грижі є нездатність анатомічно "нестійкої" черевної стінки протидіяти різким коливанням внутрішньочеревного тиску. Колаген, як відомо, - головний блок позаклітинного матриксу сполучної тканини, який визначає її міцність [Попова та ін., 2011]. За допомогою генетичних і імуногістохімічних методів закордонні автори підтвердили зв'язок гриж живота з патологією колагенових волокон (КВ) [Henriksen et al., 1998, Klinge et al., 2006, Pans et al., 2011]. Здатність сполучнотканинних структур відновлювати форму після механічного впливу пов'язане з сіткою еластичних волокон (ЕВ), основою якої є білки еластину. Дезорганізовані ЕВ за думкою багатьох авторів також можуть стати причиною формування гриж [Ахмедов и др., 2011, Боднар та ін., 2012]. Тому подальше вивчення колагенових та ЕВ білої лінії живота (БЛЖ) дозволить отримати нові дані про природу БЛЖ. *Мета* дослідження: проаналізувати волокнисті структури білої лінії живота у здорових і хворих на пупкову грижу

### Матеріали та методи

Дослідження виконані на фрагментах апоневрозу БЛЖ, що були взяті під час проведення секцій у 24 померлих людей, без патології передньої черевної стінки та у 12 трупів, у яких під час розтину виявлено ГБЛЖ або пупка.

На передній черевній стінці нефіксованого трупа людини проводили розріз від мечоподібного відростка до лобка. Розсікали тканини до апоневрозу БЛЖ. Далі гострим шляхом відсепарували шкіру з підшкірно-жировою клітковиною від передньої пластинки піхви прямого м'яза живота по обидва боки від БЛЖ на

відстань 8 - 10 см від неї. Визначали тип БЛЖ за Лавровою Т.Ф. [1997]. На рівнях під мечоподібним відростком, I.bicostalis, пупка, I.bispinalis та над лобковим симфізом виконували забір шматочків БЛЖ.

Шматочки БЛЖ фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів, заливали у парафін. Готовили зрізи товщиною 5 - 7 мкм, котрі в подальшому забарвлювали.

З метою вивчення морфологічних особливостей апоневрозу БЛЖ та виявлення різних типів волокон сполучної тканини використовували гістохімічні методи забарвлення [Курик та ін., 2009]: метод за Вергефом (для диференціювання ЕВ від колагенових; ЕВ набувають чорного кольору, КВ - червоного); забарвлення залізним гематоксилином за методом Гейденгайна (для виявлення найтонших деталей структури ядра); комбінованим методом забарвлення ШИК + Хейл (ШИК-позитивні речовини забарвлюються в червоний колір різних відтінків; нейтральні мукополісахариди набувають світло-червоного відтінків, глікоген - більш темних; метод Хейла дозволяє виявити кислі мукополісахариди, які зафарбовуються в зеленувато-голубий або синьо-зелений колір); метод імпрегнації сріблом за Гордоном-Світсом (дозволяє виявити ретикулярні та незрілі КВ, які фарбуються в сіро-чорний колір та зрілі КВ, які набувають коричневого кольору); реакція з піросиріусом червоним (за допомогою поляризаційної мікроскопії зрізів диференціюються типи колагену - колаген I типу дає світіння в спектрі червоного світла, колаген III типу - слабке світіння зеленуватого відтінку).

Для морфометричного аналізу використовували комп'ютерний аналізатор зображення "Olympus DP-Soft". Даний метод дозволяє визначити наступні параметри: товщину апоневрозу БЛЖ, кількість волокнистих еле-

ментів на заданій площі (10000 мкм<sup>2</sup>), діаметр волокон сполучної тканини, об'ємний вміст КВ, ЕВ. Визначали середні показники заданих параметрів в кожному полі зору, мінімальні та максимальні показники, середньостатистичне відхилення, стандартну похибку. Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням t-критерію Стьюдента. Описані параметри порівнювались в БЛЖ чоловіків та жінок, у осіб без грижі та з грижовими випинаннями, у пацієнтів з різною шириною та типами БЛЖ.

### Результати. Обговорення

БЛЖ у людей має 127,0±2,89 КВ на 10000 мкм<sup>2</sup>. У чоловіків спостерігали 126,67±2,82 КВ на одиницю площі, а у жінок 127,61±48,22 (p=0,467). Тобто, БЛЖ чоловіків і жінок не відрізнялась за кількістю КВ.

Найменшу кількість КВ у БЛЖ у чоловіків (123,59±3,4) і жінок (122,1±5,59) спостерігали у ділянці пупка. Найбільшу кількість КВ чоловіки (130,64±4,85) і жінки (131,07±9,97) мали на ділянці I.bicostalis (p>0,05). Жінки мали більше КВ в БЛЖ на рівні I.bispinalis (p<0,05), ніж чоловіки.

У ділянці пупка кількість КВ у здорових і хворих на грижу була найменша, відповідно 124,06±3,08 та 120,79±5,92 на 10000 мкм<sup>2</sup> (табл. 1). Проте у здорових людей (рис. 1) їх кількість була достовірно більшою (рис. 2). Здорові мали достовірно більшу кількість КВ в ділянці I.bicostalis, ніж хворі на грижу.

Найбільша кількість КВ (132,5±6,25) у здорових людей була в ділянці I.bicostalis (рис. 3), в той час, як у хворих на грижу (рис. 4) найбільшу кількість КВ спостерігали на рівні I.bispinalis (128,5±5,54 на 10000 мкм<sup>2</sup>).

Кількість КВ на одиницю площі залежно від типу БЛЖ і ділянки дослідження була не однакова (табл. 2). Так найменшу кількість КВ в ділянці пупка спостерігали при дослідженні БЛЖ I, III і IV типів: 122,25±6,53, 120,7±5,24 та 122,0±2,32 на 10000 мкм<sup>2</sup> відповідно. В БЛЖ I типу спостерігали достовірне зменшення кількості КВ в кау-

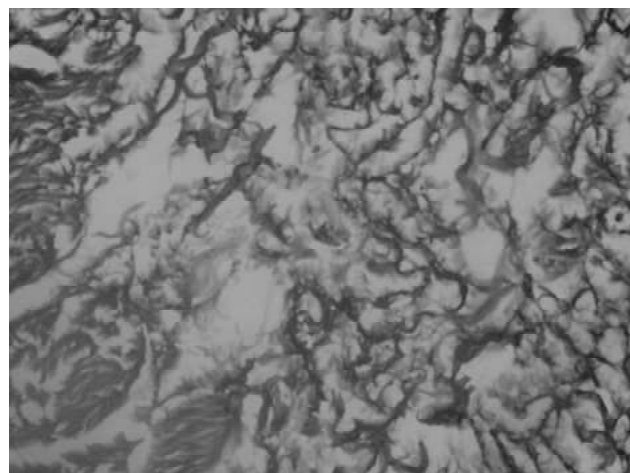


Рис. 1. Біла лінія живота здорової людини в ділянці пупка. Заб.: за методом Вергефа. Об. 10, ок. 10.

Таблиця 1. Середня кількість колагенових волокон білої лінії живота у здорових і хворих на грижу (на 10000 мкм<sup>2</sup>).

Рівень дослідження	Здорові (n=24)	Хворі на грижу (n=12)	p
під мечоподібним відростком	126,38±7,08	124,96±3,89	> 0,05
I.bicostalis	132,5±6,25	127,46±8,32	< 0,05
Пупок	124,06±3,08	120,79±5,92	< 0,05
I. bispinalis	127,56±5,54	128,5±5,79	> 0,05
над лобковим симфізом	128,46±5,29	126,42±6,05	> 0,05

дальному напрямку. При дослідженні БЛЖ II і III типів найбільшу кількість КВ спостерігали в ділянці I.bicostalis (p<0,05). В БЛЖ IV типу кількість КВ на досліджених рівнях достовірних відмінностей не мала.

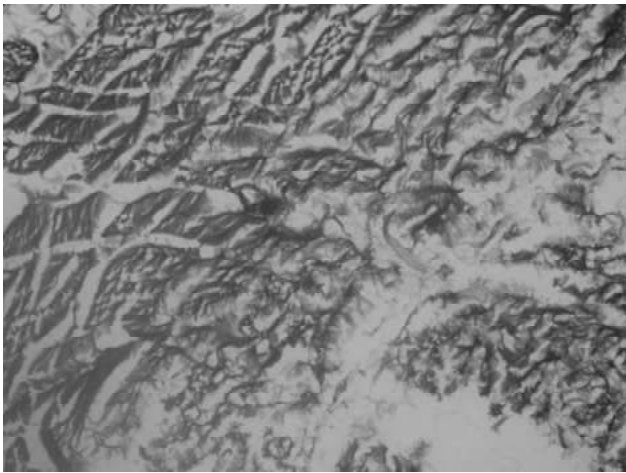
Дослідженням встановлено, що на рівні пупка кількість КВ не залежно від ширини БЛЖ була менша. При ширині БЛЖ на рівні пупка 1-2 см і 3-4 см найбільшу кількість КВ спостерігали в ділянці I.bicostalis: 131,47±6,06 і 137,25±7,43 відповідно (p<0,05). В той час при ширині БЛЖ 2-3 см на рівні пупка найбільша кількість КВ була під мечоподібним відростком (128,38±7,07).

Не залежно від ширини БЛЖ на рівні пупка достовірної різниці в кількості КВ не встановлено. БЛЖ шириною 3-4 см на рівні пупка має більшу кількість КВ вище пупка, ніж БЛЖ меншої ширини (p<0,05).

Аналогічну тенденцію спостерігали при вивченні кількості КВ залежно від ширини БЛЖ на рівні I.bicostalis. Так в усіх випадках кількість КВ на рівні пупка була найменшою при різній ширині БЛЖ на рівні I.bicostalis. Найбільшу кількість КВ спостерігали на рівні I.bicostalis при ширині БЛЖ 1-2 см і 3-4 см, на рівні I.bicostalis: 131,08±6,13 і 138,67±5,49 відповідно. При ширині БЛЖ 2-3 см найбільшу кількість КВ спостерігали під мечоподібним відростком (129,13±7,7). Не залежно від ширини БЛЖ на рівні I.bicostalis, на вивчаємих рівнях статистичної відмінності в кількості КВ не встановлено.



Рис. 2. Біла лінія живота хворого на грижу в ділянці пупка. Заб.: за методом Вергефа. Об. 10, ок. 10.



**Рис. 3.** Біла лінія живота здорової людини, ділянка I.bicostalis. Заб.: за методом Вергефа. Об. 10, ок. 10.

Діаметр КВ БЛЖ коливався від 1,07 до 11,74 мкм ( $7,99 \pm 0,36$  мкм). У чоловіків і жінок достовірних відмінностей в діаметрі КВ не спостерігали. Звертає на себе увагу, що діаметр КВ БЛЖ незалежно від статі збільшується каудально. Діаметр КВ в ділянці пупка був більшим, ніж вище пупка.

Аналогічну тенденцію спостерігали у здорових і хворих на пупкову грижу. Тільки нижче рівня пупка у здорових діаметр КВ був достовірно більшим, ніж у хворих на грижу ( $p < 0,05$ ).

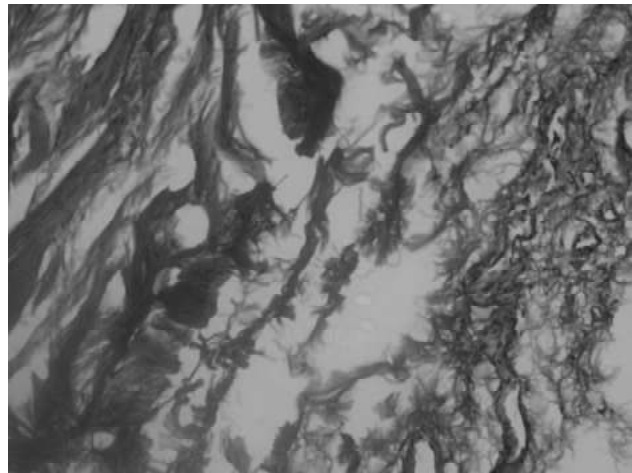
Діаметр КВ (табл. 3) на рівні I.bicostalis був меншим, ніж на інших рівнях при I і IV типах БЛЖ ( $p < 0,05$ ). У той час, як діаметр КВ на цьому рівні при II і III типах БЛЖ був найбільшим серед вивчаємих рівнів. Найбільший діаметр мали КВ в ділянці пупка при IV типі БЛЖ ( $8,57 \pm 0,32$  мкм). Найменший діаметр КВ ( $p < 0,05$ ) спостерігали під мечоподібним відростком при II типі БЛЖ ( $7,19 \pm 0,18$  мкм).

Зі збільшенням ширини БЛЖ, на рівні пупка, діаметр КВ тут достовірно зменшується, в той час як нижче мечоподібного відростка він навпаки достовірно збільшується. На рівні I.bicostalis статистичної відмінності між діаметром КВ не спостерігали, яку б ширину БЛЖ не мала.

Діаметр КВ нижче мечоподібного відростка не залежав від ширини БЛЖ на рівні I.bicostalis. На рівні I.bicostalis діаметр КВ був достовірно більшим при ширині БЛЖ 3-4 см у цьому місці ( $8,58 \pm 1,01$  мкм). На рівні пупка діаметр КВ був достовірно менший при ширині БЛЖ 3-4 см на рівні I.bicostalis, ніж при меншій її ширині.

БЛЖ у людей має  $27,12 \pm 2,3$  ЕВ на  $10000$  мкм<sup>2</sup>. У чоловіків ЕВ на одиницю площі спостерігали  $26,66 \pm 2,82$ , а у жінок -  $27,77 \pm 2,05$  ( $p = 0,203$ ). Тобто за кількістю ЕВ, як і за кількістю КВ, БЛЖ у чоловіків і жінок не відрізнялась.

Найменшу кількість ЕВ БЛЖ у чоловіків і жінок спостерігали під мечоподібним відростком,  $21,95 \pm 2,84$  і



**Рис. 4.** Біла лінія живота хворого на пупкову грижу, ділянка I.bicostalis. Заб.: за методом Вергефа. Об. 10, ок. 10.

$24,67 \pm 4,37$  на  $10000$  мкм<sup>2</sup> відповідно. У жінок їх кількість достовірно переважала.

Найбільшу кількість ЕВ у чоловіків спостерігали на рівні I.bicostalis ( $28,91 \pm 4,69$  на  $10000$  мкм<sup>2</sup>) і над лобковим симфізом ( $28,74 \pm 3,04$  на  $10000$  мкм<sup>2</sup>). На відміну, у жінок найбільшу кількість ЕВ спостерігали в ділянці пупка ( $30,17 \pm 5,63$  на  $10000$  мкм<sup>2</sup>), і ця кількість була достовірно більшою, ніж у чоловіків. Звертає увагу те, що незалежно від статі вище пупка достовірних відмінностей в

**Таблиця 2.** Кількість колагенових волокон залежно від типу білої лінії живота і ділянки дослідження (на  $10000$  мкм<sup>2</sup>).

Тип білої лінії живота	Рівень дослідження		
	Під мечоподібним відростком	I.bicostalis	Пупок
БЛЖ I типу (n=12)	$132,71 \pm 5,33^{***}$	$129,13 \pm 11,04$	$122,25 \pm 6,53$
БЛЖ II типу (n=14)	$121,39 \pm 2,18^*, **$	$134,36 \pm 1,42^{**}$	$124,75 \pm 0,75$
БЛЖ III типу (n=5)	$123,2 \pm 4,38^*$	$130,7 \pm 0,67^{**}$	$120,7 \pm 5,24$
БЛЖ IV типу (n=5)	$124,4 \pm 1,02$	$125,1 \pm 5,52$	$122,0 \pm 2,32$

**Примітки:** \* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і I.bicostalis; \*\* - достовірна відмінність між рівнями I.bicostalis і пупка; \*\*\* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і пупка.

**Таблиця 3.** Діаметр колагенових волокон залежно від типу білої лінії живота і ділянки дослідження (мкм).

Тип білої лінії живота	Рівень дослідження		
	Під мечоподібним відростком	I.bicostalis	Пупок
БЛЖ I типу (n=12)	$7,57 \pm 0,63$	$7,19 \pm 0,18^{**}$	$7,76 \pm 0,48$
БЛЖ II типу (n=14)	$7,19 \pm 0,18^*, **$	$8,02 \pm 0,58$	$7,95 \pm 0,79$
БЛЖ III типу (n=5)	$8,13 \pm 0,06^*$	$8,29 \pm 0,3^{**}$	$7,62 \pm 0,29$
БЛЖ IV типу (n=5)	$7,99 \pm 0,29^{***}$	$7,59 \pm 0,41^{**}$	$8,57 \pm 0,32$

**Примітки:** \* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і I.bicostalis; \*\* - достовірна відмінність між рівнями I.bicostalis і пупка; \*\*\* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і пупка.

**Таблиця 4.** Середня кількість еластичних волокон білої лінії живота у здорових і хворих на грижу (на 10000 мкм<sup>2</sup>).

Рівень дослідження	Здорові (n=24)	Хворі на грижу (n=12)	p
під мечоподібним відростком	22,39±3,29	24,46±4,36	> 0,05
I.bicostalis	28,86±4,59	27,92±5,09	> 0,05
Пупок	27,96±4,11	29,42±4,88	> 0,05
I. bispinalis	26,5±4,28	29,33±5,12	> 0,05
над лобковим симфізом	28,71±2,96	26,92±4,59	> 0,05

**Таблиця 5.** Кількість еластичних волокон залежно від типу білої лінії живота і ділянки дослідження (на 10000 мкм<sup>2</sup>).

Тип білої лінії живота	Рівень дослідження		
	Під мечоподібним відростком	I.bicostalis	Пупок
БЛЖ I типу (n=12)	20,25 ± 1,98*, ***	26,25±4,32	25,21±2,97
БЛЖ II типу (n=14)	25,29 ± 3,02*, ***	32,25±4,21	31,11±2,47
БЛЖ III типу (n=5)	23,2±4,64	25,9±2,27	29,0±7,83
БЛЖ IV типу (n=5)	23,6±4,46	26,3±1,26	28,2±2,17

**Примітки:** \* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і I.bicostalis; \*\* - достовірна відмінність між рівнями I.bicostalis і пупка; \*\*\* - достовірна відмінність виявлена між рівнями під мечоподібним відростком і пупка.

**Таблиця 6.** Середній діаметр еластичних волокон білої лінії живота на різних рівнях у чоловіків та жінок, та у осіб з грижою та без грижі (мкм).

	Здорові (n=24)	Хворі на грижу (n=12)	p
під мечоподібним відростком	1,01±0,11	1,02±0,06	> 0,05
I.bicostalis	1,01±0,12	0,8±0,11	< 0,05
Пупок	0,97±0,13	0,99±0,09	> 0,05

кількості ЕВ не було.

У здорових осіб при вивченні БЛЖ кількість ЕВ становила 26,88±2,68, а у хворих на грижу 27,61±2,05 на 10000 мкм<sup>2</sup> (p=0,413). Кількість ЕВ у здорових і хворих на грижу (табл. 4) на досліджуваних рівнях достовірно не відрізнялась.

Незалежно від типу БЛЖ (табл. 5) кількість ЕВ в ній зростала в каудальному напрямку, тільки при БЛЖ II типу кількість ЕВ на рівні I.bicostalis була більшою, ніж на інших рівнях, що вивчались (p<0,05). Найбільшу кількість ЕВ спостерігали при II типі БЛЖ. Найменшу кількість ЕВ спостерігали під мечоподібним відростком при БЛЖ I типу (20,25±1,98). Найбільшу кількість ЕВ мала БЛЖ II типу на рівні I.bicostalis (32,25±4,21).

Незалежно від ширини БЛЖ на рівні пупка кількість ЕВ збільшується в каудальному напрямку. Найменшу кількість ЕВ спостерігали під мечоподібним відростком (21,92±4,81) при ширині БЛЖ 3-4 см на рівні пупка, хоча вірогідної відмінності в їх кількості залежно від ширини БЛЖ не спостерігали. При ширині БЛЖ 3-4 см на рівні пупка також спостерігали достовірно найменшу кількість ЕВ на рівні I.bicostalis. Достовірної відмінності в кількості ЕВ на рівні пупка не спостерігали не залеж-

но від ширини БЛЖ.

Кількість ЕВ незважаючи на ширину БЛЖ на рівні I.bicostalis зростає в каудальному напрямку. Незалежно від ширини БЛЖ кількість ЕВ була більша на рівні пупка. Найменшу кількість ЕВ, незалежно від місця дослідження, спостерігали при ширині БЛЖ в 1-2 см на рівні I.bicostalis. Найбільшу кількість ЕВ, незалежно від місця дослідження, спостерігали в БЛЖ шириною 3-4 см на рівні I.bicostalis.

Діаметр ЕВ БЛЖ у людей коливався від 0,21 до 1,92 мкм. (1,01±0,06 мкм). У чоловіків середній діаметр ЕВ (1,03±0,06 мкм) був достовірно більшим, ніж у жінок (0,98±0,07 мкм).

Діаметр ЕВ у чоловіків достовірно не відрізнявся на різних рівнях дослідження. У жінок найбільший діаметр ЕВ виявили під мечоподібним відростком (1,02±0,09 мкм). На рівні I.bicostalis діаметр ЕВ був меншим у жінок, ніж на рівні пупка (p<0,05). Аналогічну тенденцію спостерігали у здорових і хворих на пупкову грижу (табл. 6).

У випадку БЛЖ III типу найменший діаметр ЕВ спостерігався на рівні I.bicostalis (p<0,05), а найбільший був на рівні пупка.

Незалежно від ширини БЛЖ на рівні пупка діаметр ЕВ, тут, був завжди меншим за діаметр під мечоподібним відростком. Діаметр ЕВ на рівні I.bicostalis, при ширині БЛЖ від 1 до 3 см на рівні пупка, був меншим, ніж під мечоподібним відростком і на рівні пупка. При розгляді діаметра ЕВ БЛЖ шириною 3-4 см на рівні пупка спостерігали його зменшення в каудальному напрямку.

Не зважаючи на ширину БЛЖ на рівні I.bicostalis, діаметр ЕВ на рівні пупка був завжди меншим, ніж під мечоподібним відростком. Тільки при ширині БЛЖ 2-3 см на рівні I.bicostalis діаметр ЕВ на цьому рівні був більшим, ніж їх діаметр на рівні пупка і нижче мечоподібного відростка. Не залежно від ширини БЛЖ на рівні I.bicostalis діаметр ЕВ нижче мечоподібного відростка і на рівні пупка не відрізнявся.

При використанні комбінованого методу забарвлення ШИК + Хейл у БЛЖ хворих на грижу виявляли ознаки дезорганізації сполучної тканини (ділянки мукоїдного набухання мають вигляд зеленувато-голубих вогнищ, фібриноїдне вибухання ідентифікується за рахунок червоного кольору). Описані вогнища супроводжуються клітинними реакціями у вигляді інфільтратів з лімфоцитів, гістіоцитів і плазматичних клітин.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. В білій лінії живота хворих на пупкову грижу встановлені ознаки дезорганізації сполучної тканини у вигляді ділянок мукоїдного і фібриноїдного набухання, та інфільтратів з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин.
2. У хворих на пупкову грижу кількість колагенових волокон білої лінії живота менша (p<0,05) ніж у здорових, в той же час їх діаметр зі збільшенням ширини білої лінії живота зменшується в ділянці пупка

( $p < 0,05$ ). 3. Кількість еластичних волокон в білій лінії живота, незалежно від її типу, зростає в каудальному напрямку, а діаметр їх на рівні пупка менший.

Перспективою наукового пошуку є встановлення морфологічних маркерів диспластичних процесів у сполучнотканинних структурах передньої черевної стінки.

### Список літератури

- Ахмедов Н.И. Роль неспецифической дисплазии соединительной ткани в образовании послеоперационных и рецидивных грыж брюшной стенки // Н.И.Ахмедов // Клін. хірургія.- 2011.- №4.- С.28-30.
- Боднар Л.В. Морфофункціональний стан елементів сполучної тканини попереочної фасції пахвинного проміжку у хворих на грижу // Л.В.Боднар, В.В.Власов, І.В.Бабій [та ін.] // Вісник морфології.- 2012.- №2.- Т.18.- С.289-293.
- Курик О.Г. Морфологічна характеристика елементів провідної системи серця при гострій коронарній недостатності // О.Г.Курик, Л.В.Боднар, О.О.Каплевський // Укр. морфол. альманах.- 2009.- Т.7, №1.- С.51-54.
- Лаврова Т.Ф. Клиническая анатомия грыжи передней брюшной стенки // Лаврова Т.Ф.- М.: Медицина, 1997.- 104с.
- Попова Л.Д. Функціональна біохімія сполучної тканини // Л.Д.Попова, В.І.Жуков, Т.В.Горбач // Навчально-методичний посібник для студентів вищих навчальних закладів та лікарів-інтернів.- Харків, 2011.- 92с.
- Henriksen N.A. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia // N.A.Henriksen, D.H.Yadete, L.T.Sorensen // Br. J. Surg.- 1998 (2).- P.210-219.
- Pans A. Biochemical study of collagen in adult groin hernias // A.Pans, A.Albert, C.M.Lapiere // J. Surg. Rec.- 2011.- Vol.95 (2).- P.107-113.
- Klinge U. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen // U.Klinge, M.Binebosel, R.Rosch // J. Minim. Access.- 2006.- Vol. 2(3).- P.151-154.

**Боднар Л.В., Калиновский С.В., Власов В.В., Витковская С.В.**

### К ИЗУЧЕНИЮ ВОЛОКНИСТЫХ СТРУКТУР БЕЛОЙ ЛИНИИ ЖИВОТА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПУПОЧНОЙ ГРЫЖЕЙ

**Резюме.** Стаття посвящена патогистологическому и морфометрическому анализу коллагеновых и эластических волокон белой линии живота у пациентов с грыжевыми дефектами белой линии и без них. Указаны отличия их количества и диаметра у пациентов с грыжевыми дефектами. Обнаружены признаки дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного и фибриноидного набухания.

**Ключевые слова:** белая линия живота, пупочная грыжа, коллагеновые волокна, эластические волокна.

**Bodnar L.V., Kalinovskiy S.V., Vlasov V.V., Vitkovskaya S.V.**

### TO THE LEARNING OF FIBROUS STRUCTURES OF LINEA ALBA IN HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH UMBILICAL HERNIA

**Summary.** This article is devoted to pathohistological and morphological analysis collagen and elastic fibres of linea alba in patients with or without hernia defects. Here are the differences in quality and diameter of fibres in patients with hernia defect. The evidences of disorganization of connective tissue have been detected as mucoïd and fibrinoid swelling.

**Key words:** linea alba, umbilical hernia, collagen fibres, elastic fibres.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013р.

Боднар Ліля Василівна - к. мед. н., лікар-патологоанатом Хмельницького Державного патологоанатомічного центру України; Liya.Bodnar.77@mail.ru

Калиновський Сергій Валерійович - аспірант кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; Kalina\_sv@ukr.net

Власов Василь Володимирович - д. мед. н., доц. кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, лікар-хірург відділення хірургії підшлункової залози з центром шлунково-кишкових кровотеч Хмельницької обласної лікарні; vvasov@mail.ru

Вітківська Сніжана Василівна - лікар-патологоанатом Хмельницького Державного патологоанатомічного центру України; Liya.Bodnar.77@mail.ru

© Вадзюк С.Н., Цвинтарний А.В.

УДК: 611.137.83-073.969-053.81

**Вадзюк С.Н., Цвинтарний А.В.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського" кафедра нормальної фізіології (майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна)

### РЕОВАЗОГРАФІЧНА ОЦІНКА ТОНУСУ АРТЕРІЙ СТЕГНА У ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

**Резюме.** На основі реовазограми стегна встановлені відмінності між юнаками та дівчатами відповідних соматотипів. Показники реовазограми стегна у осіб із однаковим соматотипом показали відмінності за показниками тонуусу артерій великого калібру, показника тонуусу всіх артерій стегна, діастолічному індексі, часі повільного кровонаповнення, часі швидкого кровонаповнення та часі висхідної частини реовазограми стегна.

**Ключові слова:** показники гемодинаміки стегна, антропометричні та соматотипологічні параметри, здорові юнаки та дівчата.

## Вступ

Аналіз наукової літератури показав, що реовазографія є об'єктивним, неінвазивним методом вивчення показників гемодинаміки, що дозволяє встановити основні показники функціонування периферичних судин у здорових і хворих осіб [Ронкин, Иванов, 1997; Коновалова, 2009; Усанов и др., 2009; Haas et al., 2012]. Враховуючи сучасні дані щодо їх неоднорідності, високу залежність від багатьох факторів (віку, статі, расових, кліматичних і конституціональних особливостей) [Мороз та ін., 2004; Сарафинюк, 2010] на сучасному етапі розвитку теоретичної та практичної медицини є потреба розробки нормативних показників периферичної гемодинаміки, особливо у осіб молодого віку, коли спостерігається висока варіабельність фізіологічної норми [Кириченко, 2005; Мороз та ін., 2004; Gluckman et al., 2013].

Метою нашого дослідження було встановити відмінності реовазографічних індексів і показників тону артерій стегна в здорових міських юнаків і дівчат Подільського регіону України та зв'язки реовазографічних показників із антропометричними й соматотипологічними параметрами.

## Матеріали та методи

Первинні реовазографічні показники стегна та антропометричні й соматотипологічні параметри тіла 148 практично здорових міських юнаків Поділля у віці від 17 до 21 року та 160 дівчат у віці від 16 до 20 років отримані в науково-дослідному центрі (НДЦ) Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М.І.Пирогова.

Показники реовазограми стегна визначали за допомогою кардіологічного комп'ютерного діагностичного комплексу, який був розроблений співробітниками Вінницького національного технічного університету та НДЦ ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Реографічне дослідження проводили у приміщенні з температурою повітря в межах 23-24°C. Після 10-15-хвилинного відпочинку дослідження проводили в горизонтальному положенні. Юнаки й дівчата під час дослідження були не менше як через 2 години після вживання їжі.

Для реєстрації використовували стрічкові реовазографічні електроди ТЕ.293.063-01 виробництва ВАТ "НДІ РЕМА" типу "рулетка", з шириною стрічки 6 мм і з відстанню між стрічками 10 мм. Досліджувані ділянки стегна в місцях накладання електродів перед реєстрацією обробляли спиртом, а потім фізіологічним розчином з метою зниження опору контакту електрод-шкіра. Електроди перед кожним їх накладанням також обробляли спиртом. Оскільки якість накладання електродів впливає на точність отриманих результатів, тому між моментом накладання електродів та початком реєстрації проходив певний проміжок часу необхідний для завершення процесу поляризації контакту електрод-шкіра. Перед кожним вимірюванням приладом здійснюється автокаліб-

ровка з контролем якості накладання електродів.

Для аналізу використовували записи реограми тривалістю 15с з подальшим програмним усередненням всіх періодів коливань. В результаті обробки реовазографічних показників автоматично визначали характерні точки на кривій та визначали наступні показники: базовий імпеданс (Ом); час висхідної, низхідної частини реовазограми та швидкого й повільного кровонаповнення (сек.); амплітуду систолічної хвилі, інцізури, діастолічної хвилі й швидкого кровонаповнення (Ом).

Антропометричне обстеження проведено за схемою В.В.Бунака [Коновалова, 2009]; кефалометрія включала визначення обхвату голови, сагітальної дуги, найбільшої довжини й ширини голови, найменшої ширини голови, ширини обличчя та нижньої щелепи; оцінку соматотипу проводили з використанням математичної схеми J.Carter і B.Helth [Haas et al., 2012]; компонентний склад маси тіла оцінювали за методом J.Matieka [Бутова, 1999] та Американського інституту харчування (AIX) [Бунак, 1941].

## Результати. Обговорення

При порівнянні значень базового імпедансу реовазограми стегна в юнаків різних соматотипів встановлено, що даний показник статистично значуще менший у осіб чоловічої статі із мезоморфним соматотипом, ніж у юнаків з ектоморфним ( $p < 0,01$ ), ендо-мезоморфним ( $p < 0,05$ ) і середнім проміжним ( $p < 0,05$ ) соматотипами. При співставленні базового імпедансу реовазограми стегна у дівчат різних соматотипів встановлено, що даний показник статистично значуще менший у осіб із мезоморфним й екто-мезоморфним соматотипами, ніж у дівчат із ендоморфним ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно), ектоморфним ( $p < 0,05$  в обох випадках), ендо-мезоморфним ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно) і середнім проміжним ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно) соматотипами.

Межі процентильного розмаху тривалості (часу) висхідної частини реовазограми стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різних соматотипів ( $p > 0,05$  в усіх групах порівняння).

Показники процентильного розмаху тривалості (часу) низхідної частини реовазограми стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різних соматотипів ( $p > 0,05$  в усіх групах порівняння). У дівчат зі середнім проміжним соматотипом тривалість низхідної частини реовазограми стегна виявилася достовірно більшою, ніж у осіб жіночої статі з мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). Аналогічна тенденція визначена при порівнянні вищевказаного показника у дівчат із середнім проміжним і ектоморфним соматотипами ( $p = 0,094$ ).

Тривалість швидкого кровонаповнення судин виявилася статистично значуще більшою у дівчат-ендоморфів, ніж у осіб жіночої статі із мезоморфним і ендо-мезоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках).

Межі процентильного розмаху тривалості повільного кровонаповнення судин стегна у юнаків і дівчат з однаковим соматотипом встановлено, що вищевказаний показник достовірно менший лише у юнаків-ектоморфів, ніж у дівчат із ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ).

Амплітуда систолічної хвилі реовазограми стегна у юнаків-мезоморфів достовірно менша, ніж у осіб чоловічої статі із ектоморфним ( $p < 0,001$ ), енто-мезоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках); аналогічна виражена тенденція прослідкована при порівнянні вищевказаного показника у юнаків з мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,050$ ). Також виявлена тенденція наявності більшої амплітуди систолічної хвилі реовазограми стегна у юнаків-ектоморфів порівняно із особами чоловічої статі з екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,064$ ). У дівчат-мезоморфів амплітуда систолічної хвилі реовазограми стегна статистично значуще менша, ніж у осіб жіночої статі з ектоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,01$  в обох випадках); аналогічна виражена тенденція прослідкована при порівнянні вищевказаного показника у дівчат з мезоморфним і енто-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,053$ ).

Встановлено, що амплітуда інцизури реовазограми стегна в юнаків різних соматотипів статистично значуще менша в осіб з мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами, ніж у юнаків з ектоморфним ( $p < 0,05$  в обох випадках) і середнім проміжним ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно) соматотипами. Також прослідкована тенденція до більших значень вищевказаного показника в юнаків з енто-мезоморфним соматотипом порівняно з особами чоловічої статі з мезоморфним ( $p = 0,076$ ) і екто-мезоморфним ( $p = 0,073$ ) соматотипами. У дівчат-мезоморфів амплітуда інцизури реовазограми стегна статистично значуще менша, ніж у осіб жіночої статі із ектоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Крім цього, визначена тенденція наявності меншого вищевказаного показника у дівчат-мезоморфів порівняно з особами жіночої статі з енто-мезоморфним ( $p = 0,063$ ) і середнім проміжним ( $p = 0,067$ ) соматотипами.

Межі процентильного розмаху амплітуди діастолічної хвилі реовазограми стегна в юнаків різних соматотипів встановлено, що даний показник статистично значуще менший у осіб із мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами, ніж у юнаків-ектоморфів ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно). Крім цього, амплітуда діастолічної хвилі виявилася достовірно меншою в юнаків-мезоморфів, порівняно із особами чоловічої статі із середнім проміжним соматотипом ( $p < 0,05$ ); також прослідкована незначна тенденція до більших значень вищевказаного показника у юнаків із енто-мезоморфним соматотипом, порівняно із юнаками-мезоморфами ( $p = 0,099$ ). У дівчат із середнім проміжним соматотипом амплітуда діастолічної хвилі статистично значуще більша, ніж у дівчат із ентоморфним і екто-мезомор-

фним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). Крім цього, визначені тенденції наявності більшого вищевказаного показника у дівчат із середнім проміжним соматотипом, порівняно із особами жіночої статі із мезоморфним соматотипом ( $p = 0,056$ ) та більшої амплітуди діастолічної хвилі у дівчат-ектоморфів, ніж у дівчат із ентоморфним соматотипом ( $p = 0,094$ ).

Амплітуди швидкого кровонаповнення реовазограми стегна статистично значуще менша у осіб чоловічої статі із мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами, ніж у юнаків-ектоморфів ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно). Крім цього, прослідковані тенденції до менших значень вищевказаного показника у юнаків-мезоморфів, порівняно із особами чоловічої статі із енто-мезоморфним ( $p = 0,064$ ) та екто-мезоморфним соматотипами ( $p = 0,063$ ), а також у осіб із середнім проміжним соматотипом, порівняно із юнаками-ектоморфами ( $p = 0,079$ ). У дівчат-мезоморфів амплітуда швидкого кровонаповнення стегна виявилася достовірно меншою, ніж у дівчат із ентоморфним, ектоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,05$  в усіх випадках). Прослідкована також незначна тенденція до менших значень вищевказаного показника у дівчат-мезоморфів, порівняно із особами жіночої статі із екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,083$ ).

Індексу реовазограми стегна статистично значуще менший у осіб чоловічої статі із екто-мезоморфним соматотипом, ніж у юнаків із середнім проміжним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Дикротичний індекс, визначений за показниками реовазограми стегна, не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у дівчат різних соматотипів ( $p > 0,05$  в усіх випадках).

Межі процентильного розмаху діастолічного індексу реовазограми стегна не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різних соматотипів ( $p > 0,05$  в усіх випадках). У дівчат-мезоморфів діастолічний індекс, визначений за показниками реовазограми стегна, виявився достовірно більшим, ніж у осіб жіночої статі із ентоморфним і ектоморфним соматотипами ( $p < 0,05$  в обох випадках). Також визначені тенденції до більших значень діастолічного індексу у дівчат-мезоморфів, порівняно із особами жіночої статі із екто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,051$ ) та у дівчат із середнім проміжним соматотипом, порівняно із дівчатами-ентоморфами ( $p = 0,095$ ).

Середня швидкість швидкого кровонаповнення судин стегна достовірно менша у юнаків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі із ектоморфним і середнім проміжним соматотипами ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно). Також прослідкована тенденція наявності меншого значення вищевказаного показника у юнаків-мезоморфів, порівняно із особами чоловічої статі із енто-мезоморфним соматотипом ( $p = 0,088$ ). У дівчат із середнім проміжним соматотипом середня швидкість швидкого кровонаповнення судин стегна достовірно більша, ніж у осіб жіночої статі з мезоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ).

Також прослідкована тенденція наявності більшого значення вищевказаного показника у дівчат із середнім проміжним соматотипом, порівняно з особами жіночої статі із екто-мезоморфним соматотипом ( $p=0,061$ ).

Швидкості повільного кровонаповнення судин стегна достовірно менша у юнаків-мезоморфів, ніж у осіб чоловічої статі із екоморфним ( $p<0,001$ ), екто-мезоморфним ( $p<0,05$ ) і середнім проміжним соматотипами ( $p<0,01$ ). Також прослідкована тенденція наявності меншого значення вищевказаного показника у юнаків-мезоморфів, порівняно з особами чоловічої статі із екто-мезоморфним соматотипом ( $p=0,072$ ). У дівчат із мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами середня швидкість повільного кровонаповнення судин стегна достовірно менша, ніж у осіб жіночої статі із екто-мезоморфним ( $p<0,05$  в обох випадках) і середнім проміжним ( $p<0,01$  і  $p<0,05$  відповідно) соматотипами. Також прослідкована незначна тенденція наявності меншого значення вищевказаного показника у дівчат із екто-мезоморфним соматотипом, порівняно з особами жіночої статі із екоморфним соматотипом ( $p=0,099$ ).

Тонус усіх артерій стегна не має достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різних соматотипів ( $p>0,05$  в усіх групах порівняння). У дівчат-ектоморфів поканик тонуусу всіх артерій стегна статистично значуще більший, ніж у дівчат із середнім проміжним соматотипом ( $p<0,05$ ).

Тонус артерій стегна великого калібру не має достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різних соматотипів ( $p>0,05$  в усіх групах порівняння). У дівчат-ектоморфів поканик тонуусу артерій стегна великого калібру статистично значуще більший, ніж у дівчат із екто-мезоморфним соматотипом ( $p<0,05$ ). Також визначені незначні тенденції наявності більшого вищевказаного показника у дівчат-ектоморфів, порівняно із особами жіночої статі із мезоморфним ( $p=0,087$ ) та екто-мезоморфним ( $p=0,093$ ) соматотипами, а також тенденція ( $p=0,065$ ) порівняно з дівчатами екто-мезоморфного соматотипу.

Тонус артерій стегна середнього та мілкоого калібру не має достовірних відмінностей, або тенденцій до

відмінностей у юнаків різних соматотипів ( $p>0,05$  в усіх групах порівняння). У дівчат із середнім проміжним соматотипом поканик тонуусу артерій стегна середнього та мілкоого калібру статистично значуще менший, ніж у дівчат-ектоморфів ( $p<0,05$ ). Також визначена незначна тенденція наявності меншого вищевказаного показника у дівчат із середнім проміжним соматотипом, порівняно з особами жіночої статі з мезоморфним соматотипом ( $p=0,090$ ).

Межі процентильного розмаху показника співвідношення тонуусу артерій не мають достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різних соматотипів ( $p>0,05$  в усіх групах порівняння). Показник співвідношення тонуусу артерій стегна достовірно більший у дівчат-ектоморфів, ніж у осіб жіночої статі із мезоморфним і екто-мезоморфним соматотипами ( $p<0,05$  в обох випадках); аналогічні тенденції прослідковані при порівнянні значень вищевказаного показника у дівчат-ектоморфів та у осіб жіночої статі із екоморфним і екто-мезоморфним соматотипами ( $p=0,067$  і  $p=0,065$  відповідно).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, у практично здорових юнаків і дівчат Поділля загальних, різних вікових і різних за соматотипом груп встановлені межі довірчих інтервалів і процентильного розмаху реовазографічних показників стегна.

2. Виражені вікові зміни реовазографічних показників стегна встановлені лише у дівчат, а соматотипологічні особливості спостерігаються як у дівчат, так і в юнаків.

3. Встановлені виражені прояви статевого диморфізму реовазографічних показників стегна в загальних, різних вікових і різних за соматотипом групах.

Встановлені конституціональні особливості осіб молодого віку та прояви статевого диморфізму реовазографічних показників стегна в загальних, різних вікових і різних за соматотипом групах в подальшому можна розробити нормативні показники периферичної гемодинаміки.

### Список літератури

Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс /В.В.Бунак.- М.: Учпедгиз, 1941.- 368с.  
 Бутова О.А. Физиолого-антропологическая характеристика состояния здоровья подростков : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.17 - нормальная физиология; 14.00.02 - анатомия человека /О.А.Бутова.- М., 1999.- 38с.  
 Кириченко І.М. Нормативні показники гемодинаміки у підлітків різної статі в залежності від особливостей будови тіла: автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.03.03 - нормальна фізіологія /І.М.Кириченко.- Вінниця, 2005.- 24с.  
 Коновалова К.О. Прогнозування резуль-

татів та підвищення ефективності операцій на глибокій артерії стегна при хронічній ішемії нижньої кінцівки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 - хірургія /К.О.Коновалова.- Донецьк, 2009.- 20с.  
 Мороз В.М. Математичне моделювання нормативних параметрів центральної гемодинаміки та грудної реограми в залежності від особливостей будови тіла /В.М.Мороз, І.М.Кириченко, І.В.Гунас //Biomedical and biosocial anthropology.- 2004.- №3.- С.74-79.  
 Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзион-

ную пробу /Д.А.Усанов, А.В.Скрипаль, А.А.Протопопов [и др.] //Саратовский научно-мед. журнал.- 2009.- №4.- С.23-25.

Ронкин М.А. Реография в клинической практике /М.А.Ронкин, А.Б.Иванов.- М.: Медицина, 1997.- 228с.

Сарафинюк Л.А. Вікові та статеві закономірності змін гемодинаміки в залежності від конституціональних характеристик організму: автореф. дис. ... докт. біол. наук : 14.03.01 - нормальна анатомія, 03.00.13 - фізіологія людини і тварин /Л.А.Сарафинюк.- Тернопіль, 2010.- 35с.

Human growth: evolutionary and life history perspectives /P.D.Gluckman,



A.S.Beedle, M.A.Hanson [et al.] // Variations in truncal body circumferences  
Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.- affect fat mass quantification with  
2013.- №71.- P.89-102. bioimpedance analysis /V.Haas,

S.Engeli, T.Hofmann [et al.] //Eur. J.  
Clin. Nutr.- 2012.- Vol.66, №2.-  
P.196-200.

**Вадзюк С.Н., Цвинтарний А.В.**

### РЕОВАЗОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОНУСА АРТЕРИЙ БЕДРА У ЗДОРОВЫХ ГОРОДСКИХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

**Резюме.** На основе реовазограммы бедра установлены отличия между юношами и девушками соответствующих соматотипов. Показатели реовазограммы бедра у лиц с одинаковым соматотипом показали отличие по показателям тонуса артерий большого калибра, показателю тонуса всех артерий бедра, диастолическому индексу, времени медленного кровенаполнения, времени быстрого кровенаполнения и времени восходящей части реовазограммы бедра.

**Ключевые слова:** показатели гемодинамики бедра, антропометрические и соматотипологические параметры, здоровые юноши и девушки.

**Vadzuk S.N. Tsvyntarnyi A.V.**

### REOVASOGRAPHIC MARK OF TONUS OF ARTERY OF THIGH OF THE HEALTHY URBAN BOYS AND GIRLS OF DIFFERENT SOMATOTYPES

**Summary.** On the base of reovasogram of the thigh the differences between boys and girls of the corresponded somatotypes are established. The indices of the thigh reovasogram of the people with the same somatotype showed the differences between in the indices of the tonus of artery of the big size, in the indices of the tonus of all arteries of the thigh, in the diastolic index, in the time of the low blood filling, in the time of the fast blood filling and the time of the rising part of the reovasogram of the thigh.

**Key words:** indices of hemodynamics of the thigh, anthropometric and somatotypologic parameters, healthy boys and girls.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013р.

Вадзюк Степан Несторович - д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри нормальної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського"

Цвинтарний Андрій Володимирович - асистент кафедри нормальної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського"; andriy\_cv@mail.ru

© Дуло О.А.

УДК: 613.1:796/799-053.7(477.87)

**Дуло О.А.**

ДВНЗ "Ужгородський національний університет", кафедра фізичної реабілітації МОН України (вул. Підгірна, 46, м.Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна)

### ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ФІЗИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ДІВЧАТ НИЗИННИХ РАЙОНІВ ЗАКАРПАТТЯ ЗА МЕТАБОЛІЧНИМ РІВНЕМ АЕРОБНОГО ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

**Резюме.** Робота присвячена вивченню рівня фізичного здоров'я дівчат 16-20 років, які проживають у низинних районах Закарпаття. Встановлено, що рівень аеробної продуктивності, який відображає фізичне здоров'я, у дівчат у середньому відповідає "відмінному" незалежно від соматотипу. Найвищий рівень аеробної продуктивності за відносною величиною максимального споживання кисню виявлено у представниць ендомезоморфного соматотипу, а найнижчий - ендоморфного та ектоморфного.

**Ключові слова:** фізичне здоров'я, аеробна продуктивність, фізична працездатність, соматотип.

#### Вступ

Відповідно до існуючих концепцій про фізичне здоров'я його інтегральними показниками виступає аеробна продуктивність організму [Купер, 1989; Апанасенко, 1999; Astrand, 1960]. Тому соматичне здоров'я конкретної особи слід оцінювати за фізіологічними показниками, які відображають максимально можливий метаболічний рівень аеробних процесів енергозабезпечення. Для оцінки аеробних процесів енергозабезпечення життєдіяльності організму рекомендують використовувати такі показники як максимальне споживання кисню або поріг анаеробного обміну (ПАНО) [Апанасенко, 1999; Мильнер, 2000].

Формування фізичного здоров'я відбувається під впливом ендогенних та екзогенних чинників [Сарафи-

нюк, 2009]. Причому тривалий вплив екзогенних чинників може викликати в організмі зміни генетичного характеру. Тому національні та популяційні відмінності морфофункціональних показників стимулюють науковців до пошуку відносних стандартів для жителів окремих регіонів [Шинкарук-Диковицька, 2008; Андрійчук, 2009; Гунас, 2010]. Зокрема, в Україні існують території з екологічними особливостями, які визначають гормональний статус мешканців цих регіонів, соматометричні параметри, окремі компоненти соматотипу, компонентний склад маси тіла, функціональний стан [Пилипонова, 2011]. Одним із таких регіонів є Закарпаття.

Тому, для здійснення об'єктивного аналізу стану фізичного здоров'я осіб різного віку і статі необхідно

чітко визначити, які значення й межі фізіологічних коливань показників аеробної продуктивності організму залежно від соматотипу, притаманні здоровому населенню Закарпатської області.

З огляду на вищевикладене мета даної роботи полягала у визначенні аеробних можливостей дівчат низинних районів Закарпатської області залежно від соматотипу.

### Матеріали та методи

Проведено порівняльний аналіз рівня фізичного здоров'я у дівчат постпубертатного періоду онтогенезу віком від 16 до 20 років. Кількість дівчат із низинних районів Закарпатської області становила 118 осіб (53,6%). Рівень фізичного здоров'я оцінювали за показниками аеробної продуктивності, а саме вимірювали фізичну працездатність ( $PWC_{170}$ ), максимальне споживання кисню ( $VO_{2\max}$ ), використовуючи метод велоергометрії. Для оцінки рівня аеробної продуктивності використовували оціночну шкалу Я.П. Пярната (1983). Соматотип визначали за методом Хіт-Картера, який вважається універсальним, тому рекомендується для обстежень людей різної расової приналежності, різної статі, широкого вікового діапазону (від 14 до 70 років), а також забезпечує трьохкомпонентну (жирового, м'язового та кісткового компоненту) антропометричну оцінку. За допомогою даного методу можна кількісно оцінити перевагу: ендоморфії, або відносного ожиріння; мезоморфії, або відносного розвитку скелетно-м'язової системи; екторморфії, або відносної лінійності (втягнутість тіла). Кожен компонент визначався в незмінній послідовності: ендоморфія - мезоморфія - екторморфія, які виражаються числовими значеннями (антропометричними похідними) з точністю до однієї десятої. За методом Хіт-Картера соматотип визначається графічним способом, або ж алгоритмом. Оскільки за алгоритмом вираховувати соматотип зручніше, нами був застосований саме цей спосіб.

### Результати. Обговорення

Абсолютне значення  $PWC_{170}$  дівчат низинної місцевості становило в середньому  $780,87 \pm 53,1$   $\text{кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$ , а відносне значення -  $13,04 \pm 0,46$   $\text{кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Абсолютна величина максимального споживання кисню дорівнювала  $2567,49 \pm 90,27$   $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ , а відносна -  $42,9 \pm 0,58$   $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Рівень аеробної продуктивності за відотною величиною максимального споживання кисню у дівчат низинних районів за Я.П.Пярнатою відповідає "відмінному". Слід відзначити, що для оцінки аеробної продуктивності останнім часом застосовують поняття "безпечний рівень здоров'я", яке оцінюють за відносним показником  $VO_{2\max}$ . Для жінок "безпечний рівень здоров'я" знаходиться на межі  $35,0$   $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Середнє значення відносного показника максимального споживання кисню у дівчат низинних районів перевищує "безпечний рівень здоров'я" і становить

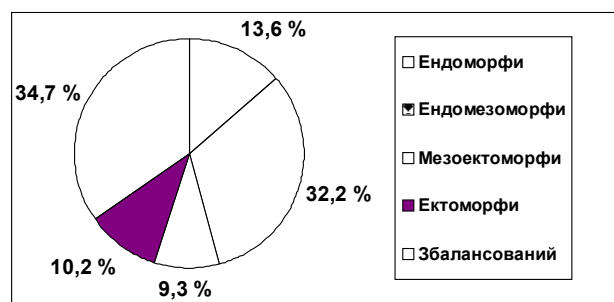


Рис. 1. Співвідношення чисельності представниць різних соматотипів низинних районів у %.

$42,9 \pm 0,58$   $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ .

У досліджуваних дівчат за методом Хіт-Картера визначили соматотип і умовно розподілили їх на п'ять груп: з екторморфним соматотипом, ендоморфним соматотипом, ендомезоморфним соматотипом, мезоекторморфним соматотипом, зі збалансованим соматотипом. Розподіл дівчат низинних районів за соматотипами у відсотковому відношенні поданий на рисунку 1. Найбільшу кількість дівчат виявлено зі збалансованим соматотипом (34,7%), найменшу із мезоекторморфним соматотипом (9,3%).

Результати досліджень фізичної працездатності та максимального споживання кисню відображені у таблиці 1.

Значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  у представниць ендомезоморфного соматотипу у середньому на 20,0% переважає значення представниць з ендоморфним соматотипом ( $p < 0,05$ ). Середня величина  $PWC_{170}$  абс. представниць ендомезоморфного соматотипу в 2,3 рази перевищує середнє значення представниць екторморфного соматотипу ( $p < 0,01$ ). Виявлено також суттєву перевагу в 1,8 рази значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  представниць ендомезоморфного соматотипу над середнім значенням представниць мезоекторморфного соматотипу  $483,4 \pm 20,6$   $\text{кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$  і над значенням представниць збалансованого соматотипу на 45,1% ( $p < 0,05$ ). Середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць ендоморфного та збалансованого соматотипів також між собою вірогідно відрізняються (на 20,7%). Середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць мезоекторморфного та екторморфного соматотипів вірогідно відрізняються на 26,8% ( $p < 0,05$ ).

Дослідження фізичної працездатності за відотною величиною  $PWC_{170}$  засвідчило вірогідно нижчий рівень даного показника у представниць екторморфного соматотипу порівняно зі значеннями представниць інших соматотипних груп. У представниць ендомезоморфного соматотипу середнє значення  $PWC_{170}$  відн. перевищує середню величину дівчат ендоморфного соматотипу на 17,5% ( $p < 0,05$ ), збалансованого соматотипу на 24,2%. Середнє значення  $PWC_{170}$  відн. у представниць ендомезоморфного соматотипу перевищує значення представниць мезоекторморфного соматотипу на 39,4% ( $p < 0,001$ ), представниць екторморфного соматотипу на 69,6%.

Особливості прояву аеробної продуктивності у пред-

**Таблиця 1.** Фізична працездатність ( $PWC_{170}$ ) і аеробна продуктивність організму дівчат низинних районів Закарпаття залежно від соматотипу.

Показники	Середнє значення, М m				
	Ендоморфи (n=16)	Ендо-мезоморфи (n=38)	Мезо-ектоморфи (n=11)	Ектоморфи (n=12)	Збалансований соматотип (n=41)
$PWC_{170}$ , кгм·хв <sup>-1</sup>	#729,6±28,2	876,52±39,71	** 483,4±20,6	**& +381,1±17,3	**604,24±26,88
$PWC_{170}$ , кгм·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	#11,4±0,63	13,4±0,72	** 9,6±0,58	**+7,9±0,8	**10,79±0,52
$VO_2$ , мл·хв <sup>-1</sup>	#2480,3±63,6	2730,5±76,61	**+ 2061,8±56,3	**&+ 1887,9±41,0	**2266,8±65,65
$VO_2$ , мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	38,2±1,63	41,8±1,81	40,8±1,64	39,2±1,7	40,4±1,53
Маса тіла, кг	64,8±2,46	65,2±2,81	** 50,6±2,31	**+48,2±1,9	56,0±1,72

**Примітки:** вірогідність відмінності середніх значень ( $p < 0,05$ ): \* - відносно осіб ендоморфного соматотипу; # - відносно осіб ендомезоморфного соматотипу; & - відносно осіб мезоектоморфного соматотипу; + - відносно осіб збалансованого соматотипу.

ставниць низинних районів різних соматотипів виявлено також при визначенні відносної величини максимального споживання кисню (див. табл. 1). Звертає на себе увагу те, що середні значення відносного показника максимального споживання кисню відповідають "відмінному" рівню аеробної продуктивності в усіх соматотипних групах. Найнижчі середні значення  $VO_{2\max}$  відн. спостерігаються у представниць низинних районів ендоморфного та ектоморфного соматотипів і між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Найвище середнє значення  $VO_{2\max}$  відн. мають представниці ендомезоморфного соматотипу - 41,8±1,81 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Середні величини показника  $VO_2\max$  відн. дівчат низинних районів з ендоморфним, ендомезоморфним, мезоектоморфним, ектоморфним та збалансованим соматотипом між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати досліджень свідчать про те, що фізичне

здоров'я дівчат низинних районів Закарпаття незалежно від соматотипу перевищує "критичний рівень" за Г.Л.Апанасенком (1999) і відповідає "відмінному" за критеріями Я.П.Пярната (1983).

2. Кількісний аналіз рівня фізичного здоров'я у дівчат низинних районів за відносною величиною максимального споживання кисню свідчить про переваги представниць ендомезоморфного соматотипу. Найнижчий рівень серед представниць інших соматотипів зареєстровано в ендоморфів.

Так як існують відомості, що суттєву роль у формуванні фізичного здоров'я відіграють не лише аеробні, але й анаеробні процеси енергозабезпечення життєдіяльності організму, ми плануємо для оцінки здоров'я дівчат низинних районів Закарпатської області оцінити параметри анаеробної продуктивності організму дівчат з різним соматотипом і компонентним складом тіла. Оцінка фізичного здоров'я за показниками аеробної та анаеробної продуктивності дасть можливість у подальшому оцінювати його не лише якісно, але й кількісно.

## Список літератури

- Андрійчук В.М. Порівняльна характеристика соматометричних параметрів тіла чоловіків першого зрілого періоду мешканців різних природно-географічних зон України /В.М.Андрійчук //Biomedical and biosocial anthropology.- 2009.- №3.- С.111-114.
- Апанасенко Г.Л. Проблемы управления здоровьем человека /Г.Л.Апанасенко //Наука в олимпийском спорте: специальный выпуск.- 1999.- С.56-60.
- Гунас І.В. Взаємозв'язки сонографічних параметрів нирок із антропометричними показниками здорових міських юнаків та дівчат Поділля з ектоморфним соматотипом /І.В.Гунас, Ю.Г.Шевчук, Д.Б.Болюх //Вісник морфології.- 2010.- №2.- С.437-441.
- Купер К. Аэробика для хорошего самочувствия /К. Купер; [пер. с английско-кого].- Москва: Физкультура и спорт, 1989.- 224с.
- Мильнер Е.Г. Пути повышения эффективности оздоровительной тренировки /Е.Г.Мильнер //Теория и практика физической культуры.- 2000.- №9.- С.43-45.
- Пилипонова В.В. Взаємозв'язки між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у здорових міських юнаків Поділля різних соматотипів /В.В.Пилипонова //Здобутки клін. і експерим. мед.- 2011.- №2(13).- С.98-100.
- Пярнат Я.П. Возрастно-половые стандарты (10-15 лет) аэробной способности человека: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 03.00.13 "Физиология человека и животного" /Я.П.Пярнат.- М., 1983.- 44с.
- Сарафинюк Л.А. Модельні нормативних реокардіографічних показників у дівчат юнацького віку з проміжними соматотипами в залежності від особливостей будови тіла /Л.А.Сарафинюк //Світ мед. та біол.- 2009.- №1.- С.78-85.
- Шінкарук-Диковицька М.М. Кореляційні зв'язки показників кардіоінтервалографії з антропометричними і соматотипологічними показниками у дівчаток Поділля з різними типами гемодинаміки /М.М.Шінкарук-Диковицька, В.Г.Черкасов, І.В.Сергета //Світ мед. та біол.- 2008.- №8.- С.111-115.
- Astrand J. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age /J. Astrand //Acta Physical. Scand.- 1960.- Vol.49.- Suppl.169.- P.1-92.

Дуло Е.А.

## ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК РАВНИННЫХ РАЙОНОВ ЗАКАРПАТЬЯ ПО МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ УРОВНЮ АЭРОБНОГО ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ

**Резюме.** Работа посвящена изучению уровня физического здоровья девушек 16-20 лет, которые проживают в равнинных районах Закарпатья. Установлено, что уровень аэробной продуктивности, который отображает физическое здоровье, у

девушек в среднем соответствует "отличному" независимо от соматотипа. Наивысший уровень аэробной продуктивности за относительной величиной максимального потребления кислорода отмечается у представительниц эндомезоморфного соматотипа, а самый низкий - эндоморфного и эктоморфного.

**Ключевые слова:** физическое здоровье, аэробная продуктивность, физическая работоспособность, соматотип.

*Dulo O.A.*

### STUDY THE LEVEL OF PHYSICAL HEALTH OF FEMALES OF LOW-LAYING AREA OF TRANSCARPATIA BY THE METABOLIC LEVEL OF AEROBIC MODE OF PROVIDING OF ENERGY

**Summary.** The work is devoted to the study of the level of physical health of females of the age of 16-20 who live on the flat area of Zakarpacie. It is established that the level of aerobic productivity which shows the physical health on the average correspond to "excellent" non-depending on the samotype. It is registered the females of endomezomorphic somatic type have the highest level of aerobic productivity by the increase of oxygen consumption and the lowest - endomorphic and ectomorphic.

**Key words:** physical health, aerobic productivity, physical capacity, somatic type.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

*Дуло Олена Анатоліївна* - к.мед.н., доцент, завідувач кафедри фізичної реабілітації, декан факультету здоров'я людини ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; olena.dulo@gmail.com

---

© Йолтуховский М.В., Гунас И.В., Ищенко Г.А., Кириченко И.М.

УДК: 616.12-008.3-073.96

*Йолтуховский М.В., Гунас И.В., Ищенко Г.А., Кириченко И.М.*

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина)

## МОДЕЛИРОВАНИЕ НОРМАТИВНЫХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ И РАЗМЕРОВ ТЕЛА ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ОТ 26 ДО 35 ЛЕТ

**Резюме.** Среди разнообразия показателей работы автономной нервной системы привлекает внимание вариабельность сердечного ритма, характеризующая работу и функциональные резервы автономной нервной системы и отображающая состояние регуляторных процессов целостного организма. Цель исследования - разработать регрессионные модели индивидуальных показателей кардиоинтервалографии в зависимости от особенностей строения и размеров тела практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет. Добровольное кардиоинтервалографическое и антропосоматотипологическое исследование проведено на 54 практически здоровых женщинах и 50 мужчинах Подолья в возрасте от 26 до 35 лет. У мужчин в модели с точностью описания моделируемого признака более 50,0% (4 модели из 9 возможных) наиболее часто входили: ширина дистальных эпифизов костей конечностей, охватные размеры тела и толщина кожно-жировых складок (по 20,7% каждый из группы показателей), также продольные размеры тела (17,2%). У женщин в модели с точностью описания моделируемого признака более 50,0% (7 моделей из 9 возможных) наиболее часто входили: кефалометрические показатели (32,6%), охватные размеры тела и поперечные размеры туловища (по 16,3% каждый из группы показателей), а также возраст женщин (14,0%).

**Ключевые слова:** показатели кардиоинтервалографии, антропометрия, здоровые мужчины и женщины, регрессионный анализ.

---

### Введение

Несмотря на 50-летний опыт изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР), именно за последние годы произошел рост интереса к изучению и практического применения ВСР в физиологических, антропометрических и клинических исследованиях отечественных и зарубежных ученых [Берестенко, Желтиков, 2011; Billman, 2011]. Это способствовало появлению новых, более точных методов исследования ВСР, в том числе и кардиоинтервалографии (КИГ), где регистрация и анализ полученных данных про ВСР проводится в автоматическом режиме с использованием компьютеров и программного обеспечения [Баевский и др., 2002]. Однако, несмотря на усовершенствование методик регистрации ВСР, ученые отмечают усиление проблемы индивидуальной интерпретации данных у здоровых

лиц и лиц с патологией, в связи с нечетко установленными параметрами физиологической нормы [Василенко та ін., 2009].

Важными факторами ВСР есть не только возраст и пол, что стандартно используется при проведении исследований, но и уровень тренированности, национальность и расовые признаки, а по мнению некоторых исследователей первоочередное значение имеют конституционные особенности, являющиеся решающими в формировании адаптивных возможностей [Гомбоева, 2004]. С другой стороны, данные о популяционных исследованиях показателей ВСР в зависимости от конституционных особенностей организма являются единичными и недостаточными для определения популяционной нормы ВСР относительно этих показателей.

*Цель* исследования - разработать регрессионные модели индивидуальных показателей кардиоинтервалографии в зависимости от особенностей строения и размеров тела практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет.

### Материалы и методы

После предварительного анкетирования 1878 мужчин и женщин первого зрелого возраста и последующих клинико-лабораторных обследований было отобрано 114 практически здоровых мужчин в возрасте от 22 до 36 лет (50 в возрасте от 26 до 35 лет) и 126 женщин в возрасте от 21 до 36 лет (54 в возрасте от 26 до 35 лет), которые в третьем поколении проживали на территории Подольского региона Украины.

Комитетом биоэтики Винницкого национального медицинского университета имени Н.И.Пирогова установлено, что проведенные исследования не противостоят основным биоэтическим нормам Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1977), соответствующим положениям ВООЗ и законам Украины.

КИГ проводили с использованием кардиологического компьютерного диагностического комплекса "OPTW" в положении пациента лежа на спине после обязательной 10-15-минутной адаптации к окружающей среде в помещении с температурой воздуха 20-22°C [Зелінський та ін., 2000]. На протяжении исследования пациент дышит, не делая глубоких вдохов, не кашлял, не глотал слюну. Перед регистрацией места наложения электродов обрабатывали спиртом, а потом физиологическим раствором с целью снижения сопротивления контакта "электрод-кожа". КИГ на протяжении 5 минут проводили во втором стандартном отведении с последующей компьютерной обработкой. Синхронно с КИГ с помощью назального термистора регистрировали пневмограмму. С помощью компьютерной программы кардиологического диагностического комплекса "OPTW" [Московко та ін., 2000] определяли: показатели вариационной пульсометрии, статистические и спектральные показатели ВСР согласно с рекомендациями Европейской и Южноамериканской кардиологической ассоциации [Task Force ... , 1996].

Антропометрическое исследование мужчин и женщин было проведено по схеме В.В.Бунака [1941]. Кефалометрия включала определение: обхвата головы, сагиттальной дуги, наибольшей длины и ширины головы, наименьшей ширины головы, ширины лица и нижней челюсти. Для оценки соматотипа использовалась математическая схема J.Carter i B.Heath [2005]. Для определения компонентного состава массы тела использовали формулы J.Matiegka [1921]. Кроме этого, мышечный компонент массы тела определяли за методом Американского института питания (AIX) [Heymfield, 1982].

Построение регрессионных моделей показателей

КИГ у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет в зависимости от особенностей антропометрических и соматотипологических показателей проведена в пакете "STATISTICA 5,5" (лицензионный №AXXR910A374605FA).

### Результаты. Обсуждение

Для построения регрессионных моделей показателей КИГ в зависимости от особенностей строения и размеров тела нами были взяты показатели, наиболее часто используемые в клинике: все статистические - стандартное отклонение длины нормы R-R интервалов (SDNN, мс); квадратный корень из суммы квадратов разницы величин последовательных пар нормальных R-R интервалов (RMSSD, мс); процент количества пар последовательных нормальных R-R интервалов, отличающиеся более чем на 50 мс от общего количества последовательных пар интервалов (PNN50,%); все показатели вегетативного гомеостаза по методу Р.В.Бавевского - индекс вегетативного равновесия (ИВР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН) и вегетативный показатель ритма (ВПП); среди спектральных показателей - мощность в диапазоне очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частот (HF). Кроме того, соблюдалось условие наличия у конечного варианта модели коэффициента детерминации (R<sup>2</sup>) не меньше 0,50, что позволяет использовать подобные модели в клинике.

У женщин возрастом от 26 до 35 лет из 9 возможных регрессионных моделей показателей КИГ построено 7 статистически значимых моделей, коэффициент детерминации которых составил от 50,1 до 63,3%. Модели имели вид следующих линейных уравнений:

- PNN50 (женщины 26-35 лет, R<sup>2</sup>=0,633) = 253,4 - 3,770 · возраст - 9,785 · наибольшую ширину головы + 4,055 · сагиттальный размер грудной клетки + 7,919 · обхват кисти - 8,991 · тип гемодинамики + 3,337 · толщину кожно-жировой складки (ТКЖС) на груди - 20,53 · ширину дистального эпифиза (ЩДЭ) предплечья - 2,690 · сагиттальную дугу головы;

- SDNN (женщины 26-35 лет, R<sup>2</sup>=0,592) = 285,9 - 3,774 · возраст - 8,822 · наименьшая ширина головы + 4,322 · сагиттальный размер грудной клетки - 6,304 · наибольшая ширина головы + 3,561 · поперечный нижегрудный размер - 1,140 · обхват бедра;

- RMSSD (женщины 26-35 лет, R<sup>2</sup>=0,570) = 218 - 3,942 · возраст + 4,180 · ТКЖС на задней поверхности плеча - 14,87 · наибольшая ширина головы + 4,505 · сагиттальный размер грудной клетки + 7,178 · ширина нижней челюсти;

- ИН (женщины 26-35 лет, R<sup>2</sup>=0,501) = - 303,4 + 9,225 · возраст + 14,79 · наименьшая ширина головы + 12,79 · тип соматотипа + 30,42 · тип гемодинамики - 15,13 · эктоморфный компонент соматотипа по Хит-Картеру - 5,432 · межкостевой размер таза;

- ВПП (женщины 26-35 лет, R<sup>2</sup>=0,505) = - 11,94 + 0,216 · возраст + 0,343 · тип соматотипа + 0,389 · наи-

большая ширина головы + 0,881 · тип гемодинамики + 0,061 · ТКЖС на животе;

- LF (женщины 26-35 лет,  $R^2=0,583$ ) = 8863 - 493,0 · наименьшая ширина головы - 105,6 · возраст - 241,4 · обхват предплечья в нижней трети + 218,2 · обхват голени в верхней трети + 168,9 · наибольшая длина головы - 74,69 · обхват бедер + 168,0 · обхват плеча в напряженном состоянии;

- HF (женщины 26-35 лет,  $R^2=0,534$ ) = 16071 + 401,2 · ТКЖС на задней поверхности плеча - 294,8 · возраст - 911,8 · наибольшая ширина головы + 768,8 · ширина нижней челюсти + 262,2 · сагиттальный размер грудной клетки - 518,4 · наименьшая ширина головы.

У мужчин возрастом от 26 до 35 лет из 9 возможных регрессионных моделей показателей КИГ построено 4 статистически значимые модели, коэффициент детерминации которых составил от 53,4 до 66,2%. Модели имели вид следующих уравнений:

- RMSSD (мужчины 26-35 лет,  $R^2=0,550$ ) = - 86,32 + 11,48 · ТКЖС на передней поверхности плеча - 8,064 · обхват грудной клетки на выдохе + 2,624 · высота вертлюжной точки + 5,092 · обхват грудной клетки в спокойном состоянии - 6,654 · тип соматотипа - 5,341 · обхват голени в верхней трети + 6,520 · обхват шеи;

- ИВР (мужчины 26-35 лет,  $R^2=0,534$ ) = 819,8 - 6,427 · высота вертлюжной точки + 141,3 · ШДЭ предплечья + 9,726 · ТКЖС на задней поверхности плеча - 17,32 · обхват предплечья в верхней трети - 31,60 · наибольшая ширина головы - 33,65 · ШДЭ плеча + 9,893 · поперечный нижегрудных размер;

- ИН (мужчины 26-35 лет,  $R^2=0,565$ ) = 214,5 + 7,925 · ТКЖС на задней поверхности плеча - 7,082 · ТКЖС на передней поверхности плеча + 3,783 · сагиттальный размер грудной клетки - 3,128 · высота вертлюжной точки + 71,89 · ШДЭ предплечья - 26,98 · ШДЭ плеча - 9,793 · обхват предплечья в нижней трети;

- ВПР (мужчины 26-35 лет,  $R^2=0,662$ ) = 10,05 + 0,035 · высоту плечевой антропометрической точки + 0,219 · ТКЖС на задней поверхности плеча - 0,163 · межостевой размер таза - 0,297 · ТКЖС на передней поверхности плеча - 0,919 · ШДЭ плеча + 0,236 · межвертлюжный размер таза - 0,159 · высоту локтевой антропометрической точки + 0,080 · высоту пальцевой антропометрической точки.

Необходимо отметить, что у женщин общей груп-

пы во всех построенных моделях показателей КИГ точность описания моделируемого признака колебалась от 8,8 до 34,0%; у мужчин общей группы во всех построенных моделях - точность описания признака от 7,4 до 28,7%; у женщин возрастом от 21 до 25 лет во всех построенных моделях - точность описания признака от 15,8 до 42,4%; у мужчин возрастом от 22 до 25 лет во всех моделях - точность описания признака от 10,2 до 44,0%.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. У мужчин возрастом от 26 до 35 лет построено 4 модели (RMSSD, вегетативного показателя ритма, индекса напряжения регуляторных систем и индекса вегетативного равновесия) с точностью описания моделируемого признака от 53,4 до 66,2%. Наиболее часто в модели входили: ШДЭ длинных трубчатых костей конечностей, обхватные размеры тела и ТКЖС (по 20,7% каждый из группы показателей) и продольные размеры тела (17,2%). Среди отдельных показателей в модели наиболее часто входили: ШДЭ плеча (во всех 4 построенных моделях), высота вертлюжной точки и ТКЖС на задней и передней поверхности плеча (каждый показатель в 3 моделях из 4 построенных).

2. У женщин возрастом от 26 до 35 лет построено 7 моделей (PNN50, SDNN, RMSSD, вегетативного показателя ритма, индекса напряжения регуляторных систем и мощности в диапазоне низких и высоких частот) с точностью описания моделируемых признаков от 50,1 до 63,3%. Наиболее часто в модели входили: кефалометрические показатели (32,6%), обхватные размеры тела и поперечные размеры туловища (по 16,3% каждый из группы показателей) и возраст женщин (14,0%). Среди отдельных показателей в модели наиболее часто входили: возраст (в 6 моделях из 7 построенных), наибольшая и наименьшая ширина головы и сагиттальный размер грудной клетки (каждый показатель в 5 из 7 построенных).

Полученные статистически значимые модели показателей КИГ в зависимости от антропологических показателей тела у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 26 до 35 лет позволят в дальнейших исследованиях более корректно оценить адаптивные способности организма.

### Список литературы

- Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) /Р.М.Баевский, Г.Г.Иванов, Л.В.Чирейкин [и др.] //Вестник аритмологии.- 2002.- №24.- С.65.
- Берестенко Е.Д. Особенности variability сердечного ритма у девушек в условиях Тульской области /Е.Д. Берестенко, А.А.Желтиков //Вестник Северо-Восточного федерального университета им.М.К.Аммосова.- 2011.- №2.- С.46-49.
- Бунак В.В. Антропометрия /В.В.Бунак.- М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941.- 368с.
- Гомбоева Н.Г. Морфофункциональная адаптация к региону проживания этнических групп населения Восточного Забайкалья /Н.Г.Гомбоева // Вестник восстановительной медицины.- 2004.- №3(9).- С.31-34.
- Портативный багатифункциональный прибор диагностики судинного русла кровеносной системы /Б.О.Зелінський, С.М.Злепко, М.П.Костенко [та ін.] //Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах.- 2000.- №1.- С.125-132.
- Регресійні моделі нормативних показників variability серцевого ритму у підлітків різної статі з екоморфним соматотипом в залежності від особливостей будови тіла /Д.А.Василенко, О.Л.Очеретна, І.П.Гуцько [та ін.] //Biomedical and Biosocial

- Anthropology.- 2009.- №12.- С.19-23.  
Стандартизація методики комп'ютерної варіаційної пульсометрії з метою оцінки стану вегетативної регуляції / С.П.Московко, М.В.Йолтухівський, Г.С.Московко [та ін.] //Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту.- 2000.- №1.- Р.238-239.  
Billman G.E. Heart rate variability - a historical perspective //G.E.Billman // Front. Physiol.- 2011.- №2.- P.84-86.  
Carter J.E. Somatotyping Development and Applications //J.E.Carter, B.H.Heath.- Cambridge Universiti Press, 2005.- 517р.  
Heymsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area //S.B.Heymsfield //Am. J. Clin. Nutr.- 1982.- Vol.36, №4.- P.680-690.  
Matiegka J. The testing of physical efficiency //J.Matiegka //Amer. J. Phys. Anthropol.- 1921.- Vol.101, №3.- P.25-38.  
Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use //Circulation.- 1996.- Vol.93, №5.- P.1043-1065.

**Йолтухівський М.В., Гунас І.В., Іщенко Г.О., Кириченко І.М.**

### МОДЕЛЮВАННЯ НОРМАТИВНИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТА РОЗМІРІВ ТІЛА ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ВІКОМ ВІД 26 ДО 35 РОКІВ

**Резюме.** Серед різноманіття показників роботи автономної нервової системи звертає увагу варіабельність серцевого ритму, що характеризує роботу та функціональні резерви автономної нервової системи та відображає стан регуляторних процесів цілісного організму. Ціль дослідження - побудувати регресійні моделі індивідуальних показників кардіоінтервалографії в залежності від особливостей будови та розмірів тіла практично здорових чоловіків і жінок віком від 26 до 35 років. Добровільне кардіоінтервалографічне та антропосоматотипологічне дослідження проведено на 54 практично здорових жінках та 50 чоловіків Поділля віком від 26 до 35 років. У чоловіків в моделі з точністю опису моделюючої ознаки більше 50,0% (4 моделі з 9 можливих) найбільш часто входили: ширина дистальних епіфізів кісток кінцівок, охватні розміри тіла та товщина шкірно-жирових складок (по 20,7% кожний з групи показників), також поперечні розміри тіла (17,2%). У жінок до моделі з точністю опису моделюючої ознаки більше 50,0% (7 моделей з 9 можливих) найбільш часто входили: кефалометричні показники (32,6%), охватні розміри тіла та поперечні розміри тулуба (по 16,3% кожний з групи показників), а також вік жінок (14,0%).

**Ключові слова:** показники кардіоінтервалографії, антропометрія, здорові чоловіки і жінки, регресійний аналіз.

**Yoltuhovskiy M.V., Gunas I.V., Ishchenko G.A., Kyrychenko I.M.**

### REGULATORY MODELING INDIVIDUAL INDICATORS CARDIOINTERVALOGRAPHY DEPENDING ON FEATURES OF STRUCTURE AND BODY SIZE IN APPARENTLY HEALTHY MEN AND WOMEN IN AGE FROM 26 TO 35 YEARS

**Summary.** Among the diversity performance of autonomous nervous system the heart rate variability attracts the attention, describing the work and the functional reserve of the autonomic nervous system and displays the status of the regulatory processes of holistic organism. The aim of this work is to develop regression models of individual indicators cardiointervalography depending on features of structure and body size apparently healthy men and women aged from 26 to 35 years old. Voluntary cardiointervalographic and anthropo-somatotipological study was carried out on 54 healthy women and 50 men of Podolie from 26 to 35 years old. The men in the model with an accuracy of descriptions of the simulated tag more than 50.0% (4 out of 9 possible models) most often were: the width of the distal limb bones epiphyses, girth body size and thickness of the skin and the fat folds (20.7% of each group of indicators), the longitudinal body measurements (17.2%). Women in models with accuracy of descriptions of the simulated tag more than 50.0% (7 out of 9 possible models) most often included: kefalometric (32.6%), girth body measurements and cross-section of the trunk (16.3% of each group of indicators), as well as the age of women (14.0%).

**Key words:** indicators of cardiointervalography, anthropometry, healthy men and women, regression analysis.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013р.

Йолтухівський Михайло Володимирович - д.мед.н., професор кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова

Гунас Ігорь Валерьевич - д.мед.н., професор Вінницького медичного університету імені М.І.Пирогова; gunas@vsmu.vinnica.ua

Іщенко Григорій Олександрович - аспірант кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 063 255-54-60

Кириченко Інна Михайлівна - к.мед.н., старший науковий співробітник науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 57-02-53

© Osypenko I.P., Solyeyko O.V., Sarafynuk P.V.

УДК: 616.126.42:612.018:616.12-008.331.1:616-08-039.71

**Osypenko I.P., Solyeyko O.V., Sarafynuk P.V.\***

Vinnitsia National M.I.Pyrogov Memorial Medical University, Department of Internal Medicine №2 (Pyrogov street, 56, Vinnitsia, 21018, Ukraine), \*Vinnitsia State Pedagogic University named after M. Kotsyubinsky (Ostrozskogo, 32, Vinnitsia, 21001, Ukraine)

### PATHOGENETIC CORRECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC MITRAL VALVE PROLAPSE

**Summary.** There was made a complex clinical and instrumental examination of 120 patients with idiopathic mitral valve prolapse (MVP) and 30 patients, who formed a comparison group with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) without MVP.

*Analysed the level of serum aldosterone and changes of average daily blood pressure level, defined mechanism between the aforementioned changes and analyzed the effectiveness of treatment with aldosterone antagonists in such group of patients.*

**Key words:** mitral valve prolapse, aldosterone, arterial hypertension.

## Introduction

Arterial hypertension (AH), which is a widespread pathology, takes a significant place in the structure of cardiovascular disease rate and mortality. The researchers pay attention to high prevalence of AH syndrome in young adults (from 4.8 to 20.0%) last years [Намаканов, 2003]. This high prevalence of AH among young adults indicates the need for more detailed study of the main predictors of the development of this pathology and further pathogenetic correction.

According to the literature there was revealed high AH incidence in persons with undifferentiated connective tissue syndrome (UCTS) (23.0 - 35.6%), which distribution makes up to 80% of young population. One of the most common and clinically significant display of it is idiopathic mitral valve prolapse (MVP) (up to 17% of the population) [Земцовский, 2000]. Anomalies of intracavitary structures lead to disorders both in intracardial and systemic hemodynamics, which clinically, particularly, shows in changes of blood pressure (BP) and, quality life degradation of these patients accordingly.

Updating of studding the problem of MVP for medical science and for practical public health is stipulated by the ability of transition from asymptomatic MVP to clinical one and thus the complications development. Idiopathic MVP is a risk factor for sudden death, arrhythmias and disorders of heart conduction, thromboembolic complications, stroke. These problems, according to several studies, are due to pathology of elastic skeleton of vascular wall and formation aneurismal outpouching of the last one [Евсеева и др., 2003].

According to the study of A.I.Martynov and co-authors (2000) by the data of blood pressure daily monitoring, latent AH was found in 30.0 - 36.4% of patients with idiopathic MVP [Мартынов и др., 2000]. The combination of MVP and AH is a significant risk of persistent pathology of the cardiovascular system which responses poorly to treatment.

Today science identifies several theories AH under idiopathic MVP. There is a particular role of vegetative regulation disorders of neural activity with dominated sympathicotonia (increase of catecholamines in blood and their daily excretion). There are data on the increased number of adrenergic receptors in these patients, increased adrenergic activation of  $\beta$ - adrenergic receptors, on the one hand, and reduced influence of the parasympathetic nervous system, on the other hand [Осовська, 2007].

By-turn, a significant impact on the functioning of vegetative nervous system has a deficit of magnesium ions, which helps to increase catecholamines in blood plasma. There is a stimulation of renin -angiotensin- aldosterone system, which leads to increased formation of aldosterone and increased loss of magnesium under conditions of increased activity of sympathetic nervous system. At the same

time, we have an association that aldosterone is synthesized not only by adrenal cortex, but also in the myocardium, vascular endothelium, brain tissue [Cohn, Colucci, 2006].

In connection with this the aim of our study was to study the influence of serum aldosterone to the development of AH in patients with idiopathic MVP and working out the controls for blood pressure in these patients.

## Materials and methods

We examined 120 male patients with a verified diagnosis of MVP aged from 6 to 35 years (average age  $25,1 \pm 0,4$  years). Comparison group made 30 males with UCTS without MVP of same age as basic group. Exclusion criteria were conditions accompanied by secondary mitral regurgitation, namely: myocarditis, coronary artery disease, metabolic cardiomyopathy. Also the patients were excluded from the study, who took drugs that can increase (anticonvulsants, aspirin, atropinum, benzodiazepines, furosemide, macrolides, oral contraceptives, cortisol, estrogens, insulin, interferon, metoclopramidum, naloxone, spironolactone, thiazide diuretics, etc.) or decrease levels of adrenal cortex hormones (barbiturates, ephedrine, indometacimim, ketoconazole, labetalol, levodopa, nifedipin, rifampicinum, prednisolonum and its analogues, ACE inhibitors, heparinum, etc.) [Абдулаева и др., 2011].

All patients had a complex clinical and instrumental examination (general clinical, biochemical, ECG, Holter blood pressure monitoring, Doppler echocardiography, fibroezofagogastroduodenoscopy, ultrasound of the abdominal cavity organs, and consultation to an endocrinologist). Echocardiography in B- and M- mode with pulse Dopplergraph was performed on device Aloka SSD-630 (Japan) by generally accepted methods. Holter blood pressure monitoring was performed by using monitoring complex "Cardio Tens" made in Hungary.

Analysis of phenotypic and visceral markers was performed by using a specially created original protocol of a study (76 microanomaly of connective tissue).

Estimation of aldosterone is performed by enzyme immunoassay (ELISA) using test-system DRG (USA). Conditions of the study were ordinary salt diet without salt restriction within 2 weeks before the study, stress and intensive exercise exception. Standard index of serum aldosterone: lying position - 10,0 - 160,0 pkg /ml.

Methods of variation statistics were applied for statistical analysis of the study results. The difference veracity between normal distribution of quantitative variables was calculated by applying Student's t-test. Threshold error probability for a statistically significant difference was set at scale of 0.05. Pearson correlation coefficient (r) was calculated to determine the correlation dependence.

For the calculations we applied the statistical package



applications "SPSS-10.0" and "Statistica - 6.0" for Windows XP operating system.

### Results. Discussion

By the results of echocardiography MVP was revealed in 71 males - 59.1% (3 - 6 mm), 40 persons - 33,3% - II degree (7 - 9 mm) and in 9 patients - 7.5% - III degree (10 mm). The patients were divided under stage of mitral regurgitation (MR), as follows: I stage was revealed in 53 patients (44.1%), II stage - in 29 patients (24.2%), III stage - in 9 persons (7.5%), 29 males have no MR (24.2%).

Somatometric, instrumental investigation and survey of patients with MVP revealed  $5,8 \pm 0,2$  visceral anomalies,  $7,4 \pm 0,2$  phenotypic markers of UCTS.

Increased serum aldosterone was revealed in 68 patients with idiopathic MVP, that made 56.7%. Analysis of received results showed that the average level of serum aldosterone was significantly higher in patients with MVP of II - III stage than in patients of comparison group (UCTS without MVP) ( $p < 0.05$ ) and made  $174,8 \pm 3,72$  and  $142,06 \pm 6,11$  pkg/ml respectively (Table 1). It should also be noted that the average index of serum aldosterone depends on stage of MVP, namely, index of serum aldosterone significantly increases under raising of MVP stage ( $p < 0.05$ ). Thus, increasing of aldosterone index noted in 49.3% of patients with MVP of I stage, while, in patients with MVP II - III stage - in 67.3%.

Received results are prognostically unfavorable, as a number of studies for last years proved that left ventricular hypertrophy, fibrotic changes in myocardium and diastolic dysfunction are caused by hyperaldosteronemia [Jonar et al., 2006; Choi et al., 2008; Li et al., 2009]. Interstitial myocardial fibrosis results to increasing of myocardium inflexibility, left ventricular dysfunction and caused to development of heart failure and arrhythmic complications (ventricular premature beats, interval Q-T dispersion, arrhythmic death) [Малая, Горб, 2002]. Thus, increased index of serum aldosterone causes a number of negative effects to cardiovascular system, which affect the quality of life of these patients and provoke severe disorders.

The average blood pressure in patients of basic group (UCTD with MVP) was  $147,4 \pm 2,03 / 92,4 \pm 1,13$  mm Hg and was significantly higher than in patients of comparison group (UCTD without MVP) -  $133,2 \pm 4,7 / 88,2 \pm 2,5$  mm Hg ( $p < 0.05$ ). Patients with MVP of I stage have average blood pressure of  $146,3 \pm 2,2 / 92,5 \pm 1,3$  mm Hg, patients with MVP of II - III stage -  $149,0 \pm 3,8 / 92,3 \pm 2,1$  mm Hg. We note that increased serum aldosterone correlated with average daily blood pressure ( $r = +0,72$ ,  $p < 0.05$ ), that confirms the pathogenic role of aldosterone in the occurrence of hypertension in patients with idiopathic MVP.

Taking to consideration negative effects of increased index of aldosterone, all patients with high levels of abovementioned hormones of adrenal cortex were treated with aldosterone

### Literature

Намаканов Б.А. Семейная артериальная гипертония: особенности клиническо-

го течения, прогноз и лечение в поликлинике /Б.А.Намаканов //Росс. кар-

диол. журнал.- 2005.- №4.- С.30-35. Земцовский Э.В. Соединительноткан-

**Table 1.** Changes of serum aldosterone in patients with idiopathic MVP and persons with UCTD without MVP ( $M \pm m$ ) ( $n=150$ ).

	Basic group - UCTD with MVP ( $n=120$ )			Comparison group - UCTD without MVP ( $n=30$ )
	MVP I ст. ( $n=71$ )	MVP II - III ст. ( $n=49$ )	Total ( $n=120$ )	
Index of serum aldosterone, pkg/ml	$167,01 \pm 3,12$	$186,1 \pm 7,7^*$	$174,8 \pm 3,72$	$142,06 \pm 6,11^\#$

**Note:** \* - significant difference between groups MVP of I stage and MVP of II-III stage (confidence level 0,05); # - significant difference between MVP group and comparison group (confidence level 0.05).

**Table 2.** Dynamics of serum aldosterone index and average daily blood pressure in patients with idiopathic MVP ( $M \pm m$ ), ( $n=68$ ).

Description	Before treatment	After 3 months of treatment
Index of serum aldosterone, pkg/ml	$174,8 \pm 3,72$	$166,4 \pm 2,6^*$
Average daily blood pressure, mm Hg (SBTД/DBT)	$147,4 \pm 2,03 / 92,4 \pm 1,13$	$134,6 \pm 1,8 / 85,1 \pm 1,1^*$

**Note:** \* - significant difference in the dynamics of treatment (confidence level 0.05).

antagonist therapy (spironolactone) of 25 mg daily for 3 months. After 3 months of the therapy patients showed significant decrease in serum aldosterone and average daily blood pressure ( $p < 0.05$ ) (Table 2), such finding give us a reason to include this drug to the scheme of pathogenetic correction of hypertension in patients with idiopathic MVP.

### Conclusions and recommendations for further development

1. Significantly higher index of serum aldosterone ( $p < 0.05$ ) was found in patients with idiopathic MVP relative to comparison group (UCTD with MVP).
2. Level of serum aldosterone significantly increases according to stage of MVP ( $p < 0.05$ ).
3. Average blood pressure was significantly higher in patients with idiopathic MVP ( $p < 0.05$ ) relative to comparison group (UCTD without MVP).
4. Direct significant correlation between level of serum aldosterone and average daily blood pressure ( $r = +0,72$ ,  $p < 0.05$ ) was revealed in patients with increased serum aldosterone.
5. It is necessary to include spironolactone of 25 mg daily for 3 months to the treatment scheme of patients with idiopathic MVP and increased serum aldosterone.

Using the definition of serum aldosterone and average daily blood pressure is a prospective research into the early recognition and prognosis of complications in patients with idiopathic MVP. Drug normalization of aldosterone can significantly improve the quality of life of patients with this pathology.

- ные дисплазии сердца: монография /Земцовский Э.В.- СПб.: ТОО "Политекс-Норд-Вест", 2000.- 115с.
- О возможной взаимосвязи артериальной гипертензии и дисплазии соединительной ткани /М.Е.Евсеева, Г.Л.Никулина, С.И.Горбунова [и др.] //Человек как объект комплексного исследования: сб. научн. трудов.- Ставрополь, 2003.- С.243-245.
- Результаты суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными хордами /А.И.Мартынов, О.Б.Степура, О.Д.Остроумова [и др.] //Терапевт. архив.- 2000.- №4.- С.34-40.
- Осовська Н.Ю. Вегетативні та психоневрологічні особливості у хворих з кардіальними проявами синдрому дисплазії сполучної тканини /Н.Ю. Осовська //Укр. терапевт. журнал.- 2007.- №3.- С.43-46.
- Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology /J.N.Cohn, W.Colucci //Am. J. Cardiol.- 2006.- Vol.97 (10A).- P.4-12.
- Терапевтическая фармакология : Практическое пособие для студентов и врачей /Ф.М.Абдулаева, О.Ю.Бычкова, И.А.Бондаренко [и др.] под общей ред. Н.И.Яблчанского и В.Н.Савченко.- Х.: ХНУ имени В.Н.Каразина, 2011.- 483с.
- Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase /S.Jonar, A.C.Cave, A.Narayanapanicker [et al.] //FASEB J.- 2006.- Vol.20.- P.1546-1548.
- Increased plasma aldosterone-renin ratio is associated with impaired left ventricular longitudinal functional reserve in patients with uncomplicated hypertension /E.Y.Choi, J.W.Ha, S.J.Yoon [et al.] //Am. Soc. Echocardiogr.- 2008.- Vol.21, №3.- P.251-256.
- Blood aldosterone-to-renin ratio, ambulatory blood pressure, and left ventricular mass in children /R.Li, P.A.Richey, T.G.DiSessa [et al.] //J. Pediatr.- 2009.- Vol.155, №3(2).- P.170-175.
- Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы /Л.Т.Малая, Ю.Г.Горб.- Х.: Торсинг, 2002.- 768с.

**Осипенко И.П., Солейко О.В., Сарафинюк П.В.**

#### ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІДІОПАТИЧНИМ ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

**Резюме.** Проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 120 пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапану (ПМК) та 30 пацієнтів, що склали групу порівняння, з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) без ПМК. Проаналізовані рівень альдостерону сироватки крові та зміни середньодобового рівня артеріального тиску, визначені закономірності між вищезазначеними змінами та проаналізована ефективність лікування пацієнтів антагоністами альдостерону.

**Ключові слова:** пролапс мітрального клапану, альдостерон, артеріальна гіпертензія.

**Осипенко И.П., Солейко Е.В., Сарафинюк П.В.**

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

**Резюме.** Было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 120 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК) и 30 пациентов, составивших группу сравнения, с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) без ПМК. Проанализированы уровень альдостерона и изменения среднесуточного уровня артериального давления, определены закономерности между вышеуказанными изменениями и проанализирована эффективность лечения пациентов антагонистами альдостерона.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, альдостерон, артериальная гипертензия.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.

Осипенко Ирина Павлівна - к. мед. н., ассистент кафедры внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; irinosp@list.ru

Солейко Елена Віталіївна - д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; tsar-vn@mail.ru

Сарафинюк Петро Васильович - к. біол. н., доцент кафедри дошкільної та початкової освіти Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського; +38 0432 26-30-45

© Годлевський А.І., Саволук С.І., Балабуєва В.В., Сацик О.С.

УДК: 616.37-002-053.88

**Годлевський А.І., Саволук С.І., Балабуєва В.В., Сацик О.С.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

#### ЕНДОСКОПІЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ВАЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ХВОРИХ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ

**Резюме.** Макроскопічні зміни, виявлені в структурі слизової оболонки дванадцятипалої кишки під час проведення ендоскопічного обстеження, слугують об'єктивним критерієм визначення морфологічної форми гострого панкреатиту у пацієнтів старшої вікової групи.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, езофагогастродуоденоскопія, слизова оболонка дванадцятипалої кишки, морфологічна форма гострого панкреатиту.

#### Вступ

Актуальною проблемою невідкладної абдомінальної хірургії є збільшення кількості пацієнтів на гострий

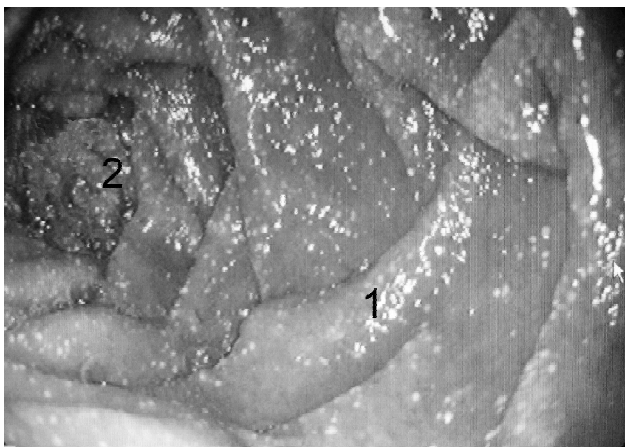
панкреатит (ГП), особливо в старшій віковій групі, збільшення частки деструктивних форм захворюван-

ня з високим відсотком летальності - 50-85% [Ничитайло, Кондратюк, 2004; Дацюк, 2011]. Порушення функціонування дванадцятипалої кишки (ДПК), в умовах розвитку ГП, набувають окремого значення [Штурма та ін., 2007]. Так, порушення евакуаторної функції ДПК призводить до збільшення рівня інтрадуоденального тиску (ІДТ). Дослідження змін структури, які виникають при ГП, з подальшою інтерпретацією отриманих результатів для прогнозування перебігу та визначення морфологічної форми захворювання, є мало вивченою темою. Прогноз перебігу та визначення морфологічної форми захворювання, за допомогою оцінки структурних змін слизової оболонки ДПК, є актуальним напрямком для наукового дослідження [Papachistou et al., 2010].

*Мета дослідження* - визначення структурних змін слизової оболонки ДПК в залежності від морфологічної форми ГП у пацієнтів старшої вікової групи.

### Матеріали та методи

Матеріалом роботи є результати проспективного обстеження 103 пацієнтів старшої вікової групи на ГП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в клініці хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова протягом 2010-2013 р.р. Критерієм включення був вік пацієнтів (більше 60 років), наявність неускладненого гострого панкреатиту, відсутність в анамнезі травми підшлункової залози та патології позапечіночних жовчних шляхів. Верифікацію клініко-морфологічної форми ГП проводили згідно рекомендацій Симпозіуму по гострому панкреатиту (Атланта, 1992 р.), Погоджувальної конференції по гострому панкреатиту (Греція, 1998 р.). При обстеженні хворих враховували скарг, дані анамнезу, клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження. Відразу при поступленні пацієнтам проводили ендоскопічне обстеження (ЕФГДС) з безпосередньою оцінкою макроскопічних змін слизової оболонки ДПК. Контроль виконували на 10 добу після проведеного лікування.



**Рис. 1.** Слизова оболонка ДПК у хворого на інтерстиційний ГП; 1 - складки слизової оболонки ДПК; 2 - секреторний вміст з домішками жовчі в просвіті ДПК.

Розподіл хворих проводився залежно від морфологічної форми ГП. 1-у групу склали 82 (79,6%) пацієнта на інтерстиційний ГП. До 2 групи увійшли 12 (11,7%) пацієнтів на асептичний некротичний дрібновогнищевий панкреатит. У 6 (5,8%) хворих діагностовано асептичний некротичний крупновогнищевий панкреатит, вони склали 3 групу. Троє (2,9%) пацієнтів на увійшли до 4 групи, у них було діагностовано субтотальний панкреонекроз.

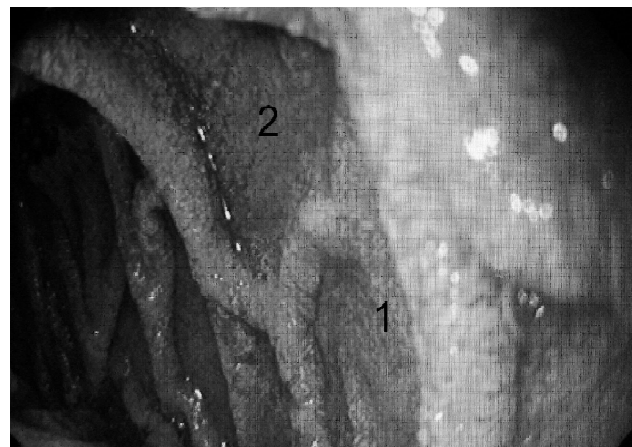
### Результати. Обговорення

Представлені групи були репрезентативні за віком, статтю та етіологічним чинником захворювання.

Результати ЕФГДС пацієнтів 1 групи: просвіт ДПК нормального діаметру, з незначною кількістю пінистого секреторного вмісту з домішками жовчі. Розтяжимість, еластичність стінки ДПК задовільні, кишка вільно прохідна для апарата. Перистальтична хвиля ретроградного типу, що супроводжується рефлюксом дуоденального вмісту в просвіт шлунка. Слизова оболонка ДПК атрофічно змінена, витончена, крізь неї просвічують судини підслизового шару, помірно дифузно гіперемована, блискуча, незначно набрякла. Структура складок кишки не порушена (рис. 1).

У пацієнтів 2 групи макроскопічні зміни слизової оболонки ДПК при проведенні ендоскопічного обстеження були більше вираженими, порівняно з попередньою. Слизова оболонка ДПК виразно дифузно гіперемована, "строката", блискуча, помірно набрякла, що було розцінено як еритематозна дуоденопатія. Крім того, слизова оболонка мала зернисту структуру, за рахунок лімфангіоектазій, тобто позитивний симптом "манної крупі". Складчастість кишки була збережена. Сама кишка добре роздувалась повітрям, вільно прохідна для апарата (рис. 2).

Під час проведення ЕФГДС у пацієнтів 3 групи виявлено зменшення просвіту ДПК, за рахунок спастичного компоненту. В просвіті кишки міститься велика кількість



**Рис. 2.** Слизова оболонка ДПК у хворого на дрібновогнищевий некротичний ГП. 1 - лімфангіоектазії; 2 - гіперемія слизової оболонки ДПК.

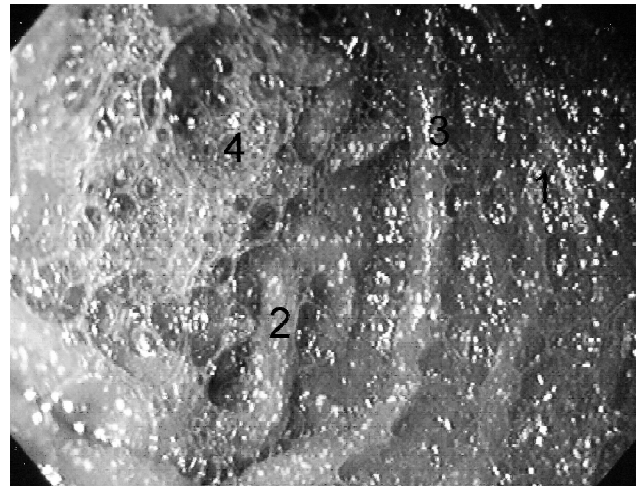


**Рис. 3.** Слизова оболонка ДПК у хворого на крупновогнищевий некротичний ГП. 1 - лімфангіоектазія; 2 - еритематозна гіперемія; 3 - ерозивна дуоденопатія.

пінистого секреторного вмісту, жовчі. Слизова оболонка ДПК атрофічна, витончена, крізь неї просвічують судини підслизового шару, застійна, з яскравою еритематозною гіперемією, набрякла, блискуча, з підвищеною продукцією слизу та контактною кровоточивістю. Симптом "манної крупи" позитивний. Також візуалізувались множинні поверхневі дефекти, деякі з нашаруванням фібрину, на задній та верхній стінках ДПК, що було розцінено як ерозивна дуоденопатія (рис. 3).

Ендоскопічне дослідження пацієнтів 4 групи виявило різке функціональне звуження просвіту цибулини ДПК і самої кишки, за рахунок спастичного компоненту, а сам простір містив велику кількість пінистого секреторного вмісту, жовчі, слизу, з наявним рефлюксом дуоденального вмісту в шлунок. Також знизилась еластичність і розтяжимість стінки ДПК. Мали місце і притамані даній віковій групі атрофічні зміни слизової оболонки. Крім того вона виявилась різко застійною, яскраво гіперемованою, виражено набряклою, з надмірною продукцією слизу та контактною кровоточивістю. Зернистість слизової оболонки рівномірна, інфільтративні зміни відсутні. В одного хворого крім ерозивних змін, на верхній стінці цибулини візуалізувався поверхневий дефект слизової, овальної форми, розмірами 0,3 на 0,7 см, глибиною до 0,1 см, краї м'які, рівні, частково з нашаруванням фібрину, що було розцінено як "стрессова" виразка ДПК. Складчастість кишки була збережена. Сама кишка задовільно роздувалась повітрям, вільно прохідна для апарата (рис. 4).

Проведене комплексне оптимізоване лікування (боротьба з больовим синдромом, корекція центральної та периферійної гемодинаміки, пригнічення секретор-



**Рис. 4.** Слизова оболонка ДПК у хворого на субтотальний некротичний ГП. 1 - гіперемія слизової оболонки; 2 - набряк складок ДПК; 3 - ерозивна дуоденопатія; 4 - пінистий секреторний вміст в просвіті ДПК.

ної активності підшлункової залози, дезінтоксикаційна, антибактеріальна, антиоксидантна, антицитокінова, протизапальна терапія, адекватне білково-енергетичне забезпечення, назогастральна декомпресія з назодуоденальним введенням симетикону, корекція супутньої соматичної патології призвело до позитивної ендоскопічної динаміки структурних змін слизової оболонки ДПК у пацієнтів 1, 2 та 3 групи. У пацієнтів 4 групи і після лікування мали місце гіперемія та набряк слизової оболонки ДПК, у просвіті цибулини ДПК містилась помірна кількість пінистого секреторного вмісту, жовчі, слизу, наявний рефлюкс дуоденального вмісту в шлунок. Виразовий дефект знаходився на стадії "червоного рубця".

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дослідження змін ДПК під час проведення ЕФГДС при різному стані первинного морфологічного субстрату захворювання, дозволило зробити висновок, що глибина та вираженість структурних змін стінки ДПК прямо пропорційно залежать від розповсюдженості некротичних змін в тканинах підшлункової залози і можуть слугувати об'єктивними критеріями визначення морфологічної форми ГП у пацієнтів старшої вікової групи.

Виявлені нами закономірності змін в слизовій оболонці ДПК у таких пацієнтів при різних морфологічних формах захворювання, дозволяють нам рекомендувати в подальшому такий ендоскопічний метод діагностики як ефективний та доступний (патент №70440 "Спосіб ендоскопічної оцінки морфологічної форми гострого панкреатиту").

### Список літератури

Дацюк О.І. Деякі клініко-патогенетичні аспекти та безпечність внутрішньсартеріальної інфузійної терапії при гостро-

му панкреатиті: експериментальне дослідження /О.І.Дацюк //Вісник морфології.- 2011.- №2.- С.248-252.

Ничитайло М.Ю. Діагностична та лікувальна лапароскопія при гострому панкреатиті, ускладненому перитоні-

нітом /М.Ю.Ничитайло, О.П.Кондратюк //Шпитальна хірургія.- 2004.- №2.- С.108-109.  
Шутурма О.Я. Динаміка структурних змін дванадцятипалої кишки за

умов експериментального панкреатиту /О.Я.Шутурма, Н.Є.Лісничук, К.С.Волков //Вісник морфології.- 2007.- №13(1).- С.66-69.  
Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-

II, and CTSI Scores in Predictin Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis /G.I.Papachistou, V.Muddana, Dh.Yadav [et al.] //Am. J. Gastroent.- 2010.- Vol.105.- P.435-441.

**Годлевский А.И., Саволюк С.И., Балабуева В.В., Сацьк А.С.**

### ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

**Резюме.** Макроскопические изменения, выявленные в структуре слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки во время проведения эндоскопического обследования, служат объективным критерием определения морфологической формы острого панкреатита у больных старшей возрастной группы.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, эзофагогастроуденоскопия, слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки, морфологическая форма острого панкреатита.

**Godlevsky A.I., Savolyuk S.I., Balabuieva V.V., Satsyk A.S.**

### ENDOSCOPIC CRITERIA FOR ASSESSING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH OLDER AGE GROUPS

**Summary.** Macroscopic changes have been revealed in the structure of the duodenal mucosa during the endoscopic examination, are objective criteria for determining the morphological form of acute pancreatitis of the patients in older age groups.

**Key words:** acute pancreatitis, esophagogastroduodenoscopy, the mucous membrane of the duodenum, the morphological form of acute pancreatitis.

Стаття надійшла до редакції 06.12.2013 р.

Годлевський Аркадій Іванович - д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри хірургії №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова

Саволюк Сергій Іванович - д.мед.н., доцент кафедри хірургії №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua

Сацьк Олександр Степанович - хірург відділення хірургії та ендоскопії Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги

Балабуева Вікторія Володимирівна - к. мед. н., асистент кафедри хірургії №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова; endoxi@ukr.net

© Дзюблик Я.О.

УДК: 616.24-036.12-085

**Дзюблик Я.О.**

ДУ Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України (вул. М.Амосова, 10, м.Київ, 03680, Україна)

## ЭФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ ХОЗЛ ІЗ НАЯВНІСТЮ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ P.AERUGINOSA

**Резюме.** 31 пацієнта з інфекційним загостренням ХОЗЛ рандомізували у 3 підгрупи, котрі отримували лікування ципрофлоксацином у дозі 500 мг 2 рази на добу перорально, або левофлоксацином у дозі 500 мг 1 раз на добу перорально, або цефепім внутрішньовенно у дозі 2,0 г 2 рази на добу. Застосування емпіричної терапії з використанням ципрофлоксацину, левофлоксацину та цефепіму у хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ при наявності факторів ризику синегнойної інфекції є однаково високо ефективним та безпечним.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, інфекційне загострення, ефективність лікування, стоимость, P.aeruginosa.

### Вступ

Оснóву фармакотерапії хворих із інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) традиційно складають антибактеріальні хіміопрепарати [Фещенко, 2005; Перцева, Плеханова, 2009]. Обираючи необхідний для терапії хворого антибіотик лікар повинен враховувати особливості його фармакокінетики та фармакодинаміки, клінічної та бактеріологічної ефективності, а також притаманні даному регіону спектр та частоту резистентності ключових патогенів. Оскільки антибіотикотерапія хворим із інфекц-

ійним загостренням ХОЗЛ призначається емпірично, були розроблені певні клініко-функціональні маркери деяких інфекцій, що потребують специфічного підходу у лікуванні [Domenech, 2013]. Так, за наявності у хворого тяжкого перебігу захворювання із частими загостреннями, низькими функціональними показниками вентиляції легень, імуносупресією та ін. збільшується ймовірність розвитку інфекції, спричиненою синьогнійною паличкою (P. aeruginosa), яка має природну стійкість до багатьох антимікробних засобів [Фещенко і др.,

2008; Larsen, 2009; Чучалин, 2010].

**Мета** дослідження: оцінити ефективність диференційованих режимів емпіричної антибактеріальної терапії хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ за наявності факторів ризику інфекції, викликані *P. aeruginosa*, та дослідити фармакоекономічні аспекти їх застосування.

### Матеріали та методи

До дослідження були включені 31 стаціонарний пацієнт з інфекційним загостренням ХОЗЛ і наявністю факторів ризику щодо інфекції, спричиненої синьогнійною паличкою (*P. aeruginosa*). До останніх належали:

- нещодавні госпіталізації;
- часті (>4 разів на рік) або нещодавні (в останні 3 міс.) призначення антибіотиків;
- тяжке порушення вентиляційної функції легень (ОФВ1<30%);
- застосування оральних глюкокортикостероїдів (> 10 мг преднізолону на добу протягом останніх 2 тижнів).

Пацієнти даної групи методом рандомізації були розподілені в залежності від застосованої схеми антибіотикотерапії на 3 підгрупи у співвідношенні 1:1:1. Кожному пацієнту, якого було включено до дослідження, надавали відповідний порядковий номер. Хворі з номерами 1, 4, 7 і т.д. склали 1 підгрупу, з номерами 2, 5, 8 і т.д. - другу підгрупу та з номерами 3, 6, 9 і т.д. - третю підгрупу. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вибір антибіотику здійснювався з урахуванням міжнародних та національних рекомендацій [Woodhead et al., 2011; Фещенко та ін., 2013]. Ефективність його оцінювали через 5 і 10 днів від моменту призначення. Якщо на 5-й день прийому антибактеріального препарату ефект був відсутнім, або стан пацієнта погіршувався, антибіотик замінювали на інший (альтернативний) засіб.

Хворі 1 підгрупи (11 пацієнтів) отримували перорально ципрофлоксацин (Ципринол, "КРКА", Словенія) в дозі 500 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж 7-10 днів (у середньому 9,4 доби).

Пацієнтам 2 підгрупи (11 пацієнтів) призначали перорально левофлоксацин (Таванік, "Авентіс Фарма", Франція) у дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 5-10 днів (8,3 доби).

Е 3 підгрупі (9 осіб) використовували парентерально (в/в) цефепім (Цефепім, "Здоров'я", Україна) у дозі 2 г 2 рази на добу протягом 5-10 днів (у середньому 9,1 доби).

Суттєвих відмінностей за складом бронхолітичної, протизапальної, муколітичної терапії, а також терапії супутніх захворювань, які могли б призвести до появи систематичної похибки, в усіх підгрупах порівняння не встановлено.

Обстеження хворих включало в себе загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, проведення фізикального обстеження, застосування лабораторних методів дослід-

ження, таких як загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, рентгенографія органів грудної клітини, електрокардіографія) та спеціальні (спірометрія) методи досліджень. Отримані дані обробляли за використанням стандартних методів варіаційної статистики.

При проведенні фармакоекономічного дослідження у хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ використовували метод "мінімізації вартості". Вибір цього метода аналізу був зумовлений відсутністю статистично достовірних відмінностей у клінічній ефективності порівняльних режимів антимікробної терапії та статистично достовірних відмінностей у безпечності та переносимості порівнювальних режимів антимікробної терапії.

Робота виконана за кошти держбюджету.

### Результати. Обговорення

Середній вік хворих 1 підгрупи складав (62,1±2,9) роки (табл. 1). На початку лікування у (9,1±8,7)% хворих температура тіла була нормальною, а у (90,9±8,7)% - не перевищувала 38°C.

Задишка турбувала всіх хворих: при звичайному повсякденному фізичному навантаженні - (18,2±11,6)%, при незначному фізичному навантаженні - (63,6±14,5)% і у спокої - (18,2±11,6)%. У 100% пацієнтів був кашель з виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або гнійної мокротини та вислуховували сухі та/або вологі хрипи в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила (13,2±1,6) × 10<sup>9</sup>/л, а ШОЕ - (25,8±2,8) мм/год. Супутні захворювання (хронічний гайморит,

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика хворих до початку лікування.

Показник	Підгрупа хворих		
	1 (n=11)	2 (n=11)	3 (n=9)
Вік, роки	62,1±2,9	64,1±3,6	63,7±3,3
Температура тіла:			
<37°C, % хворих	9,1±8,7	0	11,1±10,5
>37°C≤38°C, % хворих	90,9±8,7	100	88,9±10,5
Задишка:			
при звичайному фізичному навантаженні, % хворих;	18,2±11,6	9,1±8,7	22,2±13,9
при незначному фізичному навантаженні, % хворих;	63,6±14,5	63,6±14,5	66,7±15,7
у спокої, % хворих	18,2±11,6	27,3±13,4	11,1±10,5
Кашель, % хворих	100	100	100
Виділення мокротини, % хворих	100	100	88,9±10,5
Хрипи в легенях, % хворих	100	100	100
Кількість лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	13,2±1,6	14,1±1,5	13,7±1,6
ШОЕ, мм/год	25,8±2,8	23,2±1,7	21,9±1,6

**Примітки:** достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (p>0,05).

хронічний гепато-холецистит, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба і т.д.) виявили в усіх хворих.

Середній вік хворих 2 підгрупи складав (62,6±4,4) роки (табл. 1). На початку лікування у всіх пацієнтів температура тіла не перевищувала 38°C. Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала (9,1±8,7)% хворих, незначному фізичному навантаженні - (63,6±14,5)% хворих і у спокої - (27,3±13,4)% хворих. У всіх пацієнтів були кашель з виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної чи гнійної мокроті і сухі та/або вологі хрипи в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила (14,1±1,5) × 10<sup>9</sup>/л, а ШОЕ - (23,2±1,7) мм/год. Супутні захворювання (хронічний холецистит хронічний пієлонефрит, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця і т.д.) виявили в усіх пацієнтів.

Середній вік пацієнтів 3 підгрупи складав (63,7±3,3) роки (табл. 1). На початку лікування у (11,1±10,5)% хворих температура тіла була нормальною, а у інших - не перевищувала 38°C. Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала (22,2±13,9)% хворих, незначному фізичному навантаженні - (66,7±15,7)% хворих і у спокої - (11,1±10,5)% хворих. У всіх пацієнтів були кашель із виділенням у (88,9±10,5) незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної, або гнійної мокроті. Сухі та/або вологі хрипи в легенях вислуховували в 100% випадків. Кількість лейкоцитів у крові становила (13,7±1,6) × 10<sup>9</sup>/л, а ШОЕ - (21,9±1,6) мм/год. Супутні захворювання (хронічний риніт, синусит, хронічний панкреатит, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма і т.д.) виявили, як і в перших двох підгрупах, в усіх пацієнтів. Таким чином, наведені в таблиці 1 дані свідчать про повну співставність трьох підгруп за усіма показниками дослідження.

Динаміка основних клінічних проявів інфекційного загострення ХОЗЛ у процесі лікування в трьох підгрупах була однаково (р 0,05) вираженою - позитивні зміни виявили у значній кількості хворих уже на 5-й день від початку антибактеріальної терапії (табл. 2). Так, в цей період спостереження температура тіла була нормальною у (54,5±15,0)% хворих 1 підгрупи, (63,6±14,5)% пацієнтів 2 підгрупи та (77,8±13,9)% пацієнтів 3 підгрупи. Задишка у спокої не спостерігалась у хворих всіх підгруп.

Разом із цим, через 5 днів від початку лікування температура тіла не знизилась у 5 (45,5%) хворих 1 підгрупи, у 4 (36,4%) пацієнтів 2 та у 2 (22,2%) хворих 3 підгрупи, що супроводжувалось деяким посиленням кашлю, збільшенням виділення гнійної мокроті та кількості лейкоцитів у крові. Такий стан пацієнтів розцінили як неефективність призначеного антибіотику дослідження, що й стало приводом для заміни його на альтернативні препарати. В якості препаратів другого ряду в 1, 2 та 3 підгрупах призначали парентерально (в/в) меропенем (Меронем, "Астра Зенека", Велика Британія) по 1,0 г три рази на добу в комбінації з амікацином

**Таблиця 2.** Клінічна характеристика хворих через 5 днів від початку лікування.

Показник	Підгрупа хворих		
	1 (n=11)	2 (n=11)	3 (n=9)
Температура тіла:			
<37°C, % хворих	54,5±15,0	63,6±14,5	77,8±13,9
>37°C≤38°C, % хворих	45,5±15,0	36,4±14,5	22,2±13,9
Задишка:			
при звичайному фізичному навантаженні, % хворих;	45,5±15,0	54,5±15,0	55,6±16,6
при незначному фізичному навантаженні, % хворих;	54,5±15,0	45,5±15,0	44,4±16,6
у спокої, % хворих	0	0	0
Кашель, % хворих	100	100	100
Мокрота, % хворих	81,8±11,6	90,9±8,7	100

**Примітка:** достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (р>0,05).

**Таблиця 3.** Клінічна характеристика хворих наприкінці лікування.

Показник	Підгрупа хворих		
	1 (n=11)	2 (n=11)	3 (n=9)
Температура тіла:			
<37°C, % хворих	63,6±14,5	72,7±13,4	77,8±13,9
>37°C≤38°C, % хворих	36,4±14,5	27,3±13,4	22,2±13,9
Задишка:			
при звичайному фізичному навантаженні, % хворих;	54,5±15,0	63,6±14,5	66,7±15,7
при незначному фізичному навантаженні, % хворих;	45,5±15,0	36,4±14,5	33,3±15,7
Кашель, % хворих	100	100	100
Виділення мокроті, % хворих	81,8±11,6	72,7±13,4	88,9±10,5
Хрипи в легенях, % хворих	72,7±13,4	54,5±15,0	55,6±16,6
Кількість лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	4,7±1,5	5,9±0,8	6,2±1,2
ШОЕ, мм/год	4,9±1,4	5,0±1,6	5,2±1,6

**Примітка:** достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (р>0,05).

(Амікацин, "Фарма Лайф", Україна) по 15 мг/кг протягом 5 днів.

Після лікування температура була субфебрильною лише у (36,4±14,5)% 1 підгрупи, у (27,3±13,4)% хворих 2 підгрупи та у (22,2±13,9)% хворих 3 підгрупи (табл. 2). Достатньо суттєвою була динаміка задишки - в усіх обстежених хворих вона зменшувалась після лікування. Динаміка кашлю, виділення мокроті та наявності хрипів в легенях була менш вираженою, однак після лікування і ці симптоми також зменшувались у більшості пацієнтів.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась покращанням показників клінічного аналізу крові. Після

**Таблиця 4.** Показники витрат на лікування одного хворого із інфекційним загостренням ХОЗЛ за наявності факторів ризику щодо *P. aeruginosa* (грн.).

Види витрат	Підгрупа хворих		
	1 (n=11)	2 (n=11)	3 (n=9)
Вартість антибіотику дослідження	70,5±3,4	955,9±10,5*	1307,8±12,4**
Вартість засобів для введення антибіотику дослідження	-	-	23,1±9,6
Вартість трудових витрат на введення антибіотику дослідження	-	-	24,7±9,0
Вартість всієї антибіотикотерапії	2432,0±10,6	2857,4±12,2*	2501,7±11,9**
Вартість іншої медикаментозної терапії	109,7±5,8	113,4±9,2	124,6±7,5
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	116,2±9,1	130,3±9,9	125,8±8,6
Вартість консультацій спеціалістів	35,1±4,0	31,4±5,1	40,6±5,1
Загальна вартість лікування	2693,0±12,2	3132,5±13,0*	2792,7±11,9**

**Примітки:** \* - достовірна різниця між першою та другою підгрупами ( $p < 0,05$ ); # - достовірна різниця між першою та третьою підгрупами ( $p < 0,05$ ); + - достовірна різниця між другою та третьою підгрупами ( $p < 0,05$ ).

лікування достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилась кількість лейкоцитів в крові у пацієнтів всіх підгруп: 1 - до  $(4,7 \pm 1,5) \times 10^9/\text{л}$ , 2 - до  $(5,9 \pm 0,8) \times 10^9/\text{л}$  та 3 - до  $(6,2 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$  (табл. 3). Такою самою значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився у хворих трьох підгруп: 1 - до  $(4,9 \pm 1,4)$ , 2 - до  $(5,0 \pm 1,6)$  мм/год та 3 - до  $(6,2 \pm 1,2)$  мм/год.

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей у частоті виникнення небажаних явищ під час лікування між підгрупами порівняння, які зареєстрували у  $(27,3 \pm 13,4)\%$  хворих 1 підгрупи, у  $(18,2 \pm 11,6)\%$  - 2 підгрупи та у  $(22,2 \pm 13,9)\%$  - 3 підгрупи ( $p > 0,05$ ). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих усіх підгруп виявляли транзиторне підвищення рівню АЛТ, діарею, біль у шлунку, нудоту та ін.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних даних свідчить, що призначена антибактеріальна монотерапія сприяла досягненню однакових позитивних результатів (покращання) в усіх підгрупах: у  $(54,5 \pm 15,0)\%$  хворих 1 підгрупи, у  $(63,6 \pm 14,5)\%$  хворих 2 підгрупи та у  $(77,8 \pm 13,9)\%$  хворих 3 підгрупи ( $p > 0,05$ ).

Вивчення фармакоекономічних показників лікування хворих дозволило встановити, що в структурі загальної вартості лікування хворих (табл. 4) найбільш суттєвими були витрати на антибактеріальну терапію. Частка цих витрат в 1 - 3 підгрупах відповідно складала 90,3%, 91,2% та 89,6% від загальної вартості лікування. В той же час вартість антибіотику дослідження становила в 1 підгрупі - всього 2,9%, а в 2-3 підгрупах, відповідно, 33,5% і 52,3% від вартості всієї антибіотикотерапії, яка в свою чергу складала відповідно 95,7%, 96,2% та 95,3% від загальних витрат на всю медикаментозну терапію.

Витрати на лабораторні і діагностичні дослідження та консультації спеціалістів у 1 - 3 підгрупах склали значно меншу частку загальної вартості лікування (відповідно, 5,6%, 5,2% та 5,4%).

Варто зазначити, що вартість антибіотику досліджен-

ня в 1 підгрупі була достовірно нижчою, ніж в 2 і 3 підгрупах, хоча витрати на всю антибіотикотерапію мали дещо іншу тенденцію - у 2-й підгрупі вони виявились достовірно більшими, ніж у 1 та 3 підгрупах, що пов'язано, головним чином, з суттєвою вартістю додаткової антибіотикотерапії у хворих з неефективним лікуванням антибіотиком дослідження. Вартість же антибіотику, дослідження і витрати на всю антибіотикотерапію в 3 підгрупі були достовірно вищими, ніж в 1 та 2 підгрупах. У свою чергу, вартість інших видів витрат суттєво не відрізнялись у підгрупах ( $p > 0,05$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок про те, що у хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ при наявності факторів ризику щодо *P. aeruginosa* пероральна монотерапія фторхінолоном II покоління (ципрофлоксацин) або фторхінолоном III покоління (левофлоксацин), або парентеральна монотерапія цефалоспорином IV покоління (цефепім) є однаково ефективною та безпечною.

2. Економічно доцільним в якості антибіотику вибору використовувати пероральну форму фторхінолону II покоління (ципрофлоксацин), а альтернативно - пероральну форму респіраторного фторхінолону або парентеральну форму цефалоспорино IV покоління.

Дослідження ефективності різних антибактеріальних препаратів є перспективним напрямком наукових розробок у сучасній пульмонології. В найближчому майбутньому у зв'язку з появою на ринку нових антибіотиків (наприклад, цефтаролін та інші) виникає нагальна потреба проведення порівняльних рандомізованих досліджень у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ тяжкого перебігу. Крім того, враховуючи роль вірусів в етіології загострень ХОЗЛ, у подальшому планується дослідити динаміку клінічних і лабораторних показників хворих у процесі комбінованої антимікробної терапії із використанням різних противірусних засобів.



## Список літератури

- Перцева Т.А. Инфекционное обострение ХОЗЛ: подходы к терапии /Т.А.Перцева, О.В.Плеханова //Укр. пульмонол. журнал. - 2009. - №4. - С.39-41.
- Фещенко Ю.И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких /Ю.И.Фещенко, В.К.Гаврисюк, А.Я.Дзюблик //Укр. пульмонол. журнал. - 2008. - №2. - С.5-8.
- Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы /Ю.И.Фещенко //Укр. пульмонол. журнал. - 2005. - №1(47). - С.21-23.
- Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія [Текст]: метод. посібник /Ю.І.Фещенко [та ін.]. - К., 2013. - 50 с.
- Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких /А.Г.Чучалин //Здоровье Украины. - 2010. - №3. - С.40-41.
- Domenech A. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients //A.Domenech //J. Infect. - 2013. - Vol.67(6). - P.516-523.
- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] /M.Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] //Clinical microbiology and infection. - 2011. - Vol.17, Suppl.6. - P.E1-E59.
- Larsen M. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital /M.Larsen //Scand. J. Infect. Dis. - 2009. - Vol.41(1). - P.26-32.

**Дзюблик Я.А.**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХОЗЛ ПРИ НАЛИЧИИ ФАКТОРОВ РИСКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ P.AERUGINOSA**

**Резюме.** 31 пациента с инфекционным обострением ХОЗЛ рандомизировали в 3 подгруппы, которые получали лечение ципрофлоксацином в дозе 500 мг 2 раза в сутки перорально, либо левофлоксацином в дозе 500 мг 1 раз в сутки перорально, либо цефепим внутривенно в дозе 2,0 г 2 раза в сутки. Применение эмпирической терапии с использованием ципрофлоксацина, левофлоксацина и цефепима у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ при наличии факторов риска синегнойной инфекции является одинаково высокоэффективным и безопасным.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, инфекционное обострение, эффективность лечения, стоимость, P.aeruginosa.

**Dziublyk Ya.A.**

**EFFECTIVENESS OF DIFFERENT REGIMENS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND RISK FACTORS FOR P.AERUGINOSA INFECTION**

**Summary.** 31 patients with AECOPD were randomized into 3 groups to receive the treatment with either oral ciprofloxacin in the dose of 500 mg twice a day, or levofloxacin in the dose of 500 mg once a day, or intravenous cefepime in the dose of 2,0g twice a day. The use of empiric therapy with either ciprofloxacin, levofloxacin or cefepime in AECOPD patients and risk factors for P. aeruginosa infection was equally effective and safe.

**Key words:** COPD, infectious exacerbation, effectiveness of treatment, cost, P. aeruginosa.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2013р.

Дзюблик Ярослав Александрович - к. мед. н., старший научный сотрудник клинко-функционального отделения ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им.Ф.Г.Яновского НАМН Украины"; +38 044 275-20-04; dzublik@yahoo.com

© Кавацюк О.О., Осовська Н.Ю.

УДК: 614.253.8:616.132-007. 64

**Кавацюк О.О., Осовська Н.Ю.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ З АНЕВРИЗМОЮ ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ**

**Резюме.** В роботі визначені основні етіологічні чинники аневризми висхідного відділу аорти у пацієнтів різного віку. Встановлено, що у пацієнтів молодого та зрілого віку переважають аномалії та хвороби сполучної тканини. У пацієнтів середнього та похилого віку домінують ішемічна та гіпертонічна хвороба та їх поєднання.

**Ключові слова:** аневризма висхідного відділу аорти, причинні фактори, дисплазія сполучної тканини, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба.

**Вступ**

Аорта - судина з найбільш великим судинним тиском, тому її стінка відносно товста та багат шарова. Відомо, що зміни в стінці аорти певною мірою залежать від віку пацієнта [Вергун, 2001; Зербино, Кузык, 2002; Константинов и др., 2006]. До 40 років спостерігається переважне враження еластичного каркасу (кістозний медіанекроз), а у пацієнтів старшої вікової

групи - м'язових елементів (медіанекроз). Прогностично значущі фактори, які можуть бути причиною як виникнення аневризми, так і її ускладненого перебігу, досі продовжують вивчатися, чому й присвячена дана робота.

Метою роботи стало визначення асоційованих з віком причинних факторів розвитку аневризми висхідного відділу аорти.

дного відділу аорти (АВВА) для подальшого покращення діагностики та лікування цього патологічного стану.

**Матеріали та методи**

Для визначення асоційованих з віком факторів ризику виникнення аневризми та її ускладнень було обстежено 154 хворих, з наявністю, за даними ехокардіографічного дослідження, розширення кореня та / або висхідної аорти більше 40 мм. Відбіркове ультразвукове дослідження в одновірному та двовірному режимі з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією проводили за допомогою ехокардіографу My Lab 25 (Італія).

Відповідно до протоколу дослідження, хворих було розподілено на вікові категорії згідно вікової класифікації ВООЗ 1963 р.: 18 - 29 років - молодий вік (39 осіб), 30 - 44 років - зрілий вік (38 осіб), 45 - 59 років - середній вік (40 пацієнтів), 60 - 74 років - похилий вік (37 осіб). Пацієнтів старечого віку та довгожителів у дослідження включено не було через відсутність достатньої кількості спостережень для порівняння з іншими групами та ймовірність домінування в цій категорії переважно атеросклеротично обумовленої аневризми зі всіма асоційованими з атеросклерозом факторами.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistica" v.10.0 згідно рекомендацій О.Ю.Реброва [2006].

**Результати. Обговорення**

Аналіз виділених груп виявив, що АВВА у чоловіків зустрічалась у 4 рази частіше ніж у жінок, причому ця перевага збільшувалася зі збільшенням віку хворих (табл. 1) у наступному співвідношенні: 2,3 : 1,0 → 3,2 : 1,0 → 5,7 : 1,0 → 11,4 : 1,0 з 1 по 4 групи з достовірною різницею між хворими до 45 років (1 та 2 група) і хворими більш старших вікових груп ( $p_{1-4}=0,013, p_{2-4}=0,048$ ). Ці дані свідчать про те, що аневризма аорти з віком стає прерогативою чоловіків, хоча в молодому віці у жінок дана патологія зустрічається лише в 2 рази рідше, ніж у чоловіків.

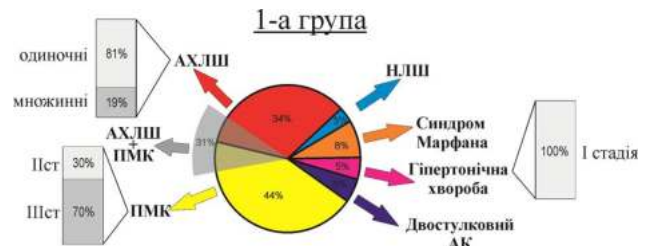
Переважаюча частота АВВА у чоловіків порівняно з жінками може пояснити аналіз причинних факторів виникнення даної патології в групах різного віку. Це також може бути обумовлено більшою частотою у чоловіків різних варіантів ІХС, спадковістю, наявністю таких факторів ризику як куріння та зловживання алкоголем, характером професійної діяльності.

У пацієнтів молодого віку превалювали патологічні стани, що були обумовлені дисплазією сполучної тканини (ДСТ) (пролапсом мітрального клапана (ПМК), аномальними хордами лівого шлуночка (АХЛШ) та їх поєднанням, синдром Марфана). У 5% хворих визначалась вроджена вада аортального клапану - двостулковий аортальний клапан. У 3% хворих було діагностовано некомпактний лівий шлуночок (НЛШ). Тільки у 5%

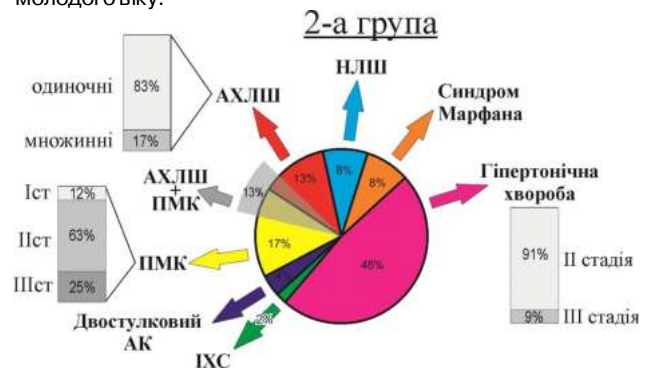
**Таблиця 1.** Розподіл обстежених хворих за віком і статтю.

Групи	Пацієнти		Відношення
	Чоловіки	Жінки	
1	27 (69,2%)	12 (30,8%)	2,3 до 1
2	29 (76,3%)	9 (23,7%)	3,2 до 1
3	34 (85,0%)	6 (15%)	5,7 до 1
4	34 (91,9%)	3 (8,1%)	11,3 до 1
Всього	123 (79,9%)	31(20,1%)	4,0 до 1

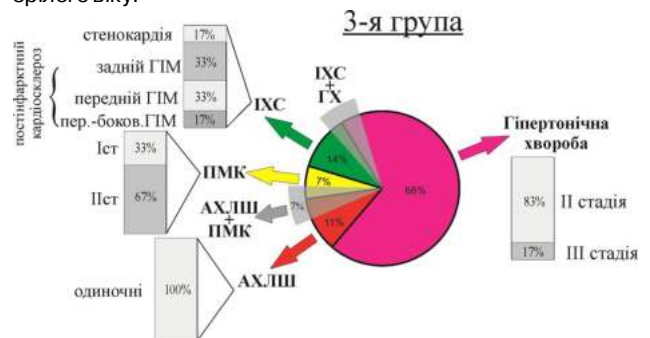
**Примітки:**  $p_{1-4}=0,013, p_{2-4}=0,048$ .



**Рис. 1.** Захворювання, що асоціювалися з АВВА у хворих молодого віку.



**Рис. 2.** Захворювання, що асоціювалися з АВВА у хворих зрілого віку.



**Рис. 3.** Захворювання, що асоціювалися з АВВАу хворих середнього віку.

пацієнтів була діагностовано ГХ І стадії (рис. 1).

У пацієнтів зрілого віку, поряд зі вказаною патологією, збільшувалась до 48% частка ГХ ( $p < 0,0002$ ). НЛШ спостерігалася вже у 8% хворих. У 2% пацієнтів діагностовано ІХС (рис. 2).

Отже, у хворих у віці 30-44 роки АВВА уже частіше виникала при наявності набуті патології серцево-су-

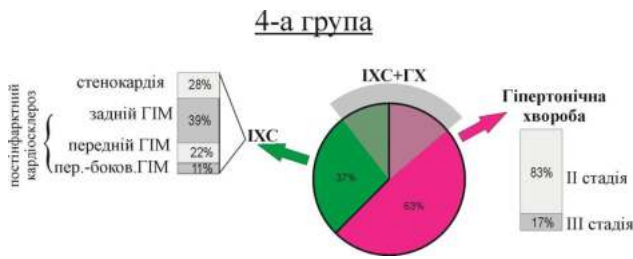


Рис. 4. Захворювання, що асоціювалися з АВВА у хворих похилого віку.

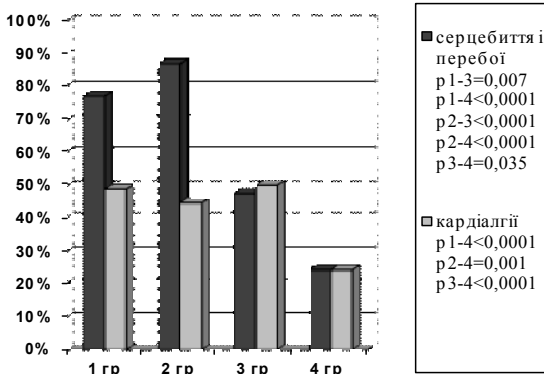


Рис. 5. Частота серцебиття та кардіалгії у хворих з АВВА в різних вікових групах.

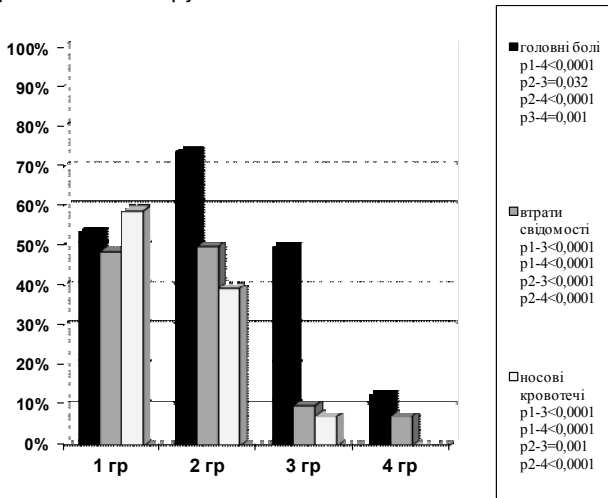


Рис. 6. Частота виникнення головного болю, втрати свідомості та носових кровотеч у хворих з АВВА різного віку.

динної системи.

У пацієнтів середнього віку продовжувала збільшуватися частка ГХ (до 68%), у 14% хворих була виявлена ІХС, і в той же час значно зменшувалася частота станів, асоційованих з ДСТ (25%) (рис. 3).

У хворих похилого віку АВВА переважно асоціювалася з ГХ (63%), ІХС (37%) або їх поєднанням (10%). Випадків ДСТ у хворих цієї групи не спостерігалось (рис. 4). Тобто, зі збільшенням віку АВВА асоціюється переважно з важкими органічними ураженнями серця.

Таким чином, у різних вікових групах домінувала різна патологія, яка сприяла виникненню аневризматич-

ного розширення висхідної аорти. І якщо у молодих людей, в першу чергу, виявлялися ознаки диференційованої та недиференційованої сполучнотканинної дисплазії, а саме, синдром Марфана, марфаноподібний синдром, ПМК та АХЛШ, а також ГХ 1 ступеня, то у людей середнього віку більшою мірою спостерігалася наявність ГХ та ІХС, а у людей похилого віку - переважно ГХ, ІХС та їх поєднання.

Індивідуальний аналіз показав, що серед пацієнтів 1-2 груп існує певна кількість пацієнтів (7 осіб) з АВВА, що була ехокардіографічною знахідкою, виявленою при обов'язковому обстеженні допризовників. Ехокардіографічною знахідкою була також аневризма аорти у 2 пацієнтів з ознаками некомпактного лівого шлуночка, яким раніше діагноз не був встановлений або був встановлений інший помилковий діагноз (дилатацій на кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, ІХС).

Зважаючи на те, що половину пацієнтів становили молоді та зрілі люди, у яких досить часто (29,9%) було виставлено як супутній діагноз нейроциркуляторна дистонія (НЦД), у програму опитування ввійшли скарги, які можуть свідчити про наявність вегетативного дисбалансу.

Встановлено, що у хворих 1 та 2 груп значно частіше, ніж у хворих 3-4 груп, як прояви вегетативного дисбалансу, спостерігали скарги на серцебиття та перебої серцевої діяльності, в той час як частота кардіалгій була приблизно однаковою в перших 3-х групах хворих (рис. 5).

Відомо, що до проявів порушення балансу автономної нервової системи відносяться й такі скарги, як головний біль, непритомність, носові кровотечі [Вегетативные расстройства ... , 2000]. У обстежених нами хворих з АВВА найбільш частими скаргами, особливо в 2 групі, був головний біль та непритомність (рис. 6). Досить часто в 1 та в 2 групі спостерігалися носові кровотечі без локальної патології слизової носу.

Для пацієнтів молодого та середнього віку досить

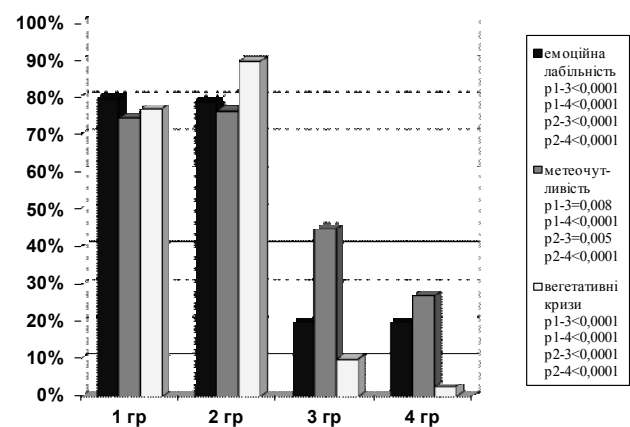


Рис. 7. Частота виникнення проявів ВСД: емоційної лабільності, метеочутливості, вегетативних кризів у хворих з АВВА різного віку.

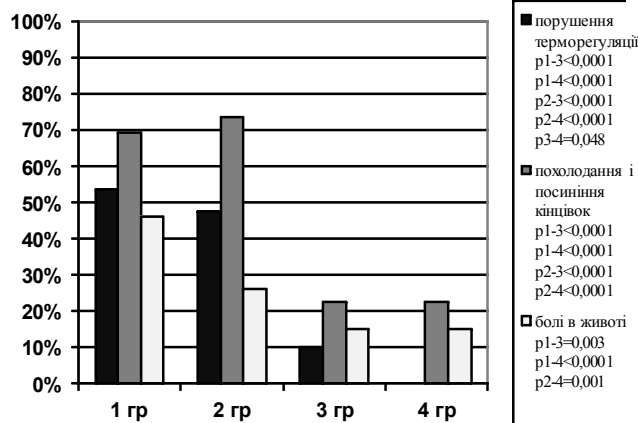


Рис. 8. Частота виникнення інших проявів ВСД у хворих з АВВА різного віку.

характерним було підвищення емоційна лабільність, метеочутливість та вегетативні кризи. У пацієнтів зрілого та похилого віку з наявністю АВВА ці симптоми вегето-судинної дистонії зустрічалися достовірно рідше (рис. 7).

Інші скарги, що були обумовлені вегетативним дисбалансом, також зустрічалися частіше у пацієнтів перших двох груп (рис. 8). У той же час, прояви серцевої недостатності (набряки ніг, задишка, кашель) частіше мали місце у хворих похилого віку, у яких переважала органна патологія (рис. 9).

Таким чином, АВВА у пацієнтів молодого і середнього віку асоціюється з проявами вегето-судинної дистонії, в той час як у хворих похилого віку частота проявів ВСД значно зменшується, що, в деякій мірі може бути обумовлено превалюванням морфологічного ураження ССС та порушеннями діяльності серця.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз клініко-анамнестичних особливостей хворих з АВВА виявив відмінності етіологічних чинників

#### Список літератури

- Вергун А.Р. Синдром Гзеля-Эрдгейма: расслоение аорты вследствие ее медианекроза /А.Р.Вергун //Укр. мед. часопис.- 2001.- №2 (22).- С.55-58.
- Зербино Д.Д. Расслаивающие аневризмы аорты: клинические маски, особенности дифференциальной диагностики /Д.Д.Зербино, Ю.И.Кузык //Клин. мед.- 2002.- №5.- С.58-61.
- Константинов Б.А. Аневризмы восходящего отдела и дуги аорты /Б.А.Константинов, Ю.В.Белов, Ф.В.Кузнецовский.- М., 2006.- 335с.
- Ребров О.Ю. Статистический анализ м

- едицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /Ребров О.Ю.- М.: МедиаСфера, 2006.- 312с.
- Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. /[под ред.А.-М.Вейна].- М.: Мед. информ агентство, 2000.- С.3-30.

Кавацук А.А., Осовская Н.Ю.

#### КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

**Резюме.** В работе определены основные этиологические факторы возникновения аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов ранних возрастных категорий. Установлено, что у пациентов молодого и зрелого возраста преобладают аномалии и болезни соединительной ткани. У пациентов среднего и пожилого возраста доминируют ишемическая и гипертоническая болезнь и их сочетание.

**Ключевые слова:** аневризма восходящего отдела аорты, причинные факторы, дисплазия соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Kavatsuk O.O., Osovskaya N.Y.

#### CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES OF PATIENTS AT DIFFERENT AGE WITH ANEURISM OF ASCENDING AORTA

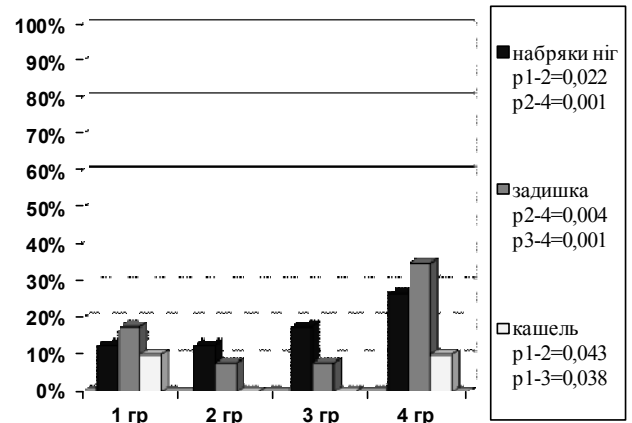


Рис. 9. Частота проявів ХСН у хворих з АВВА у різних вікових групах.

цього ускладнення в залежності від віку пацієнтів. Основними факторами, що сприяють виникненню аневризми аорти у осіб молодше 45 років, є вроджені дисплазії сполучної тканини (зокрема, синдром Марфана та марфаноподібний синдром) та бікуспідальний аортальний клапан. У пацієнтів старше 45 років АВВА найбільш часто асоціюється с ГХ, а у віці 60 років і більше суттєво збільшується частота ІХС зі значним атеросклеротичним ураженням аорти. У пацієнтів середнього та похилого віку з АВВА часто спостерігається поєднання АГ та ІХС.

2. АВВА у пацієнтів молодого і середнього віку досить часто асоціюється з проявами вегетосудинної дистонії, в той час як у хворих похилого віку частота проявів ВСД значно зменшується, але превалює морфологічне ураження серцево-судинної системи.

В подальшому планується вивчення асоційованих з віком особливостей серцево-судинного ремоделювання та серцевого ритму і провідності у пацієнтів з аневризмою висхідного відділу аорти для визначення предикторів ускладненого перебігу даної патології.

**Summary.** *In this work the basic etiologic factors of aneurism of ascending aorta are defined for the patients of early age. It is established that the patients of young and mature age have anomalies and diseases of the connective tissue. The patients of middle and elderly age have ischemic and essential hypertension and their combination.*

**Key words:** *aneurism of ascending aorta, causal factors, dysplasia by connective tissue, ischemic heart disease, essential hypertension.*

*Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.*

*Осовська Наталія Юріївна - д.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім.М.І. Пирогова; +38 067 953-18-36*

*Кавацюк Олег Олексійович - пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім.М.І.Пирогова, лікар-кардіолог Білоцерківської міської лікарні*

© Solyeyko O.V., Chernykh M.O.

УДК: 616.127-005.8-036.11

**Solyeyko O.V., Chernykh M.O.**

Vinnitsia National M.I.Pyrogov Memorial Medical University, Department of Internal Medicine № 2 (Pyrogov street, 56, Vinnitsia, 21018, Ukraine)

## Q-MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: FROM PHENOTYPE TO CLINIC - BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS

**Summary.** *A comparative analysis of phenotypic stigmas undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTS), biochemical indexes, and the nature of complications of myocardial infarction (MI) in 62 patients (31 - with UCTS syndrome and 31 - without UCTS) with first diagnosed Q- MI. Defined correlation between the number of phenotypic and visceral stigmas of UCTS and complications of Q- MI ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ). Disorders of lipid metabolism were not determinative risk factor of MI in patients with UCTS syndrome and without anamnesis of coronary artery disease (CAD) in development of Q-MI. Current Q-MI based on UCTS compared with Q-MI without UCTS at all levels of gender-age conditions and necrosis localization was less favorable, that is why UCTS syndrome can be considered as an adverse prognostic factor in myocardial infarction.*

**Key words:** *myocardial infarction, undifferentiated connective tissue dysplasia, phenotype.*

### Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) is truly called epidemic of XX century. Over the years, they are the leading cause of mortality in most of the countries, including Ukraine, making 65.8% of total mortality. So, for the past 25 years outspread of CVD among Ukrainian population was tripled, and the mortality rate from them - 45% [Горбась, 2007]. Outspread of coronary artery diseases (CHD) in Ukraine among people of working age in 2011 was 9.6 thousand to 100 thousand people, the mortality rate due to destabilization of coronary artery disease - 678 to 100 thousand people. According to official statistics of Ministry of Public Health of Ukraine for 2011 there were registered 49978 cases of acute myocardial infarction (MI) in Ukraine [Хобзей, Сіренко, 2013]. Modern coronary ventricle graphic studies indicate a significant percentage (12%) of patients suffered from MI and constant coronary vessels [Бокерія, Бухарин, 1999], which may be connected, in particular, with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) [Бокерія, Бухарин, 1999 ; Клеменов, 2005; Лобанов, Давтян, 2006]. According to modern concepts, UCTD is development disorder of connective tissue (CT) in embryonic and postnatal periods resulting genetically modified process of synthesis of external cellular matrix, which leads to changes in homeostasis at the tissue, organ, and organism levels in a variety of morphological disorders, visceral and locomotor organs [Нечаева, Яковлев, 2008]. Such aspect in studding of clinical and laboratory

characteristics of MI is important, as outspreading of connective tissue dysplasia (CTD) in the general population makes 35% and in ecologically unfavorable regions is up to 50%. Topical character of a problem of CTD is defined also by wide affection of persons of working age [Евсєвєва, Алейник, 2008].

CTD characterized morphologically by changes in collagen, elastic fibrils, glycoproteins, proteoglycans and fibroblasts, which are based on genetic determined mutations, that code synthesis and spaced collagen organization, structural protein and protein- carbohydrate complexes, and gene mutations of enzymes and cofactors to them [Kucharz, 1992]. Some researchers, basing on revealing magnesium deficiency in different substrates (hair, red blood cells, saliva) in 46,6-72,0% of cases with CTD, accept pathogenic role of hypomagnesemia [Кадуріна, Горбунова, 2009; Серов, Шехтер, 1981; Шиляев, Шальнова, 2003]. There aren't universal pathological disorders of connective tissue, which would have formed a particular phenotype. Every defect of single patient is unique, and widespread connective tissue in the body determines multiple organ injuries at CTD [Нечаева, Яковлев, 2008].

Under clinical point of view, the most important is cardiovascular findings of CTD, as they turn on compensatory mechanisms, which based on metabolic disorders at CTD leads to acute myocardial insufficiency [Нечаев, Яковлев, 2008; Gelb, 2006]. Last years, new

trend in study of genetic determined disorders of connective tissue is widespread over the scientific world [Нечаева, Яковлев, 2008]. According to Яковлев В.М. et al., because of molecular genetic studies of collagen structure are at initial stage, it is appropriate to distinguish a group of "undifferentiated connective tissue dysplasia" [Яковлев, Карпов, 2001]. The authors believe that the basis of UCTD diagnosis is internal and external phenotypic characteristics, and diagnostic difficulties associates with absence or poor knowledge of phenotypic characteristics and clinical reveals of UCTD. Based on above mentioned, there are studies that showed certain peculiarities and prognosis of internal organs diseases in patients with UCTD. There were identified features of pathology of cardiovascular system associated with UCTD [Евсевьева, Алейник, 2008; Нечаева, Яковлев, 2008]. Researched methods of UCTD diagnostic, in particular, revealing of biochemical markers of UCTD [Доценко, Герасименко, 2011; Осипенко, 2012; Осипенко, Солейко, 2012], indices of diastolic function of left ventricular at myocardial infarction and CTD [Евсевьева, Алейник, 2008], morphological reasoning of cardiovascular findings of UCTD [Доценко, Герасименко, 2011]. There are new prospects for metabolic treatment of cardiologic pathology based on UCTD [Осипенко, 2012]. But there is still a question of effect of UCTD to Q- MI, its clinical and laboratory characteristics in patients of different age and CAD anamnesis. Problem of UCTD can be considered of weak structure as no unified algorithmic solutions.

*Purpose:* to study and analyze the clinical characteristics and complications of Q-IM in patients with UCTD.

### Materials and methods

The study involved 62 patients aged of 36 to 84 years old (average age  $58,08 \pm 1,37$  years old), who live in Vinnytsia and Vinnytsia region, with first diagnosed Q- MI, admitted to in-patient department on the first day of disease. They were supervised while their stay at in-patient department.

According to the number of phenotypic and visceral stigmas of USTD patients were divided into 2 groups.

The basic group included 31 patients with USTD syndrome (number of phenotypic and visceral stigmas of USTD was 6 or higher).

Comparison group consisted of 31 patients without the USTD syndrome (number of phenotypic and visceral stigmas of USTD was 5 or less).

Inclusion criterions were comorbidities nosologies affecting the clinical features, course and development of complications of Q- MI: arterial hypertension, obesity (Quetelet index  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>), diabetes mellitus, other severe comorbidities (COPD, malignancies). Patients with recurrent Q- MI were excluded from the study.

The majority of patients included in the study made males - 51 (82.26%).

Studied the following anthropometric characteristics by method of V.V.Bunaka (1939, 1941) in the modification of P.P.Shaparenka [Шапаренко, 1994]: body mass, body height,

neck length, body length, lower extremity length, thorax length, head circumference, chest circumference. Joint hypermobility was estimated by the following tests: elbow and knee joints hyperextension, the thumb touching the forearm at bending the wrist, finger sets parallel to the forearm wrist at extending the wrist and metacarpal joint; dorsal extension of the foot more than 45°. If the patient had three of five pairs features showed above, it was registered as hypermobility of joints. Increased skin hyperextensibility was considered as existing in pulling off it for 2-3 cm in wrist area, forehead, over the external parts of the clavicles with no pain in the patient. Ocular symptoms of UCTD were evaluated anamnesticly, clinically, ophthalmometricly. Ear markers were detected while clinical examination.

All patients did a questionnaire using a specially designed original questionnaire survey based on phenotype map of M.J.Glesby in modification of A.I.Martynov et al. for the analysis of phenotypic markers of UCTD. The questionnaire included 54 positions of microanomalies. There were counted the number of phenotypic and visceral dysembryogenetic stigma at the end of survey. Revealing 6 or more positions of microanomalies lead to UCTD in patient.

Mathematical analysis of the results included the following methods: initial calculation of statistical indicators; to identify differences between groups by statistical grounds, establishment the connection between the variables using parametric (Pearson correlation) correlation analysis. Primary statistical analysis for quantitative indicators included calculation of the arithmetic mean (M), the error of arithmetic mean value (m). Difference between samples, divided by normal distribution law was estimated by Student t-test (t) for unbound measurements. Scale of significance ( $p < 0,05$ ) was taken as statistical confidence. Mathematical processing was performed on personal computer using standard statistical package STATISTICA 6,0.

### Results. Discussion

First phase of this study found the history of coronary artery disease before development of Q-MI in patients of the basic group and the comparison one. We have found that the percentage of patients with coronary artery disease without CAD in anamnesis before development of Q-MI was significantly ( $p < 0.05$ ) lower in the basic group and made 41.94% against 64.52% in the comparison one. At the same time there was an opposite situation in patients with coronary artery disease of 10-15 years in anamnesis before development of Q-MI: percentage was 9.68% in patients with UCTD syndrome, but the comparison group has no patients with such long-term history of CAD. The average age of patients without CAD in anamnesis before development of Q-MI in the basic group was  $55,62 \pm 2,88$  years old, and patients without UCTD -  $58,05 \pm 2,69$  years old. The average age of patients of the basic group with CAD in anamnesis over 10 years was  $53,33 \pm 3,93$  years old.

Obtained results show that the length of CAD in anamnesis before development of Q-MI in patients with UCTD is longer

than in patients without UCTD.

After analyzing markers of UCTD obtained during somatometric examination and questioning of patients, according to a questionnaire created by us, it was found statistical confidence difference between average number of UCTD markers in patients of the basic group ( $8,03 \pm 0,38$ ) and comparison group ( $4,42 \pm 0,13$ ) ( $p < 0.05$ ). 2 patients of the basic group (6.45%) had 12 markers, 3 (9.68%) - 11 indicators, 1 patient had 10 indicators (3.23%), 9 markers was found in 6 persons (19.35%), 8 (25.81%) - 8 markers, 7 persons (22.58%) had 7 indicators of UCTD and 4 (12.90%) - 6 indicators.

The markers of UCTD were selected by topographic principle in patients of the basic group and the comparison group. Qualitative analysis of dysembryogenetic stigma by injury localization showed the following changes. All patients - 62 (100%) - had various microanomalies of connective tissues of hands and feet. Among patients with UCTD the second place of injury frequency took ocular stigma (radial and lacunar iris, blue sclera) and microanomalies of auricle (diagonal earlap fold, small lobe) - in 29 persons (93.55%); changes in the oral cavity (bite anomalies, tendency to premature caries, diastema) were found in 25 patients (80.65%). At the same time patients group without UCTD second place of injury frequency took anomalies of auricle (diagonal earlap fold) - 20 persons (64.52%), but ocular stigma (radial and lacunar iris, blue sclera) had much smaller number of patients - 9 (29.03%). Plus, under increasing number of UCTD stigma the incidence of the following microanomalies significantly increased also: anomalies of auricle, blue sclera, scoliosis, chest deformity, hematoma formation with slight damage, tendency to premature caries ( $p < 0.05$ ). By the number of affected system there were the next trends among patients of basic group: 6.45% of patients had a stigma in 3 systems, 25.81% - 4 systems, 38.71% - 5 systems, 25.81% - 6 systems, 3, 23% - all of 7 systems. No patient had phenotype and visceral stigma in two systems only. 9.68% of patients of comparison group had 2 affected systems, 45,16% - 3 systems, 35,18% - 4 systems and 9.68% - 5 systems. There were not found combinations of 6 and 7 affected systems in this patients group at all. According to received results the majority of combination of several affected systems with multiple dysembryogenetic stigma made ocular and auricle stigma among the patients of basic group.

The next step of this study was to analyze the nature of Q-MI early complications in basic group (Table 1). Established that the biggest percentage of complications accounted for arrhythmias and conduction, that was revealed in 29.03% of patients of basic group and 25.81% in comparison group. Postinfarction aneurysm (22.58%), interventricular septal rupture (3.23%), rupture of papillary muscles (3.23%), cardiogenic shock (3.23%) and Dreslera syndrome (3, 23%) were found among the patients of basic group. Patients without UCTD had none of these Q-MI complications. Using correlation analysis and Pearson's linear correlation coefficient

**Table 1.** Characteristic of early complications of Q-MI in basic group and comparison group (n=62).

Complications of Q-MI	Basic group (n=31),%	Comparison group (n=31),%
Arrhythmia and conduction disorders	29,03	25,81
Postinfarction aneurysm	22,58*	0
Interventricular septal rupture / papillary muscle rupture	6,45	0
Acute heart failure (Killip I, II, III)	16,13	9,68
Cardiogenic shock	3,23	0
Dressler's syndrome	3,23	0

**Note:** \* - significant difference between basic group and comparison group ( $p < 0.05$ ).

**Table 2.** Biochemical indicators of patients of basic group and comparison group (n=62) (M $\pm$ m).

Indicator	Basic group (n=31)	Comparison group (n=31)
Lipids, g/l	6,40 $\pm$ 0,17	6,89 $\pm$ 0,19
Cholesterol, mmol/l	4,9 $\pm$ 0,11	5,01 $\pm$ 0,11
$\beta$ -lipoproteins, un	51,65 $\pm$ 1,21	52,71 $\pm$ 1,13
Triglycerides, mmol/l	1,53 $\pm$ 0,05*	1,75 $\pm$ 0,06
Alanine aminotransferase, mkol/(h / l)	0,488 $\pm$ 0,029	0,508 $\pm$ 0,034
Aspartate aminotransferase, mkol/(h / l)	0,441 $\pm$ 0,026	0,463 $\pm$ 0,033

**Note:** \* - significant difference between basic group and comparison group ( $p < 0.05$ ).

there was found a strong direct bond between the number of phenotypic and visceral stigma of UCTD and early complications of Q-MI in patients of basic group ( $r=0,97$ ;  $p < 0.05$ ).

Hereby, Q-MI based on UCTD is less favorable for the frequency and nature of early complications of MI compared with patients without UCTD.

During analyzing the results of laboratory studies of peripheral blood, we decided to highlight the level of the following indexes: WBC, ESR, lipids, cholesterol,  $\beta$ -lipoprotein, triglycerides.

Average WBC values in blood of patients of basic group were  $8,83 \pm 0,66 \times 10^9$ , but comparison group -  $9,85 \pm 0,8 \times 10^9$ . Leukocytosis was found in  $29,03 \pm 8,15\%$  of patients of basic group and  $51,61 \pm 8,98\%$  of comparison group. Average values of ESR in basic group were equal to  $20,42 \pm 2,45$  mm/h, and made  $19,39 \pm 2,57$  mm/h in comparison group of patients. Increased ESR was recorded in basic group and comparison group with frequency of  $64,16 \pm 8,59\%$  and  $70,97 \pm 8,15\%$  respectively.

Clinical analysis expressed nonspecific reaction to tissue necrosis of myocardium. At admission to the hospital, the number of patients with leukocytosis in basic group was less than one-third, but leukocytosis was recorded in more than a half of patients of comparison group. However, despite rather heterogeneous rates of indexes such as WBC and



ESR, statistically significant difference was not found ( $p > 0,05$ ).

Lipid metabolism test revealed the average indexes of lipids were within normal limits in both study groups (Table 2). However, the average indexes of cholesterol,  $\beta$ -lipoprotein and triglycerides had the standard indicators only in patients with UCTD syndrome and made  $4,9 \pm 0,11$  mmol/l,  $51,65 \pm 1,21$  units and  $1,53 \pm 0,05$  mmol/l, respectively. At the same time patients of comparison group had average indexes of cholesterol ( $5,01 \pm 0,11$  mmol/l),  $\beta$ -lipoproteins ( $52,71 \pm 1,13$  units) and triglycerides ( $1,75 \pm 0,06$  mmol/l) higher than the standard ones.

Statistically significant difference between lipid abnormalities was found between the average level of triglycerides in patients of basic group -  $1,53 \pm 0,05$  mmol/l, and comparison group -  $1,75 \pm 0,06$  mmol/l ( $p < 0,05$ ). Hypercholesterolemia was diagnosed in  $35,48 \pm 8,48\%$  of patients of basic group and  $51,61 \pm 8,98\%$  - comparison group. Average cholesterol index in patients without coronary artery disease in anamnesis before development of Q-MI was significantly lower in basic group, and made  $4.62$  mmol/l vs.  $5.03$  mmol/l in comparison group ( $p < 0,05$ ). So, lipid metabolism disorder was not key risk factor for CAD and MI in patients with UCTD syndrome, who do not have experience of CAD before development of Q-MI in particular.

Hereby, the results of the study indicate that UCTD may affect the clinical course of MI: length of CAD in anamnesis before development of Q-MI, the number and nature of early complications of Q-MI, changes in lipid metabolism (average indexes of cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins and triglycerides).

## Conclusions and recommendations for further development

1. Length of CAD in anamnesis before development of Q-MI in patients with UCTD is longer than in patients without UCTD. Lipid metabolism disorder was not key risk factor for CAD and MI in patients with UCTD syndrome, who do not have experience of CAD before development of Q-MI in particular.

2. Correlation analysis revealed bond between number of phenotypic and visceral stigmas of UCTD and complications of Q-MI ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,05$ ). Differences in the frequency of postinfarction aneurysm formation in patients with UCTD syndrome were the most significant.

3. Most of patients with UCTD had dysembryogenetic stigma such as radial lacunar iris and diagonal earlap fold; under increasing number of UCTD stigma significantly increased frequency of finding the following microanomalies: anomalies of auricle, blue sclera, scoliosis, chest deformity, hematoma formation with slight damage, tendency to premature caries ( $p < 0,05$ ). Flow of Q-MI based on UCTD compared with Q-MI without UCTD under all equal gender-age conditions and localization of necrosis is less favorable that is why UCTD syndrome can be considered as an unfavorable prognostic factor in myocardial infarction.

Revealing of phenotypic markers of UCTD and in-depth analysis of clinical and biochemical characteristics of Q-MI based on UCTD allows further improving treatment and quality of life of the patients, and is a prospective area for cardiac research.

## Literature

- Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль /І.М.Горбась // Здоров'я України.- 2007.- №21.- С.62-63.
- Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога): Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги / М.К.Хобзей, Ю.М.Сіренко, А.В.Вершигора [та ін.].- 2013.- Версія №8.- С.8.
- Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение /Г.И.Нечаева, В.М.Яковлев, В.П.Конев [и др.] //Лечащий врач.- 2008.- №2.- С.22-25.
- Евсеева М.Е. Ремоделирование миокарда у больных ИБС с учетом дисплазии соединительной ткани /М.Е.Евсеева, О.Н.Алейник, Е.А.Власянц //Матер. VII съезда кардиологов Южного федерального округа.- Ростов-на-Дону, 2008.- С.101-102.
- Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани /Т.И.Кадурина, В.Н.Горбунова.- СПб.: ЭЛБИ, 2009.- 714с.
- Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В.Клеменов.- М.: Медицина, 2005.- 136с.
- Лобанов М.Ю. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС /М.Ю.Лобанов, К.У.-Давтян, Э.В.Земцовский //Тезисы VII Всеросс. конф. "Современные возможности холтеровского мониторинга" //Вестник аритмологии.- Прил.- СПб.- 2006.- С.79-80.
- Морфологічне обґрунтування серцево-судинних проявів дисплазії сполучної тканини /М.Я.Доценко, Л.В.Герасименко, С.С.Боев [та ін.] //Укр. терапевт. журнал.- 2011.- №3.- С.122-125.
- Осипенко І.П. Зміни альдостерону та кортизолу сироватки крові у пацієнтів з ідіопатичним пролабуванням мітрального клапану /І.П.Осипенко, О.В.Солейко, Л.О.Крижанівська [та ін.] /Тези доп. V Нац. конгресу "Людина та ліки України".- 2012.- С.88.
- Осипенко І.П. Колагеностимулююча дія комплексної терапії препаратами магнію та гліцином у чоловіків із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану /І.П.Осипенко // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2012.- №19.- С.171-175.
- Осипенко І.П. Особливості амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану /І.П.Осипенко //Вісник Вінницького нац. мед. унів.- 2012.- Т.16, №2.- С.358-361.
- Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) /В.В.Серов, А.Б.Шехтер.- М.: Медицина, 1981.- 312с.
- Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий /Л.А.-Бокерия, В.А.Бухарин, В.С.Работников [и др.].- М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 1999.- С.76-83.
- Шапаренко П.Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе: Монография /Шапаренко П.Ф.- Винница: Центр НИТ ВМИ, 1994.- 225с.
- Шилиев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых /Р.Р.Шилиев, С.Н.Шальнова //Вопр. совр. педиатрии.- 2003.- №5.- С.61-67.
- Яковлев В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительноткан-



ной дисплазии сердца /В.М.Яковлев, Р.С.Карпов, Ю.Б.Белан.- Омск: Изд-во ОГМА, 2001.- 160с.  
Gelb B. Marfan's syndrome and related

disorders - more tightly connected than we thought /B.Gelb //New Engl. J. Med.- 2006.- Vol.355, №8.- P.841-844.

Kucharz E. The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology /E.Kucharz.- New York.: SpringerVerlag, 1992.- 430p.

**Солейко О.В., Черних М.О.**

#### Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ВІД ФЕНОТИПУ ДО КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ

**Резюме.** Проведено порівняльний аналіз фенотипових стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), біохімічних показників, та характеру ускладнень інфаркту міокарда (ІМ) у 62 пацієнтів (31 - із синдромом НДСТ та 31 - без НДСТ) із вперше встановленим Q-ІМ. Встановлений кореляційний зв'язок між числом фенотипових і вісцеральних стигм НДСТ та наявністю ускладнень Q-ІМ ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ). Порушення ліпідного обміну не являлись вирішальним фактором ризику ІМ у пацієнтів з синдромом НДСТ і відсутнім стажем ішемічної хвороби (ІХС) до розвитку Q-ІМ. Перебіг Q-ІМ на тлі НДСТ порівняно з Q-ІМ без її наявності за всіх рівних гендерно-вікових умов та локалізації некрозу виявився менш сприятливим, тому синдром НДСТ можна розглядати як несприятливий прогностичний фактор при ІМ.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, недиференційована дисплазія сполучної тканини, фенотип.

**Солейко Е.В., Черных М.А.**

#### Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНЕ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СОЕДИНИТЕЛЬНОЇ ТКАНИНИ: ВІД ФЕНОТИПУ ДО КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ фенотипических стигм недиференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), биохимических показателей и характера осложненного инфаркта миокарда (ИМ) у 62 пациентов (31 - с наличием синдрома НДСТ и 31 - без НДСТ) с впервые установленным Q-ИМ. Установлено корреляционную связь между числом фенотипических и висцеральных стигм НДСТ и наличием осложненного Q-ИМ ( $r=0,97$ ,  $p<0,05$ ). Нарушения липидного обмена не являлись решающим фактором риска ИМ у пациентов с синдромом НДСТ и отсутствующим стажем ишемической болезни сердца (ИБС) до развития Q-ИМ. Течение Q-ИМ на фоне НДСТ по сравнению с Q-ИМ без ее наличия при всех равных гендерно-возрастных условиях и локализации некроза оказалось менее благоприятным, поэтому синдром НДСТ можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор при ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, недиференцированная дисплазия соединительной ткани, фенотип.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013р.

Солейко Олена Віталіївна - д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; tsar-vn@mail.ru

Черних Марія Олександрівна - магістрант кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; masha-chernyh29@rambler.ru

© Стигар М.В. Станіславчук М.А.

УДК: 615.211:618.5-089.888.61

**Стигар М.В. Станіславчук М.А.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ СОМАТОТИПОВОГО СТАТУСУ

**Резюме.** У дослідженні оцінено ефективність та безпеку стандартного лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від їх соматотипового статусу. Аналіз ефективності терапії залежно від соматотипу хворих на РА свідчив про те, що ендоморфний соматотип є предиктором резистентності хворих до стандартної терапії. За 24 тижні лікування серед ендоморфів респондерів на рівні ACR 20 було 32,5%, а ACR50-5%. тоді як серед хворих зі збалансованим соматотипом таких було відповідно в 2 та 5 разів більше. Метою дослідження було: оцінити ефективність стандартного лікування хворих на РА залежно від їх соматотипового статусу.

**Ключові слова:** соматотип, соматотиповий статус, композиція тіла, ревматоїдний артрит, здорові особи.

### Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) - мультифакторіальне аутоімунне захворювання, на розвиток якого впливає безліч факторів, переважними з яких є генетичні, ендокринні та середовищні (соціально-економічні).

В українській популяції поширеність РА становить близько 15,2 на 100 тис. населення [Коваленко та ін., 2010]. Причому жінки хворіють на РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки. В обох випадках найбільш часто РА відзначають в осіб віком 20-50 років [Silman,

Pearson, 2002; Symmons, 2002]. Значні збитки, які несе сус-пільство у зв'язку з ранньою інвалідизацією працездатного населення, робить РА не лише медичною, а й соціальною проблемою. Втрату працездатності хворими на РА традиційно пов'язують із прогресуванням ерозивно-деструктивних змін у суглобах, формуванням контрактур та анкілозів [Kvien, 2003; Young et al., 2003; Uhlig et al., 2004; Verbrugge, Juarez, 2008]. За даними Н.М.Шуби [2004], через 5 років від початку

захворювання 16% пацієнтів втрачають працездатність, незважаючи на лікування базисними препаратами, і майже 90% пацієнтів з агресивною формою хвороби стають непрацездатними у межах 20 років, що становить 15-20% загальної когорти інвалідів. Мета лікування РА - за допомогою медикаментів і немедикаментозних засобів досягти стійкої ремісії запального процесу і якомога довшого збереження функціональної, фізичної та психологічної спроможності хворих на РА [Курята и др., 2004, Коршунов, Речкина, 2005; Chorus et al., 2001].

Метою дослідження було: оцінити ефективність стандартного лікування хворих на РА залежно від їх соматотипового статусу.

### Матеріали та методи

Відповідно до мети дослідження нами обстежено 132 хворих на РА жіночої статі та 30 осіб контрольної групи. Для визначення соматотипів ми використовували математичну схему Carter-Heath [Heath, Carter, 1990], за якою соматотип визначали оцінкою, що утворювалась із трьох послідовних чисел. Кожне число (бал) - це оцінка одного із трьох первинних компонентів статури, котрими відзначаються індивідуальні варіації форми і складу тіла людини. Перший компонент - ендоморфний - характеризує ступінь розвитку жирової тканини. Другий компонент - мезоморфний - визначає відносний розвиток м'язів і кісткових елементів тіла. Третій компонент - екоморфний - визначає відносну витягнутість тіла людини і є перехідним між ендоморфною та мезоморфною характеристиками статури. Для визначення жирового, кісткового і м'язового компонентів маси тіла використовували спеціальні формули за J.Matiegka [1921]. Крім того, м'язовий компонент визначали за методом американського інституту харчування [Heumfield, 1982], а жировий - за W.E.Siri [1961].

Учасники дослідження отримували традиційну терапію із застосуванням метотрексату в дозі 7,5-15 мг/тиж разом із фолієвою кислотою (до 10 мг/тиж), нестероїдних протизапальних препаратів, за показаннями - преднізолон у дозі 2,5-10 мг/добу.

Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою стандартного програмного пакета "Statistica 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХР910А374605FA). Досліджувані величини наведено у вигляді: середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення величини ( $M \pm \sigma$ ). Для оцінки різниці між групами застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . При визначенні відмінностей між частками користувалися методом Фішера. Для встановлення зв'язків між показниками використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном.

### Результати. Обговорення

Аналіз динаміки основних лабораторних показників (табл. 1) у всіх хворих на РА свідчить, що показники

кількості С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) достовірно знижувалися протягом всього лікування. Так, через 12 тижнів лікування кількість СРБ зменшилася приблизно на 10 мг/л, а ШОЕ - на 6,5 мм/год. Після 24 тижнів лікування показник кількості вмісту СРБ ще зменшився приблизно на 10 мг/л, а ШОЕ на - 3 мм/год.

При аналізі показників кількості вмісту СРБ та ШОЕ безпосередньо у кожній групі, розподіленій за соматотиповим статусом, нами було встановлено, що у групі хворих з ендоморфним соматотипом краща динаміка спостерігалася за показником СРБ, який через 12 тижнів після проведеного лікування зменшився з  $39,1 \pm 14,0$  мг/л до  $28,6 \pm 9,3$  мг/л, а після 24 тижнів лікування - до  $19,2 \pm 7,1$  мг/л. Показник ШОЕ через 12 тижнів після проведеного лікування зменшився з  $32,1 \pm 12,7$  мм/год до  $26,4 \pm 4,5$  мм/год, а після 24 тижнів лікування до  $23,9 \pm 5,6$  мм/год.

У групі хворих з ендомезоморфним соматотипом ми виявили позитивну динаміку за усіма показниками. Так, через перші 12 тижнів лікування кількість СРБ зменшився з  $40,4 \pm 14,7$  мг/л до  $29,8 \pm 9,6$  мг/л, а після 24 тижнів лікування - до  $18,9 \pm 7,7$  мг/л. Показник ШОЕ через 12 тижнів після проведеного лікування зменшився з  $31,9 \pm 7,6$  мм/год до  $25,8 \pm 5,4$  мм/год, а після 24 тижнів лікування до  $22,9 \pm 5,0$  мм/год.

Аналіз динаміки показників кількості СРБ та ШОЕ у групі хворих зі збалансованим соматотипом засвідчив, що після 12 тижнів лікування вміст кількості "С"РБ змен-

**Таблиця 1.** Динаміка ШОЕ та СРБ у хворих на РА в залежності від їх соматотипового розподілу ( $M \pm SD$ ).

Показник	Терміни лікування		
	До початку лікування	Через 12 тижнів	Через 24 тижнів
Всі хворі на РА			
СРБ, мг/л	$38,5 \pm 14,7$	$28,3 \pm 10,0^*$	$18,1 \pm 7,2^{**}$
ШОЕ, мм/год	$31,8 \pm 9,1$	$25,3 \pm 5,4^*$	$22,3 \pm 5,8^{**}$
ЕНДОМОРФИ			
СРБ, мг/л	$39,1 \pm 14,0$	$28,6 \pm 9,3^*$	$19,2 \pm 7,1^{**}$
ШОЕ, мм/год	$32,1 \pm 12,7$	$26,4 \pm 4,5$	$23,9 \pm 5,6^*$
ЕНДОМЕЗОМОРФИ			
СРБ, мг/л	$40,4 \pm 14,7$	$29,8 \pm 9,6^*$	$18,9 \pm 7,7^{**}$
ШОЕ, мм/год	$31,9 \pm 7,6$	$25,8 \pm 5,4^*$	$22,9 \pm 5,0^{**}$
ЗБАЛАНСОВАНІ			
СРБ, мг/л	$32,0 \pm 14,4$	$22,7 \pm 10,6^{*§\&}$	$14,0 \pm 4,0^{*§\&}$
ШОЕ, мм/год	$31,0 \pm 11,8$	$21,7 \pm 5,4^{*§\&}$	$17,8 \pm 6,4^{*§\&}$

**Примітки:** \* - достовірні відмінності стосовно стану "до лікування"; # - достовірні відмінності стосовно стану "через 12 тижнів лікування"; § - достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи "Ендоморфи"; & - достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи "Ендомезоморфи"; ® - достовірні відмінності стосовно лабораторних показників усіх хворих на РА.

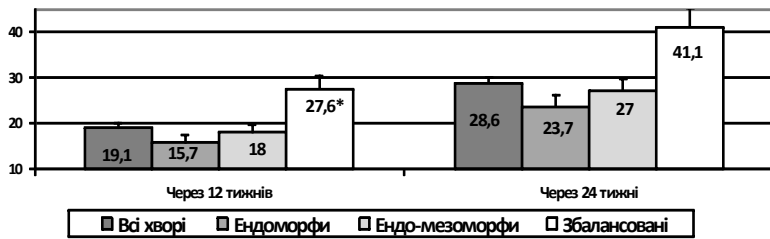


Рис. 1. Динаміка ШОЕ (%) через 12 та через 24 тижнів після лікування в залежності від соматотипу хворих на РА.

Примітки: \* - достовірні відмінності стосовно стану "до лікування".

**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика вираженості параметрів суглобового синдрому у хворих на РА з ендоморфним, ендомезоморфним та збалансованим соматотипами після проведеного лікування.

Ознака	% покращення			
	Всі хворі на РА	Ендоморфи	Ендомезоморфи	Збалансовані
КБС	39,2±18,7	31,0±15,8	39,6±17,6*	51,8±19,4**&
КНС	36,3±19,6	31,0±14,4	35,3±18,8	47,9±24,7**&
Суглобовий індекс Le	48,6±16,4	44,4±15,3	44,6±15,0	66,7±8,6**&
Тривалість вранішньої скутості, хвилини	74,4±14,3	72,1±15,5	74,7±14,1	77,1±12,2
ЗСЗ	40,1±25,0	31,6±20,8	38,4±26,2	59,4±17,3**&
HAQ	26,9±9,6	24,5±9,6	25,8±9,1	34,0±7,5**&

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно клінічних показників усіх хворих на РА; 2. # - достовірні відмінності стосовно клінічних показників у хворих на РА з ендоморфним соматотипом; 3. & - достовірні відмінності стосовно клінічних показників у хворих на РА з ендомезоморфним соматотипом.

**Таблиця 3.** Ефективність терапії хворих на РА з ендоморфним, ендомезоморфним та збалансованим соматотипами згідно критеріїв ACR.

Критерії відповіді	Ендоморфи (n=40)		Ендомезоморфи (n=68)		Збалансовані (n=24)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ACR20	3	7,5	11	16,0	13	54**
ACR50	13	32,5	32	47*	17	71**
ACR70	2	5	4	6	6	25**
ACR70	0	0	0	0	1	4,2

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи; "Ендоморфи"; 2. # - достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи; "Ендомезоморфи".

шився з 32,0±14,4 мг/л до 22,0±10,6 мг/л, а після 12 тижнів лікування - до 14,0±4,0 мг/л. Значення ж показника ШОЕ через 12 тижнів лікування зменшився з 31,0±11,8 мм/год до 21,7±5,4 мм/год, а після 24 тижнів лікування до 17,8±6,4 мм/год.

Крім того, ми виявили, що у групі хворих зі збалансованим соматотипом показник вмісту кількості СРБ та значення ШОЕ достовірно були менші стосовно відпо-

відних даних цих показників усіх хворих на РА та групи хворих з ендоморфним та ендомезоморфним соматотипами.

Як свідчать наведені в таблиці 1 дані, під впливом стандартної терапії мало місце істотне гальмування активності РА. Зокрема, в цілому по групі за 12 тижнів лікування ШОЕ знизилась з 31,8±9,1 мм/год до 22,3±5,8 мм/год, при цьому динаміка складала 19,1±11,8% (рис. 1). Близькою до наведеної вище була і динаміка СРБ. Так, через

12 тижнів його значення з 38,5±14,7 мг/л знизилася до 28,3±10,0 мг/л, через 24 тижні - до 18,1±7,2 мг/л, при цьому відсоток покращення складав від 21,3±29,1% (після 12 тижнів лікування) до 47,5±25,0% (після 24 тижнів лікування).

Нами виявлені певні особливості динаміки маркерів активності РА у хворих з різними соматотипологічними характеристиками. Було встановлено, що найкраще відповідали на лікування хворі зі збалансованим соматотипом. Так, вже через 12 тижнів стандартної терапії у цієї категорії пацієнтів ШОЕ знизилась на 27,6%, а через 24 тижні динаміка склала більше 40%. Дещо нижчою була динаміка оцінюваних показників в групі пацієнтів з ендомезоморфною тілобудовою - даний показник за перші 12 тижнів лікування знизився на 18%, а за 24 тижнів - на 27%. Найнижчою була динаміка ШОЕ у хворих на РА з ендоморфною тілобудовою - усього на 15,7% знизилась ШОЕ за 12 тижнів лікування і 23,7% склала динаміка цього показника за 24 тижні терапії (рис. 1).

При загальній оцінці вираженості зменшення оцінюваних параметрів суглобового синдрому (табл. 2) ми виявили, що через 24 тижні лікування кількість болісних суглобів у групі ендомезоморфів відсоток покращення достовірно був більший, ніж у ендоморфів. А за всіма іншими показниками дані групи за відсотком покращення практично не відрізнялися. У групі хворих із збалансованим соматотипом відсоток практично за всіма показниками достовірно був більший, ніж у групах хворих із ендоморфним і ендомезоморфним соматотипами.

Ефективність терапії хворих на РА в залежності від їх соматотипового статусу згідно з критеріями ефективності лікування ACR представлена в таблиці 3. За сучасними критеріями, 20% покращення відповідає помірному ефекту терапії, 50% - хорошему ефекту, а 70% поліпшення - дуже хорошему ефекту.

Найкращі результати ми спостерігали у групі хворих зі збалансованим соматотипом. Так, у 54% пацієнтів ефективність починала проявлятися вже після 12 тижнів лікування, а через 24 тижнів мінімальну відповідь на лікування дали 71% хворих. Також, у групі хворих зі збалансованим соматотипом ACR50 відповідали 25% та ACR70 - у 4,2%. Групи хворих з ендоморфним та ендомезоморфним соматотипами відповіли практично однаково. Так, через 12 тижнів за критерієм ACR20 було 16% з ендоморфним та 7,5% з ендомезоморф-

ним соматотипом, після 24 тижнів лікування критерію ACR20 відповідало 32,5% (ендоморфів) та 47% (ендомезоморфів), а ACR50 - 5% та 6%, відповідно.

### Висновки та епрспективи подальших розробок

1. Підсумовуючи результати роботи даної частини дослідження, можна стверджувати, що ефективність лікування хворих на РА певною мірою залежить від соматотипологічного статусу хворих на РА.

2. Так, ми виявили, що ендоморфний соматотип є предиктором резистентності хворих на РА до стандартної терапії, на що вказує недостатня динаміка ШОЕ, серомукоїду, КБС, КНС, DAS та HAQ. Відсоток покращення даних показників через 12 тижнів лікування був на рівні 8 - 17%, що майже удвічі нижче, ніж у групі хворих зі збалансованим соматотипом. За 24 тижнів лікування кількість респондерів на рівні ACR20 в цій групі склала 32,5%, а ACR50 - 5%.

3. Дещо краще на проведенне лікування відповіла група хворих із ендомезоморфним соматотипом. Відсоток покращення за усіма показниками після 12 тижнів лікування становив 9 - 18%, за 24 тижнів лікування респондерів на рівні ACR20 було 47%, а ACR50 - 6%.

4. Предиктором високої чутливості до стандартної терапії у хворих на РА є приналежність до збалансованого соматотипу. Динаміка основних клініко-лабораторних маркерів активності РА за 24 тижнів лікування у цих групах хворих була максимальною. Зокрема, респондерів за критерієм ACR20 через 24 тижні було 71%, ACR50 - 25% і ACR70 - 4,2%. Тоді як серед пацієнтів з ендоморфним та ендомезоморфним соматотипами не було жодного пацієнта, який би відповів на лікування відповідно до критерію ACR70.

Ми вважаємо, що хворі на РА ендоморфного соматотипу потребують використання комбінованої базисної терапії або вищих доз метотрексату, що стане предметом подальших розробок.

### Список літератури

- Коваленко В.М. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту /В.М.Коваленко, О.П.Борткевич, Ю.В.Білявська //Здоров'я України - медична газета - тематичний номер - березень 2010.- С.2.
- Коршунов Н.И. Ревматоидный артрит: семья и болезнь /Н.И.Коршунов, Е.В.Речкина //Терапевт. Архив.- 2005.- №5.- С.23-32.
- Курята А.В. Зависимость между клинической формой течения, степенью функционального нарушения суставов и изменением психологического профиля у пациентов с ревматоидным артритом /А.В.Курята, И.Д.-Спирина, А.Е.Николаенко //Укр. ревматол. журнал.- 2004.- №1.- С.34-37.
- Шуба Н.М. Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями / Н.М.Шуба //Укр. ревматол. журн.- 2004.- №1(15).- С.7-11.
- Chorus A.M. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis /A.M.Chorus, H.S.Miedema, C.W.Wevers [et al.] // Ann. Rheum. Dis.- 2001.- Vol.60.- P.1025-1032.
- Heath B. Somatotyping - development and applications /B.Heath, J.Carter // Cambridge University Press.- 1990.- P.504.
- Heymsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area /S.B.Heymsfield //Am. J. Clin. Nutr.- 1982.- Vol.36, №4.- P.680-690.
- Kvien T.K. Epidemiology of disability in rheumatoid arthritis /T.K. Kvien // Rheumatol.- 2003.- Vol.41.- P.121-123.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Am. J. Phys. Anthropol.- 1921.- Vol.4, №3.- P.223-230.
- Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis / A.J.Silman, J.E.Pearson //Arthr. Res.- 2002.- Vol.4. №3.- P.265-272.
- Siri W.E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods //In: Brozek J., Henschel A. (eds.) Techniques of measuring body composition. Washington: National Academy of Sciences, National Research Council.- 1961.- P.223-234.
- Symmons D.P. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome //Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.- 2002.- №16(5).- P.707-722.
- Uhlig T. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up /T.Uhlig, L.M.Smedstad, P.Vaglum [et al.] //Rheumatol.- 2004.- Vol.39.- P.732-741.
- Verbrugge L.M. Arthritis disability and heart disease disability /L.M.Verbrugge, L.Juarez //Arthritis Rheum.- 2008.- №59(10).- P.1445-1457.
- Young A. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from Early RA Study (ERAS) /A.Young, J.Dixey, N.Cox //Rheumatol.- 2003.- Vol.39.- P.603-611.

**Стигар М.В. Станиславчук Н.А.**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СОМАТОТИПОВОГО СТАТУСА

**Резюме.** В исследовании оценена эффективность и безопасность стандартного лечения больных на ревматоидный артрит (РА) в зависимости от их соматотипового статуса. Результаты анализа эффективности лечения в зависимости от соматотипа больных РА свидетельствуют о том, что эндоморфный соматотип является предиктором резистентности больных к стандартной терапии. За 24 недели лечения среди эндоморфов респондеров на уровне ACR 20 составляло 32,5%, а ACR50-5%, тогда как среди больных со сбалансированным соматотипом таких было соответственно, в 2 и 5 раз больше. Целью исследования была оценка эффективности стандартного лечения больных РА в зависимости от их соматотипологического статуса.

**Ключевые слова:** соматотип, соматотиповый статус, композиция тела, ревматоидный артрит, здоровые лица.

**Stigar M.V. Stanislavchuk N.A.**

### TREATMENT EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS DEPENDED ON THEIR SOMATOTYPICAL STATUS

**Summary.** The study assessed the efficiency and safety of standard treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA), depending upon their somatotypical status. Analysis of the effective treatment depending on patients' somatotypes with rheumatoid arthritis

showed that the endomorphy somatotype is a predictor of patients resistance to standard therapy. For 24 weeks of treatment among endomorph responders at the ACR20 were 32,5% and ACR50-5%, while among patients with balanced somatotypes these were respectively 2 and 5 time more. The research aim is to evaluate the effectiveness of standard treatment of patients in RA depending in their somatotypical status.

**Key words:** somatotype, somatotypical status, body composition, rheumatoid arthritis, healthy individuals.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013 р.

Стигар Мирослава Вікторівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; 79@ukr.net

Станіславчук Микола Адамович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова

© Харченко О.В.

УДК: 616.33 - 002 :616 - 002. 2:[611.018.7] : [616 - 052]

**Харченко О.В.**

Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г.Короленка, кафедра медико-біологічних дисциплін (вул. Остроградського, 2, м.Полтава, 36003, Україна)

## ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ISSR-PCR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА

**Резюме.** Проведена діагностика за допомогою реакції ISSR-PCR, яка показала зміни ДНК епітелію слизової оболонки характерні для дисплазії епітелію різного ступеня тяжкості в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів, які хворіють на хронічну виразку шлунка. У випадках із указаними дисплазіями відбулися зміни у вигляді збільшення розмірів ампліконів, які характерні для кожної з груп. Описані зміни мають характер мікросателітних експансій. Існує сильний кореляційний зв'язок між ступенем дисплазії, що виявлена за фенотипічними ознаками та показниками характерними для ДНК-типуювання епітелію слизової оболонки шлунка. Коефіцієнт кореляції Пірсона  $r_{xy}$  склав відповідно 0,960 та 0,951. Загальний результат свідчить про існування статистично достовірної залежності з ймовірністю 0,99.

**Ключові слова:** ДНК, амплікони, фенотип.

### Вступ

Діагностика дисплазії епітелію слизової оболонки шлунка, як передракової зміни є актуальною. Важка дисплазія характеризується клітинною атипією, анізокаріозом, гіперхроматозом ядер, різким збільшенням ядерно-цитоплазматичних співвідношень та розповсюдженою псевдостратифікацією. Середній вміст ДНК і число клітин у фазі синтезу різко підвищені [Серов и др., 1990; Аруин, 2002; Заридзе, 2004; Карселадзе, 2009].

Обов'язковим методом морфологічної діагностики злоякісних пухлин є гістологічний метод, але у вирішенні диференційно-діагностичної проблеми між дисплазією і раком шлунка його роздільної здатності недостатньо.

PCR є універсальною технікою, але серед маркерів, основаних на її використанні, особливе місце займають ті, що є фрагментами, розташованими між локусами інвертних повторів ДНК: ISSR (Inter simple sequence repeats). Використання цих маркерів можливе завдяки тому, що геноми еукаріот у середньому на 30-90% представлені високо поліморфними повторюваними послідовностями. Повторювана ДНК виконує своєрідну функцію накопичення мутацій в геномі [Baldi, 2000].

Насиченість геномів мікросателітними послідовностями є результатом рівня стабільності мікросателітної ДНК. Інтенсивне подовження мікросателітних послідовностей за рахунок реплікаційних помилок має назву мікросателітної експансії [Mullis, Faloona, 1987; Freimer,

Slatkin, 1996]. Розподілення в геномі мікросателітів має особливий інтерес завдяки тій ролі, яку вони грають в розвитку онкологічних захворювань [Freimer, Slatkin, 1996; Wooster et al., 1999].

Метою нашого дослідження є виявлення диспластичних змін в слизовій оболонці шлунка у хворих на хронічну виразку шлунка за допомогою методу ISSR-PCR

### Матеріали та методи

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету "Формування сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки і черевної порожнини" (Недержреєстрації 0110U002649).

В роботу покладено результати дослідження 50 спостережень слизової оболонки операційного матеріалу шлунків, що резеційовані з приводу хронічної виразки шлунка. Для дослідження брали зразки слизової оболонки шлунка з ознаками дисплазії різного ступеня, в якій вивчали зміни ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (PCR) [Mullis, Faloona, 1987; Tsanev, 2005].

Індивідуальне ДНК-типуювання (генотипування) зразків слизової оболонки шлунка проводили шля-

**Таблиця 1.** Результати кореляційного аналізу між показниками дисплазії епітелію слизової оболонки шлунка за фенотипічними ознаками та показниками за результатами генотипування у хворих з хронічною виразкою шлунка.

	Ступінь дисплазії - ДНК-тип min	Ступінь дисплазії - ДНК-тип max
Коефіцієнт кореляції Пірсона $r_{xy}$	0,960	0,951
Тіснота зв'язку	дуже сильний	дуже сильний
Коефіцієнт детермінації $D=r_{xy}^2$	0,921	0,905
Критичне значення коефіцієнта кореляції з вірогідністю 0,95	0,2732	0,2732
Критичне значення коефіцієнта кореляції з вірогідністю 0,99	0,3511	0,3511
Порівняння коефіцієнта кореляції $r_{xy}$ з критичним (табличним) значенням $r_{cr}$ для значущості 0,95	$r_{xy} > r_{cr}$	$r_{xy} > r_{cr}$
Порівняння коефіцієнта кореляції $r_{xy}$ з критичним (табличним) значенням $r_{cr}$ для значущості 0,99	$r_{xy} > r_{cr}$	$r_{xy} > r_{cr}$
Коефіцієнт коваріації	94,253	126,735
Загальний результат	статистично достовірна залежність з ймовірністю 0,99	статистично достовірна залежність з ймовірністю 0,99

хом ампліфікації ДНК в полімеразній ланцюговій реакції (PCR) з використанням ISSR - праймеру S2, який мав структуру: (AGC)<sub>6</sub>G [Mullis, Faloona, 1987].

Ампліфікацію проводили в 25 мкл реакційної суміші, що містила 1x реакційний буфер з трифосфатами, праймер наведеної структури, Таг-полімеразу ("Тапотілі", ВНДІ генетики, Росія), ДНК додавали в кількості 10-20 нг на реакцію. Температура відпалу праймера становила 57°C, синтез фрагментів ДНК проходив в 30 циклах ампліфікації на термоциклері (ампліфікаторі) "Терцик" ТП4-ПЦР 01 ("ДНК - технологія", Росія) в режимі: I - 95° - 2 хв., II - 94° - 30 с, 57° - 2 хв., 72° - 2 хв., III - 72° - 10 хв. Електрофоретичне розділення продуктів ампліфікації проводили в 2% горизонтальному агарозному гелі (Вагофор, Латвія) в 1 x TBE-буфері з наступним їх фарбуванням протягом 10 хв. у 0,5 мкг/мл розчині бромистого етидію і багаторазовою промивкою у проточній воді. Візуалізацію електрофореграм проводили на транслюмінаторі в ультрафіолетовому світлі з довжиною хвилі 365 нм з подальшим фотографуванням. Визначення розмірів ампліконів виконували за допомогою маркера молекулярної маси 1000 вр DNA-Ladder, pUC 19 DNA/ Msp I ("Fermentas", Литва) [Абрамов и др., 2006].

### Результати. Обговорення

Генотипування епітелію слизової оболонки шлунка виявило різноманіття ампліфікаційних профілів зразків ДНК слизової оболонки шлунка. Але незважаючи на певне різноманіття зразків вдалося згрупувати ДНК-профілі відповідно до фенотипічних ознак і виділити ПЛР-типи (рис. 1).

ДНК-профілі, котрі відповідали за фенотипом дисплазіям різного ступеня:

- фенотип Д-I з ДНК-профілями розміром - 220, 210, 200, 190, 160, 120, 110, 90, 80, 70, 60 п.н.

- фенотип Д-II ДНК-профілів з варіантами розміром - 320, 300, 240, 220, 210, 200, 190, 180, 160, 140, 120 п.н. та 520, 500, 480, 460, 440, 420, 410, 400, 360,

300, 220 п.н.

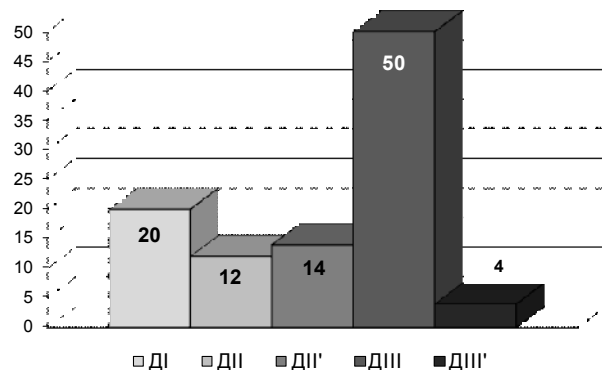
- ДНК-профілі, що відповідали фенотипу Д-III були також двох варіантів: перший розміром - 620, 600, 580, 540, 520, 500, 480, 460, 420, 410, 340 п.н. і другий - 620, 610, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440 п.н.

Профілі маркера слизової оболонки шлунка в нормі містили фрагменти розміром 190, 180, 160, 140, 120, 110, 90, 70, 60 п.н. і були ідентичні в межах своєї групи, але суттєво відрізнялись від ДНК-профілів інших досліджених груп.

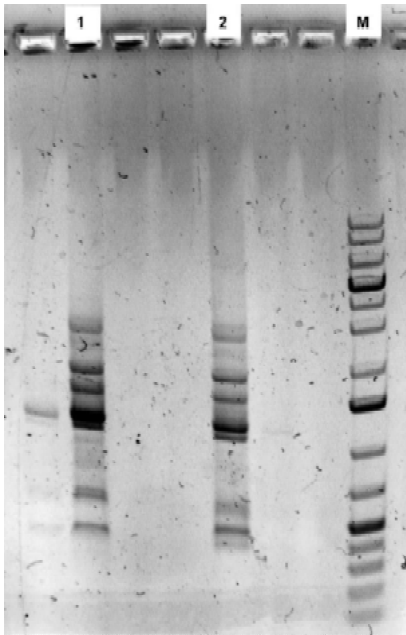
ДНК-профілі слизової оболонки шлунка типу Д-I мали певну подібність (63,6% подібності) з маркером норми.

ДНК-профілі слизової оболонки шлунка Д-II містили два варіанти з присутністю ампліконів розміром 320 п.н. (перший варіант) та 520 п.н. (другий варіант) (рис. 2). Останні мали значну подібність на рівні 63,6% з першим варіантом ДНК-профілів слизової оболонки шлунка типу Д-III. Це свідчить, що ДНК-профілі Д-II змінюються і мають перехідні форми щодо ПЛР типу Д-III.

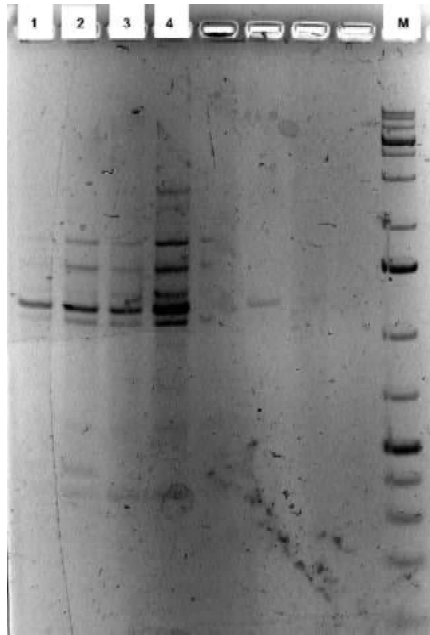
В ДНК-профілях СОШ Д-III переважали амплікони розміром від 520 п.н. до 620 п.н., вони мали значну генетичну відмінність від інших груп спостереження (рис. 3) і повністю відрізнялись від норми, але мали



**Рис. 1.** Розподілення ДНК-профілів слизової оболонки шлунка у хворих з хронічною виразкою шлунка.



**Рис. 2.** Електрофореграми продуктів ампліфікату зразків ДНК слизової оболонки шлунка Д-II : 1 - перший варіант, 2 - другий варіант М - маркер розміру фрагментів ДНК.



**Рис. 3.** Електрофореграми продуктів ампліфікату зразків ДНК слизової оболонки шлунка: 1 - ДНК-профіль Д-II перший варіант; 2 - ДНК-профіль Д-II другий варіант; 3 - ДНК-профіль Д-III перший варіант; 4 - ДНК-профіль Д-III другий варіант; М - маркер розміру фрагментів ДНК.

досить високий ступінь подібності (72,7%) в межах своєї групи.

За результатами генотипування ДНК-профілі слизової оболонки шлунка хворих на хронічну виразку шлунка мають перехідні форми від Д-II до Д-III. Серед ДНК-профілів епітелію слизової оболонки шлунка Д-III переважали амплікони розміром 520 п.н. та 620 п.н. із значною генетичною відмінністю від інших груп. ДНК-профілі за результатами проведення типування методом ISSR-PCR в кожному випадку виявляються за максимальним вираженням дисплазії.

Між ступенем дисплазії епітелію слизової оболонки шлунка за фенотипічними ознаками і показниками ДНК-типуювання зразків слизової оболонки шлунка коефіцієнт кореляції Пірсона  $r_{xy}$  складає відповідно 0,960 і 0,951, що означає дуже сильний і дуже сильний за тіснотою кореляційний зв'язок між показниками. Коефіцієнт детермінації  $D=r_{xy}^2$  склав 0,921 і 0,905 відповідно. Критичне значення коефіцієнта кореляції з вірогідністю 0,95 було 0,2732. Критичне значення коефіцієнта кореляції з вірогідністю 0,99 було 0,3511. Порівняння коефіцієнта кореляції  $r_{xy}$  з критичним (табличним) значенням  $r_{cr}$  для значущості 0,95 відповідає  $r_{xy} > r_{cr}$ . Порівняння коефіцієнта кореляції  $r_{xy}$  з кри-

тичним (табличним) значенням  $r_{cr}$  для значущості 0,99 відповідає  $r_{xy} > r_{cr}$ . Коефіцієнт коваріації був 94,253 та 126,735 відповідно, що дає можливість зробити висновок статистично достовірної залежності між названими показниками з ймовірністю 0,99 (табл. 1).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дисплазії епітелію слизової оболонки шлунка у хворих з хронічною виразкою шлунка за результатами генотипування епітелію слизової оболонки за реакцією ISSR-PCR мають характерні зміни, що знаходяться у відповідній залежності з їхніми ДНК-профілями.

Фенотип Д-II був неоднорідний і мав ДНК-профілі двох варіантів розміром: 320, 300, 240, 220, 210, 200, 190, 180, 160, 140, 120 п.н. та 520, 500, 480, 460, 440, 420, 410, 400, 360, 300, 220 п.н.

Фенотип Д-III мав також два варіанти ДНК-профілів: перший розміром - 620, 600, 580, 540, 520, 500, 480, 460, 420, 410, 340 п.н. і другий - 620, 610, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440 п.н., що свідчить про генетичну неоднорідність дисплазій слизової оболонки при ХВШ.

2. Між ступенем вираження дисплазії епітелію слизової оболонки за фенотипічними ознаками і показниками ДНК-типуювання зразків слизової оболонки шлунка за методом ISSR-PCR коефіцієнт кореляції Пірсона  $r_{xy}$  дорівнював відповідно 0,960 та 0,951, що дає можливість зробити висновок про існування дуже сильного за тіснотою зв'язку.

3. ISSR-PCR є інформативним методом для виявлення зміни генетичної структури епітелію слизової оболонки шлунка. враховуючи доступність, відносну простоту та можливість візуального зчитування результатів без застосування спеціальної апаратури, з успіхом використаний при вивченні ДНК-типуювання епітелію слизової оболонки шлунка з фенотипами дисплазій епітелію і дозволяє виявити зміни, які в них відбуваються.

У подальшому маркер планується дослідити на практиці з метою діагностики неопластичних змін епітелію слизової оболонки шлунка у хворих з хронічними атрофічними гастритами.

### Список літератури

Абрамов Д.Д. Точность метода полимеразной цепной реакции "в реальном времени" /Д.Д.Абрамов, Д.Ю.Тро-

фимов, Д.В.Ребриков //Прикл. биохимия и микробиология.- 2006.- Т.42.- С.485-488.

Аруин Л.И. Новая Международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка /Л.И.Аруин //

- Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.- 2002.- №3.- С.15-17.
- Канцерогенез; под ред Д.Г.Заридзе.- Москва: Медицина, 2004.- 576с.
- Карселадзе А.И. Некоторые основополагающие понятия онкоморфологии в свете достижений современной молекулярной биологии /А.И.Карселадзе //Архив патол.- 2009.- Вып.5.- С.17-21.
- Серов В.В. Ранний рак желудка: морфология, гисто- и морфогенез /В.В.Серов, В.Б.Золотаревский, А.В.Берестова //Архив патол.- 1990.- №5.- С.70-74.
- Baldi P. Sequence analysis by additive scales: DNA structure for sequences and repeats lengths /P.Baldi, P.F.Baisnee //Bioinformatics.- 2000.- Vol.16.- P.865-889.
- Freimer N.B. Microsatellites: evolution and mutational process /N.B.Freimer, M.Slatkin //Ciba Found Symp.- 1996.- №197.- P.51-67.
- Mullis K.B. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalyzed chain reaction /K.B.Mullis, F.Faloona //Meth. Enzymol.- 1987.- №155.- С.335-350.
- Tsanev R. Molecular mechanisms of cancer cells survival /R.Tsanev //J.BUON.- 2005.- №10.- P.309-318.
- Instability of short tandem repeats (microsatellites) in human cancers /R.Wooster, A.M.Cleton-Jansen, N.Collins [et al.] // Nat Genet.- 1999.- №6.- P.152-156.

**Харченко А.В.**

#### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА ISSR-PCR У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА

**Резюме.** Проводимая диагностика слизистой оболочки при помощи реакции ISSR-PCR у пациентов болеющих хронической язвой желудка, показала изменения ДНК характерные для дисплазии разной степени. В случаях с указанными дисплазиями произошли изменения в виде увеличения размеров ампликонов, характерных для каждой из групп. Указанные изменения носят характер микросателлитных экспансий. Существует сильная корреляционная связь между степенью дисплазии определяемой по фенотипическим признакам и показателями характерными для ДНК-типирования эпителия слизистой оболочки желудка. Коэффициент корреляции Пирсона  $r_{xy}$  составил соответственно 0,960 и 0,951. Общий результат свидетельствует о существовании статистически достоверной зависимости с вероятностью 0,99.

**Ключевые слова:** ДНК, ампликоны, фенотип.

**Kharchenko A. V.**

#### DIAGNOSTIC FEATURES OF DYSPLASTIC CHANGES OF GASTRIC MUCOSA EPITHELIUM DETECTED BY THE ISSR-PCR METHOD IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRIC ULCER

**Summary.** Diagnosing of mucosa, provided by the ISSR-PCR reaction, in the patients with the chronic gastric ulcer has shown DNA changes which are specific to the dysplasia of the different stages. In the cases of indicated dysplasia the changes were observed in the form of amplicones' enlargement, specific for each group. The indicated changes are characterized as microsatellite expansions. There is a strong correlation between the stage of dysplasia, identified on the phenotypical features and the indices, specific to DNA-typing of the gastric mucosa epithelium. Pearson correlation coefficient  $r_{xy}$  constituted 0.960 and 0.951, respectively. The total results founded the existences of the statistically significant dependence with 0.99 probability.

**Key words:** DNA, amplicones, phenotype.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Харченко Александр Викторович - к. мед. н., доцент, завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін ПНПУ імені В.Г.Короленка; harchenko1957@rambler.ru

© Яремчук Л.В.

УДК: 618.2-07:618.146

**Яремчук Л.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

#### МОЖЛИВОСТІ ТРАНСВАГІНАЛЬНОЇ ЕХОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Резюме.** Робота присвячена діагностиці істміко-цервікальної недостатності шляхом трансвагінальної ехографії. Вивчено основні фактори ризику розвитку передчасних пологів. Розроблено бальну ехосонографічну оцінку спроможності шийки матки при вагітності, виділено чіткі ультразвукові критерії оцінки спроможності шийки матки при вагітності та визначено найбільш оптимальні прогностично-значимі терміни проведення трансвагінальної ехографії шийки матки у вагітних. Своєчасне проведення, правильна оцінка ультразвукової діагностики істміко-цервікальної недостатності та її раціональне лікування дозволяє зменшити випадки передчасних пологів та скоротити відсоток перинатальних втрат.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, ультразвукова цервікометрія, фактори ризику передчасних пологів.

#### Вступ

Проблема невиношування вагітності є однією з актуальних в сучасному акушерстві, так як призводить не тільки до порушення репродуктивної функції жінки, але й здійснює негативний вплив на народжуваність, обумовлюючи значне підвищення рівня перинаталь-

ної смертності і захворюваності новонароджених в ранньому неонатальному періоді [Сидельникова, 2005]. Не дивлячись на багатофакторність етіології невиношування, однією з головних причин, яка викликає переривання вагітності в другому триместрі, є істміко-



цервікальна недостатність [Власова, 2008]. Частота даної патології варіює від 0,2 до 65% [Сидельникова, 2009]. Терміни переривання вагітності з істміко-цервікальною недостатністю, за даними літератури, варіюють від 10 до 28 тижня, частіше всього в 16-20 тижнів [Debbs et al., 2007].

Palmer R., Lacombe M. у 1948 році вперше виявили істміко-цервікальну недостатність як причину самовільного викидня. З тих пір опубліковано багато наукових робіт, які присвячені вивченню етіології, діагностики, лікування та профілактики істміко-цервікальної недостатності шийки матки при вагітності. В основі механізму переривання вагітності при істміко-цервікальній недостатності лежить те, що плідне яйце не має опору в нижньому сегменті за рахунок неспроможності м'язів шийки матки, вкорочення та розм'якшення їх, зяання внутрішнього вічка і цервікального каналу [Краснопольский і др., 2006; Кулаков і др., 2006]. Зі збільшенням терміну вагітності підвищується внутрішньоматковий тиск, а це призводить до пролабування плодових оболонок в розширене внутрішнє вічко і цервікальний канал [Кулаков, Мурашко, 2002]. Як результат, виникає інфікування і розрив плідних оболонок [Гурбанова, Соболева, 2006].

Діагностика істміко-цервікальної недостатності надзвичайно утруднена по причині неправильної інтерпретації даних ультразвукового дослідження [Golfier et al, 2001] і це, в свою чергу, може призвести до вибору нераціонального методу лікування.

Багато публікацій, що присвячені діагностиці істміко-цервікальної недостатності, не проливають світло на дану проблему. Розповсюджені рутинні методи діагностики, такі як клінічні та трансабдомінальні ультразвукові методики не завжди дозволяють всебічно оцінити анатомічний та функціональний стан шийки матки поза та під час вагітності [Занько, Журавлев, 2004]. Так як до теперішнього часу немає чітких діагностичних критеріїв, які могли б достовірно визначити її наявність як під час вагітності, так і поза нею [Ковпий і др., 2004].

Багатьма авторами враховувались анамнестичні дані, результати загального клінічного обстеження, функціональної діагностики, гормональних відхилень, інфекційних факторів, проводилось радіоізотопне, радіологічне, ультразвукове та доплерометричне дослідження [Сатышева, 2009]. Метою всіх досліджень було раннє виявлення і в послідуєчому своєчасне лікування істміко-цервікальної недостатності. Однак, ні один з них не несе повної діагностичної інформації. Під час вагітності контроль за шийкою матки і діагностика істміко-цервікальної недостатності в основному здійснюється шляхом бімануального обстеження [Мацынин, 2003].

З широким використанням в практиці ехографії розширились діагностичні можливості динамічного спостереження за станом шийки матки [Мгалоблиш-

вили і др., 2003]. Однак і тут багато протиріч. Це стосується термінів проведення ультразвукового обстеження шийки матки та прогностичних критеріїв довжини шийки матки [Мгалоблишвили і др., 2003].

Все перераховане вказує на актуальність проблеми і багато практичних аспектів цієї патології залишаються невирішеними. Так, велика розбіжність частоти постановки діагнозу істміко-цервікальної недостатності (0,2 - 65,0 %) наводить на думку, що на сьогоднішній день немає чітких критеріїв для діагностики цієї патології.

*Мета* дослідження - розробити чіткі діагностичні критерії оцінки спроможності шийки матки при вагітності та визначити ефективність, прогностичну значимість та доцільність проведення черезпіхвової ехографії шийки матки у вагітних в 18-21 тиждень в комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру.

### Матеріали та методи

Роботу проводили на базі кафедри акушерства та гінекології №1 - Вінницькому клінічному пологовому будинку №1. Під час проведення дослідження ми використовували діагностичний УЗ сканер Ultima PA Грис 991218.013 з використанням транспіхвового датчика з робочою частотою 5 МГц.

Враховуючи наявність різноманітних методик проведення та параметрів ультразвукової діагностики неспроможності шийки матки при вагітності, нами було розроблено уніфікований метод оцінки стану шийки матки (табл. 1).

Даний спосіб базується на проведенні черезпіхвової ехографії шийки матки та дослідження її спроможності за такими УЗ-ознаками: довжина шийки матки, ширина шийки матки, відкриття внутрішнього вічка, кут нахилу шийки матки та дані, отримані при проведенні цервікального стресового тесту. Мета даного тесту - раннє виявлення пацієнток з високим ризиком розвитку істміко-цервікальної недостатності при проведенні черезпіхвової ехосонографії.

Методика проведення - рукою виявляється помірний тиск на передню черевну стінку по осі матки в напрямку піхви протягом 15-30 секунд [Macdonald et al, 2001; Мгалоблишвили і др., 2003].

Позитивний тест: зменшення довжини шийки матки на 2 і більше мм, розширення внутрішнього зіву до 5 і більше мм. Якщо важко оцінити клінічну ситуацію і діагноз неясний, пропонується під час УЗД натиснути на дно матки - якщо є недостатність шийки, то можна бачити при тиску розширення внутрішнього зіву.

Трансвагінальне сканування здійснювалось при випорожненому сечовому міхурі в напівсидячому положенні, так як наповнений сечовий міхур подовжує шийку матки. Ультразвуковий трансвагінальний датчик вводився в піхву в напрямку до переднього склепіння без тиску на шийку матки. Зображення збільшувалось

на 75%. В результаті отримували сагітальний розріз шийки матки. Структури, що підлягали ідентифікації були ендочервікс, внутрішнє і зовнішнє вічко. Тривалість обстеження шляхом трансвагінальної ехографії становила 2-3 хвилини. Виміри проводили за показниками, вказаними у таблиці 1.

Отримані дані вносили до розробленої нами таблиці 1, присвоювали бали і згідно отриманій сумі балів прогнозували ехосонографічну спроможність шийки матки, тобто наявність чи відсутність істміко-цервікальної недостатності.

Так, при сумі балів 8-10 шийка матки вважається спроможною (рис. 1); при сумі балів 5-7 спроможність шийки матки вважається сумнівна (рис. 2); при сумі балів 4 і менше виставляється діагноз істміко-цервікальна недостатність (рис. 3).

За даними літератури виділені основні фактори ризику розвитку передчасних пологів і на основі них нами було сформовано 3 групи дослідження. Всі жінки були з одноплідною вагітністю. Обстеження проводили у 612 вагітних жінок. З них 148 вагітних (з немодифікованими факторами ризику передчасних пологів) склали I групу та 203 (з потенційно модифікованими факторами ризику передчасних пологів) - II групу. Вагітні з багатоплідною вагітністю були виключені з дослідження. Контрольну групу склали 261 вагітні жінки без факторів ризику передчасних пологів в анамнезі.

До немодифікованих (незмінних) факторів ризику належать: передчасні пологи в анамнезі, істміко-цервікальна недостатність при попередніх вагітностях, травматичні пошкодження шийки матки в попередніх пологах, інвазивні втручання на шийці матки в анамнезі, аномалії розвитку матки, багатоводдя [Руднева, 2013].

До модифікованих факторів ризику можна віднести наступні: генітальні інфекції, інтервал між вагітностями менше 6 місяців, анемія, інфекції сечовивідних шляхів, паління, наркоманія, психологічний стрес, проживання окремо від партнера, недостатнє харчування, низький соціально-економічний статус [Руднева, 2013].

Обстеження проводили у терміні вагітності 18-21 тижнів в комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру. З нашої точки зору, цей термін вагітності є оптимальним для оцінки стану шийки матки, так як саме в цей термін, всі вагітні жінки мають планове ультразвукове обстеження та за даними літератури, саме в цей термін частіше всього розвивається вкорочення шийки матки та дилатація внутрішнього вічка.

### Результати. Обговорення

Аналізуючи особливості клінічної характеристики вагітних необхідно відмітити, що у всіх досліджуваних групах переважали жінки репродуктивного віку (21-35 років).

Серед всіх обстежених мали в анамнезі вагітність: в 1-й групі - 78 (53,4%), в 2-й - 81 (39,9%) і в контрольній

**Таблиця 1.** Ехосонографічна оцінка спроможності шийки матки.

Ознака	2 бали	1 бал	0 балів
Довжина шийки матки	>35 мм	35-25 мм	<25 мм
Ширина шийки матки	<35 мм	36-42 мм	>46 мм
Відкриття внутрішнього вічка	<6 мм	>6 мм без пролабування плідного міхура	>6 мм з пролабуванням плідного міхура
Вугол нахилу	<90	90	90
Довжина шийки матки при проведенні цервікального стресового тесту	<2 мм	>2 мм без розширення внутрішнього вічка	>2 мм з розширенням внутрішнього вічка

**Таблиця 2.** Розподіл балів по досліджуваних групах.

Бали	I група		II група		Контрольна група		Всього	
	абс. (n=148)	%	абс. (n=203)	%	абс. (n=261)	%	абс. (n=612)	%
8-10	94	63,51	57	77,34	212	81,22	463	75,65
5-7	38	25,68	35	17,24	41	15,71	114	18,63
0-4	16	10,81	12	5,42	8	3,07	35	5,72

- відповідно 79 (30,3%) жінок.

Результати аналізу 1 групи дослідження показали, що передчасні пологи в анамнезі були у 13 (8,8%). Отримані дані щодо наявності в анамнезі жінок 1 групи передчасних пологів підтверджують їх роль як етіологічного чинника невиношування вагітності. Аналізуючи терміни, в яких відбулось переривання вагітності відмічено, що в 1 групі був значним відсоток передчасних пологів у терміні вагітності 22-32 тижні. Істміко-цервікальна недостатність у попередніх вагітностях спостерігалась у 31 (21,2%) жінки.

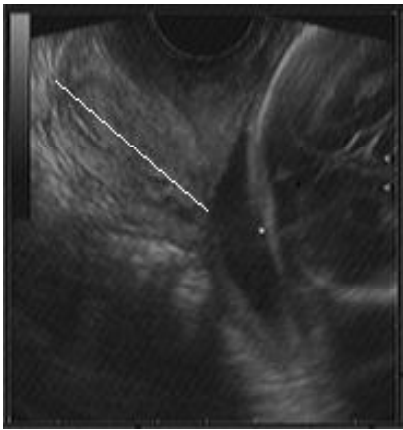
Враховуючи, що однією з причин ІЦН є пологовий травматизм, проведено аналіз ускладнень в попередніх пологах, який засвідчив, що найбільш частою формою пологового травматизму були розриви шийки матки, питома вага яких серед інших форм травматизму становила в 1 групі - 49 (33,1%). Щодо структури розривів шийки матки, то розрив першого ступеня спостерігався у 28 (57,1%) жінок, другого ступеня - у 20 (40,8%), одна жінка мала розрив шийки матки третього ступеня.

Аналіз структури інвазивних втручань на шийці матки показав, що діатермокоагуляцію шийки матки мали 14 (9,5%) жінок, кріодеструкцію - 29 (19,6%).

Результати аналізу 2 групи дослідження показали, що генітальні інфекції мали 123 (60,6%) жінки.

У вагітних 2 групи дослідження для з'ясування особливостей мікробіоценозу проведена оцінка піхвового біотопу, за результатами якої 4 (запальний) тип біоценозу відмічено у 48 (39,0%) жінок, 3 (дизбіоз) тип біоценозу мав місце у 75 (61%) жінок.

Серед жінок 2 групи відсоток вагітних з рН піхви, характерним для нормоценозу був низьким, основну частину склали вагітні з рН піхвового вмісту, який



**Рис. 1.** Нормальна довжина шийки матки.



**Рис. 2.** Спроможність шийки матки сумнівна.



**Рис. 3.** Істміко-цервікальна недостатність з пролабуванням плідного міхура у внутрішнє вічко.

дорівнював 4,5-5,0, що свідчило про суттєвий зсув рН.

Інтервал між вагітностями менше 6 місяців мали 11 (5,4%) жінок 2 групи.

Аналіз інших модифікованих факторів ризику виникнення передчасних пологів у вагітних 2 групи дослідження показав: анемія спостерігалась у 62 (30,5%) жінок, захворюваннями сечовидільної системи страждали 25 (12,3%) вагітних, паління в анамнезі відмічалось у 29 (14,3%) вагітних.

У вагітних контрольної групи (умовно "здорових"), в результаті аналізу, не знайдено достовірної кількості основних факторів щодо ризику виникнення передчасних пологів. У результаті транспіхвової ехографії у вагітних всіх досліджуваних груп отримано наступні результати (табл. 2): відсоток жінок з істміко-цервікальною недостатністю, за результатами транспіхвової ехографії (0-4 бали), найбільшим виявився в 1 групі дослідження і склав 10,81%, що в 2 рази перевищував показник в 2 групі дослідження (5,42%) та в 3,5 рази - в контрольній групі (3,07%).

Сумнівна спроможність шийки матки (5-7 балів) спостерігалась у 25,68% вагітних 1 групи дослідження, відповідно 17,24% та 15,71% у вагітних 2 та контрольної групи дослідження.

Важливо відмітити той факт, що навіть у вагітних контрольної групи (умовно "здорових жінок" без факторів ризику) у 3,07% випадків в результаті транспіхвової ехографії виявлено істміко-цервікальну недостатність та у 15,71% випадків виявлено сумнівний стан шийки матки, що було випадковою знахідкою. Тому, виникає питання щодо впровадження масового обов'язкового для всіх вагітних методу транспіхвової ехографії шийки матки в терміні з 18 по 21 тиждень вагітності в комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру.

Також, в результаті проведення транспіхвової ехографії шийки матки у вагітних трьох груп дослідження, було виявлено передлежання плаценти у 32 (5,2%) випадках, низька плацентажія у 47 (7,7%), пришийкове

та шийкове розташування фіброматозних вузлів у 28 (4,6%) та варикозне розширення вен малого тазу у 25 (4,1%) випадках. Візуалізація даної патології була утруднена шляхом трансабдомінальної ехографії і це говорить про розширення можливостей методу транспіхвової ехографії шийки матки у вагітних не лише для діагностики вкорочення шийки матки, але й для діагностики не менш серйозної акушерської патології.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Черезпіхвова ехографія шийки матки у вагітних є скринінговим дослідженням для визначення істміко-цервікальної недостатності. Рекомендовані терміни проведення 18-21 тиждень вагітності в комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру.

2. Розроблено чіткі УЗ критерії оцінки спроможності шийки матки при вагітності та визначено найбільш оптимальні прогностично-значимі терміни проведення черезпіхвової ехографії шийки матки у вагітних.

3. Вперше запропоновано бальну ехосонографічну оцінку спроможності шийки матки при вагітності.

4. Вагітні, у яких в результаті дослідження спроможності шийки матки шляхом ехографії, сума балів складала 5-7, віднесені до групи підвищеного ризику виникнення істміко-цервікальної недостатності. Таким жінкам доцільно призначити повторне дослідження через 2 тижні.

4. Своєчасне проведення, правильна оцінка ультразвукової діагностики істміко-цервікальної недостатності та її раціональне лікування дозволяє зменшити випадки передчасних пологів та скоротити відсоток перинатальних втрат.

Широке використання методу черезпіхвової ехографії у вагітних в терміні 18-21 тиждень у комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру суттєво розширює можливості даного методу в діагностиці як істміко-цервікальної недостатності, так і іншої акушерської патології.

## Список літератури

- Ведение беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе: пособие для врачей / [Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И. и др.]. - М., 2006. - 24с.
- Гурбанова С.Р. Истмико-цервикальная недостаточность - признак недифференцированной дисплазии соединительной ткани / С.Р.Гурбанова, Г.М.Соболева //Мать и дитя: материалы 8-го Всерос. науч. форума. - М., 2006. - С. 71-73.
- Дифференцированная тактика ведения беременных с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В.Ковпий, К.Ю.Сагамонова, И.Г.Шевко [и др.] //Росс. вестник акушера-гинеколога. - 2004. - №4. - С.55-57.
- Занько С.Н. Предупреждение преждевременных родов с помощью акушерского разгружающего pessaria / С.Н.Занько, А.Ю.Журавлев //Здравоохранение. - 2004. - №8. - С.6-9.
- Истмико-цервикальная недостаточность: возможности диагностики и исход беременности / Т.А.Власова, Е.Г.Гуменюк, Е.Ю.Шакурова [и др.] //Мать и дитя: материалы X Всерос. науч. форума. - М., 2008. - С.41-42.
- Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И.Кулаков, Л.Е.Мурашко. - М.: Медицина, 2002. - 172с.
- Мацынин А.Н. Клиническая оценка эффективности лечения истмико-цервикальной недостаточности / А.Н.Мацынин //Репродуктивное здоровье женщины. - 2003. - №4(16). - С.31-33.
- Применение неинвазивного метода профилактики и лечения истмико-цервикальной недостаточности / И.А.Жабченко, А.Г.Коломийцева, Н.Я.Скрипченко [та ін.] //Проблемы, достижения и перспективы развития медицины биол. наук и практ. здравоохранения: Тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. - 2007. - Т.143, Ч.III. - С.76-79.
- Руднева О.Д. Преждевременные роды: джунгли контраверсий / О.Д.Руднева //Здоровье женщины. - 2013. - №6(82). - С.42-46.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии; под ред. В.И.Кулакова, В.И.Прилепской, В.Е.Радзинского. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006. - С.131-135.
- Сатышева И.В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 "Акушерство и гинекология" / И.В.Сатышева. - Томск, 2009. - 20с.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. - М.: Триада-Х, 2005. - 303с.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / Сидельникова В.М. - М., 2009. - 290с.
- Ультразвуковая диагностика угрозы прерывания беременности и состояния шейки матки / И.Б.Мгалоблишвили, К.Р.Осидзе, М.Б.Мгалоблишвили [и др.] //Проблемы репродукции. - 2003. - №3. - С.43-47.
- Macdonald R. Cervical incompetence: the use of transvaginal sonography to provide an objective diagnosis / R.Macdonald, P.Smith, S.Vyas // Ultrasound. Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol.19, №3. - P.211-216.
- Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage / R.H.Debbs, G.A.DeLa Vega, S.Pearson [et al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol.197, №3. - P.317-324.
- Transvaginal cervicoisthmic cerclage as an alternative to the transabdominal technique / F.Golfier, K.Bessai, P.Paparel [et al.] //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2001. - Vol.100, №1. - P.16-21.

**Яремчук Л.В.**

### ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Резюме.** Работа посвящена диагностике истмико-цервикальной недостаточности путем трансвагинальной эхографии. Изучены основные факторы риска развития преждевременных родов. Разработана бальная эхосонаографическая оценка состоятельности шейки матки при беременности, выделены четкие ультразвуковые критерии оценки состоятельности шейки матки при беременности и определены наиболее оптимальные прогностично-значимые сроки проведения трансвагинальной эхографии шейки матки у беременных. Своевременное проведение, правильная оценка ультразвуковой диагностики истмико-цервикальной недостаточности и ее рациональное лечение позволяет уменьшить количество случаев преждевременных родов и сократить процент перинатальных потерь.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, ультразвуковая цервикометрия, факторы риска преждевременных родов.

**Yaremchuk L. V.**

### TRANSVAGINAL ECHOGRAPHY'S POSSIBILITIES IN DIAGNOSTICS OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

**Summary.** The work is devoted to diagnostics of isthmic-cervical insufficiency by a transvaginal echography. The major factors of risk of development of premature delivery are studied. The ball echosonography's assessment of solvency of cervix of the uterus is developed at pregnancy, accurate ultrasound criteria of an assessment of a solvency of cervix of the uterus are allocated at pregnancy and the most optimum predictive-significant terms of carrying out a Transvaginal echography of a solvency of cervix of the uterus at pregnant women are determined. Timely carrying out, the correct assessment of ultrasound diagnostics of isthmic-cervical insufficiency and its rational treatment allows to reduce quantity of cases of premature delivery and to reduce percent of perinatal losses.

**Key words:** isthmic-cervical insufficiency, ultrasound cervicometry, factors of premature delivery.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2014 р.

Яремчук Лілія Вікторівна - к.мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 096 300-23-01; yaremchuk-liliya@mail.ru

© Завгородня Н.І.

УДК: 616.89-055.2-02:618.396

Завгородня Н.І.

Кафедра психіатрії, наркології та медичної психології Харківський національний медичний університет (пр. Леніна, 4, Харків, 62001, Україна)

## ОСОБИСТІСНІ ЧИННИКИ ФОРМУВАННЯ РОЗЛАДІВ АДАПТАЦІЇ У ЖІНОК, ЩО НАРОДИЛИ НЕДОНОШЕНУ ДИТИНУ

**Резюме.** Визначені особистісні чинники, які обумовлюють формування у жінок, що народили недоношену дитину, розладів адаптації за депресивним, тривожним або змішаним варіантами. Провідними патогенетичними чинниками є алекситимічний симптомокомплекс; високий рівень ймовірності розвитку неврозу; підвищена схильність до розвитку стресу; висока інтенсивність почуття провини; пригнічений або ганебний характер сприйняття відчуття провини. Доведена наявність зв'язку між індексом вини, що сприймається, і рівнем депресії, а також рівнем реактивної та особистісної тривожності. Обґрунтовано необхідність розробки індивідуалізованих підходів до психотерапевтичної корекції з урахуванням структури комплексу особистісних чинників, що призвели до розвитку станів дезадаптації.

**Ключові слова:** жінки, що народили недоношену дитину; особистісні чинники формування розладів адаптації; психотерапевтична корекція.

### Вступ

Дослідження в галузі вивчення материнства підкреслюють, що материнство як психосоціальний феномен розглядається з двох основних позицій: як забезпечення умов для розвитку дитини і як зміни особистісної сфери жінки [Соколова, 2000; Філіппова, 2002; Батуєв та ін., 2007].

При цьому медична наука, в тому числі психіатрія та психологія, зосереджують свою увагу на вивченні психологічних чинників, що можуть слугувати факторами адаптації або дезадаптації за умови потрапляння жінки в ситуації, що носять характер психотравмуючих.

Особливий інтерес з цього приводу являє питання про вплив на психо-емоційний стан жінки народження дитини передчасно [Брутман, 2002; Міхановська, 2009; Barlow, Copen, 2004] та визначення особистісних особливостей, що розглядаються у якості психологічних факторів, які впливають на стан жінки після пологів.

Вищевикладене визначило мету дослідження - вивчення особистісних факторів породіль з подальшим визначенням їх ролі у розвитку дезадаптаційних процесів у жінок, що народили недоношену дитину.

### Матеріали та методи

З дотриманням принципів біоетики і деонтології нами було проведено комплексне обстеження 150 жінок, що народили недоношену дитину.

Роботу проводили на базі Харківського обласного клінічного перинатального центру, Харківського міського клінічного перинатального центру та Харківської обласної дитячої клінічної лікарні №1. У роботі були використані методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-анамнестичний, психодіагностичний, а також методи математичної статистики.

Психодіагностичний метод передбачав використання анкети Ховарда "Як сильно ви піддаєтесь стресу", методики експрес-діагностики неврозу К.Хека і Х.Хесса, Торонтської алекситимічної шкали, методики індексу вини, що сприймається (Perceived Guilt Index,

Otterbacher&Munz, 1973), шкали депресії Бека [Бек, 1961] та методики Спілбергера-Ханіна для визначення рівня тривожності [Акімова, Гуревич, 2003].

### Результати. Обговорення

Більшість жінок, які прийняли участь у обстеженні, постійно проживають у великому місті - 77 (51%), 37 опитаних постійно проживає в селі (25%) і 36 - в маленькому місті (24%).

Розподіл обстежених жінок за віком представлено в таблиці 1.

Особливості преморбідного фону та потенційного реагування жінки на народження недоношеної дитини були також оцінені за допомогою Торонтської алекситимічної шкали. Результати, отримані із використанням методики наведено в таблиці 2.

Як видно з отриманих даних, 51 жінка (34%) була віднесена до алекситимічного типу, тобто у таких жінок була вираженою характеристика особистості, що проявляється у зниженні або відсутності здатності до розпізнання та вираження емоційних переживань, їх тонкому диференціюванню. Це потенційно може обумовлювати як складнощі у формування критичного ставлення до стану свого здоров'я, так і вербалізації наявних відчуттів та станів. У свою чергу, така тенденція спонукає до активного використання у діагностиці розладів адаптації у вказаного контингенту жінок не тільки даних клініко-анамнестичного до клініко-діагностичного, а й клініко-психологічного методу. На таку необхідність

Таблиця 1. Розподіл жінок за віком.

Місце постійного проживання	Вік (M±m)	Кількість обстежених	Відсоток
У сільській місцевості	26,62±0,83	37	24,7
У маленькому місті	28,28±0,77	36	24
У місті	29,68±0,64	77	51,3
Усього	28,59±0,44	150	100

**Таблиця 2.** Результати методики "Торонтська алекситимічна шкала".

Категорія	Значення показника	
	Абс.	Відсоток
Неалекситимічний тип	55	36,67
Алекситимічний тип	51	34,00
Група ризику	44	29,34

**Таблиця 3.** Результати методики "Експрес діагностика неврозу".

Категорія	Значення показника	
	Абс.	Відсоток
Низька	119	79,33
Висока	31	20,67

**Таблиця 4.** Результати методики Анкета Ховарда.

Категорія	Значення показника	
	Абс.	Відсоток
Слабко	49	32
Помірно	97	65
Сильно	4	3

**Таблиця 5.** Особливості сприйняття відчуття провини жінками, що народили недоношену дитину.

Категорія	Значення показника	
	Абс.	Відсоток
Такий, що не заслуговує вибачення	10	6,6
Ганебний	16	10,6
Недостойний	9	6,0
Такий, що осуджує	11	7,3
Розчарований	9	6,0
Такий, що знаходиться в стані занепаду	15	10,0
Дратівливий	6	4,0
Пригнічений	28	18,6
Стримуваний	15	10,0
Спокійний	29	19,3
Невинний	2	1,3

вказує також наявність групи ризику по відношенню до розвитку алекситимічного типу реагування - 44 породілі (29,3%).

Таким чином, мова може йти про потенційну вірогідність формування алекситимічного симптомокомплексу у породілі, що в подальшому проявлятиметься слабкою вербалізацією власних переживань, що буде обумовлене слабкою здатністю до саморефлексії, самоусвідомлення та захисного "відторгнення" об'єктивної ситуації.

За даними експрес діагностики неврозу Хека і Хесса 119 жінок (79,34%) мають низький рівень невротизації, що свідчить про загальну емоційну стійкість та загальний позитивний фон сприйняття реальності у опитаних; 31 жінка має високий рівень ймовірності розвитку неврозу (20,67%) (табл. 3).

Додатково проведене опитування із використанням анкети Ховарда "Як сильно ви піддаєтесь стресу" підтвердило результати отримані за допомогою методики експрес діагностики неврозу Хека і Хесса. Як видно з таблиці 4, найбільша кількість жінок помірно схильні до розвитку стресу у випадку потрапляння у психотравмуючу ситуацію - 97 опитаних (65%), у 49 жінок (32%) потенціальна схильність до стресу виражена слабко (32%) і лише у 4 (3%) - сильно.

Особливості сприйняття відчуття провини жінками, що народили недоношену дитину були визначені за результатами аналізу методики "Індекс вини, що сприймається" (Perceived Guilt Index, Otterbacher & Munz, 1973).

Так, у 96 жінок (64 %) отримане значення індексу провини було вище 10, що свідчить про те, що інтенсивність почуття провини була вище рівня звичайних переживань. При цьому, в ході психодіагностичної бесіди лише 51 жінка (34%) активно повідомляла про суб'єктивні почуття провини і сорому внаслідок народження недоношеної дитини, що свідчить про складнощі вербалізації відчуття провини у обстежених жінок, що може бути пояснене особливостями менталітету.

Ретельний аналіз методики дозволив виявити особливості сприйняття відчуття провини жінками, що народили недоношену дитину (табл. 5). На прохання вибрати одну характеристику, яка відображає актуальні відчуття на момент бесіди та анкетування 29 жінок (19,3%) визначили свій стан як спокійний. Це практично втричі менше ніж кількість породілі, що заперечували наявність відчуття вини в ході клінічної бесіди (99 жінок, що становить 66%). Пригніченими себе вважали 28 опитаних (18,6%), ганебними - 16 жінок (10,6%), такими, що знаходяться у стані занепаду і стримуваними - відповідно по 15 жінок (10%), такими, що осуджують - 11 (7,3%), 10 породілі (6,6%) вважали, що не заслуговують вибачення, по 9 (6%) опитаних визначили свій стан як недостойний або розчарований, 6 жінок (4%) як дратівливий, а лише 2 з 150 опитаних вважали себе невинними (1,3%).

Відповіді опитаних на аналогічне питання по відношенню вже не до конкретного моменту часу, а до життя взагалі виявили, що 48 жінок (32%) вважать свій звичайний стан спокійним, 33 жінки (22%) пригнічені особливостями свого життя, 29 (19,3%) є такими, що осуджують (себе), 13 визначили, що невинуваті (8,6%), 11 осіб (7,3%) вважать свій стан ганебним, 10 жінок вважать, що постійно перебувають у стані занепаду, а 6 опитаних (4%) розчаровані (табл. 6).

Вартими на увагу є 13 жінок, що охарактеризували свій стан як невинний. При ретельному розпитуванні та деталізації цієї відповіді, особливо у визначенні логіки вибору цього варіанту, було виявлено, що такі жінки стикалися із прикладами народження недоношених або хворих дітей у своєму оточенні, а також, відповідно, із реакцією на це з боку сім'ї, близьких та родичів. Таким чином, вибір цього варіанту відповіді нами розглядаєть-

**Таблиця 6.** Особливості сприйняття загального стану жінками, що народили недоношену дитину, протягом життя.

Категорія	Значення показника	
	Абс.	Відсоток
Ганебний	11	7,3
Пригнічений	33	22,0
Розчарований	6	4,0
Такий, щр осуджує	29	19,3
Такий, щр знаходиться в стані занепаду	10	6,6
Спокійний	48	32,0
Невинний	13	8,6

**Таблиця 7.** Результати кореляції показників індексу вини, що сприймається, та показників шкали депресії Бека та шкали реактивної та особистісної тривожності.

Змінні	Шкала депресії Бека	Шкала реактивної тривожності	Шкала особистісної тривожності
Індекс вини, щр сприймається	0,337705	0,325162	0,267623

ся як варіант підсвідомого сприйняття себе як винної особи зараз по відношенню до фонового відчуття невинності.

Майже усі жінки під час клінічної бесіди повідомляли про відчуття, що "у тому, що відбувається зараз зі мною та моєю дитиною є моя вина", "моя дитина страждає за мої провини", "неправильна поведінка під час вагітності стала причиною передчасних пологів". Крім того, мала місце тенденція до викривленого сприйняття слів та поведінки оточуючих, в тому числі близьких родичів та членів родини, із їх інтерпретацією на користь підтвердження тези про значущість особистого внеску у розвиток передчасних пологів та актуальний стан новонародженого.

Надалі, з метою встановлення залежності між показником індексу вини, що сприймається, а також показниками шкали депресії Бека та шкали реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна, був проведений кореляційний аналіз (табл. 7).

Встановлена наявність зв'язку ( $p < 0,05$ ) між індексом вини, що сприймається, і рівнем депресії, вимірної за шкалою Бека (непараметричний коефіцієнт Спірмена на рівні  $RSP = 0,3377$  для всіх опитаних), а

також рівнем реактивної та особистісної тривожності (відповідно  $RSP = 0,3251$  і  $RSP = 0,2676$ ).

Загалом, зі 110 породілля, що за даними методики "Шкала депресії Бека" мали ознаки депресії різного ступеня вираженості, 95 жінок у відповідях виявили присутність відчуття вини, що становить 86,3%. Така тенденція, зокрема, може слугувати підтвердженням патогенетично значущого впливу відчуття провини на розвиток розладів адаптації, що проявляються депресивними розладами.

Таким чином, вищевикладене ініціювало становлення розладів адаптації у жінок, які клінічно проявлялися в рамках депресивного, тривожного або змішаного варіантів розладів адаптації, що було підтверджено використанням шкали депресії Бека та методики Спілбергера-Ханіна для визначення рівня тривожності.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Процес становлення адаптаційних станів у жінок, що народили недоношену дитину, обумовлюється формуванням алекситимічного симптомокомплексу; високим рівнем ймовірності розвитку невроту; підвищеною схильністю до розвитку стресу у випадку потрапляння у психотравмуючу ситуацію; високою інтенсивністю почуття провини, яка перевищувала звичайні переживання; пригніченим, ганебним або такими, що знаходиться у стані занепаду характером сприйняття відчуття провини жінками як у конкретний момент часу, так і до життя взагалі.

2. Встановлена статистично-вірогідна наявність зв'язку між індексом вини, що сприймається, і рівнем депресії, а також рівнем реактивної та особистісної тривожності як можливого патогенетичного механізму розвитку станів дезадаптації у жінок, що народили недоношену дитину.

3. Клінічні прояви розладів адаптації відповідали формуванню депресивного, тривожного або змішаного варіантів.

Перспективним слід вважати розробку індивідуалізованих підходів до психотерапевтичної корекції з урахуванням структури комплексу особистісних чинників, що призвели до розвитку станів дезадаптації у жінок, що народили недоношену дитину.

### Список літератури

- Батуев А.С. Принцип доминанты и ранний онтогенез человека /А.С.Батуев, Л.В.Соколова //Журнал эволюционной физиологии и биохимии.- 2000.- Т.36, №5.- С.478-488.
- Биосоциальная природа материнства и раннего детства (коллективная монография под ред. акад. РАО А.С.-Батуева). СПб.: изд. СПбГУ, 2007.- 374 с.
- Брутман В.И. Методики изучения психологического состояния женщины во время беременности и после родов /В.И.Брутман, Г.Г.Филиппова, И.Ю.Хамитова //Вопр. психологии.- 2002.- №3.- С.110-118.
- Міхановська Н.Г. Особливості дитячобатьківської взаємодії та соціально-психологічні фактори її порушень при перинатальному ураженні нервової системи у дитини /Н.Г.Міхановська //Мед.психологія.- 2009.- Т.4 №2/3.- С.97-101.
- Психологическая диагностика /Под ред. М.К.Акимовой и К.М.Гуревича.- СПб.: Питер, 2003.- С.23-31.
- Филиппова Г.Г. Психология материнства /Г.Г.Филиппова : Учебн. пособие.- М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002.- 240с.
- An Inventory for Measuring Depression / [Beck A.T., Ward C.H., Mendelson] // Archives of General Psychiatry.- 1961.- Vol.4.- P.10-13.
- Barlow J. Parent-training programmes for improving maternal psychosocial health /J.Barlow, E.Coren //Cochrane Database Syst. Rev.- 2004.- №1.- P.20-25.

*Завгородняя Н.И.*

**ЛИЧНОСТНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА**

**Резюме.** Определены личностные факторы, обуславливающие формирование у женщин, родивших недоношенного ребенка, расстройств адаптации по депрессивному, тревожному или смешанному вариантам. Ведущими патогенетическими факторами являются алекситимичный симптомокомплекс; высокий уровень вероятности развития невроза; повышенная склонность к развитию стресса; высокая интенсивность чувства вины; подавленность или стыд в восприятии вины. Доказано наличие связи между воспринимаемым индексом вины и уровнем депрессии, а также уровнем реактивной и личностной тревожности. Обоснована необходимость разработки индивидуализированных подходов к психотерапевтической коррекции с учетом структуры комплекса личностных факторов, которые привели к развитию состояний дезадаптации.

**Ключевые слова:** женщины, родившие недоношенного ребенка; личностные факторы формирования расстройств адаптации; психотерапевтическая коррекция.

*Zavgorodnia N.I.*

**PERSONAL FACTORS OF FORMATION OF ADAPTATION DISORDERS IN WOMEN DELIVERING A PREMATURE BABY**

**Summary.** The data identified personal factors that lead to the formation of women delivering a premature baby, adaptation disorders in depressive, anxiety or mixed variants. The leading pathogenetic factors are alexithymia; high likelihood of neurosis; increased susceptibility to the development of stress; high intensity of guilt; depressed or shameful nature of perception of sense of guilt. It was demonstrated the connection between the Perceived Guilt Index, and the level of depression and level of reactive and personal anxiety. The necessity to develop of individualized approaches to psychotherapeutic correction in view of the complex structure of the personal factors that led to the development of conditions exclusion was defined.

**Key words:** delivering a premature baby; personal factors of adaptation disorders; psychotherapeutic correction.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.

Завгородня Наталія Ігорівна - аспірант кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету; +38 050 343-31-87

---

© Колісник С.П.

УДК: 616.33-008.8:616-002.28:615.03

*Колісник С.П.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи (вул. Пирогова 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО ЕЗОФАГО-РН-МОНІТОРИНГУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ З АТИПОВИМИ ПРОЯВАМИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЛАНЗОПРАЗОМ**

---

**Резюме.** У статті висвітлено динаміку показників добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з атиповими проявами під впливом однотипневої фармакотерапії за допомогою ланзопразолу в дозі 30 мг двічі на добу. Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність контролю внутрішньостравохідного рН у хворих з супутньою патологією хребта у зв'язку з виникненням у 33,3% випадків феномену "нічного прориву" кислоти. Дослідження відкриває нові перспективи щодо вивчення впливу коморбідної патології на перебіг, особливості діагностики та лікування ГЕРХ.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба з атиповими проявами, ланзопразол, добовий рН-моніторинг стравоходу.

---

**Вступ**

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) - одне з найбільш поширених захворювань, яке Всесвітньою організацією гастроентерологів визнано хворобою XXI століття. Симптоми ГЕРХ, від яких значно страждає якість життя, зустрічаються майже у 40% дорослого населення різних країн світу [Белялов, 2009]. Часто захворювання інших органів та систем можуть змінювати клінічний перебіг ГЕРХ, суттєво ускладнюючи при цьому діагностику та знижуючи ефективність лікування [Fass, 2009]. Атипові симптоми ГЕРХ та резистентність до фармакотерапії нерідко пов'язані з

супутньою патологією інших органів та систем [Бабак, 2011], особливо - патологією хребта [Колісник, 2006].

Для лікування ГЕРХ застосовуються антациди, антисекреторні препарати (блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-ази), прокінетики та хірургічні методи, ефективність яких продовжує вивчатись [Вялов, Чорбинская, 2011; Grant et al., 2013].

Доведено, що ефективними засобами лікування рефлюксної хвороби є інгібітори протонної помпи - ІПП, зокрема ланзопразол, який відрізняється доведеною антихелікобактерною активністю та здатністю стійко



утримувати внутрішньостравохідний  $pH \geq 4$  [Malfertheiner et al., 2012], відсутністю суттєвих побічних дій за рахунок помірного впливу на систему цитохромів [Zvyaga, 2012]. Клінічна та фармакологічна ефективність ланзопразолу добре досліджена при лікуванні кислотозалежних захворювань, проте особливості його застосування при ГЕРХ з атиповими проявами потребують подальшого вивчення [McDonagh et al., 2009], особливо при коморбідній патології, такий як патологія хребта. Існує великий арсенал засобів для діагностики ГЕРХ, проте найбільш інформативним для вивчення фармакодинамічного ефекту медикаментів з антисекреторною дією вважається добовий езофаго-рН-моніторинг та комбінований багатоканальний імпеданс-рН-моніторинг [Чернобровий, Мелашенко, 2011].

**Мета дослідження** - вивчити показники добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ з атиповими проявами при супутній патології хребта в динаміці лікування ланзопразолом у дозі 30 мг двічі на добу.

### Матеріали та методи

У клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медуніверситету імені М.І.Пирогова проведено комплексне клініко-лабораторно-інструментальне дослідження 15 хворих на ГЕРХ з атиповими проявами та супутньою патологією хребта. Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 16, а також більше 70 років, вагітність, лактація, оперативні втручання на органах черевної та грудної порожнини, онкопатологія, відсутність згоди пацієнта на проведення обстежень, передбачених дизайном даного дослідження чи бажання пацієнта достроково припинити проведення обстеження.

Добовий езофаго-рН-моніторинг проводили за допомогою комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН, створеної медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В.М.Чернобрового.

рН визначали у нижній третині стравоходу кожні 8 сек. протягом доби до початку лікування, а також на  $7,00 \pm 0,32$  добу прийому ланзопразолу в дозі 30 мг 2 р/д. Репрезентативність отриманих результатів досягали залученням до подвійних досліджень одних і тих же пацієнтів, а також стандартизацією режиму дня, прийому ліків, харчування.

Статистичний аналіз результатів добового езофаго-рН-моніторингу передбачав вивчення динаміки наступних показників: 1) середнє значення всього масиву ( $n=162045$ ) замірів рН ( $X_M$ ); 2) мінімальне значення рН -  $\min pH_M$  та його середнє значення ( $X_{\min pH}$ ); 3) максимальне значення рН -  $\max pH_M$  та його середнє значення ( $X_{\max pH}$ ); 4) середня кількість рефлюксів з  $pH < 4$  ( $nW \downarrow$ ), та середня кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв. ( $n1W \uparrow$ ); 5) середня кількість рефлюксів  $pH > 7$  ( $nW \downarrow$ ), та середня кількість таких рефлюксів тривалістю більше 5 хв. ( $n1W \downarrow$ ).

Статистично обробляли та проаналізували у відсот-

ках також блоки інтервалів рН, зокрема асоційовані з кислотними рефлюксами -  $\% pH \uparrow (0,86-4,00)$ , лужними рефлюксами -  $\% pH \downarrow [7,00-8,50)$  та проміжні -  $\% pH [4,00-7,00)$ .

При аналізі результатів езофаго-рН-моніторингу статистичну вірогідність розбіжностей середніх значень та їх стандартних похибок визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Окремо вивчали показники добового езофаго-рН-моніторингу в горизонтальному, вертикальному положенні та в цілому за 24 години.

Визначення інфікованості *Helicobacter pylori* проводили за допомогою  $C^{13}$ -сечовинного дихального тесту. Всім *H.pylori*-інфікованим пацієнтам проводили ерадикацію збудника.

Пацієнти отримували ланзопразол у добовій дозі 30 мг (1 капсула) двічі на добу за 30 хв. до прийому їжі. На  $7,00 \pm 0,32$  добу прийому ланзопразолу всім 15 хворим повторювали добовий моніторинг рН стравоходу.

### Результати. Обговорення

Нами обстежено 15 хворих з атиповими проявами ГЕРХ, коморбідної з патологією хребта (8 жінок та 7 чоловіків), середнім віком  $37,9 \pm 12,8$  років (від 18 до 62 років).

Терапія ланзопразолом на сьому добу спостереження призводила до достовірного ( $p < 0,001$ ) зниження рНХ з  $5,58 \pm 0,003$  до  $5,35 \pm 0,003$  (табл. 1).

Спостерігалось достовірне зростання величини показника  $pH_{\min X}$  з  $1,73 \pm 0,12$  до  $2,27 \pm 0,23$ , зменшення кількості рефлюксів з  $pH < 4,00$  ( $p < 0,05$ ), а також тенденція до зниження кількості таких рефлюксів тривалістю понад 5 хвилин, що обумовлено кислотоблокуючою дією препарату. Показники  $pH_{\max X}$ ,  $nW \downarrow 7$ ,  $n1W \downarrow 7$  також мали тенденцію до зменшення.

При порівнянні показників добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ в динаміці терапії ланзопразолом в горизонтальному та вертикальному положеннях (табл. 2, 3) спостерігається достовірне

**Таблиця 1.** Порівняння показників добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ в динаміці терапії ланзопразолом.

Показники моніторингу	До лікування ( $X \pm m$ )	У динаміці лікування ланзопразолом ( $X \pm m$ )	p
$pH_X$	$5,58 \pm 0,003$	$5,35 \pm 0,003$	$< 0,001$
$pH_{\min X}$	$1,73 \pm 0,12$	$2,27 \pm 0,23$	$< 0,05$
$pH_{\max X}$	$7,60 \pm 0,19$	$7,26 \pm 0,22$	$> 0,05$
$nW \uparrow 4$	$105,87 \pm 19,35$	$52,20 \pm 17,12$	$< 0,05$
$n1W \uparrow 4$	$5,20 \pm 1,55$	$4,33 \pm 1,36$	$> 0,05$
$nW \downarrow 7$	$74,40 \pm 22,41$	$48,53 \pm 23,51$	$> 0,05$
$n1W \downarrow 7$	$11,40 \pm 4,71$	$6,67 \pm 3,14$	$> 0,05$
$IpH_{(8-5)}$	$12,04 \pm 3,59$	$17,43 \pm 5,35$	$> 0,05$
$IpH_{(4-2)}$	$72,07 \pm 6,26$	$70,60 \pm 5,79$	$> 0,05$
$IpH_{(1-0)}$	$15,89 \pm 6,83$	$11,97 \pm 5,87$	$> 0,05$

**Таблиця 2.** Порівняння показників добового езофаго-pH-моніторингу у хворих на GERX в динаміці терапії ланзопразолом в горизонтальному положенні.

Показники моніторингу	До лікування (X±m)	У динаміці лікування ланзопразолом (X±m)	p
pH <sub>x</sub>	5,42±0,01	4,99±0,01	<0,001
pH <sub>minx</sub>	2,20±0,24	3,19±0,42	<0,05
pH <sub>maxx</sub>	6,64±0,29	6,05±0,31	>0,05
nW↑4	14,67±3,89	11,33±3,22	>0,05
n1W↑4	1,80±0,60	2,07±0,69	>0,05
nW↓7	11,13±4,69	6,20±4,24	>0,05
n1W↓7	2,13±1,06	1,87±1,09	>0,05
IpH <sub>(8-5)</sub>	12,65±5,44	29,34±6,09	<0,05
IpH <sub>(4-2)</sub>	74,73±7,83	59,81±9,89	>0,05
IpH <sub>(1-0)</sub>	12,62±7,00	10,85±7,04	>0,05

**Таблиця 3.** Порівняння показників добового езофаго-pH-моніторингу у хворих на GERX в динаміці терапії ланзопразолом в вертикальному положенні.

Показники моніторингу	До лікування (X±m)	У динаміці лікування ланзопразолом (X±m)	p
pH <sub>x</sub>	5,67±0,01	5,57±0,01	<0,001
pH <sub>minx</sub>	1,81±0,14	2,47±0,2910	<0,05
pH <sub>maxx</sub>	7,60±0,19	7,26±0,22	>0,05
nW↑4	91,47±17,98	41,20±16,71	<0,05
n1W↑4	3,47±1,15	2,33±0,92	>0,05
nW↓7	63,53±18,92	42,53±21,06	>0,05
n1W↓7	9,27±3,87	4,93±2,26	>0,05
IpH <sub>(8-5)</sub>	11,66±3,27	10,13±3,55	>0,05
IpH <sub>(4-2)</sub>	70,49±6,41	77,23±5,37	>0,05
IpH <sub>(1-0)</sub>	17,85±7,23	12,64±5,85	>0,05

збільшення кислотно-пептичної агресивності рефлюксату в нічний час, що, ймовірно, пов'язано з недостатнім кислотоблокуючим ефектом препарату за рахунок феномену "нічного прориву кислоти" у хворих з атиповими проявами GERX при супутній патології хребта.

Доза ланзопразолу 30 мг двічі на добу є недостатньою для надійного контролю внутрішньоштравохідного pH>4,00 у хворих на GERX при супутній патології хребта. Оскільки саме у пацієнтів цієї категорії є необхідність контролю кислотно-пептичного фактору в нічний час, то ефективність терапії потрібно контролювати за допомогою добового езофаго-pH-моніторингу.

Під час лікування ланзопразолом не спостерігалось побічних дій, які б змушували припинити прийом препарату. Клінічна ефективність ланзопразолу була задовільною: класичні симптоми GERX зменшувались на сьому добу в 13 (86,67%) хворих.

Достатній фармакодинамічний ефект (нормалізація показників pH-грами) спостерігали у 7 (46,67%) хво-

рих на GERX із супутньою патологією хребта, задовільний (зменшення кількості патологічних рефлюксів та відсотку pH≥7,00 і pH<4,00) у 2 (13,33%) пацієнтів. Відсутність фармакодинамічного ефекту від лікування ланзопразолом (30 мг один раз на добу за 40 хвилин до сніданку) протягом тижня спостерігався у 6 (40,00%) хворих на GERX, але при цьому клінічний ефект був повністю відсутнім лише у 2 пацієнтів. У 5 випадках (33,33%) зростала кислотно-пептична агресивність рефлюксату в нічний час. Атипові прояви GERX були резистентними до лікування ланзопразолом (у дозі 30 мг двічі на добу) в усіх випадках.

Препарат добре переноситься і може використовуватись для тривалого лікування. Проте у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з атиповою симптоматикою та супутньою патологією хребта відмічалась резистентність до лікування ланзопразолом в дозі 30 мг двічі на добу в 40% випадків, яка зумовлена переважно недостатньою тривалістю дії даного препарату та за рахунок нічних "проривів кислоти".

Отже, для запобігання появи нічних рефлюксів слід рекомендувати подвоєння дози ланзопразолу або додаткове призначення блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну з обов'язковим контролем внутрішньоштравохідного pH та корекцією супутньої патології хребта [Колісник, 2006; Tytgat et al., 2008].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Внутрішньопорожнинний добовий езофаго-pH-моніторинг є високоінформативним засобом функціональної діагностики GERX, індивідуального вибору та контролю ефективності фармакотерапії, зокрема інгібіторами H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-ази.

2. Ланзопразол у дозі 30 мг двічі на добу викликає в динаміці лікування (7,00±0,32 доба) хворих на GERX достовірне потужне залуження, нормалізацію внутрішньоштравохідного середовища протягом доби, що є лікувально спрямованим фармакодинамічним ефектом.

3. У 33,3% хворих на GERX з атиповими проявами та супутньою патологією хребта при лікуванні пантопразолом 30 мг 2 р/д може спостерігатись феномен "нічного прориву" хлористоводневої кислоти, що зумовлює застосування обов'язкового контролю динаміки внутрішньоштравохідного pH.

4. Ланзопразол у дозі 30 мг 2 р/д добре переноситься пацієнтами та може застосовуватись для тривалого лікування GERX за умови підтвердженої фармакодинамічної ефективності.

Подальшого вивчення потребує вплив коморбідної патології на перебіг, особливості діагностики та лікування GERX.

### Список літератури

Бабак М.О. Особливості перебігу та лікування хворих на гастроєзофагеаль-

ну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням та дуоденогастральним

рефлюксом /М.О.Бабак //Гастроентерологія: зб. наук. праць.- 2011.-

- Вип.45.- С.185-195.
- Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебн. пособие / Ф.И.Белялов.- Иркутск, 2009.- 24с.
- Вялов С.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика лечение и профилактика: метод. рекоменда- ции № 338-12/23 /С.С.Вялов, С.А.- Чорбинская.- М.: Изд-во РУДН, 2011.- 21с.
- Колісник С.П. Особливості діагностики та лікування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби з атипичними проявами [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.36 "Гастроентерологія" / С.П.Колісник.- Дніпропетр. ДМА, Ін-т гастроентерології АМНУ, 2006.- 20с.
- Чернобровий В.М. Резистентність до інгібіторів протонної помпи при га- строэзофагеальній рефлексній хво- робі: шляхи розв'язання проблеми (огляд літератури) /В.М.Чернобро- вий, С.Г.Мелашенко //Сучасна га- строентерологія.- 2011.- №3(59).- С.78-86.
- Fass R. Refractory GERD: what is it? / R.Fass, A.Gasiorowska //Current Gastroenterology.- 2009.- Vol.10(3).- P.252-257.
- Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P.Malferttheiner, F.Megraud, C.A.O'Morain [et al.] // Gut.- 2012.- Vol.61(5).- P.646-664.
- McDonagh M.S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5 [Internet] /M.S.McDonagh, S.Carson, S.Thakurta - Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2009. - 425 p. Режим доступу: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260/pdf/TOC.pdf].
- Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX) /A.M.Grant, S.C.Cotton, C.Boachie [et al.] //BMJ.- 2013.- Vol.18.- P.346.
- New algorithm for the treatment of Gastro-oesophageal reflux disease /G.N.Tytgat, K.Mccoll, J.Tack [et al.] //Aliment Pharmacol Ther.- 2008.- Vol.27.- P.249-256.
- Zvyaga T. Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors As Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19 /T.Zvyaga, Chang Shu-Ying, C.Chen [et al.] // Drug metabolism and Disposition.- 2012.- Vol.40(9).- P.1698-1711.

**Колесник С.П.**

#### ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ЭЗОФАГО-РН-МОНИТОРИНГА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АТИПИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛАНЗОПРАЗОЛОМ

**Резюме.** В статье представлены данные суточного эзофаго-рН-мониторинга у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с атипичными проявлениями под влиянием недельного фармакотерапии с помощью лансопразола в дозе 30 мг дважды в сутки. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости контроля внутрипищеводного рН у больных с сопутствующей патологией позвоночника в связи с возникновением в 33,3% случаев феномена "ночного прорыва" кислоты. Исследование открывает новые перспективы по изучению влияния коморбидной патологии на течение, особенности диагностики и лечения ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными проявлениями, лансопразол, суточный рН-мониторинг пищевода.

**Kolisnyk S.P.**

#### STUDYING THE INDICATORS OF 24-HOUR ESOPHAGEAL PH-MONITORING IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH ATYPICAL MANIFESTATIONS IN THE DYNAMICS OF LANSOPRAZOLE TREATMENT

**Summary.** The article highlights the effect of one-week therapy by lansoprazole 30 mg twice daily on the data of 24-hour esophageal pH-monitoring in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) with atypical manifestation. The results of this study suggest the necessity of pH control in patients with concomitant spine pathology due to the probability of occurrence in 33.3% of cases the phenomenon of "acid night breakthrough". The study opens new perspectives for the study of the peculiarities of comorbid diseases influence on clinical manifestation, diagnosis and treatment of GERD.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease with atypical manifestation, lansoprazole, 24-hour esophageal pH monitoring.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013р.

Колісник Сергій Петрович - к. мед. н., доцент кафедри медреабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; hystrix21@gmail.com

© Небесна З.М.

УДК: 616.24-008.7-018-02:616-001.17-089.844:599.731.1-035.51]-092.9

*Небесна З.М.*

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України", кафедра гістології та ембріології (вул. Руська 12, м.Тернопіль, 46001, Україна)

## СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛОЦИТІВ II ТИПУ РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

**Резюме.** В експерименті на білих щурах проведено вивчення субмікроскопічного стану секреторних альвеолоцитів респіраторного відділу легень після термічної травми III ступеня та в умовах застосування подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата. Встановлено, що використання ксеношкіри запобігає розвитку деструктивних змін в альвеолоцитах II типу в ранні терміни дослідження та позитивно впливає на протікання регенераторних процесів і нормалізацію ультраструктури клітин у пізні терміни дослідження та покращує секрецію сурфактанту.

**Ключові слова:** ультраструктурні зміни, альвеолоцити II типу, термічна травма, ліофілізована ксеношкіра.

### Вступ

За даними наукової літератури і згідно наших досліджень глибокі та великі за площею опіки викликають значні структурні зміни в органах усіх систем опеченого організму. Некротичні ураження шкіри при термічних травмах III ступеня, судинні розлади, екзогенна інтоксикація, порушення водно-сольового обміну та інші патогенні фактори є причинами, що викликають значні ураження внутрішніх органів при цій патології [Нагайчук, 2010; Нетюхайло та ін., 2011; Lepekha et al., 2012.; Vtiurin et al., 2008]. Тому перспективним при лікуванні опіків є використання чинників, які зменшують поступлення токсинів до організму з ділянки термічної травми та втрату води і електролітів. Попередньо проведені дослідження фізико-хімічних, біохімічних та біофізичних властивостей подрібненого субстрату із ліофілізованого ксенодермоімплантата характеризують його як новий високоефективний препарат із сорбційно-антитоксичним, пластичним, метаболічним та окисно-відновним потенціалом для закриття опікової рани [Цимбалюк та ін., 2013]. Нанесення даного субстрату на очищену від змертвілих тканин рану попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує важкість опікової хвороби і сприяє відновленню шкірного покриву в більш короткий термін, що в свою чергу, позитивно впливає на морфофункціональний стан внутрішніх органів опеченого організму, зокрема легень. Проте в науковій літературі мало даних про ультраструктурні зміни альвеолоцитів II типу альвеол легень при термічних ураженнях, а в умовах застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри вони відсутні взагалі [Даченко, 2001].

Метою роботи було встановлення електронно-мікроскопічних змін альвеолоцитів II типу респіраторного відділу легень в умовах важкої термічної травми при проведенні ранньої некретомії та закритті рани подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на 20 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, котрих утримували у стандартних

умовах віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням правил "Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними" [Кожем'якін та ін., 2002]. Опікову травму наносили під кетаміновим наркозом двома мідними пластинами площею 14,5 см<sup>2</sup> нагрітими у кип'яченій воді до температури 97-100°C на епільовану поверхню шкіри спини тварини протягом 15 секунд. Розміри ділянки ураження склали 18-20% поверхні тіла тварин. Результати гістологічних досліджень пошкодженої шкіри засвідчили глибину ураження, що відповідає опіку III ступеня.

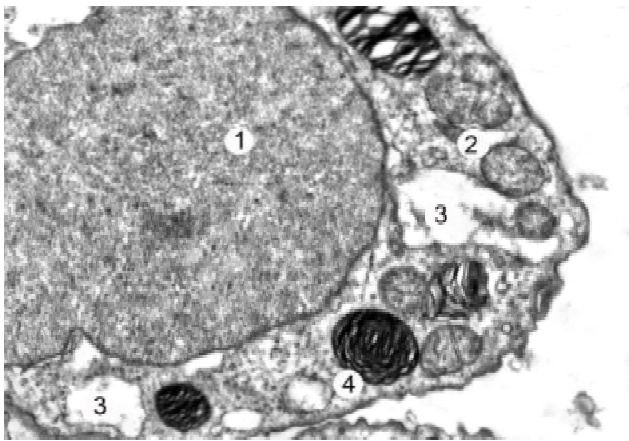
Ранню некретомію уражених ділянок шкіри проводили на 2 добу після нанесення опіку. Рану, яка утворилась, покривали подрібненим субстратом ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Подрібнений субстрат ліофілізованих ксенотрансплантатів з шкіри свині виготовляється підприємством "Комбустіолог" і вони дозволені для клінічного застосування в Україні.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: 1 - інтактні тварини (5 особин), 2 - тварини з опіковою травмою, яким була проведена рання некретомія і закриття рани ліофілізованою ксеношкірою (15 особин).

Тварин декапітували на 7, 14 та 21 доби, що відповідає стадіям ранньої та пізньої токсемії, септикотоксемії опікової хвороби. Для ультраструктурних досліджень забирали маленькі шматочки респіраторного відділу легень, фіксували у 2,5-3% розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2-7,4, зневоднювали в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол [Горальський, 2011]. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

### Результати. Обговорення

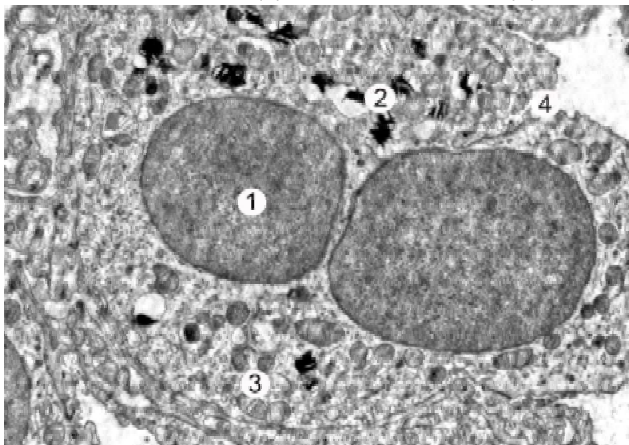
Попередньо проведені дослідження субмікроскопічного стану секреторних альвеолоцитів при експериментальній термічній травмі встановили глибокі, незворотні деструктивні їх зміни.



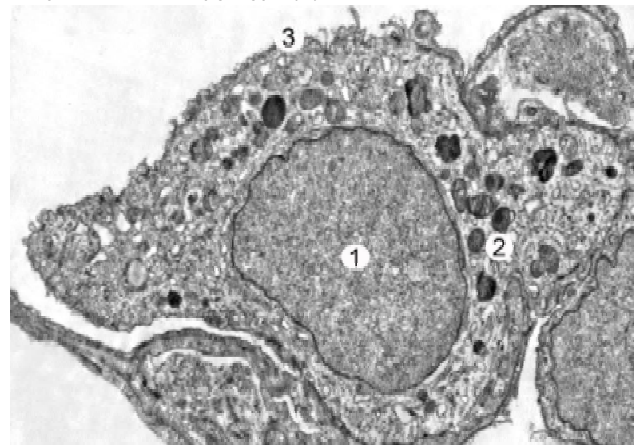
**Рис. 1.** Ультраструктурний стан секреторного альвеолоцита респіраторного відділу легень на 7 добу після термічної травми та застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеноскіри. Ядро (1), мітохондрії (2), розширений каналець ендоплазматичної сітки (3), пластинчасте тільце (4). x24000.



**Рис. 2.** Субмікроскопічні зміни альвеолоцита II типу респіраторного відділу легень на 7 добу після термічної травми та застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеноскіри. Ядро (1), мітохондрії (2), пластинчасті тільця (3), вакуолеподібна структура (4). x17000.



**Рис. 3.** Субмікроскопічна організація секреторного альвеолоцита респіраторного відділу легень на 14 добу після термічної травми та застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеноскіри. Ядро (1), пластинчасті тільця (2), мітохондрії (3), апікальна поверхня клітини з нечисельними мікрворсинками (4). x12000.



**Рис. 4.** Ультраструктурні зміни альвеолоцита II типу респіраторного відділу легень на 21 добу після термічної травми та застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеноскіри. Ядро (1), молоді пластинчасті тільця (2), чисельні мікрворсинки на апікальній поверхні клітини (3). x10000.

На 7 добу експерименту в секреторних альвеолоцитах наявні зміни як у групі нелікованих тварин, проте у частині клітин відмічається початок пристосувально-компенсаторних змін, які проявляються змінами ядра, та органел цитоплазми. Ядра таких клітин мають округлу форму, з неглибокими інвагінаціями каріолеми та нечіткими контурами. Перинуклеарний простір на окремих ділянках значно розширений. Їх каріоплазма містить переважно еухроматин. Поряд з цим зустрічаються секреторні альвеолоцити ядра яких низької електроннооптичної щільності, мають глибокі інвагінації каріолеми та маргінальне розташування хроматину. В наволядерній зоні розміщується комплекс Гольджі з розширеними цистернами та пухирцями. Канальці ендоплазматичної сітки значно розширені, мають нерівні контури, заповнені вмістом низької електронно-оптичної щільності (рис. 1). На зовнішній поверхні їх мем-

бран відмічається невелика кількість рибосом. В цитоплазмі наявні набряклі мітохондрії, кулястої форми, із фрагментованими кристами та гомогенним матриксом. Пластинчастих тілець в таких клітинах небагато вони великі, електроннопрозорі, з поодинокими осміюфільними пластинками. Також наявна невелика кількість зрілих осміюфільних тілець, які мають неправильну форму. Зустрічаються у цитоплазмі великі неправильної форми вакуолеподібні структури. Апікальна поверхня альвеолоцитів II типу містить незначну кількість мікрворсинок (рис. 2). Встановлені зміни ультраструктурної реорганізації альвеолоцитів II типу свідчать про порушення секреції сурфактанту.

На 14 добу експерименту за умов застосування субстрату ксеноскіри в секреторних альвеолоцитах альвеол легень виявляються деструктивні та ознаки початку внутрішньоклітинних, регенераційних процесів з

оновленням ультраструктури їх компонентів. Для альвеолоцитів II типу в даний період досліджу характерний поліморфізм їх популяції. Різні зміни відмічаються з боку ядер. В одних клітинах ядра збільшені за розмірами, округло-овальної форми з каріоплазмою низької електронно-оптичної щільності, що надає їм неправильну форму. В інших - нуклеолема утворює глибокі інвагінації. Неоднорідність в ультраструктурі цих клітин проявляється в кількості і будові пластинчастих тілець. Цитоплазма частини клітин містить невелику кількість зрілих і молодих пластинчастих тілець. Різних розмірів секреторні тільця включають осміофільні пластинки і електронно прозорі ділянки, що свідчить про їх формування. Цитоплазма більшості клітин в цей термін досліджу має менш виражений внутрішньоклітинний набряк. В парануклеарній частині цитоплазми виявляються потовщені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни і вакуолі комплексу Гольджі. Відмічається поліморфізм стану мітохондрій, наявні як гіпертрофовані зі світлим матриксом так і невеликі в стані гіперплазії органели. В більшості мітохондрій чітко контуровані мембрани і кристи.

В цей термін досліджу також наявні молоді секреторні клітини, з двома ядрами, в каріоплазмі яких переважає еухроматин. Цитоплазма без вираженого внутрішньоклітинного набряку, цілісність мембранних органел збережена. Пластинчасті тільця переважно представлені молодими формами. Апікальна ділянка плазмолемми має невеликі мікрворсинки. Такий стан альвеолоцитів II типу свідчить про оновлення їх секреторної активності (рис. 3).

Субмікроскопічно на 21 добу за умов корекції термічної травми досліджу в більшості секреторних альвеолоцитів переважають ознаки оновлення та підвищення

їх функціональної активності. Ядра таких клітин кулястої або овальної форми із неглибокими інвагінаціями нуклеолеми, чіткими контурами ядерної мембрани та чисельними ядерними порами. Каріоплазма містить переважно еухроматин. У цитоплазмі визначається значна кількість мітохондрій різної величини і форми з матриксом помірної електронно-оптичної щільності. Апарат Гольджі представлений помірно розширеними цистернами, дрібними пухирцями та вакуолями. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки нерівномірно потовщені із чітко вираженими рибосомами на зовнішній поверхні їх мембран. У цитоплазмі відмічаються осміофільні, молоді пластинчасті тільця. На апікальній поверхні альвеолоцитів II типу виявляється помірна кількість невисоких мікрворсинок (рис. 4).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Отримані результати електронно-мікроскопічних досліджень свідчать, що висічення некротично змінених тканин шкіри з місця ураження та покриття опікової рани подрібненим субстратом ліофілізованих ксенодермотрансплантатів усуваючи джерело поступлення токсинів до організму та запобігаючи їх проникненню ззовні, сприяє зменшенню деструктивних змін та розвитку регенераторних процесів секреторних альвеолоцитів респіраторного відділу легень. Збереженість та відносна нормалізація субмікроскопічної організації епітеліоцитів II типу на 21 добу експерименту свідчать про кращий стан секреції цих клітин.

У подальших дослідженнях планується з'ясувати морфологічний стан структурних компонентів легень при термічній травмі з використанням інших коригуючих чинників в експерименті.

### Список літератури

- Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології /Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І.- Житомир: Полісся, 2011.- 288с.
- Даценко Г.В. Динаміка ультраструктурних змін альвеоло-капілярного бар'єра легеневої тканини щурів після кріодеструкції шкіри /Г.В.Даценко /Вісник морфології.- 2001.- Т.7, №1.- С.117-120.
- Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками /В.І.Нагайчук //Мистецтво лікування.- 2010.- №5.- С.24-27.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /[Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А. та ін.].- Київ: Авіцена, 2002.- 156с.
- Нетюхайло Л.Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 ч.) /Л.Г.Нетюхайло, С.В.Харченко, А.Г.Костенко //Світ мед. та біол.- 2011.- №1.- С.127-131, 131-135.
- Цимбалюк А.В. Використання подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата для місцевого лікування опікових хворих з інфікованими ранами III-IV ступенів /А.В.Цимбалюк, Н.В.Гуда, О.О.Кирик //Шпитальна хірургія.- 2013.- №1.- С.81-84.
- Lepekha L.N. In vitro effects of pulmonary surfactant on macrophage morphology and function /L.N.Lepekha, E.A.Alexandrova, M.V.Erokhina //Bulletin of Experimental Biol. and Medicine.- 2012.- Vol.- 152.- P.489-493.
- Vtiurin B.V. The comparative characteristics of pulmonary and renal ultrastructural changes in burn sepsis /B.V.Vtiurin, I.A.Chekmareva, E.N.Gordienko [et al.] //Arh. Patol.- 2008.- Vol.70, №1.- P.29-35.

**Небесна З.М.**

### СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЛЬВЕОЛОЦИТОВ II ТИПА РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ И ПРИМЕНЕНИИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах проведено изучение субмикроскопического состояния секреторных альвеолоцитов респираторного отдела легких после термического повреждения III степени и в условиях применения измельченного субстрата лиофилизированной ксенокожи. Установлено, что использование ксенокожи предотвращает развитие деструктивных изменений в альвеолоцитах II типа в ранние сроки исследования и положительно влияет на протекание регенераторных процессов и нормализацию ультраструктуры клеток в поздние сроки исследования и способствует секреции сурфактанта.

**Ключевые слова:** ультраструктурные изменения, альвеолоциты II типа, термическая травма, лиофилизированная ксенокожа.

**Nebesna Z.M.**

**SUBMICROSCOPIC CHANGES OF THE ALVEOLOCYTE TYPE II OF RESPIRATORY ALVEOLI OF THE LUNGS IN THE DYNAMICS AFTER EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA AND USAGE OF THE LYOPHILIZED XENOGRAFT**

**Summary.** In the experiment on white rats the secretory state of submicroscopic alveolocyte of the respiratory portion of lung was studied after thermal injury in the third degree and conditions of use morselized substrate of lyophilized xenograft. It was established that the use xenograft prevents the development of destructive changes in alveolocyte of type II in the early stages of the experiment and a positive effect on the course of regenerative processes and normalization of ultrastructure of cells in the later stages of the experiment and improves the secretion of surfactant.

**Key words:** ultrastructural changes, alveolocyte of type II, thermal injury, lyophilized xenograft.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013р.

Небесна Зоя Михайлівна - к. біол. н., доцент кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; Zoyadacenko@gmail.com

© Горай М.А.

УДК: 616.31.612.08

**Горай М.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження ефективності лікування хронічної механічної травми на моделі кератозу слизової оболонки порожнини рота у сірійських хом'яків-самців 2-3-місячного віку. Встановлено, що під дією 0,5% розчину ДМБА розвиваються кератотичні зміни в епітелії (гіперкератоз і акантоз) у власній пластинці слизової оболонки, що клінічно відповідало кератозу. Доведена висока ефективність запропонованого методу комплексної терапії хронічних механічних травм: усунення запального процесу на 3 добу лікування та повне відновлення структури епітелію і власно слизової оболонки на 7 добу.

**Ключові слова:** експериментальні дослідження, хронічна механічна травма слизової оболонки, епітелій.

**Вступ**

Проблема лікування хронічних уражень слизової оболонки порожнини рота травматичного походження на сьогоднішній день є невирішеною у зв'язку з поширеною розповсюдженістю та недостатньою ефективністю рекомендованих методів лікування [Данилевський и др., 2001].

Поверхневий епітелій є основною функціональною ланкою слизової оболонки порожнини рота, на якій, в першу чергу, відображається патологічний вплив патогенних чинників [Бородай, 2001]. Інтенсивний вплив хронічного механічного пошкодження на слизову оболонку порожнини рота може викликати її посилене ороговіння - гіперкератоз [Григорян, 1999], або утворення зон деструкції епітелію, з подальшим утворенням ерозій та виразок [Гемонов, Могильный, 1996].

Встановлені нами раніше [Кулигіна, Горай, 2010] зміни мукозального імунітету та ендокринного фону у хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота, які впливають на перебіг хронічного запального процесу, що супроводжується глибокими деструктивними та кератотичними змінами в тканинах, стали основою для розробки методу лікування зазначених пошкоджень із ціленаправленим

впливом на місцеві захисні фактори організму хворих. У зв'язку з цим проведення експериментального дослідження на тваринах дозволяє дослідити морфофункціональні зміни поверхневих шарів епітелію, що виникають при гіперкератотичному процесі, - формі, яка найважче піддається клінічному лікуванню [Банченко и др., 2001], при дії хронічного механічного пошкодження слизової оболонки, визначити методику і тактику лікування, та його ефективність.

**Мета** дослідження - в експерименті на тваринах дослідити результати лікування тварин на моделі хронічної механічної травми слизової оболонки порожнини рота у сірійських хом'яків-самців.

**Матеріали та методи**

Дослідження проводили на моделі кератозу слизової оболонки порожнини рота у сірійських хом'яків-самців 2-3 місячного віку відповідно до методики [Годорожа и др., 1983]. З цією метою 45 самцям проводили змащування слизової оболонки лівого зацічного мішка 0,5% розчином 7,12-диметилбенз(а)антрацену (ДМБА) в ацетоні. Змащування слизової оболонки зацічного мішка проводили кісточкою, вивертаючи його,



3 рази на тиждень протягом 2 тижнів. Огляд защічного мішка проводили щодня. 10 інтактних хом'яків, які знаходились в умовах віварію, склали групу контролю.

На 2 тиждень експерименту після четвертого змащування у всіх дослідних тварин візуально виявляли гіперемію слизової оболонки. Після п'ятого змащування спостерігали помутніння слизової оболонки білястого кольору.

Для підтвердження розвитку кератозу слизової оболонки проводили морфологічне дослідження. Для цього під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом з розрахунку 20 мг тіопенталу на 1 кг маси проводили евтаназію 10 тварин з наступним гістологічним дослідженням для визначення морфологічної картини гіперкератотичного процесу слизової оболонки защічного мішка. При цьому уражений защічний мішок висікали, фіксували у формаліні, заключали в парафінові блоки і готували по 4 зразки на кожну тварину. Препарати забарвлювали гематоксиліном, еозинном, толуїдиновим синім і за Ван Гізоном. Вивчали під збільшенням  $\times 100$  і  $\times 400$ .

35 тварин, з кератотичними змінами слизової оболонки, поділили на основну і порівняльну групи. Тваринам основної групи (23 хом'яки) в уражений лівий защічний мішок 1 раз на день інфільтративно вколювали 0,1 мл розчину Галавіту і закладали саморозсмоктуючу плівку "КП-Пласт-віта" на основі природних полісахаридів з вмістом комплексу вітамінів С, Е, бета-кератину, а також пластифікаторів до повного зникнення явищ кератозу. Крім того, основна група тварин отримувала "Аргінін-цинк" із розрахунку 0,77 мг на 1 кг тіла на добу і 1 краплю відвару кореня солодки та вітамінізований корм "Фіеста". Гістологічне дослідження тканин защічного мішка проводили в динаміці лікувальної корекції на 3, 5 і 7 добу від моменту розпочатого лікування. В досліджувані терміни тварин виводили з досліду під ефірним наркозом і проводили гістологічне дослідження за вище описаною методикою.

Порівняльній групі тварин (12 хом'яків) кожен день проводили аплікації масляного розчину вітаміну А на слизову оболонку ураженого лівого защічного мішка до зникнення явищ кератозу. Крім того тварини отримували вітамінізований корм "Фіеста". Для порівняльного аналізу гістологічне дослідження проводили в аналогічні терміни: на 3, 5 і 7 добу після лікування.

### Результати. Обговорення

Нами простежена динаміка змін слизової оболонки защічного мішка в результаті впливу розчину ДМБА. Висвітленні наслідки впливу на епітелій слизової оболонки цієї локалізації трьох аплікацій розчину ДМБА у експериментальних тварин.

Епітеліальна пластинка має то більш щільне, то менш щільне розташування клітин у шарах (відповідно рис. 1, рис. 2). Це стосується базального шару та особливо шипуватого. Вплив розчину також на базальному шарі

появою місцевого розмноження базальних клітин (див. рис. 2). Є ефекти десквамації в роговому шарі (див. рис. 1) з утворенням стовпчикових фігур (див. рис. 2).

Таким чином, протягом тижня триразова аплікація розчину ДМБА на слизову оболонку защічного мішка хом'яків з метою моделювання механічного ураження призводить до пошкодження рогового шару, фокусної проліферації базальних клітин без змін у базальній мембрані, незначного потовщення епітеліального пласту через зменшення щільності комплектації клітин, особливо шипуватого шару. Гістологічна картина відповідає змінам епітелію, характерним для початкової форми лейкоплакії.

Після чотирьох аплікацій розчину ДМБА на поверхні слизової оболонки зустрічаються вогнища гіперкератозу (рис. 5), місцями акантоз і паракератоз епітелію. Крім того, під потовщеним епітелієм у власній пластинці слизової оболонки помітна клітинна інфільтрація запального характеру. Залишаються ознаки набряку.

У полі зору спостерігали реактивне скупчення ефекторних клітин під потовщеним епітеліальним покриттям, який фіксований на (рис. 6).

У місцях потовщення епітеліального компоненту слизової оболонки збільшена кількість рядів шипуватих епітеліоцитів від 2-3 до 7, виявляється проліферація базальних клітин (рис. 7.) і запальні зміни у власній пластинці слизової оболонки (скупчення фібробластів та макрофагів). Такі морфологічні зміни епітелію і власно слизової оболонки спостерігаються при лейкоплакії слизової оболонки.

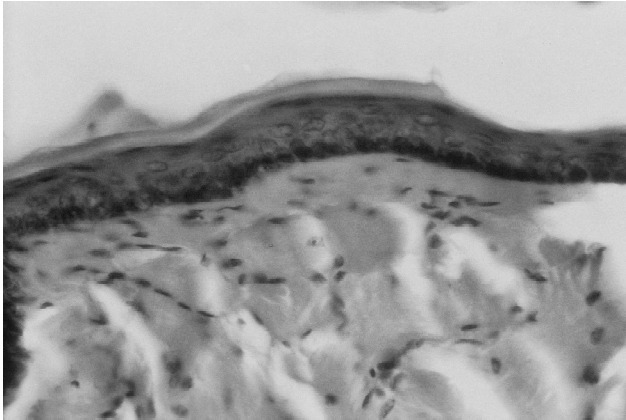
При забарвленні толуїдиновим синім, як і в попередній серії експериментів, не виявлено ефекту деструкції основної речовини сполучнотканинних прошарків, але добре помітно навантажені гранулами гістаміну тканинні базофіли та виділення ними цих гранул - дегрануляцію (рис. 8).

Підсумково щодо відмінностей від контролю досліджуваних структур хом'яків, яким здійснено, з відомими інтервалами, 4 аплікації розчину ДМБА на слизову оболонку защічного мішка, слід зазначити наступне. Місцево потовщується епітеліальна пластинка за рахунок примноження рядності епітеліоцитів шипуватого шару. Одночасно виявляється логічне джерело приросту популяції клітин в шипуватому шарі - проліферація базальних клітин.

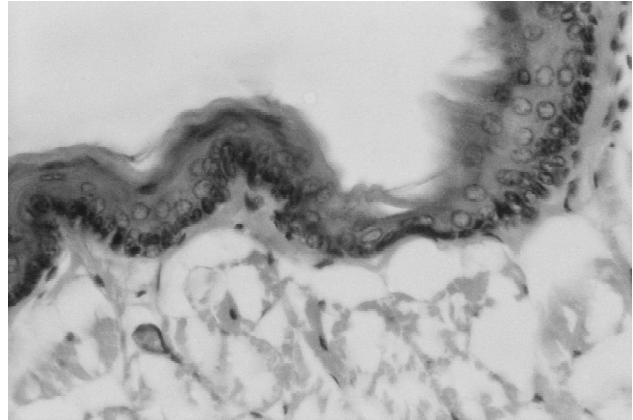
П'ять аплікацій агресивного розчину ДМБА на слизову оболонку защічного мішка піддослідних тварин з інтервалом у 2-3 дні наносили протягом 2 тижнів. За цей час виникли вже відомі зміни в тканинах стінки мішка: явища гіперкератозу, сегментного потовщення епітеліальної пластинки слизової оболонки (акантоз), запальні клітинні інфільтрати у власній пластинці, що можна спостерігати на рис. 9 та інших.

Запальна інфільтрація поширюється на сполучнотканину глибше від власної пластинки під епітелієм (рис. 10).

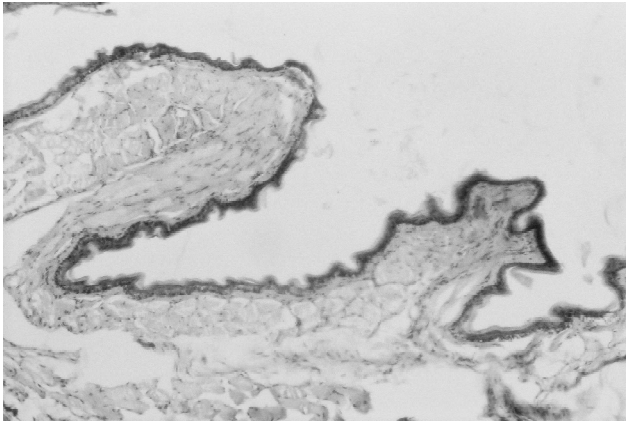




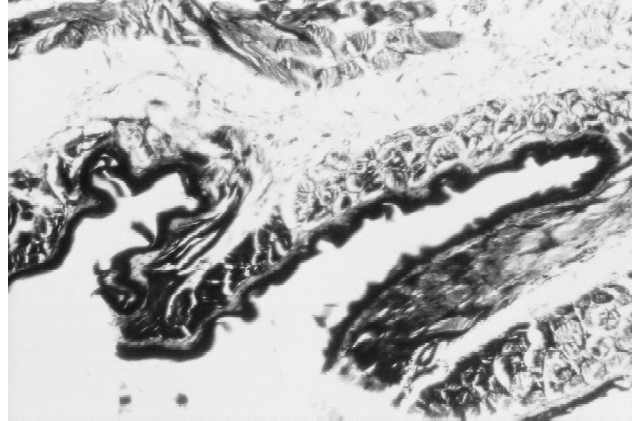
**Рис. 1.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №3, II серія. 7 доба експерименту. Щільне розташування клітин у шарах. Ділянка десквамації рогового шару. Гематоксилін-еозин. x400.



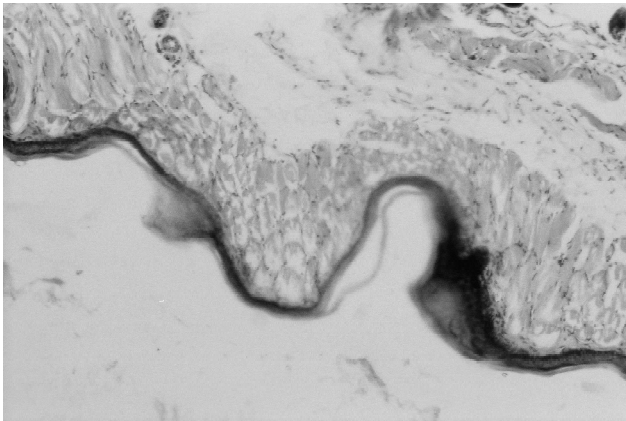
**Рис. 2.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №5, серія II. 7 доба експерименту. Нещільне розташування клітин. Місцева проліферація базальних клітин. Ефект впливу на роговий шар. Гематоксилін-еозин. x400.



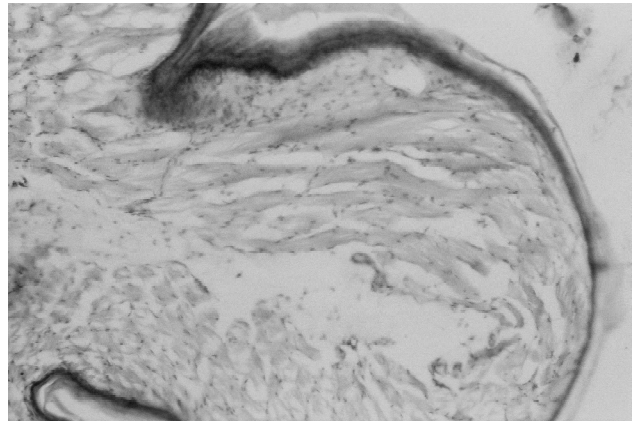
**Рис. 3.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №6, серія II. 7 доба експерименту. Зубчаста поверхня епітелію слизової оболонки. Ділянки відсутності рогового покриття. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 4.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №7, серія II. 9 доба експерименту. Зубчаста поверхня епітелію. Набряк м'яких тканин, тканинні базофіли. Толуїдиновий синій. x100.



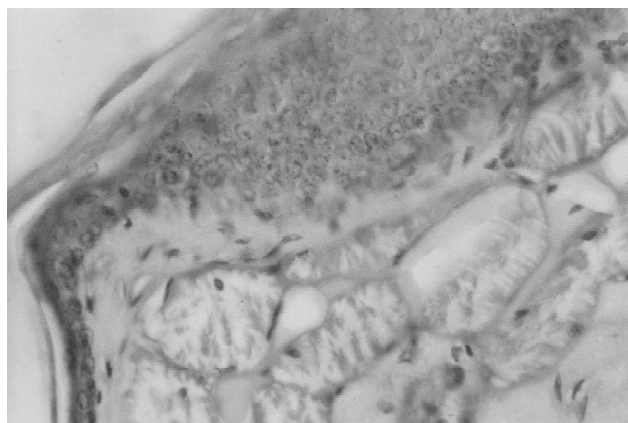
**Рис. 5.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №8, серія II. 12 доба експерименту. Два вогнища гіперкератозу. Гематоксилін-еозин. x100.



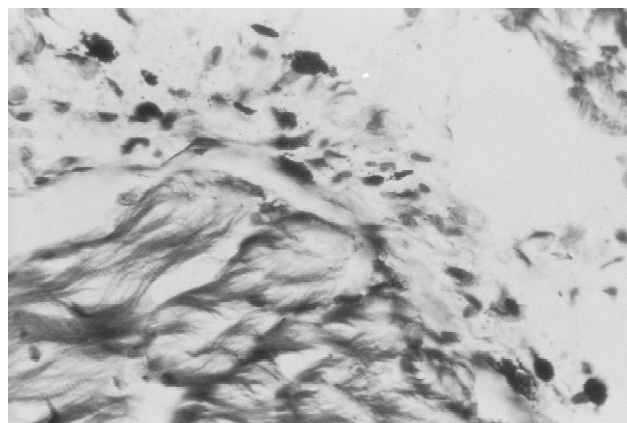
**Рис. 6.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка №8, серія II. 12 доба експерименту. Зона потовщення епітеліальної пластинки слизової оболонки, під нею клітинний інфільтрат. Набряк міжм'язової строми. Гематоксилін-еозин. x100.

На великому збільшенні мікроскопу епітеліальну пластинку з порушеною стратифікацією клітин, і наростами у вигляді грон в базальному шарі, можна розгля-

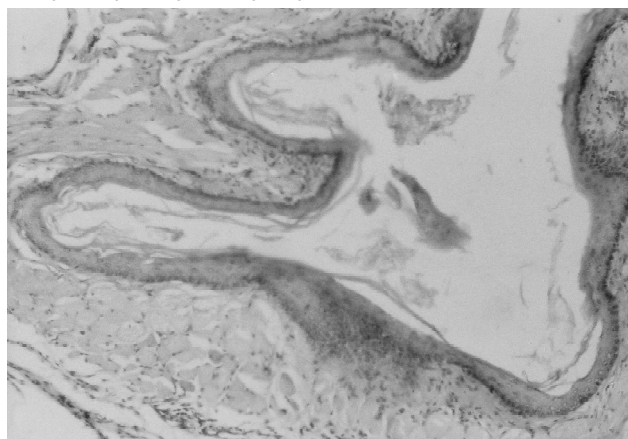
дати як наслідки збудженого процесу акантозу. У власній пластинці: скупчення лімфоцитів, макрофагів, плазмобластів, сегменто-ядерних нейтрофілів, розширені кап-



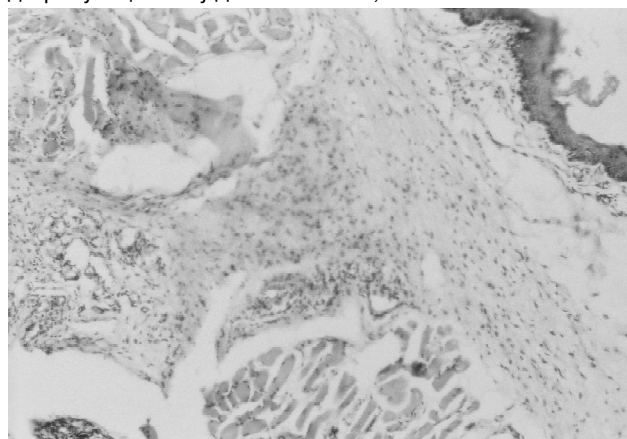
**Рис. 7.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 9, серія II. 12 доба експерименту. Зростання чисельності клітинних рядів у шипуватому шарі. Гематоксилін-еозин. x400.



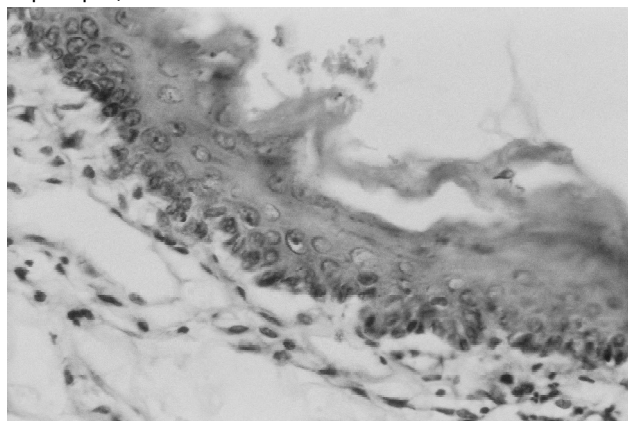
**Рис. 8.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 10, серія II. 12 доба експерименту. Тканинні базофіли. Помірна дегрануляція. Толуїдиновий синій, x400.



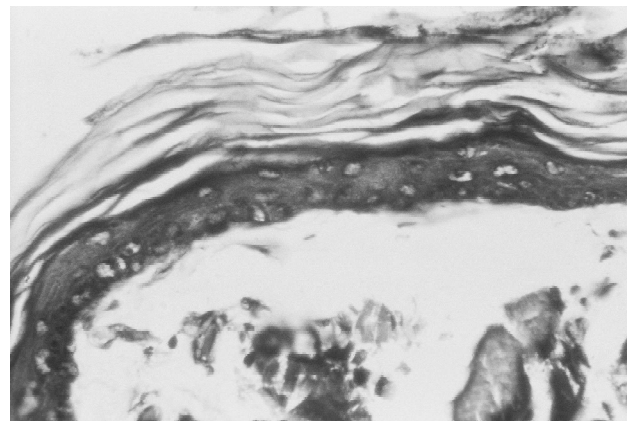
**Рис. 9.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 4, серія II. 15 доба експерименту. Явища гіперкератозу з десквамацією. Локальні потовщення епітелію, запальна клітинна інфільтрація за межами епітелію. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 10.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 4, серія II. 15 доба експерименту. Поширення запальної клітинної інфільтрації на тканину підслизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x100.



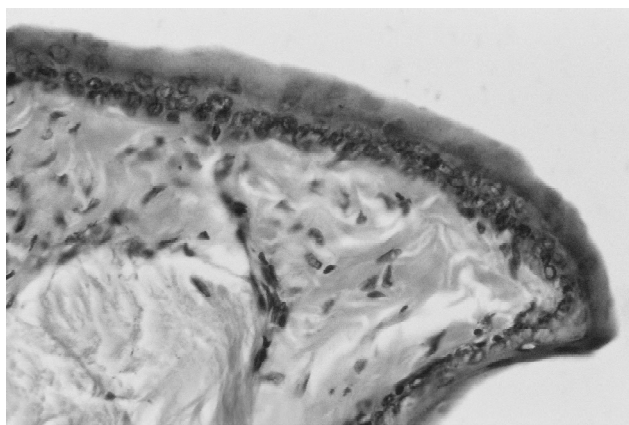
**Рис. 11.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 4, серія II. 15-а доба експерименту. Порушення стратифікації в епітеліальній пластинці, акантоз. Гіперкератоз. Гематоксилін-еозин. x400.



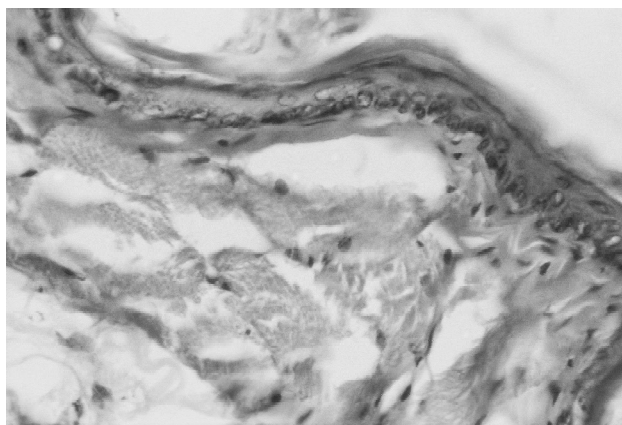
**Рис. 12.** Слизова оболонка зашщного мішка хом'яка № 4, серія II. 15 доба експерименту. Явища гіперкератозу і акантозу. Толуїдиновий синій, x400.

іляри. На епітелії потовщений шар рогових структур, що слід кваліфікувати як гіперкератоз, якій клінічно відповідає лейкоплакії (рис. 11). Спостерігаються також явища паракератозу.

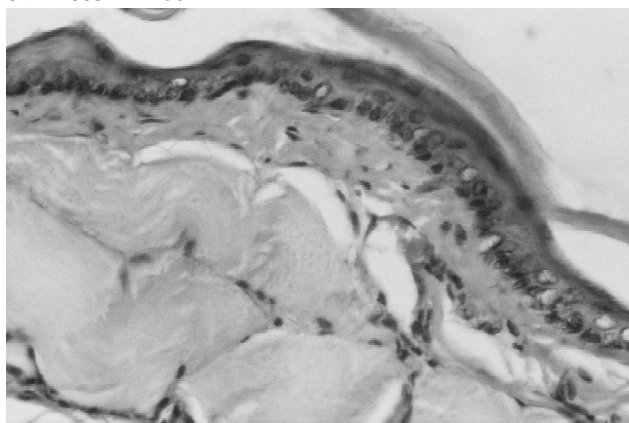
Гіперкератоз помітний і на наступному рисунку, де препарат був пофарбований толуїдиновим синім (рис. 12). У шипуватому шарі багато епітеліоцитів у стані гідропічної дистрофії. В епітелії явища гіперкератозу і



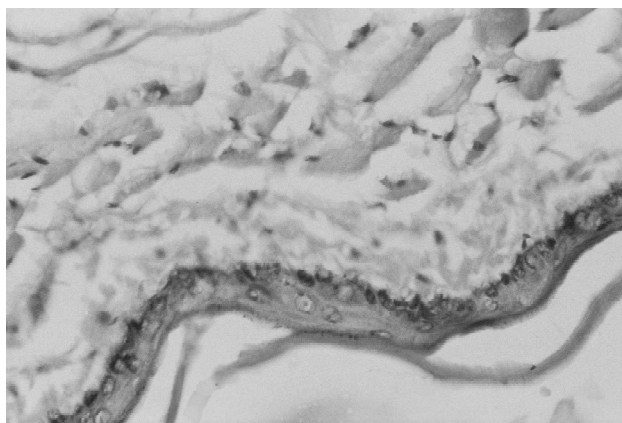
**Рис. 13.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 7, серія III. 18-а доба експерименту. Незначні залишки розладу взаємовідношень епітеліальних шарів та орієнтації епітеліоцитів. 3 доба лікування тварини з основної групи. Гематоксилін-еозин. x400.



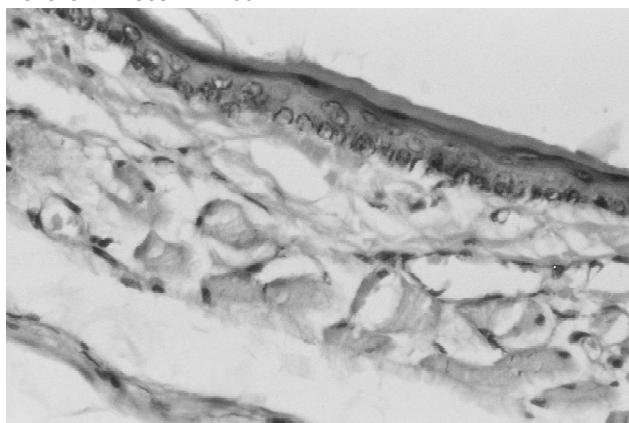
**Рис. 14.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 12, серія III. 5 доба лікування. Фактично відновлений епітелій. Гематоксилін-еозин. x400.



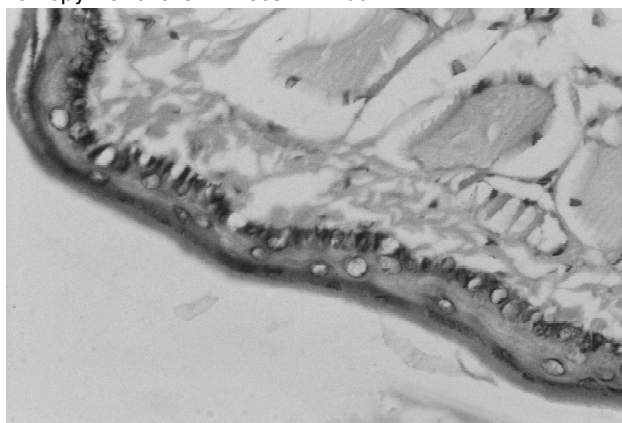
**Рис. 15.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 14, серія III. 5 доба лікування. Епітелій лівого защічного мішка. Шипуваті епітеліоцити (справа) в зоні зернистого шару. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 16.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 18, серія III. 7 доба лікування. Епітелій лівого защічного мішка. Лікування. Шипуваті епітеліоцити (справа) в зоні зернистого шару. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 17.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 5, серія III. 3 доба лікування. Недосформованість базального шару в епітелії лівого защічного мішка тварини з групи порівняння. Набряк. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 18.** Слизова оболонка защічного мішка хом'яка № 5, серія III. 7 доба лікування. Вакуольна дистрофія окремих епітеліоцитів у базальному і шипуватому шарах. Переривчасті смуги кератогіалінової зернистості у зернистому шарі. Зліва. Гематоксилін-еозин. x400.

акантозу, в стромі - набряк.

Загалом в результатах мікроскопічних досліджень

змін слизової оболонки і власне слизового шару у стінці защічного мішка хом'яків після п'яти аплікацій на сли-

зову агресивного розчину ДМБА відзначаються десквамація рогового шару, зони потовщення в епітеліальному пласті з втратою стратифікації, акантозом і наявність запальної клітинної інфільтрації у власній пластинці. Значним є явища гіперкератозу.

Спостереження за експериментальними тваринами основної групи в процесі лікування виявило наступне.

Через 3 доби після початку лікування виявляються ділянки слизової оболонки з відносною ще втратою класичності розташування шарів епітеліальної пластинки, з дуже гіпертрофованими клітинами шипуватого шару, нечіткістю класичної орієнтації полюсів базальних епітеліоцитів. Подекуди й саме тут (рис. 13) відсутній роговий шар. Однак вже зовсім відсутні запальні клітинні інфільтрати під базальною мембраною і у власній пластинці слизової оболонки. Наступні два рисунки демонструють відновленість епітелію слизової оболонки за кількістю шарів і полюсовою орієнтацією стосовно базальної мембрани, помірну товщину рогового покриття, а також відсутність клітинних маніфестацій запалення, які спостерігали на 5 добу лікування (рис. 14, рис. 15). На рисунку 15 того ж періоду спостереження встановлені трохи гіпертрофовані шипуваті клітини на рівні зернистого шару.

На 7 добу лікування основної групи піддослідних тварин в усіх гістологічних препаратах виявлена відновлена структура епітелію (рис. 16, 17).

Епітеліальні шари слизової оболонки сформовані переважно правильно, хоча, в поодиноких випадках немає структурної чіткості будови базального шару (рис. 16).

Разом із тим, мікропрепарати тканин щоки в місці защічного мішка у тварин групи порівняння на 3 добу після традиційного лікування виявила недосформованість базального шару епітелію і набряк у власній пластинці слизової оболонки (рис. 17).

На наступних ілюстраціях (через 5 днів після лікування) стан структур слизової оболонки і підслизового шару сполучної тканини практично не змінився.

На 7 добу лікування в епітеліальній пластинці защіч-

ного мішка тварин групи порівняння спостерігали вакуолізацію ряду клітин базального і шипуватого шарів. Вперше під досить тонким зроговілим шаром виявляється кератогіалінова зернистість у зернистому шарі у вигляді переривчастих горизонтальних смуг (рис. 18), скрізь у сполучній тканині відсутні зібрання ефекторних клітин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Під дією 0,5% розчину ДМБА у експериментальних тварин розвиваються кератотичні зміни в епітелії (гіперкератоз і акантоз) у власній пластинці слизової оболонки (клітинна інфільтрація, набряк запального характеру), що клінічно відповідало кератозу. Відзначені зміни поступово поглиблювались зі збільшенням терміну дії препарату (від 3 до 5 доби).

2. Розпочате лікування основної групи тварин за розпрацьованим нами методом вже через 3 доби виявило відсутність запальних клітинних інфільтратів у власній пластинці слизової оболонки. На 5 добу лікування спостерігали відновлення епітеліальних шарів. Лише в деяких препаратах спостерігали гіпертрофовані клітини шипуватого шару. Повне відновлення структури епітелію і власно слизового шару защічного мішка у дослідних тварин основної групи, виявлено в усіх гістологічних препаратах на 7 добу лікування.

3. У тварин групи порівняння, які отримували традиційну терапію кератозів, тільки на 7 добу після початого лікування виявлені первинні ознаки відновлення епітелію (кератогіалінова зернистість у зернистому шарі у вигляді переривчастих горизонтальних смуг).

4. Отримані результати є обґрунтуванням високої ефективності розпрацьованого методу комплексної терапії хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота порівняно з традиційним.

Перспективою подальшого дослідження є впровадження запропонованого методу лікування хронічних механічних травм в практичну діяльність лікаря стоматолога з подальшим визначенням його ефективності.

### Список літератури

- Бородай Н.В. Морфофункціональні особливості слизової оболонки порожнини рота та зміни в ній при різних патологічних процесах /Н.В.Бородай //Лабораторна діагностика.- 2001.- №1.- С.49-55.
- Гемонов В.В. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта /В.В.Гемонов, М.А.Могильный //Стоматология.- 1996.- Т.25, №3.- С.4-6.
- Годорожа П.Д. Цитоморфологическое исследование слизистой оболочки за-
- щечного мешка хомячка в процессе канцерогенеза /П.Д.Годорожа, М.А.-Забезинский, Ю.Г.Пучков //Вопросы онкологии.- 1983.- №2.- С.64-67.
- Григорян А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболевания пародонта /А.С.Григорян //Стоматология.- 1999.- Т.78, №1.- С.16-20.
- Заболелания слизистой оболочки полости рта /[Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И.].- Киев, 2001.- 271с.
- Кулигіна В.М. Стан мукозального імунітету хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота /В.М.Кулигіна, М.А.-Горай //Акт. проблеми сучасної медицини.- 2010.- Т.10, №1.- С.141-146.
- Лейкоплакия и близкие к ней поражения слизистой оболочки полости рта /Г.В.Банченко, В.А.Молочков, С.С.Кряжева [и др.] //Росс. журнал кожных и венерических болезней.- 2001.- №5.- С.4-8.

*Горай М.А.*

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБОСНОВАННЯ ЛЕЧЕННЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

**Резюме.** Проведено експериментальне обосновання лікування хронічної механічної травми на моделі кератоза слизової оболонки порожнини рота у сирійських хомяків-самців 2-3 місячного віку. Підтверджено, що під дією

0,5% розв'язу ДМБА розвиваються кератотическі зміни в епітелії (гіперкератоз і акантоз) в собственой пластинці слизистої оболонки, що клініческі соотвєтствовало кератозу. Установлено висока ефективність запропонованого методу комплексної терапії хроніческі механіческі травм: усунєння воспалительного процесу на 3 сутки лічення і повне встановлення структури епітелія і собствено слизистої оболонки - на 7 сутки.

**Ключеві слова:** експериментальне дослідження, хроніческа механіческа травма слизистої оболонки, епітелій.

**Goray M.A.**

#### EXPERIMENTAL JUSTIFICATION FOR TREATMENT OF A CHRONIC MECHANICAL INJURY OF THE ORAL MUCOSA

**Summary.** Experimental justification of treatment of a chronic mechanical trauma is carried out on the model keratosis of the oral mucosa in Syrian hamsters males 2-3 months of age. It is found that under 0,5 % solution of DMBA developing keratotychni changes in the epithelium (acanthosis and hyperkeratosis) in the lamina propria of the mucosa, clinically consistent with keratosis. It is proved the high efficiency of the proposed method by the treatment of chronic mechanical injury: eliminating inflammation on the third day of treatment, and complete restoration of the structure of the epithelium and mucosa own - on the 7th day.

**Key words:** experimental research, chronic mechanical trauma of the mucous membrane, epithelium.

Стаття надійшла до редакції 12.12.2013р.

Горай Марина Антонівна - к. мед. н., асистент кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 063 390-53-30; marinagoray@gmail.com

© Заяць Л.М., Савчук Р.М.

УДК: 616.24.+574.2

**Заяць Л.М., Савчук Р.М.**

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

## УЛЬТРАСТРУКТУРА АЛЬВЕОЛЯРНИХ МАКРОФАГІВ В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРИ

**Резюме.** У досліджах на 72 білих щурах-самцях лінії Вістар електронно-мікроскопічним методом вивчено в динаміці (30, 60, 90 діб) ультраструктурні зміни альвеолярних макрофагів при дії забруднювачів атмосферного повітря. Встановлено, що в умовах промислового забруднення атмосфери вже через 30 діб спостерігається збільшення кількості і функціональної активності альвеолярних макрофагів. Із збільшенням строку дослідження (60-90 діб) у багатьох макрофагах визначаються дистрофічно-деструктивні зміни. Разом із тим, зустрічаються клітини з ознаками підвищеної функціональної активності.

**Ключові слова:** альвеолярні макрофаги, полютанти атмосферного повітря.

### Вступ

Упродовж останніх років дедалі більшого значення набуває проблема забруднення атмосферного повітря, як важливої складової довкілля, що спричиняє підвищення аерогенного навантаження на населення. Від якості повітряного середовища, перш за все, залежить стан здоров'я і працездатність людини [Черниченко та ін., 2010; Рублевська, 2012]. Особливо часто це питання настає у промислових районах, де спостерігається чіткий зв'язок між ступенем забруднення атмосферного повітря і частотою виникнення легеневої патології [Гоц, 2004; Рублевська, 2012].

У серії клінічних та експериментальних досліджень було встановлено, що під впливом антропогенних факторів атмосферного повітря різко порушуються механізми захисту легень [Лихолат, 2001; Сітало, 2009].

Аналіз багатьох робіт показав, що у формуванні захисної реакції організму на проникнення респіраторних патогенних сполук, провідну роль відіграють альвеолярні макрофаги (АМ) [Гоц, 2000, 2001].

Мета роботи полягала у вивченні ультраструктурних змін альвеолярних макрофагів легень при дії забруднювачів атмосферного повітря.

### Матеріали та методи

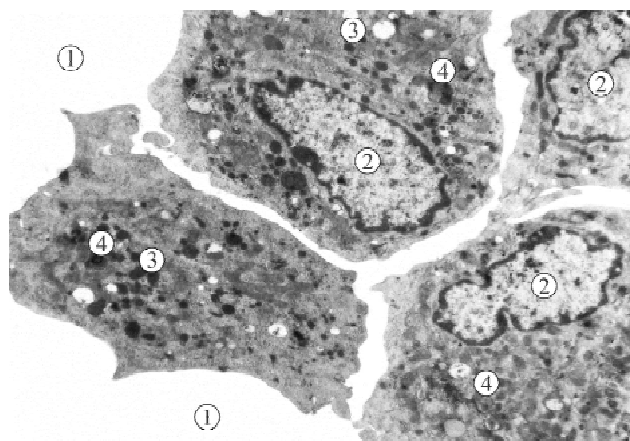
Експерименти проводили на 72 білих щурах-самцях масою 180-220 г протягом 30, 60 і 90 діб в 2-х зонах. Зона I - екологічно чиста зона, зона II - окраїна міста де знаходиться Бурштинська теплоелектростанція (ТЕС). Для характеристики забруднення навколишнього середовища (ЗНС) визначали наступні показники: оксиди азоту, діоксид сірки, оксид вуглецю, пил, сірководень. Дані по ЗНС отримані в лабораторії СЕС.

Забір легеневої тканини для електронно-мікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікромомі "Tesla BS-490" вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125К".

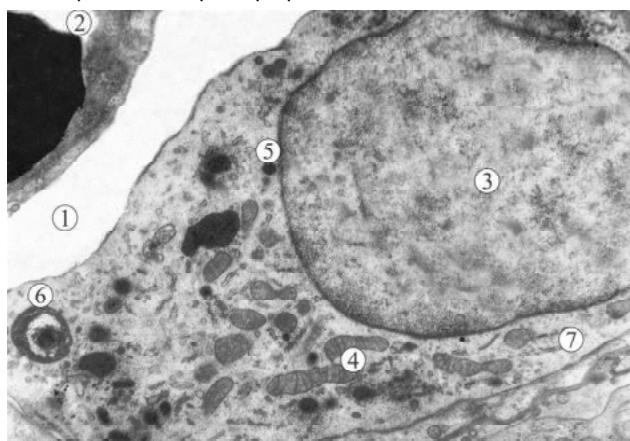
### Результати. Обговорення

Проведений аналіз показників ЗНС показав перевищення їх гранично допустимих концентрацій (ГДК) в екологічній зоні II. В екологічній зоні I показники ЗНС не перевищували ГДК. Результати електронно-мікрос-





**Рис. 1.** Ультраструктурна гетерогенність альвеолярних макрофагів через 60 дб після дії аерополутантів. 1 - просвіт альвеоли; 2 - ядро АМ; 3 - лізосоми; 4 - фагосоми. Електронно-мікроскопічна фотографія.  $\times 4000$ .



**Рис. 2.** Ультраструктурні зміни альвеолярних макрофагів через 90 дб після дії атмосферних забруднювачів. 1 - просвіт альвеоли; 2 - просвіт капіляра; 3 - ядро альвеолярного макрофага; 4 - мітохондрії; 5 - лізосома; 6 - фагосома; 7 - гранулярна ендоплазматична сітка. Електронно-мікроскопічна фотографія.  $\times 8000$ .

**Таблиця 1.** Кількість альвеолярних макрофагів у легеневій тканині білих щурів при дії аерополутантів.

Групи тварин	Статистичний показник	Період спостереження		
		30 дб	60 дб	90 дб
Контроль	$M \pm m$	$2,08 \pm 0,78$	$2,26 \pm 0,75$	$2,26 \pm 0,72$
Дослід	$M \pm m$	$4,34 \pm 0,72$	$5,46 \pm 0,68$	$4,22 \pm 0,68$
	$p$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

копичного дослідження свідчать про порушення ультраструктурної організації альвеолярних макрофагів легень у тварин, які знаходилися в екологічній зоні II.

Через 30 дб в альвеолах відмічається підвищення кількості АМ, у порівнянні з контрольною групою, до  $4,34 \pm 0,72$  ( $p < 0,001$ , табл. 1). Серед популяції макрофагальних елементів переважають клітини з ознаками підвищеної функціональної активності. У багатьох АМ ядра неправильної форми з рівномірно розміщеним хроматином. Ядерна оболонка утворює неглибокі

інвагінації. У навколоядерній зоні визначається апарат Гольджі який представлений дрібними пухирцями та вакуолями. Гранулярна ендоплазматична сітка складається з помірно розширених цистерн і каналців із ніжноволокнистим осмієфільним вмістом.

На зовнішній поверхні останніх відмічаються чітко виражені рибосоми. У цитоплазмі АМ спостерігається велика кількість мітохондрій різної величини і форми з матриксом помірно електронно-оптичної щільності, добре виражений лізосомальний апарат, а також фагосоми гетерогенні за будовою, формою і розмірами.

З продовженням експерименту (60 дб), кількість альвеолярних макрофагів значно збільшена, у порівнянні з контролем, і становить  $5,46 \pm 0,68$  ( $p < 0,001$ , див. табл. 1). Субмікроскопічно спостерігається значна гетерогенність макрофагальних елементів (рис. 1).

Зустрічаються клітини з дистрофічними і деструктивними змінами. Ядра клітин збільшені за розмірами з каріоплазмою низької електронно-оптичної щільності. Перинуклеарний простір розширений. Мітохондрії збільшені в об'ємі з поодинокими фрагментованими кристами. Поряд з розширеними складовими елементами апарату Гольджі визначається фрагментація мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Кількість рибосом на мембранах останньої різко зменшена. У багатьох фагосомах визначаються пластинчасті тільця і фрагменти зруйнованих клітин. Відмічається також зменшення числа лізосом.

Разом із тим зустрічаються клітини з ознаками активного фагоцитозу. Особливістю їх ультраструктури є велика кількість лізосом та фагосом у цитоплазмі. Серед фагоцитованого матеріалу визначаються пластинчасті кільця, фрагменти зруйнованих клітин. Ядра АМ овальної форми з дрібнозернистою каріоплазмою, середньої електронно-оптичної щільності. Каріолема утворює неглибокі інвагінації. Мітохондрії різної величини і форми. Складові елементи апарату Гольджі і гранулярної ендоплазматичної сітки помірно розширені. У просвітах окремих альвеол, на даний період дослідження, відмічається скупчення АМ з великими фагосомами, що містять поліморфний осмієфільний матеріал.

Через 90 дб дослідження кількість АМ залишається збільшеною, у порівнянні з контрольною групою, і становить  $4,22 \pm 0,68$  ( $p < 0,001$ ), проте, у порівнянні з попереднім терміном експерименту, вона зменшена (див. табл. 1). На даний період дослідження макрофагальні елементи характеризуються морфофункціональною неоднорідністю. АМ відрізняються за формою, величиною і станом ультраструктури. В одних АМ відмічається активний фагоцитоз, в інших спостерігаються ознаки вираженої секреторної активності. Разом із тим зустрічаються АМ із незначною кількістю лізосом і матриксом слабкої електронно-оптичної щільності (рис. 2). Інколи можна помітити поодинокі АМ з численними ліпідними включеннями.

Ґрунтуючись на результатах власних досліджень і даних інших авторів [Roy et al., 2001; Soukup, Becker, 2001] можна стверджувати, що альвеолярні макрофаги є одними із найбільш реактивних елементів легеневої тканини при дії численних екзо- та ендогенних факторів. Проведені нами дослідження показали, що вже через 30 діб після дії аерополутантів спостерігається збільшення кількості і функціональної активності макрофагальних клітин. Ймовірно, таке збільшення кількості АМ з ознаками підвищеної функціональної активності, можна розглядати як первинну реакцію даних клітин у відповідь на альтерацію легеневої тканини. На зміни аналогічного характеру при дії шкідливих факторів атмосферного повітря вказують і ряд інших дослідників [Nikula et al., 2001; Roy et al., 2001].

Зі збільшенням терміну дослідження (60-90 діб) серед активно фагоцитуючих макрофагальних елементів зустрічаються АМ із невеликою кількістю лізозом, але з великим числом фагосомних вакуолей, що є ультраструктурним відображенням функціональної неповноцінності фагоцитів [Soukup et al., 2000]. Звер-

тає на себе увагу поява в окремих альвеолах агломераций альвеолярних макрофагів із фагоцитованим матеріалом різних розмірів. Очевидно, перевантажені АМ втрачають свої міграційні властивості і не можуть виводитися із легень по мукоціліарному ескалатору респіраторного тракту.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені дослідження свідчать про високу чутливість альвеолярних макрофагів до дії аерополутантів.

2. Дія забруднювачів атмосферного повітря призводить до виражених порушень ультраструктурної організації альвеолярних макрофагів.

3. Характер і вираженість субмікроскопічних змін макрофагальних клітин залежить від тривалості дії аерополутантів.

Перспективними є подальші дослідження функціонального стану фагоцитарної активності АМ при дії забруднювачів атмосферного повітря.

### Список літератури

- Гоц Т.Ю. Изучение влияния пылевых токсических частиц воздуха на альвеолярные макрофаги человека in vitro /Т.Ю.Гоц //Имунологія та алергологія.- 2000.- №2-3.- С.18-21.
- Гоц Т.Ю. Вивчення токсикологічних механізмів пошкодження дихальних шляхів реактивними сполуками кисню /Т.Ю. Гоц //Довкілля та здоров'я.- 2001.- №3.- С.6-8.
- Гоц Т.Ю. Захворюваність населення України на бронхіальну астму та поширеність алергенних чинників повітря /Т.Ю.Гоц //Довкілля та здоров'я.- 2004.- №3.- С.8-11.
- Лихолат О.А. Вільнорадикальні процеси за пневмопатії, спричиненої низькими концентраціями солей стронцію /О.А.Лихолат //Довкілля та здоров'я.- 2001.- №4.- С.37-39.
- Рублевська Н.І. Закономірності формування здоров'я дітей, які зазнають впливу ксенобіотиків повітря / Н.І.Рублевська //Укр. мед. альманах.- 2012.- Т.15, №3.- С.172-174.
- Сітало С.Г. Субпопуляційний склад еозинофілів як критерій забруднення атмосфери алергійними чинниками /С.Г.Сітало //Довкілля та здоров'я.- 2009.- №2.- С.29-32.
- Черниченко І.О. Гігієнічна оцінка канцерогенного ризику при комплексному надходженні хімічних речовин до організму /І.О.Черниченко, Я.В.Першегуба, О.М.Литвиченко //Довкілля та здоров'я.- 2010.- №2.- С.70-74.
- Abundance of siderophages in sputum: indicator of an adverse lung reaction to air pollution /S.Roy, M.R.Ray, C.Basu [et al.] //Acta. Cytol.- 2001.- Vol.45, №6.- P.958-964.
- Nikula K.J. Influence of exposure concentration or dose on the distribution of particulate material in rat and human lungs /K.J.Nikula, V.Vallyathan, F.H.Green [et al.] // Environ. Health Perspect.- 2001.- Vol.109, №4.- P.311-318.
- Soukup J.M. Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin / J.M.Soukup, S.Becker //Toxicol. Appl. Pharmacol.- 2001.- Vol.171, №1.- P.20-26.
- Soukup J.M. Soluble components of Utah Valley particulate pollution alter alveolar macrophage function in vivo and in vitro /J.M.Soukup, A.J.Ghio, S.Becker //Inhal. Toxicol.- 2000.- Vol.12, №5.- P.401-414.

**Заяц Л.М., Савчук Р.М.**

### УЛЬТРАСТРУКТУРА АЛЬВЕОЛЯРНИХ МАКРОФАГОВ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРЫ

**Резюме.** В опытах на 72 белых крысах-самцах электронно-микроскопическим методом изучено в динамике (30, 60, 90 суток) ультраструктурные изменения альвеолярных макрофагов при воздействии загрязнителей атмосферного воздуха. Установлено, что в условиях промышленного загрязнения атмосферы уже через 30 суток наблюдается увеличение количества и функциональной активности альвеолярных макрофагов. С увеличением срока исследования (60-90 суток) у многих макрофагах определяются дистрофически-деструктивные изменения. Вместе с тем, встречаются клетки с признаками повышенной функциональной активности.

**Ключевые слова:** альвеолярные макрофаги, полутанты атмосферного воздуха.

**Zayats L.M., Savchuk R.M.**

### ULTRASTRUCTURE OF ALVEOLAR MACROPHAGES UNDER CONDITIONS OF INDUSTRIAL POLLUTION OF THE ATMOSPHERE

**Summary.** The researches was carried out on 72 white male rats of the Wistar line by the electron-microscopic method it was studied over time (30, 60, 90 days) the ultrastructural changes of alveolar macrophages under the influence of air pollutants. It was established that in the conditions of industrial pollution of the atmosphere in 30 days it was observed the enlargement of the number and functional activity of alveolar macrophages. With the continuation of the research period (60-90 days) in many macrophages

*there were observed dystrophic and destructive changes. In addition to that, there were found cells with the signs of functional hyperactivity.*

**Key words:** *alveolar macrophages, air pollutants.*

*Стаття надійшла до редакції 11.12.2013 р.*

*Заяць Любомир Мирославович* - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету; +38 0342 22-31-07

*Савчук Руслан Миколайович* - м.н.сп. науково-дослідної лабораторії ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; +38 050 433-31-88; tisses@ukr.net

© Котляренко Л.Т., Федонюк Л.Я., \*Попадинець О.Г., \*\*Гришук М.І.

УДК: 616.341-008.8-091.8-099: 582.284]-092.9

**Котляренко Л.Т., Федонюк Л.Я., \*Попадинець О.Г., \*\*Гришук М.І.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України", кафедра медичної біології (вул. Руська 12, м. Тернопіль, 46001, Україна); ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України", \*кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; \*\*кафедра гістології, цитології та ембріології (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна)

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПОРОЖНІЙ КИШЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗАЛЕЖНО ВІД ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВИ ОТРУЄННЯ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ

**Резюме.** *Вивчено та розкрито взаємозалежні зв'язки між функціональним типом автономної нервової системи (АНС) та особливостями ураження порожньої кишки токсинами блідої поганки. Встановлено, що найбільш виражені деструктивні та інфільтративні процеси у стінці порожньої кишки були у білих щурів із домінуванням симпатичних впливів АНС і залежали від тривалості дії отрути.*

**Ключові слова:** *білі щури, порожня кишка, автономна нервова система, бліда поганка.*

### Вступ

Серед різноманіття усіх грибів існує чимало видів, що становлять небезпеку для здоров'я людини та є причиною гострих отруєнь, частота яких складає 3-7% усіх захворювань. Отруєння блідою поганкою нерідко зустрічаються в нашій країні. Токсини цього гриба спричиняють суттєві зміни в організмі, які часто закінчуються летально [Митник та ін., 2002; Eyer et al., 2004]. Органам шлунково-кишкового тракту властива підвищена чутливість до дії чинників різного походження [Стояновський та ін., 2004]. При досліджуваній патології уражається гепатобіліарна система, до якої відносяться також порожня кишка. Остання є середньою частиною тонкої кишки, тому їй також відводиться певна роль у процесах травлення. Вивчення уражень цього органа є перспективним для діагностики, корекції та профілактики таких отруєнь. Необхідно зазначити, що патоморфогенез уражень порожньої кишки найбільш об'єктивно можна вивчити лише на основі всестороннього вивчення структур вказаного органа. Літературні дані дозволяють вважати, що властивості АНС організму є генетично детерміновані й можуть певним чином впливати як на адаптаційні можливості організму, так і певних органів зокрема [Волошин, Жук, 2006].

**Мета дослідження:** вивчити та розкрити взаємозалежні зв'язки між функціональним типом автономної нервової системи (АНС) та особливостями ураження порожньої кишки токсинами блідої поганки.

### Матеріали та методи

Комплексом морфологічних досліджень вивчено структурно-функціональні зміни порожньої кишки 156 білих статевозрілих щурів-самців, залежно від особливостей вегетативної регуляції організму та за умов отруєння токсинами блідої поганки. Тварини були розділені на 2 групи: 1 - контрольна, нараховувала 49 практично здорових білих щурів, що знаходилися у звичайних умовах віварію; 2 - 107 експериментальних тварин, отруєних блідою поганкою (53 з яких виведені з досліду через 24 години після інтоксикації; 54 - через 48 годин від його початку).

Щурів отруювали внутрішньоочеревинним введенням екстрактів блідої поганки, отриманих за методом Wieland у нашій модифікації [Гнатюк, Виклюк, 2003], яка полягала в тому, що ураження тонкої кишки токсинами блідої поганки моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням екстракту цього гриба в дозі ЛД50. За результатами аналізу пульсограм отримано можливість виділити серед білих щурів групи із симпатичним, парасимпатичним і врівноваженим типами вегетативної регуляції серцевої діяльності, що стало основою поділу цих тварин на підгрупи в усіх серіях експерименту та контролі [Кириачков і др., 2000; Попов і др., 2004]. Розподіл тварин за типом вегетативної регуляції організму відображений на рис. 1.

Забір та обробка вирізаних шматочків середньої частини порожньої кишки дослідних тварин нами заби-



ралася відразу після їхньої евтаназії, яку здійснювали шляхом кровопускання в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Отриманий матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 2-3 тижнів із триразовою зміною фіксуючого розчину. Після фіксації шматочки відмивали в проточній воді, зневоднювали у розчинах етилового спирту та ущільнювали парафіном. Депарафінізовані зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван-Гізон, за методами Маллорі, Вейгертом [Сорочинников, Доросевич, 2000]. Морфометричні дослідження проводили згідно рекомендацій Г.Г.Автанділова [2002] і К.Ташке [1990]. У препаратах порожньої кишки визначали товщину слизової, м'язової, серозної оболонок і підслизової основи, висоту епітеліоцитів слизової оболонки, їх діаметр, відносний об'єм та ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Вираховували також підслизово-слизовий та підслизово-м'язовий індекси.

Статистична обробка проведена за допомогою програми Excel та пакету програм "Statistica 6,0" (StatSoft, США) на персональному комп'ютері типу IBM [Лопач і др., 2000]. Достовірність різниць встановлювали за критерієм Стьюдента при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Проведені дослідження порожньої кишки показали, що при дії на організм токсинів блідої поганки істотно змінюються морфометричні показники даного органа (рис. 2). Так, у білих щурів зі збалансованим впливом симпатичної та парасимпатичної ланок АНС, товщина слизової оболонки порожньої кишки збільшилася з  $(399,80 \pm 8,10)$  мкм до  $(517,60 \pm 7,80)$  мкм після 24 год отруєння й до  $(570,30 \pm 11,40)$  мкм через 48 год інтоксикації. Різниця між останніми цифровими величинами порівняно з контролем була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ) і вони перевищували його на 29,46 % та 42,65 % відповідно.

Необхідно зазначити, що ці зміни були найбільш вираженими у тварин із домінуванням симпатичних впливів АНС. Різниця між останніми величинами з контролем була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ) і в цих тварин вони перевищували його на 41,5% та 53,25%.

Зростала в даних патологічних умовах також товщина підслизової основи порожньої кишки, але в меншій мірі. У білих щурів зі збалансованим впливом симпатичної та парасимпатичної ланок АНС товщина підслизової основи ураженої порожньої кишки через 48 год зросла з  $(31,90 \pm 0,93)$  мкм до  $(36,80 \pm 0,96)$  мкм. Приведені цифрові величини статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від аналогічного показника у тварин контрольної підгрупи.

Товщина м'язової оболонки порожньої кишки досліджуваних груп білих щурів в умовах отруєння блідою поганкою мала тенденцію до стоншення та відповідно була меншою на 33,50 % (після 24 год отруєння) і на 48,63 % (після 48 год отруєння) у тварин-симпати-

тоніків, порівняно з аналогічними величинами в контролі. Через 48 год після отруєння токсинами блідої поганки в цієї групи білих щурів відзначалось значне зростання товщини серозної оболонки, а саме на 11,99 %, тобто з  $(5,67 \pm 0,07)$  мкм до  $(6,35 \pm 0,07)$  мкм ( $p < 0,001$ ). Товщина м'язової оболонки тонкої кишки експериментальних білих щурів із зрівноваженим типом вегетативної регуляції виявилася тоншою на 19,92 % (після 24 год отруєння) та на 34,22 % (після 48 год отруєння), порівняно з аналогічною величиною в контролі. Також через 48 год після отруєння токсинами блідої поганки у піддослідних тварин відзначалось зростання товщини серозної оболонки тонкої кишки на 14,82 %.

Оцінка підслизово-слизового та підслизово-м'язового індексів у експериментальних тварин із переважанням певного типу вегетативної регуляції встановила, що структурний гомеостаз досліджуваного органа в цих тварин при отруєнні блідою поганкою є суттєво порушеним ( $p < 0,05-0,001$ ). Так, у білих щурів-нормотоніків підслизово-слизовий індекс виявився істотно ( $p < 0,01$ ) зменшеним, а підслизово-м'язовий - збільшеним: останній при отруєнні організму блідою поганкою через 24 год зріс із  $0,337 \pm 0,006$  до  $0,530 \pm 0,009$  ( $p < 0,001$ ). В умовах даної патології підслизово-слизовий індекс порожньої кишки у тварин-парасимпатикотоніків був менш зміненим у порівнянні з аналогічним показником попередньої групи. Зниження просторових значень м'язової оболонки можна пояснити її стоншенням, яке могло виникнути при розширенні кишки, що мало місце у тварин, яким вводили токсини блідої поганки. Зростання товщини слизової, серозної оболонок та підслизової основи пов'язано з набряком, який спостерігався більш вираженим у структурах після 48 год отруєння та у тварин-симпатикотоніків, що виявлялося макро- та мікроскопічно на мікропрепаратах порожньої кишки досліджуваних груп білих щурів. Все це вказувало, що функціональні процеси у стінці порожньої кишки білих щурів із домінуванням симпатичних впливів АНС при отруєнні блідою поганкою є суттєво вираженими й спричинюють порушення структурного гомеостазу даного органа протягом першої доби та продовжують ускладнюватися впродовж другої доби.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів слизової оболонки порожньої кишки у тварин з переважанням у

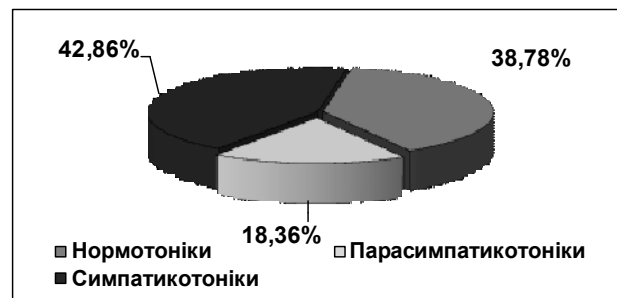


Рис. 1. Розподіл тварин за типом вегетативної регуляції організму.

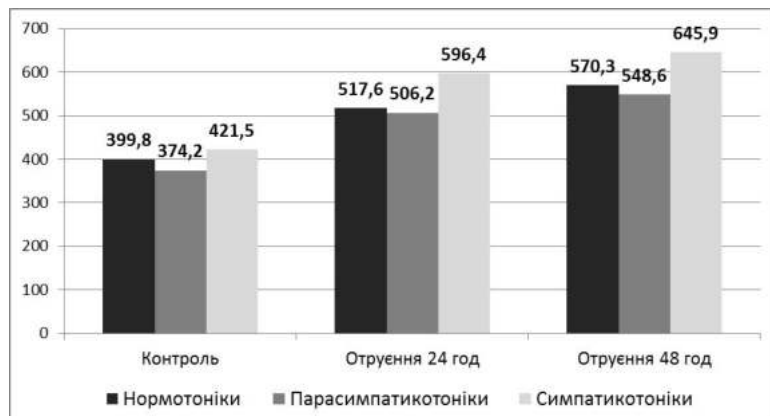


Рис. 2. Морфометрична характеристика товщини слизової оболонки порожньої кишки (мкм).

вегетативному гомеостазі парасимпатичних впливів був найбільшим через 48 год після отруєння і становив (43,27 1,90) %, що на 6,45 % більше, ніж у групі білих щурів, отруєння яких тривало одну добу, проте це були найменші показники в порівнянні з іншими досліджуваними групами експериментальних тварин.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів порожньої кишки в білих щурів з домінуванням симпатичних впливів АНС був найбільшим порівняно з аналогічними показниками у тварин-нормотоніків і парасимпатикотоніків. Так, у білих щурів-симпатикотоніків у даних умовах інтоксикації через 48 год після отруєння вищевказаний показник був на 8,04 % більшим у групі цих тварин, отруєння яких тривало 24 год і в 25,49 раза більшим від такого ж параметра в контролі. З наведених вище даних видно, що при отруєнні токсинами блідої поганки білих щурів з симпатикотонічним типом вегетативної регуляції ураження порожньої кишки було суттєвішим порівняно з дослідними тваринами двох інших груп спостережень.

Отримані морфометричні дані порожньої кишки досліджуваних білих щурів вказують на диспропорційне та нерівномірне збільшення об'єму ядра та цитоплазми епітеліоцитів, що підтверджувалося істотним порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення у клітинах при отруєнні організму токсинами

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии /Автандилов Г.Г.- М.: Медицина, 2002.- 240с.
- Волошин О.С. Аналіз варіабельності серцевого ритму як сучасний метод оцінки функціональних змін в організмі /О.С.Волошин, І.Б.Жук // Наук. записки Тернопільського держ. унів-ту ім.Володимира Гнатюка. Серія: Біологія.- 2006.- №2 (29).- С.40-43.
- Киричков Ю.Ю. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение /Ю.Ю.Киричков, Я.М.Хмелевский, Е.В.Воронцова // Анестезиол. и реаниматол.- 2000.- №2.- С.56-62.
- Лопач С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.М.Лопач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.- К.: МОРИОН, 2000.- 320с.
- Організація спеціалізованої допомоги при отруєннях грибами /З.М.Митник, О.В.Волошинський, О.М.Легун [та ін.] //Тези доп. науково-практ. конф. "Організація токсикологічної допомоги в Україні".- Київ, 2002.- С.8.
- Патент 55691 А Україна, МКИ 7 G09B23/28. Спосіб моделювання уражень тонкої кишки токсинами блідої поганки /М.С.Гнатюк, Л.Т.Виклюк.- 2002043509; Заявл. 26.04.02; Опубл. 15.04.03; Бюл. № 4.
- Попов А.С. Методические аспекты определения функционального состояния вегетативной нервной системы пациентов в медицине /А.С.Попов, А.В.Иноземцев, А.А.Журова //Анестезиол. и реаниматол.- 2004.- №3.- С.75-78.
- Сорочинников А.Г. Гистологическая и

блідої поганки. Різниця між цими величинами в контрольній та експериментальних групах тварин виявилася суттєвою ( $p < 0,05-0,001$ ), що вказує на порушення структурного гомеостазу на клітинному рівні.

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів порожньої кишки виявлено виражений стромальний набряк слизової оболонки. Межі між епітеліоцитами не визначалися, частина десквамованих клітин розташовувалась у просвіті кишки, решта клітин - некротично змінені. У місці некрозу епітеліоцитів і стромальних структур проявлялася виражена клітинна інфільтрація. У цитоплазмі клітин відзначається білкова дистрофія. Описані структурні зміни були більш вираженими через 48 год після отруєння.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, вираженість дистрофічних, некробіотичних процесів у порожній кишці при дії на організм токсинів блідої поганки досить варіабельні, вони залежать від тривалості дії токсину та особливостей вегетативної регуляції організму.

1. При отруєнні блідою поганкою тварин із домінуванням симпатичних впливів АНС ступінь ураження порожньої кишки був більшим у порівнянні з глибиною пошкоджень даної частини тонкої кишки у білих щурів з врівноваженими та переважанням парасимпатичних впливів вегетативної регуляції організму.

2. Результати, отримані при виконанні даної роботи, дали можливість розширити уявлення про основні закономірності структурної організації порожньої кишки експериментальних тварин, адекватно проаналізувати та уточнити особливості адаптаційних перебудов досліджуваних структур в умовах змодельованої патології.

Зважаючи на високу актуальність питання вивчення структурно-функціональних змін порожньої кишки при дії токсинів блідої поганки, залежно від вихідного типу АНС, є необхідним у подальшому, більш поглибленому вивченні даної проблеми.

- микроскопическая техника /Сорочинников А.Г., Доросевич А.Е.- Смоленск: САУ, 2000.- 480с.
- Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию /Ташке К.- Бухарест: Изд-во акад. СРР, 1990.- 192с.
- Ультраструктурні особливості будови слизової оболонки тонкого кишечника /Стояновський В.Г., Ганин М.Д., Коваленко П.П. [та ін.] //Наук. вісник Львівської нац. академії ветеринарної медицини ім.С.З.Гжицького.- 2004.- Т.6, №1.- Ч.2.- С.80-84.
- Eyer F. The development of a toxic megacolon due to Amanita phalloides poisoning. A rare complication /F.Eyer, N.Felgenhauer T.Zilker //Dtsch. Med. Wochenschr.- 2004.- Vol.129, №4.- P.137-140.

**Котляренко Л.Т., Федонюк Л.Я., Попадинец О.Г., Грищук М.И.**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТОЩЕЙ КИШКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ПРИ УСЛОВИИ ОТРАВЛЕНИЯ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ**

**Резюме.** Изучены и раскрыты взаимозависимые связи между функциональным типом автономной нервной системы (АНС) и особенностями поражения тощей кишки токсинами бледной поганки. Установлено, что наиболее выраженные деструктивные и инфильтративные процессы в стенке тощей кишки были у белых крыс с преобладанием симпатических влияний АНС и зависели от длительности действия яда.

**Ключевые слова:** белые крысы, тощая кишка, автономная нервная система, бледная поганка.

**Kotlyarenko L.T., Fedonuk L.Y., Popadunets O.G., Gruschuk M.I.**

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN JEJUNUM OF EXPERIMENTAL ANIMALS WHICH DEPEND ON VEGETATIVE HOMEOSTASIS OF ORGANISM UNDER THE CONDITIONS OF DEATH CUP (AMANITA PHALLOIDES) POISONING**

**Summary.** The interdependent connections between functional status of autonomic nervous system (ANS) and specific peculiarities of affection of jejunum by death cup toxins are investigated and revealed. We investigated, that white rats had the most expressed destructive and infiltrative processes of jejunum wall, with domination of sympathetic influence of autonomic nervous system and depended on duration of toxic action.

**Key words:** white rats, jejunum, autonomic nervous system, death cup.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013р.

Котляренко Лідія Теодорівна - д.б.н., професор кафедри медичної біології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; +38 0352 25-25-84; lida\_oleg@rambler.ru

Федонюк Лариса Ярославівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної біології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; +38 0352 25-25-84; Fedonyuk-Larisa@yandex.ru

Попадинець Оксана Григорівна - д.мед.н., професор кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України"; +38 0342 24-51-24; Oksana-g@live.ru

Грищук Марія Іванівна - к.б.н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України"; +38 0342 24-51-24

© Фоміна Н.С.

УДК: 615.28:576.8

**Фоміна Н.С.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**АНТИМІКРОБНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Резюме.** В статті приведені результати вивчення протимікробної активності антисептичних препаратів декасану, мірамістину та стоматидину на музейних та клінічних штаммах мікроорганізмів, які викликають інфекційні захворювання ротової порожнини. Встановлено високу протимікробну активність лікарського препарату декасану по відношенню до збудників гнійно-запальних захворювань.

**Ключові слова:** антисептики, декасан, мірамістин, стоматидин.

**Вступ**

Протягом минулих п'яти років змінився склад збудників інфекційних захворювань. Зростання темпів еволюції обумовило зміну біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів. В результаті цього процесу збільшилась абсолютна кількість місцевих інфекційних уражень. Крім того, це пов'язано з використанням антибіотиків широкого спектру дії [Фещенко та ін., 2010]. Використання антибіотиків призвело до зміни видового складу та властивостей мікрофлори, зниження ефективності антибіотикотерапії [Коваленко, 2010]. В

таких умовах зросло використання антимікробних препаратів для антисептикопрофілактики та антибіотикотерапії місцевих гнійно-запальних уражень [Ігнат'єва та ін., 2010].

Антисептичні лікарські засоби використовують в усіх галузях практичної медицини. Місцеве застосування антисептиків супроводжується зниженням кількості збудників у вогнищі гнійної інфекції, які не здатні підтримувати запальний процес [Ловга, Корзун, 2011].

Найефективніші антисептичні засоби відносять до

поверхнево-активних речовин, механізм дії яких ґрунтується на здатності руйнувати клітинну оболонку прокариот. Препарати цього класу мають широкий спектр протимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні бактерії, дріжджоподібні гриби, найпростіші, хламідії, віруси [Палій та ін., 2002]. Препарати даного ряду характеризують повільним розвитком резистентності до них, що доведено в багатьох дослідженнях [Палій та ін., 2010]. Антисептичний лікарський препарат декасан у суббактеріостатичній концентрації підвищує чутливість мікроорганізмів до антибіотиків.

Комплексне лікування інфекційних захворювань ротової порожнини лікарі часто проводять 0,1% стоматидином. Оскільки клінічний досвід застосування антисептичних лікарських препаратів для лікування та профілактики інфекційних ускладнень ротової порожнини недостатній для узагальнення та порівняння, результати порівняльного дослідження протимікробної активності зазначених вище антисептиків становлять значний інтерес.

**Мета** дослідження: визначити антимікробну характеристику сучасних антисептичних лікарських засобів.

### Матеріали та методи

У дослідженні використовували лікарські антисептичні препарати декасан (виробництво ТОВ "Юрія-Фарм"), мірамістин (виробництво фармацевтичної фірми "Дарниця"), стоматидин (виробництво фармацевтичної фірми "Босналек", Боснія та Герцоговина). У якості тест-мікроорганізмів, використовували клінічні штами, виділені від хворих з інфекційними ураженнями ротової порожнини, та музейні штами мікроорганізмів із музею живих культур кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

Об'єктом вивчення ефективності антисептичних лікарських препаратів були клінічні штами мікроорганізмів, які були виділені від хворих із бактеріально-грибковими стоматитами та представлені *S. aureus*, коагулазонегативним стафілококом, *K. pneumoniae*, *E. coli*, дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних препаратів досліджували загальноприйнятим методом подвійних серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Оцінку чутливості мікроорганізмів до препаратів проводили за показником мінімальної бактеріцидної концентрації (МБЦК), або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) [Волянський та ін., 2004].

### Результати. Обговорення

Незадовільні результати лікування інфекційних захворювань обумовлені появою та розповсюдженням збудників, які є резистентними до багатьох сучасних антибактеріальних засобів. Під впливом різних антибіотиків або при довготривалому їх використанні може відбутися зміна біологічних властивостей мікроорганізмів, що має бути враховано при ідентифікації збудників.

**Таблиця 1.** Антимікробна активність декасану, мірамістину, стоматидину щодо музейних штамів мікроорганізмів.

Штами мікроорганізмів	МБЦК МФЦК препаратів, мкг/мл		
	Декасан	мірамістин	стоматидин
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	0,9	3,12	3,9
<i>E. coli ATCC 25922</i>	15,6	62,5	31,75
<i>C. albicans CCM 885</i>	15,6	12,5	31,75
<i>K. pneumoniae ATCC 13883</i>	62,5	125	125

Клінічні штами стафілококів, що виділені з ротоглотки хворих, мали типові біологічні властивості. В мазках-препаратах стафілококи виглядали кулястої форми клітинами, розташовані несиметричними гронами, грампозитивні. На щільних поживних середовищах утворювали S-форму колоній, середніх розмірів з гладенькою, блискучою поверхнею, чітко окресленим краєм, маслянистої консистенції. Щодо ферментативних властивостей виділені штами не ферментували маніт в анаеробних умовах. Всі штами золотистих стафілококів виявляли гемолітичну активність, яка проявлялась в утворенні зон гемолізу діаметром 1-2 мм на кров'яному агарі. В епідермальних стафілококів ця ознака виявилась варіабельною. У 40 % штамів були відсутні гемолізینی. У виділених ізолятах епідермальних стафілококів виявили непостійною властивість ферментації галактози, лактози та тест на утворення ацетилметилкарбінолу (реакція Фогес-Проскауера).

Грампозитивні мікроорганізми ідентифікували за типовою для родини ентеробактерій морфологією, ростом на щільних поживних середовищах у вигляді гладеньких колоній з рівними краями, середніх розмірів, звичайної консистенції. Вивчення ферментативних властивостей ентеробактерій проводили за допомогою Ентеротест 24 та Нефермтест 24 (PLIVA-Lachema a.s. Брно, Чеська республіка). Набір НЕФЕРМтест-24 містить 24 біохімічних тести (індол, аргінін, уреаз, лізин, глюкоза, фруктоза, інозитол, сахароза, фосфатаза, бета-галактозидаза, бета-глюкоронідаза, N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза, манітол, ксилоза, целобіоза, галактоза, нітрати, нітрити, ескулін, гамма-глутамілтрансфераза, лактоза, мальтоза, трегалоза, цитрат Сімонса), розташованих в 3-рядовій пластинці, які були доповнені тестом для визначення цитохромоксидазної активності - ОКсі-тестом. Набір ЕНТЕРОтест-24 містить 24 біохімічних тести (індол, сірководень, лізин, орнітин, уреаз, аргінін, цитрат Сімонса, малонат, фенілаланін, бета-галактозидаза, інозитол, адонітол, целобіоза, сахароза, трегалоза, манітол, ацетоїн, ескулін, сорбітол, рамноза, мелібіоза, рафіноза, дульцит, глюкоза).

Виділені штами дріжджоподібних грибів роду *Candida* володіли типовими морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями. На середовищі Сабуро утворювали білі, опуклі колонії з гладкою поверхнею. На картопляній воді утворювали псевдоміцелій. Всі виділені штами дріжджоподібних грибів

**Таблиця 2.** Порівняльна протимікробна дія декасану, мірамістину, стоматидину на клінічні штами бактерій (M±m).

Мікроорганізми	к-ть штамів	МБцК, МФцК препаратів, мкг/мл				
		декасан	мірамістин	Показник достовірності p	стоматидин	Показник достовірності, p*
<i>S. aureus</i>	30	9,8±2,3	15,6±1,4	>0,05	10,1±1,4	>0,05
<i>S. epidermidis</i>	33	4,45±0,44	7,38±0,4	<0,05	9,8±0,8	<0,05
<i>E. coli</i>	8	37,8±1,3	50±0	<0,05	80,3±12	<0,05
<i>C. albicans</i>	40	17,1±1,7	20,1±1,8	>0,05	65,7±6,1	<0,05
<i>K. pneumoniae</i>	6	75±6,1	*	-	109,3±20	>0,05

**Примітки:** \* - відсутність бактерицидного ефекту 0,01 % розчину, \* - показник достовірності при порівнянні антисептиків декасан та стоматидин.

роду *Candida* розщеплювали глюкозу, мальтозу, галактозу, та не ферментували сахарозу, лактозу.

Показник мінімальної бактерицидної концентрації, визначення якого враховували під час проведення досліджень, повно відображає чутливість певного штаму мікроорганізмів до основної діючої речовини протимікробного лікарського засобу при вирощуванні в штучних умовах і враховується при доборі концентрації антимікробної сполуки у складі готової лікарської форми. В якості досліджуваних препаратів нами були поглиблено вивчені антисептичні лікарські засоби декасан, мірамістин, стоматидин. Результати антимікробної активності досліджуваних антисептиків на музейні штами наведені в таблиці 1.

Аналіз даних, наведених у таблиці 1, показав, що музейні штами були найбільш чутливими до декасану. Так, мінімальна бактерицидна концентрація декасану до стафілококів була 0,9 мкг/мл. Меншу чутливість стафілококи виявили до мірамістину та стоматидину МБцК яких склали 3,12 мкг/мл, 3,9 мкг/мл відповідно.

Грамнегативні мікроорганізми виявили високу чутливість до препарату, основною діючою речовиною якого є декаметоксин. Так, МБцК декасану для кишкової палички та *K.pneumoniae* була в межах 15,6-62,5 мкг/мл. Бактерицидна концентрація стоматидину для цих мікроорганізмів була вдвічі вищою і становила 31,75-125 мкг/мл. Найбільш резистентними музейні штами грамнегативних мікроорганізмів виявились до мірамістину. МБцК для *E.coli* ATCC 25922 склали 62,5 мкг/мл, для *K.pneumoniae* ATCC 13883 125 мкг/мл.

Необхідно зазначити, що препарати на основі декаметоксину ефективно впливали на дріжджоподібні гриби роду *Candida*. МФцК декасану була на рівні 15,6 мкг/мл. Незначно відрізнялась МФцК мірамістину щодо музейного штаму *C. albicans* CCM 885, яка дорівнювала 12,5 мкг/мл. Найменш чутливим музейний штам дріжджоподібних грибів виявився до стоматидину. МФцК склали 31,25 мкг/мл.

Результати вивчення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до декасану, мірамістину, стоматидину наведені у табл. 2. та рис. 1.

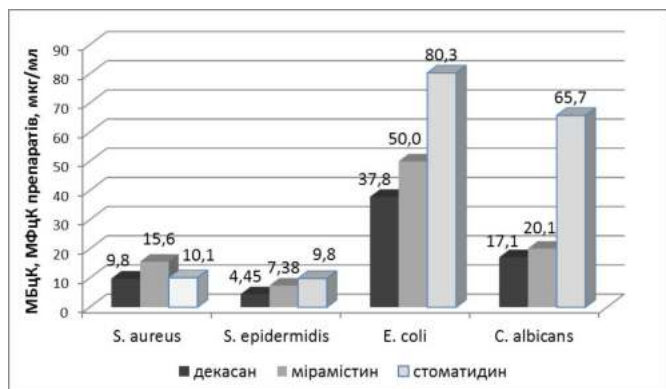
Аналіз наведених у таблиці 2 даних показав, що найбільш чутливими були клінічні штами до декасану. Так, мінімальна бактерицидна концентрація препарату до стафілококів становила 4,45-9,8 мкг/мл. Мен-

шу чутливість стафілококи виявили до стоматидину, мірамістину. Бактерицидна концентрація була в межах 10,1-15,6 мкг/мл.

Необхідно зазначити, що препарат декасан ефективно впливав на дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Так, МФцК декасану склали 17,1±1,7 мкг/мл. Мірамістин виявив помірну ефективність на дані ізоляти, фунгіцидна концентрація препарату становила 20,1±1,8 мкг/мл. Найвищу резистентність гриби роду *Candida* виявили до стоматидину. Фунгіцидна концентрація даного антисептика щодо досліджуваних ізолятів становила 65,7±6,1 мкг/мл, що є в 3,5 рази вищою, ніж до декасану, та в 3 рази вищою, ніж до мірамістину.

Чутливість клінічних штамів грамнегативних мікроорганізмів до досліджуваних антисептичних препаратів була наступною. Найбільш резистентними дані мікроорганізми були до мірамістину. На *K.pneumoniae* кількісним методом бактерицидного ефекту встановлено не було. Високу резистентність дані мікроорганізми виявили до стоматидину. Необхідна бактерицидна концентрація становила від 80,3 мкг/мл для кишкової палички, до 109,3 мкг/мл для *K. pneumoniae*. Найбільш чутливими ентеробактерії були до декасану. Так, МБцК декасану до кишкової палички становила 37,8±1,3 мкг/мл, для клебсієл 75±6,1 мкг/мл.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження антисептичних лікарських препаратів слід наголосити на низькій чутливості сучасних збудників гнійно-інфекційних уражень до антисептиків мірамістину, сто-



**Рис. 1.** Протимікробна дія декасану, мірамістину, стоматидину на клінічні штами бактерій.

матидину. Проведені дослідження по вивченню анти-мікробних властивостей декасану, мірамистину, стоматидину на музейні та клінічні штами мікроорганізмів демонструють перевагу препарату декасану, який виявив високі протимікробні властивості щодо більшості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Сучасний антисептичний лікарський препарат де-

касан, виявляє потужну протимікробну активність щодо більшості патогенних та умовно-патогенних штамів бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

2. Препарат декасан доцільно використовувати у лікуванні хворих із запальними захворюваннями ротової порожнини та санації можливих вогнищ інфекції.

В перспективі доцільно продовжити дослідження чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до сучасних антисептичних лікарських препаратів для поповнення арсеналу ефективних оральних антисептиків.

### Список літератури

Волянський Ю.Л. Вивчення специфічної активності промікробних лікарських засобів /Ю.Л.Волянський, В.П.Широбоков, С.В.Бірюкова, В.Г.Палій //Методичні рекомендації МОЗ України.- Київ, 2004.- 38с.

Ігнатієва В.І. Ефективність антисептика декасан у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного поліпозно-гнійного гайморитоміди-ту /В.І.Ігнатієва, Г.Л.Гуменюк, Г.Б.Капітан //Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2010.- №1-2 (23).- С.54-57.

Коваленко С. В. Досвід застосування не-

булайзерної терапії декасаном хворих із інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення /С.В.Коваленко //Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2010.- №1-2 (23).- С.65-67.

Ловга І.В. Застосування сучасних антисептичних засобів у лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин /І.В.Ловга, О.І.Корзун //Таврический медико-биол. вестник.- 2011.- Т.14, №4.- Ч.1 (56).- С.120-122.

Палій Г.К. Антимікробна дія антисептиків на збудників гнійно-запаль-

них процесів /Г.К.Палій, А.С.Барилло, А.О.Чеснокова //Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту.- 2002.- №2.- С.337-338.

Порівняльна характеристика антисептичної ефективності декаметоксину та фурациліну /Г.К.Палій, М.Є.Нечитайло, В.П.Ковальчук [та ін.] //Хірургія.- 2010.- №22 (251).- С.56-57.

Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення /Ю.І.Фещенко, М.І.Гуменюк, О.С.Денисов //Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2010.- № 1-2 (23).- С.4-11.

**Фомина Н. С.**

### АНТИМИКРОБНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

**Резюме.** В статье приведены результаты противомикробной эффективности антисептических препаратов декасан, мирамистин и стоматидин на музейные и клинические штаммы микроорганизмов возбудителей инфекционных заболеваний ротовой полости. Установлена высокая противомикробная активность препарата лекарственного препарата декасана по отношению к возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** антисептики, декасан, мирамистин, стоматидин.

**Fomina N.S.**

### ANTIMICROBIAL CHARACTERISTICS OF THE MODERN OF ANTISEPTICS

**Summary.** The results of antimicrobial efficacy of antiseptics decasan, miramistin and stomatidin against museum and clinical strains of microorganisms as pathogens of oral cavity are presented in the article. High antimicrobial activity of decasan against nowadays spectrum of pathogens of purulent-inflammatory diseases is shown.

**Key words:** antiseptics, decasan, miramistin, stomatidin.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2013 р.

Фомина Надія Сергіївна - к. мед. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; Fomina.ns@mail.ru

© Сорока Ю.В., Волков К.С., Лісничук Н.Є.

УДК: 616.36: 616 - 006: 612.08

**Сорока Ю.В., Волков К.С., Лісничук Н.Є.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

## СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

**Резюме.** Хімічно індукований канцерогенез викликає суттєві зміни у печінці піддослідних тварин на всіх рівнях її структурної організації. Встановлено, що при хронічному неопластичному ендотоксикозі спостерігаються деструктивні та некробіотичні зміни в часточках органу, порушується балкове розташування гепатоцитів. В проміжній зоні та по периферії печінкових часточок спостерігаються помірні лейкоцитарні інфільтрати. У досліджуваному органі наявні значно розширені і кровонаповнені судини, вогнища некрозу і лейкоцитарна інфільтрація паренхіми залози. Частіше спостерігається повнокрів'я централь-

них вен, а також виражений набряк навколо часточкових артерій і вен триад. Субмікроскопічно встановлено, що за умов змодельованого неопластичного ендотоксикозу в печінці відбуваються виражені пошкодження плазматичних і органоїдних мембран гепатоцитів, в частині гепатоцитів наявна глибока деструкція ядер і цитоплазми.

**Ключові слова:** 1,2-диметилгідразин, морфологія печінки.

### Вступ

Проблема злякисного росту є однією з самих актуальних в медицині та біології. Не дивлячись на успіхи у вивченні причин та особливостей онкохвороб, частота та смертність від них продовжують зростати [Філінська та ін., 2010].

Штучно індуковані за допомогою певних канцерогенів пухлини у лабораторних тварин створюють можливість для дослідження різних аспектів канцерогенезу, які не можуть бути ефективно вивчені безпосередньо на людському організмі [Nigro, Bull, 1985; Shinchi, Isamu, 1985; Maskens, Dujardin-Loits, 1991]. У зв'язку з цим, на сьогодні розроблено значну кількість експериментальних моделей ініціації пухлинного росту в різних органах. Однією з них є диметилгідразинова модель [Papanicolaou et al., 1998]. Ця модель є ефективним інструментом для дослідження особливостей хімічного канцерогенезу. Морфологічні зміни, які виникають у товстому кишечнику при індукції пухлинного процесу за допомогою 1,2-диметилгідразину (ДМГ), близькі до тих, які мають місце в тканинах людини при розвитку раку товстої кишки [Onose et al., 2003; Perse, Cerar, 2005].

ДМГ є високоспецифічним непрямим канцерогеном, який в дозозалежний спосіб викликає ініціацію та наступні етапи онкогенезу, що в результаті призводить до виникнення хронічного неопластичного ендотоксикозу [Shirai et al., 1993; Veceric, Cerar, 2004; Oravec et al., 1996].

Метаболізм ДМГ, як і будь-яких інших ксенобіотиків, відбувається у печінці і є ланцюгом послідовних хімічних реакцій, в результаті яких утворюється низка проміжних продуктів (азометан, азоксиметан, метилазоксиметанол) і кінцевий високоактивний канцерогенний метаболіт - метилдіазоніум-іон, який метаболізується у печінці [Narahara et al., 2000; Kobaek-Larsen et al., 2000; Pollard, Zedeck, 1987].

Моделюючи канцерогенез хімічної природи, необхідно враховувати вплив речовини, яка використовується для моделювання даної патології, не лише на органи-мішені, а й на органи, які беруть безпосередню участь у процесах метаболізму даної речовини організмом, у першу чергу печінки.

Враховуючи вищенаведене, метою даного експериментального дослідження стало вивчення особливостей структурної реорганізації печінки за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу.

### Матеріали та методи

В експерименті на білих нелінійних щурах-самцях вивчали зміни структурних компонентів печінки за умов диметилгідразинового канцерогенезу. Робота носила експериментальний характер і була виконана з вико-

ристанням 50 лабораторних білих щурів. Протокол експериментів в розділах вибору, утримання тварин, моделювання патологічних процесів і виведення їх з досліду був складений відповідно до принципів біоетики, правил належної лабораторної практики (GLP), а також відповідає етичним нормам, що викладені в положеннях "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей", а також згідно "Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними" і положень Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [Кожем'якін та ін., 2002; European convention..., 1986].

Тварини утримувалися в одному приміщенні при постійній температурі 19-23°C на збалансованому стандартному раціоні віварію державного вищого навчального закладу "Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України". Щоденно контролювали загальний стан, масу тіла, летальність. Остання складала не більше 5% у групі тварин з експериментальною патологією. Маса тіла тварин складала 195-205 г. Коливання масометричного показника було незначним. Піддослідні тварини були розділені на такі групи: інтактна - 10 голів; група тварин із змодельованою неопластичною інтоксикацією - 40 голів. Хронічну неопластичну інтоксикацію моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництво Японія; серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову область в дозі 7,2 мг/кг (в розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів, чітко по масі тварини з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ чітко на 10 грам маси тіла [Дерягина и др., 2009]. Контролем для групи тварин з введенням ДМГ були щури, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 10 грам маси тіла.

Для мікроскопічних досліджень забирали шматочки печінки, фіксували в 10% нейтральному формаліні та заливали у парафінові блоки. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SKAN та фотодокументували за допомогою відео камери Vision CCD Camera.

Для електронно-мікроскопічних досліджень маленькі шматочки печінки фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2-7,4, зневоднювали в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи, виготовлені



на ультрамікромтомі LKB-3 (Швеція), контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125K [Саркісов, Перова, 1996].

### Результати. Обговорення

Гістологічні дослідження печінки інтактних білих щурів показали, що орган складають часточки, які розташовані компактно і не мають чітко виражених меж. Це тому, що строма органу, пухка волокниста сполучна тканина, між часточками погано розвинена і тільки більша за площею в ділянці розміщення триад.

Часточки складають гепатоцити - клітини, які тісно контактують між собою та розташовані у вигляді балкоподібних радіально орієнтованих тяжів, що галузяться і, направляючись від периферії часточки, сходяться до її центральної вени. Міжрядами гепатоцитів розміщуються світлі щілиноподібні простори, що являють собою кровоносні капіляри - синусоїди печінки. По кутах часточки розташовані триади - своєрідний комплекс, до складу якого входять міжчасточкові артерія, вена та жовчна протока (рис. 1).

Гепатоцити - клітини полігональної форми, частіше з одним, рідше з двома світлими ядрами, в яких видно базофільні грудочки хроматину, одне чи декілька ядерцець. Розміри гепатоцитів і їх ядер різноманітні, з переважною більшістю середніх. Цитоплазма гепатоцитів помірно оксифільна з базофільними грудками.

У складі стінки печінкових синусоїдів виявляються невеликі плоскі ендотеліоцити і більш крупні клітини Купфера. Останні мають трикутну або подовгасту форму. Відмічається нерівномірний розподіл клітин Купфера в печінковій часточці, з переважною їх більшістю в ділянках порталних трактів. Кровонаповнення синусоїдів і великих судин печінки помірне.

В ділянці судин триад зустрічаються незначні накопичення лейкоцитів і макрофагів.

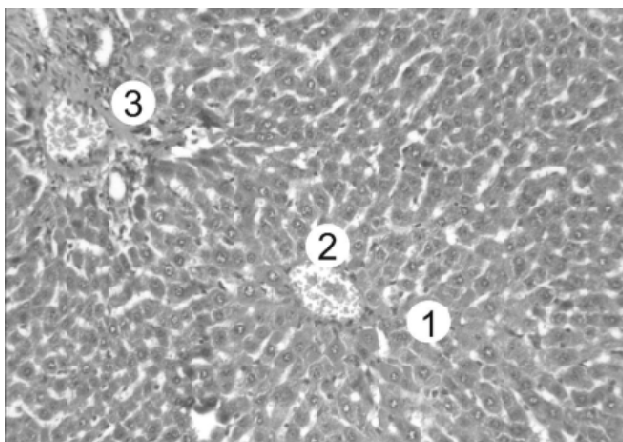
Електронномікроскопічні дослідження печінки інтак-

тних тварин показали, що ядра більшості гепатоцитів округлої форми, частіше розміщені в центральній частині клітини. Добре визначаються великі ядерця, що складаються із дрібногранулярного і фібрилярного матеріалу. У каріоплазмі наявні чисельні рибосомальні гранули, розміщені переважно біля ядерця. Невеликі грудки гетерохроматину, в вигляді осміофільних структур, розміщені нерівномірно по каріоплазмі.

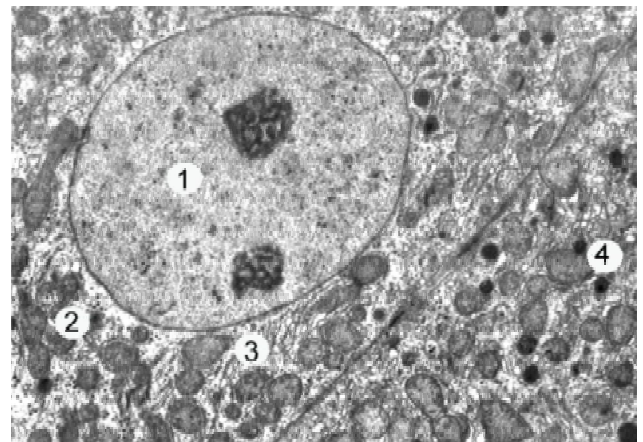
Цитоплазматичні органели зазвичай розміщуються зонально і нерівномірно, тому є ділянки цитоплазми, які виконані скупченнями грудок глікогену, полісомами, гранулярною ендоплазматичною сіткою і мітохондріями, агранулярною ендоплазматичною сіткою (АЕС) та комплексом Гольджі. Цитоплазма гепатоцитів має чисельні мітохондрії, частіше округлої або овальної форми. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки переважно знаходяться в тісному зв'язку з мітохондріями (рис. 2).

Проведені дослідження печінки інтактних тварин показали, що її будова на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях має загальні закономірності організації, що характерні іншим тваринам і організму людини. Отримані результати служать контролем і необхідні для співставлення та інтерпретації даних, отриманих при дослідженні морфологічних змін печінки при її пошкодженнях різного генезу.

Мікроскопічні дослідження печінки встановили, що при хронічному неопластичному ендотоксикозі спостерігаються деструктивні та некробіотичні зміни в часточках органу. На багатьох ділянках порушується балкове розташування гепатоцитів. У проміжній зоні та по периферії печінкових часточок спостерігаються невеликі лейкоцитарні інфільтрати на місці зруйнованих клітин. В складі органу наявні значно розширені і кровонаповнені судини, вогнища некрозу і лейкоцитарна інфільтрація паренхіми залози. Частіше спостерігається повнокрів'я центральних вен, а також виражений набряк навколо часточкових артерій і вен триад (рис. 3).

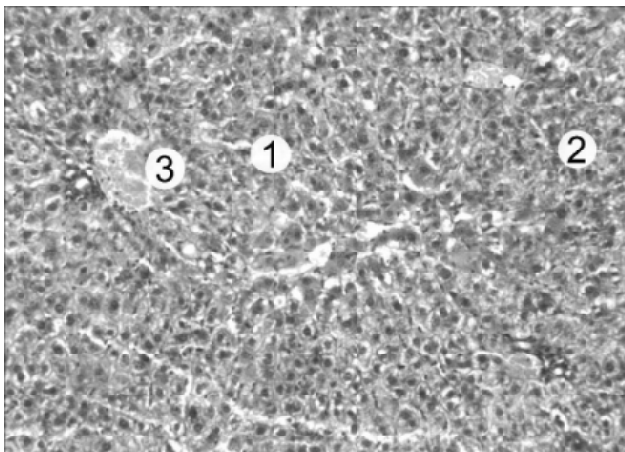


**Рис. 1.** Гістологічна організація печінки інтактної тварин. Часточково-балкове розташування гепатоцитів (1), центральна вена (2), триада (3). Гематоксилін-еозин. x200.

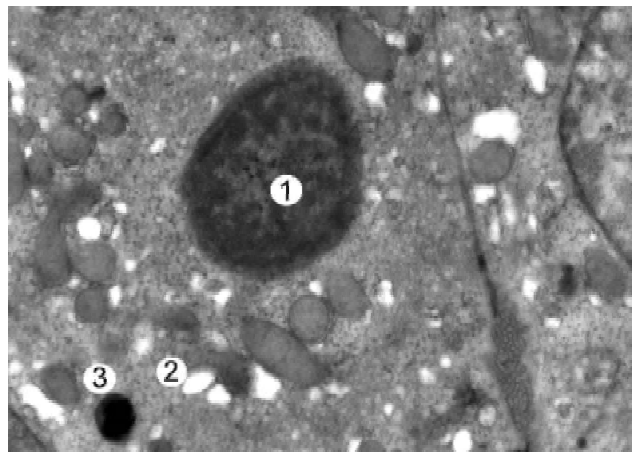


**Рис. 2.** Ультраструктурна організація гепатоцита печінки тварин інтактної групи. Округле ядро (1), мітохондрії (2), канальці ГЕС (3), осміофільні лізосоми (4). x12000.

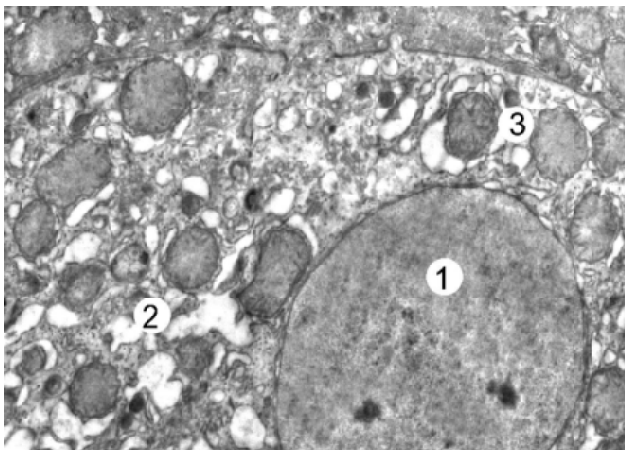




**Рис. 3.** Гістологічні зміни печінки тварини при експериментальному канцерогенезі. Дискомплексація печінкових балок (1), дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів (2), розширені центральні вени (3). Гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .



**Рис. 4.** Ультраструктурні зміни гепатоцита. Печінка тварини при диметилгідразинівому канцерогенезі. Осміофільне ядро (1), розширені, фрагментовані канальці ГЕС (2), лізосоми (3).  $\times 12000$ .



**Рис. 5.** Субмікроскопічні зміни гепатоцита. Печінка тварини при неопластичному ендотоксикозі. Ядро (1), деструкція канальців ГЕС (2), пошкоджені мітохондрії (3).  $\times 14000$ .

Субмікроскопічні дослідження печінки при експериментальному ДМГ-ураженні також виявили виражені зміни у печінці. Наявне значне розширення і кровонаповнення частини синусоїдних капілярів. Просвіти багатьох гемокapілярів заповнені форменими елементами крові. Ендотеліоцити мають світлу набрякту цитоплазму, містять ядра з осміофільною каріоплазмою та нечисельні змінені органели. Простори Діссе між васкулярними ділянками плазмолемми та ендотеліальними клітинами невеликі, погано виражені, в них мало мікрроворсинок.

Виявляється гетерогенність змін гепатоцитів, крім клітин зі світлою каріо- і цитоплазмою в часточках є "темні" клітини з підвищеною осміофілією гіалоплазми. У таких гепатоцитах спостерігаються суттєві зміни ядер і цитоплазми. Ядра виглядають пікнотично зміненими, в їх осміофільній каріоплазмі рідко виявляються ядерця. Каріолема має інвагінації, стає хвилястою. Реорганізація канальців гранулярної ендоплазматичної сітки

та цистерн комплексу Гольджі проявляється нерівномірним їх потовщенням та частковою фрагментацією. На мембранах ендоплазматичної сітки зменшується вміст рибосом (рис. 4).

У гепатоцитах наявна гетерогенність розмірів мітохондрій. Для органел енергозабезпечення характерним є підвищення електронної щільності матриксу та руйнування крист. Пошкоджується навіть зовнішня мітохондріальна мембрана, локально вона стає хвилястою і нечіткою. Зростає кількість лізосом, вони локалізовані нерівномірно по цитоплазмі, виявляються також аутофагосоми, вони мають неправильну форму та неоднорідної електронної щільності вміст.

У печінкових часточках спостерігаються також гепатоцити з електроннопрозорою гіалоплазмою та пошкодженими органелами. Плазмолемми, що обмежують клітини, на окремих ділянках стають нечітко контурованими, локально потовщеними. Округло-овальні ядра мають світлу каріоплазму, наявні осміофільні скупчення гетерохроматину локалізованому переважно біля каріолемми. Ядерні мембрани місцями стають нечіткими, перинуклеарні простори нерівномірні, в каріолемі мало ядерних пор. Гранулярна та агранулярна ендоплазматична сітка частково пошкоджені, особливо у просвітлених ділянках цитоплазми. Канальці ГЕС фрагментовані, їх небагато. Погано структуровані диктіосоми комплексу Гольджі. Частина мітохондрій гіпертрофована, мають округло-овальну форму, просвітлений матрикс, редуковані кристи. В цитоплазмі гранули глікогену спостерігаються рідко, проте зростає вміст лізосом (рис. 5).

У біліарних ділянках гепатоцитів виявляються жовчні капіляри з розширеними просвітами та малою кількістю мікрроворсинок. Проте наявні жовчні капіляри, просвіти яких спалися, в них погано виявляються мікрроворсинки.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження встановили, що при експериментальному диметилгідразинівому канцерогенезі відбувається значна реор-

ганізація структурних компонентів печінки піддослідних тварин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При хронічній неопластичній інтоксикації, індукованої 1,2-диметилгідразиним, печінка піддослідних тварин зазнає суттєвих морфологічних змін, в частині гепатоцитів наявна глибока деструкція ядер і цитоплазми.

2. Субмікроскопічно встановлено, що за умов змо-

дельованого неопластичного ендотоксикозу в печінці відбуваються виразні пошкодження плазматичних і органоїдних мембран гепатоцитів на тлі істотного порушення мікроциркуляції.

3. Встановлені структурні зміни відображають порушення метаболічних і функціональних можливостей печінки як основного органу детоксикації.

У наших подальших дослідженнях планується морфологічне дослідження структурних компонентів печінки за умов змодельованого колоректального раку на тлі застосування хіміотерапевтичних препаратів.

### Список літератури

- Дерягина В.П. Экспериментальное изучение действия (Шиитаке) на рост опухоли у мышей на моделях трансплантационного и химического канцерогенеза /В.П.Дерягина, Н.И.Рыжова, А.Н.Разин //Росс. онкологический журнал.- 2009.- №1.- С.33-38.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /[Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А.].- Київ: Авіцена, 2002.- 156с.
- Саркисов Д.С. Микроскопическая техника /Д.С.Саркисов, Ю.Л.Перова - М.: Медицина, 1996.- 362с.
- Стан антиоксидантної системи печінки та вміст матричної металопротеїнази-2 товстого кишечника у разі дії похідного малеїміду за експериментального колоректального канцерогенезу щурів /О.М.Філінська, С.Яблонська, С.Я.Мандрик [та ін.] //Укр. біохімічний журнал.- 2010.- Т.82, №4.- С.69-77.
- Azomethane-induced colon tumors and aberrant crypt foci in mice of different genetic susceptibility /A.Papanicolaou, Q.-SH.Wang, D.A.Delker [et al.] //Cancer Letters.- 1998.- Vol.130, №2.- P.29-34.
- Comparative study of histopathologic characterization of azoxymethane-induced colon tumours in three inbred rat strains /M.Kobaek-Larsen, C.Fenger, K.Hansen [et al.] //Comp Med.- 2000.- Vol.52, №1.- P.50-57.
- Different dose-response relationships in the induction of different types of colonic tumours in Wistar rats by 1,2-dimethylhydrazine /T.Shirai, J.Nakanowatari, Y.Kyrata [et al.] //Gann.- 1993.- Vol.74, №2.- P.21-27.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. - Council of Europe, Strasbourg, 1986.- 56p.
- K-ras point mutation is associated with enhancement by deoxycholic acid of colon carcinogenesis induced by azoxymethane, but not with its attenuation by all-transretinoic acid /H.Narahara, M.Tatsuta, H.Lishi [et al.] //Int. J. Cancer.- 2000.- Vol.15, №1.- P.157-161.
- Maskens A.P. Experimental adenomas of the large intestine behave as distinct entities: most carcinomas arise de novo in flat mucosa /A.P.Maskens, R.M.Dujardin-Loits //Cancer.- 1991.- Vol.47, №1.- P.81-89.
- Nigro N.D. Experimental intestinal carcinogenesis /N.D.Nigro, A.W.Bull //Br. J. Surg.- 1985.- Vol.1, №1.- P.36-41.
- Onose J. Rapid induction of colorectal tumours in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine followed by dextran sodium sulfate treatment /J.Onose, T.Imai, M.Hasumura //Cancer Letters.- 2003.- Vol.198, №2.- P.145-152.
- Oravec C.T. Activation of the colon cancerogen 1,2-dimethylhydrazine in the rat colon cell-mediated mutagenesis assay /C.T.Oravec, C.A.Jones, E.Huberman //Cancer.- 1996.- Vol.46, №2.- P.5068-5071.
- Perse M. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat - experimental colonorectal carcinogenesis /M.Perse, A.Cerar //Radiol. Oncol.- 2005.- Vol.39, №1.- P.61-70.
- Pollard M. Induction of colon tumours in 1,2-dimethylhydrazine-resistant Lobund Wistar rats by methylazoxymethanol acerate /M.Pollard, M.S.Zedeck //J. Natl. Cancer Inst.- 1987.- Vol.61, №1.- P.493-494.
- Shinchi N. Morphogenesis of experimental colonic neoplasms induced by dimethylhydrazine /N.Shinchi, K.Isa-mu //Animal models for intestinal disease; ed. C.J.Pfeiffer.- Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 1985.- P.99-121.
- Veceric Z. Comparison of wistar vs. fischer rat in the incidence of 1,2-dimethylhydrazine induced intestinal tumours /Z.Veceric, A.Cerar //Radiol Oncol.- 2004.- Vol.38, №1.- P.227-234.

**Сорока Ю.В., Волков К.С., Лисничук Н.Е.**

### СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПЕЧЕНИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**Резюме.** Хімічески індуктируемый канцерогенез вызывает существенные изменения в печени подопытных животных на всех уровнях ее структурной организации. Установлено, что при хроническом неопластическом эндотоксикозе наблюдаются деструктивные и некробиотические изменения в дольках органа, нарушается балочное расположение гепатоцита. В промежуточной зоне и по периферии печеночных долек наблюдается умеренный лейкоцитарный инфильтрат. В исследуемом органе имеются значительно расширенные и кровенаполненные сосуды, очаги некроза и лейкоцитарная инфильтрация паренхимы железы. Чаще наблюдается полнокровие центральных вен, а также выражен отек вокруг дольковых артерий и вен триад. Субмикроскопически установлено, что при условиях смоделированного неопластического эндотоксикоза в печени происходят выраженные повреждения плазматических и органоидных мембран гепатоцита, в части гепатоцита имеется глубокая деструкция ядер и цитоплазмы.

**Ключевые слова:** 1,2-диметилгідразин, морфология печени.

**Soroca Yu.V., Volkov K.S. Lisnichuk N.E.**

### STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE LIVER IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS

**Summary.** Chemically induced carcinogenesis causes essential changes in a liver of experimental animals at all levels of its structural organization. It is established that at chronic neoplastic endotoxycosis destructive and nekrobiotichesky changes in body segments are observed, the frame arrangement hepatocyte is broken. In an intermediate zone and on the periphery of hepatic segments moderate leukocytic infiltrate is observed. In studied body there are considerably expanded and full-blooded vessels, the

centers of a necrosis and a leukocytic infiltration of a parenchyma of gland. It is more often observed full-blooded the central veins, and also hypostasis around the segment of arteries and veins of triads is expressed. Submicroscopic it is established that under conditions simulated neoplastic endotoxycosis in a liver there are expressed damages of plasmatic and organoid membranes hepatocyte, in part hepatocyte there is a deep destruction of kernels and cytoplasm.

**Key words:** 1,2 dimethylhydrazine, liver morphology.

Стаття надійшла до редакції 2.12.2013 р.

Сорока Юрій Вікторович - асистент кафедри хірургії з анестезіологією №2 ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; +38 067 769-72-22

Волков Константин Степанович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; +38 0352 25-17-80

Лісничук Наталія Євгенівна - к. біол. н., старший науковий співробітник завідувач Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; +38 0352 24-50-02

© Бурков М.В.

УДК: 616.43:616.341-007.272-089

**Бурков М.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ЗМІНИ В КЛІТИНАХ ДИФУЗНОЇ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** В статті описуються зміни в ендокриноцитах тонкої кишки при високій обтураційній гострій кишковій непрохідності. Були досліджені кількісні та якісні зміни, які відбуваються в ендокриноцитах у післяопераційному періоді після хірургічної корекції кишкової непрохідності. Визначається кореляційний зв'язок між рівнем ендогенної інтоксикації та кількісними показниками ендокринних клітин.

**Ключові слова:** ендокриноцити тонкої кишки, кишкова непрохідність, ендогенна інтоксикація.

### Вступ

Однією з проблем хірургії є гостра тонкокишкова непрохідність. Сама гостра тонкокишкова непрохідність займає одне з провідних місць у структурі захворюваності вже багато років, не дивлячись на те, що в останній часції проблемі приділяють достатню увагу. Вона займає 4-5 місце в структурі абдомінальної хірургічної патології. Незважаючи на постійний пошук нових підходів до лікування даної патології, смертність продовжує залишатися високою і сягає, за даними різних авторів, від 3,7% до 15-45% [Мітюк, 2007; Галеев, 2008].

Під впливом медіаторів запалення, гіперкатаболізму та порушення вісцерального кровотоку, порушуються функції тонкої кишки, зокрема бар'єрна, ендокринна, метаболічна. З сучасних позицій патогенезу ГКН значна роль в розвитку ендотоксичного шоку, порушень імунних механізмів, парезу шлунково-кишкового тракту, метаболічних порушень в організмі належить нейроендокринній системі шлунково-кишкового тракту [Барінов, 2002; Теплий, 2004; Лігоненко, 2005].

Метою дослідження було вивчити зміни в ендокриноцитах тонкої кишки спричинені моделюванням високої обтураційної гострої кишкової непрохідності (ВОГКН) та її хірургічною корекцією.

### Матеріали та методи

Об'єктами експериментальних досліджень були безпородні собаки масою тіла 10-15 кг. На проведення ек-

сперименту отриманий дозвіл комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (протокол №5 від 7 грудня 2005 р), якою встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. При проведенні досліджень дотримувалися основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21 лютого 2006 року. Тварини утримувались в однакових умовах і отримували звичайний харчовий раціон. Операції проводили з дотриманням всіх правил асептики і антисептики. Для наркозу використовували свіжоприготовлений 2% розчин тіопенталу натрію з розрахунку 30-40 мг/кг маси тварини. Для премедикації використовували внутрішньом'язове введення 1% розчину димедролу з розрахунку 5 мг/кг та 2,5% розчину аміназину з розрахунку 5-7,5 мг/кг.

Тварини були розподілені на контрольну та 3 дослідні групи (по 5 тварин). Тваринам всіх дослідних груп створювали модель високої обтураційної гострої кишкової непрохідності шляхом перев'язки голодної кишки, відступивши 30 см від її початку. На третю їм проводили хірургічну корекцію кишкової непрохідності шляхом резекції привідної петлі тонкої кишки і формування міжкишкового анастомозу "бік-у-бік". Забір матеріалу для гістологічного дослідження виконували

**Таблиця 1.** Концентрація МСМ сироватки крові при хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності без застосування ентеродетоксикації ( $M \pm \sigma$ ).

	Контроль	3 доба ВОГКН	1 доба після віднов. прохідності	2 доба після віднов. прохідності
Концентрація МСМ (ум.од.)	0,231±0,008	0,695± 0,014	0,889±0,027	0,963±0,018
p		<0,001	<0,05	<0,05

**Примітка.** p - порівняння з показниками попереднього строку.

у тварин 1 групи при хірургічній корекції, у тварин 2 групи на першу добу, а у тварин 3 групи на другу добу післяопераційного періоду.

По ходу експерименту у тварин набирали кров для визначення рівня молекул середньої маси за скринінговим методом Габріеляна.

Евтаназію проводили шляхом передозування тіопенталу натрію. Для мікроскопічного дослідження брали шматочки привідної петлі тонкої кишки, їх фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Фарбували за методом Ван-Гізон, гематоксиліном, еозинном, для вивчення ендокриноцитів фарбували за методом Гримелюса та Массона-Гамперля. Для електроно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері.

Стан ендокринних клітин оцінювали за ступенем завантаженості цитоплазми цих клітин секреторними гранулами. За ступенем завантаженості цитоплазми ендокриноцита секреторними гранулами їх поділяли на 4 групи [Талапін, 1964]: 1. клітини з поодинокими секреторними гранулами; 2. клітини, в яких секреторні гранули займають одну третину об'єму; 3. клітини, в яких секреторні гранули займають дві третини об'єму; 4. клітини повністю заповнені гранулами.

Використовуючи даний поділ ендокриноцитів для характеристики сумарної завантаженості їх секреторними гранулами визначали грануляційний індекс (ГІ), а для вираження середньої завантаженості однієї клітини - індекс насичення (ІН).

### Результати. Обговорення

Стан тонкої кишки внаслідок проведення хірургічної корекції через 3 доби після моделювання ВОГКН на першу та другу добу післяопераційного періоду погіршувався. Це проявлялося пошкодженням енте-роцитів, аж до злушення їх з поверхні ворсинок, набряком власної пластинки слизової оболонки, розвитком і прогресуванням інтерстиційного міозиту і периваскуліту у м'язовій оболонці.

Клітини дифузної нейроендокринної системи (ДНЕС) тонкої кишки відповідним чином реагували на хірургічне лікування кишкової непрохідності. Ознаки проведеного нами хірургічного лікування мікроскопічно виявляються у кількісному і якісному відношенні. Існують дуже схожі з описаними структурні ознаки напруженої відповіді клітин, проте кількість ендокриноцитів зменшується, меншає присутність ефекту повної дегрануляції, здебільшого помітні лише контури клітин, їх ядро.

Ми спостерігали поодинокі приклади збереження

контурів клітин ендокриноцитів, які були заповнені секреторними гранулами. В різних полях зору, відносно менш і більш у кількісному відношенні, фігурують кишкові ендокриноцити, структурна характеристика яких відбиває значною мірою прогресивний напрям у відновленні кількості секреторних гранул. Основна маса ендокринних клітин була заповнена на третину та дві третини. Ендокриноцити в даній серії експерименту починають накопичувати секреторний матеріал, що добре помітно і в клітинах ворсинкової локалізації і в ендокриноцитах переважно криптові локалізації.

Відмічено достовірне зменшення клітин ДНЕС на першу та другу добу післяопераційного періоду на 46,9 % та 48,0 % відповідно порівняно з третьою добою ВОГКН, коли виконували хірургічне лікування. Порівняно з контролем кількість клітин зменшилась у 2,9 та 3 рази відповідно. Відмічено значне зменшення клітин ДНЕС, які наповнені гранулами повністю та на дві третини. Грануляційний індекс, незважаючи на проведене хірургічне лікування шляхом резекції привідного відділу тонкої кишки, в порівнянні з контролем та модельованою кишковою непрохідністю, продовжує знижуватись і становить на друг добу післяопераційного періоду 251,13±7,09, а на третю - 252,80±6,69. Так, в порівнянні з контролем грануляційний індекс зменшився на 2 добу післяопераційного періоду в 4,2 раза, а у порівнянні з 3 добою ВОГКН - в 1,6 раза.

Дане зниження пов'язане зі зниженням кількості клітин внаслідок росту рівня ендогенної інтоксикації (табл. 1), яке ми пов'язуємо з нанесенням додаткової травми під час виконання лапаротомії та резекції кишки з метою лікування кишкової непрохідності, а також з виснаженням організму дослідних тварин. Однак, слід відмітити зростання рівня індексу насичення порівняно з доопераційним періодом. Його величина на другу добу післяопераційного періоду становила 2,28±0,03 (в контролі - 3,27±0,02; на третю добу ВОГКН - 1,93±0,02).

При електронно-мікроскопічному дослідженні ендокринних клітин, ми також виявляли відсутність змін на краще. Електронна щільність ендокриноцитів зменшувалася через набряклість. Електронна щільність гранул також знижувалася, виявлялися простори між серцевиною гранул та їх мембраною, відмічався лізис гранул. В усіх тканинах ми спостерігали деструкцію ендоплазматичного ретикулулу. Збільшувалася кількість вакуолярних структур. Мітохондрії були збільшені в розмірах, округлі. Кристи мітохондрій були вкорочені і деструктивно змінені.

Концентрація молекул середньої маси в сироватці крові мала сильний зворотній кореляційний зв'язок з кількістю клітин ДНЕС тонкої кишки ( $r=-0,96$ ,  $p<0,05$ ) та ступенем наповнення клітин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведене оперативне втручання не знижує ендогенну інтоксикацію (концентрація молекул середньої

маси у сироватці крові зростає).

2. Встановлено достовірне зменшення клітин ДНЕС на першу та другу добу післяопераційного періоду, зменшення грануляційного індексу в 4,2 рази та індексу насичення в 1,4 рази порівняно з контролем.

Проведення подальших досліджень буде спрямоване на пошук оптимальних методів лікування гострої кишкової непрохідності і поглиблення розуміння патогенезу даної патології.

### Список літератури

- Аналіз оперативного лікування гострої непрохідності кишки /І.І.Мітюк, Є.В.Шапринський, В.І.Півторак [та ін.] //Архив клин. и эксперим. мед.- 2007.- Т. 16, №1.- С.82-84.
- Барінов Е.Ф. Вплив термічного ушкодження на реактивність нейроендокринної системи /Е.Ф.Барінов, Е.Я.Фіскаль, О.Е.Барінов //Фізіологічний журнал.- 2002.- Т.48, №4.- С.43-46.
- Зміни показників гомеостазу при гострій тонкокишкової непрохідності в експерименті /О.В.Лігоненко, Р.П.Іванов, І.О.Чорна [та ін.] //Шпитальна хірургія.- 2005.- №1.- С.107-110.
- Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника /Ю.М.Галеев, Ю.Б.Лишманов, К.А.Апарцин [и др.] //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2008.- №5.- С.45-53.
- Талапин В.И. Гистохимические изменения в энтерохромаффинных клетках под влиянием димекарбина /В.И.-Талапин //Цитология.- 1964.- Т.6, №1.- С.86-88.
- Теплий В.В. Роль кишечника у розвитку поліорганної недостатності при гострій хірургічній патології /В.В.Теплий //Укр. мед. часопис.- 2004.- №5(43).- С.84-92.

**Бурков Н.В.**

### ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ ДИФFUЗНОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** В статье описываются изменения в эндокриноцитах тонкой кишки при высокой обтурационной острой кишечной непроходимости. Были исследованы количественные и качественные изменения, происходящие в эндокриноцитах в послеоперационном периоде после хирургической коррекции кишечной непроходимости. Определяется корреляционная связь между уровнем эндогенной интоксикации и количественными показателями эндокринных клеток.

**Ключевые слова:** эндокриноциты тонкой кишки, кишечная непроходимость, эндогенная интоксикация.

**Burkov M.V.**

### CHANGES IN THE CELLS OF THE DIFFUSE NEUROENDOCRINE SYSTEM IN THE SURGICAL CORRECTION OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN THE EXPERIMENT

**Summary.** This article describes the changes in the endocrine cells of the small intestine at high obstructive acute intestinal obstruction. We investigated the quantitative and qualitative changes in the endocrine cells in the postoperative period after surgical correction of intestinal obstruction. The correlation between the level of endogenous intoxication and quantitative indicators of endocrine cells is determined.

**Key words:** endocrinocytes of small intestine, ileus, endogenous intoxication.

Стаття надійшла до редакції 11. 12.2013р.

Бурков Микола Валентинович - к.мед.н., доцент кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; dr\_burkov@rambler.ru

© Блищак Н.Б.

УДК: 616.379-008.64-02:616.316.1+616.1]-092.9

**Блищак Н.Б.**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії (вул.Пекарська, 69, м.Львів, 79010, Україна)

### СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ПІДЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРА ТА ЇХ СУДИННОГО РУСЛА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** Вивчали морфологічні особливості слинних залоз у 40 щурів-самців на тлі перебігу експериментального стрептозотозин-індукованого цукрового діабету в кінці 2, 4, 6, та 8 тижнів. Виявлено, що в підщелепних слинних залозах білих щурів спостерігаються зміни деструктивного характеру як паренхіматозних та стромальних елементів, так і судин мікроциркуляторного русла, починаючи з 2 тижня з наступним їх наростанням до 8 тижня перебігу експериментального діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, стрептозотозин, підщелепна залоза, судинне русло.

### Вступ

Однією з найпоширеніших сучасних патологій, що стрімко зростає у всьому світі є цукровий діабет (ЦД)

[Колесник та ін., 2003; Cusick et al., 2005]. Найбільш рання серед усіх захворювань інвалідизація, висока

смертність серед пацієнтів визначили ЦД, як пріоритет в національних системах охорони здоров'я всіх країн світу. Так, за оцінками експертів ВООЗ, в 1995 р. хворих на ЦД було 135 млн., а вже в 2001 році їх число досягло 175,4 мільйонів осіб, а до 2025 року це число зросте до 300 мільйонів і до 2030 року досягне 366 мільйонів осіб [Косенко, Скиба, 2003; Кривко, 2003; Степанов, 2003]. Кожні 20 хвилин в США реєструється новий випадок захворювання на цукровий діабет, а в Європі - кожні сорок хвилин [Fisher, 2003]. Лише деякі етнічні групи є винятком (за даними ВООЗ), в яких спадкова схильність і спосіб життя не призводять до розвитку ЦД. Тому залишається надзвичайно актуальним вивчення змін перебудови ланок судинного русла різних органів та систем для подальшої корекції та зменшення відсотку інвалідизації хворих цукровим діабетом [Макєєва, 1999; Бобрик, Черкасов, 2001; Салтыков, Пауков, 2002].

### Матеріали та методи

У досліді використано 40 білих щурів-самців масою 100-110г. Усі тварини утримувались в умовах віварію і робота з ними відповідала "Правилам проведення робіт з використанням експериментальних тварин" [Ет. принц. роб. із твар., 2003]. Експериментальний цукровий діабет викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми "Сігма" з розрахунку 7 мг на 100 г. маси тіла. Контрольними були інтактні білі щури такої ж ваги, статі та віку. Розвиток цукрового діабету контролювали за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили з 2-го тижня експерименту на тваринах з рівнем глюкози понад 13,00 ммоль на 1 л. Матеріал нижньощелепної залози щура забирали через 2, 4, 6 та 8 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету. Евтаназію тваринам проводили внутрішньочеревинним введенням тіопенталу натрію з розрахунку 25 мг на 1 кг маси тіла, із дотриманням всіх загальноприйнятих правил забору

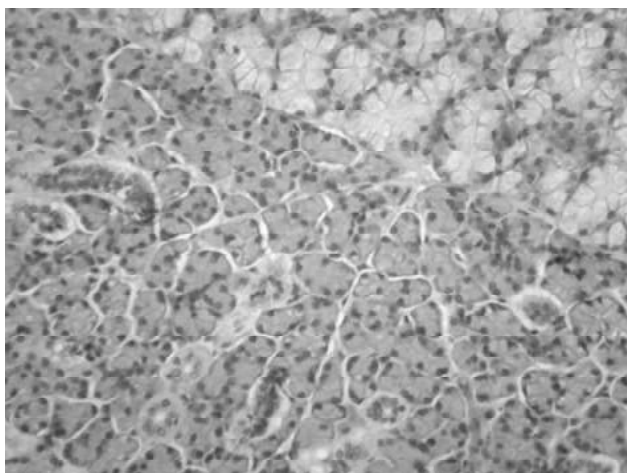


Рис. 1. Підщелепна та під'язикова слинні залози білого щура. Гематоксилін-еозин. x100.

матеріалу та приготування препаратів для гістологічного дослідження. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні. Через 2-3 дні після фіксації матеріал проводили по спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. На мікротомі МС-2 отримували зрізи товщиною 5-7 мкм з подальшим фарбуванням їх гематоксиліном та еозином.

### Результати. Обговорення

Через 2 тижні перебігу стрептозоточин-індукованого цукрового діабету підщелепна слинна залоза має будову подібну до норми (рис. 1). Ацинуси утворені 6-8 клітинами пірамідної форми із слабобазофільною дрібнозернистою цитоплазмою. Ядра розташовуються у базальній частині, містять невелику кількість гетерохроматину. Поодинокі ацинуси містять світлі клітини (мукоцити). Біля окремих ацинусів і вивідних проток видно міоепітеліоцити. У протоковій системі, особливо у внутрішньочасточкових протоках (вставні і посмуговані) добре видно клітини з набряком цитоплазми у базальній частині і переміщенням ядер з базального полюсу до апікального. Навколо окремих внутрішньочасточкових клітин є набряк сполучної тканини.

Поряд із означеним є протоки, що зберігають нормальну структуру. Їх клітини мають оксифільну цитоплазму і ядра, розташовані у базальному полюсі. Між ацинусами і біля вивідних проток є судини, заповнені форменими елементами крові (рис. 2).

Протоки заповнені секреторними масами з ознаками оксифілії, особливо, міжчасточкові. Окремі міжчасточкові вени різко розширені, заповнені еритроцитарними елементами. Натомість артерії містять поодинокі еритроцити. Міжчасточкова сполучна тканина багата на клітинні елементи, серед яких переважають клітини фібробластичного ряду. Колагенові волокна зафарбовані слабооксифільно. Подекуди є ділянки набряку сполучної тканини біля міжчасточкових вивідних проток і

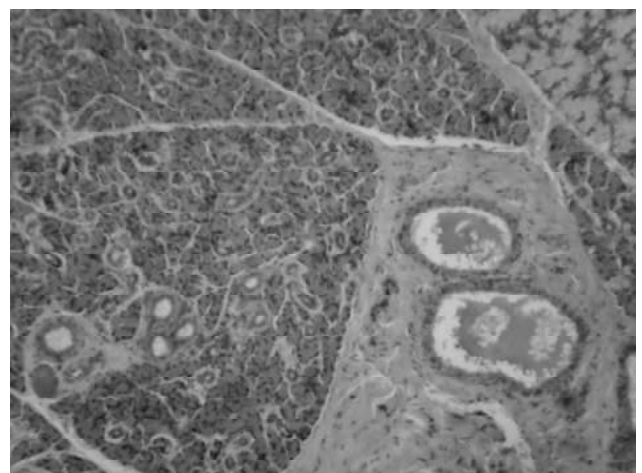
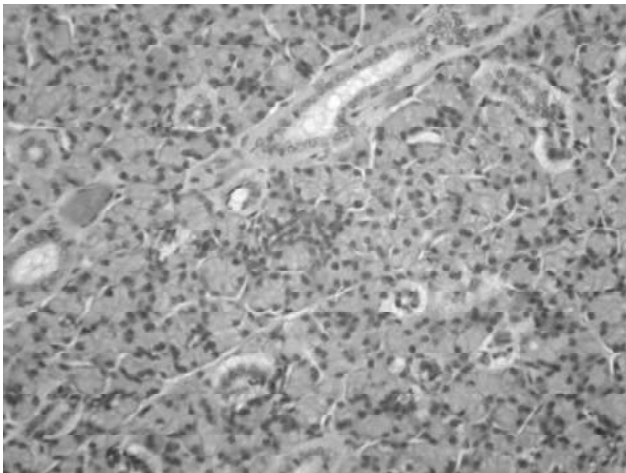
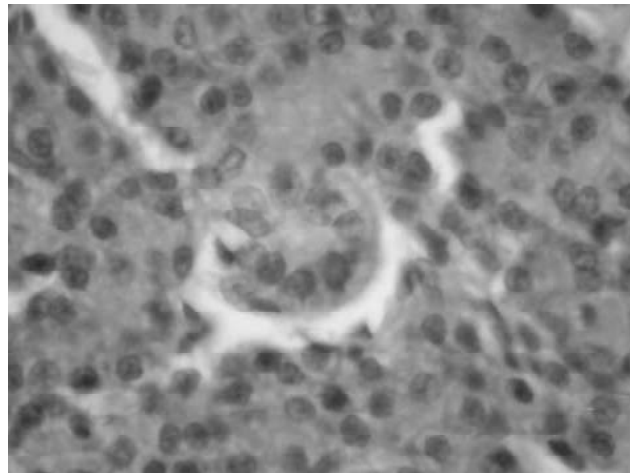


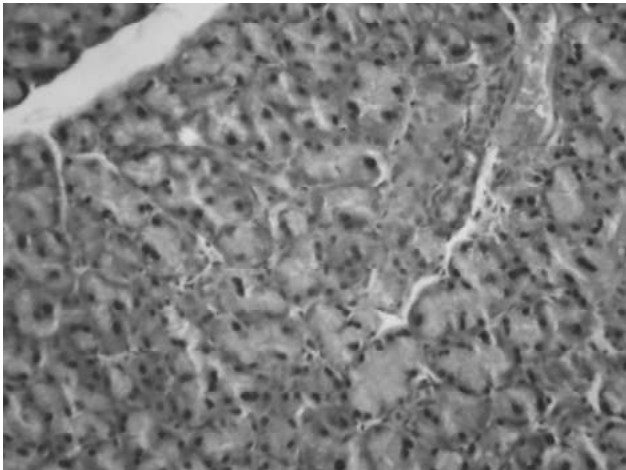
Рис. 2. Підщелепна слинна залоза щура через 2 тижні перебігу ЦД. Гематоксилін-еозин. x40.



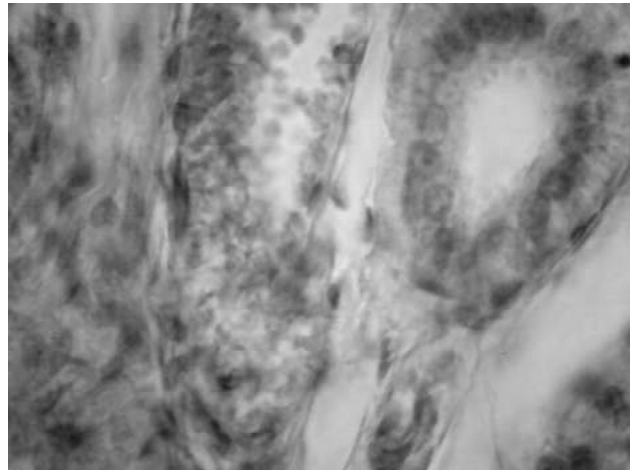
**Рис 3.** Підщелепна слинна залоза білого щура через 4 тижні перебігу ЦД. Гематоксилін-еозин. x200.



**Рис 4.** Підщелепна слинна залоза білого щура через 6 тижнів перебігу ЦД. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис 5.** Підщелепна слинна залоза білого щура через 8 тижнів перебігу ЦД. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис 6.** Підщелепна слинна залоза білого щура через 8 тижнів перебігу ЦД. Гематоксилін-еозин. x400.

ділянки деструктивного характеру колагенових волокон.

Через 4 тижні перебігу ЦД у підщелепних слинних залозах щурів спостерігається інтенсивний набряк інтерстицію (рис. 3). Судини мікроциркуляторного русла, як артеріоли так і венули, звужені. Подекуди спостерігається вихід формених елементів за межі гемокапілярів. У окремих вивідних протоках десквамація епітелію у їх просвіті. Міжчасточкові вивідні протоки з ознаками деструктивного характеру, заповнені секреторними масами. Паренхіма залози виглядає ущільненою. Ацинуси утворені сероцитами, ядра яких розташовуються у базальній частині і мають помірну кількість гетерохроматину. У змішаних ацинусах ( у центрі яких розташовані мукоцити) спостерігаються деструктивні зміни таких клітин. Вставні протоки утворені клітинами кубічної форми. Навколо внутрішньочасточкових проток (вставних і посмугованих) спостерігається набряк строми, їх просвіти виглядають звуженими.

Через 6 тижнів перебігу діабету у підщелепних слинних залозах помітно ущільнення їх паренхіми. Ацинуси розташовуються досить щільно. Вони утворені, в ос-

новному, сероцитами з помірно базофільною цитоплазмою та базальним розташуванням ядер. Зникають ацинуси змішаного типу. В окремих вивідних протоках спостерігається десквамація епітелію в просвіті проток та набряк інтерстицію (рис. 4).

Через 8 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету спостерігаються генералізовані зміни. Судини мікроциркуляторного русла розширені, заповнені еритроцитарними сладжами. Подекуди спостерігаються витончення стінки гемокапілярів з виходом формених елементів крові (рис. 5).

Ацинуси розташовуються щільно. Змішані ацинуси відсутні. Спостерігаються деструктивні зміни як окремих секреторних відділів, так і вивідних проток (рис. 6).

### Висновки та перспективи подальших розробок

На тлі експериментального стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету у підщелепних слинних залозах білих щурів спостерігаються зміни деструктивного характеру як паренхіматозних та стромальних

елементів, так і судин мікроциркуляторного русла, починаючи з 2-го тижня з наступним їх наростанням до 8-ого тижня перебігу. Зміни підщелепної залози щура та її судинного русла підтверджують, що цукровий діабет - це генералізоване ураження всіх систем та органів організму, а особливо їх судинного русла.

У перспективі планується більш детальне вивчення морфофункціональних особливостей слинних залоз щурів на тлі перебігу експериментального цукрового діабету з використанням гістохімічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних методів дослідження.

### Список літератури

- Бобрик І.І. Сучасні аспекти функціональної анатомії кровоносної системи / І.І.Бобрик, В.Г.Черкасов.- Київ, 2001.- 152с.
- Колесник Ю.М. Вивчення проявів апоптозу при стрептозотозин-індукованому цукровому діабеті /Ю.М.Колесник, А.В.Триалін, М.А.Орловський //Фізіологічний журнал.- 2003.- Т.49, №5.- С.82.
- Косенко К.Н. Изучение измененной массы слюнных желез и степени атрофии альвеолярного отростка в динамике развития экспериментального сахарного диабета /К.Н.Косенко, А.В.Скиба //Вісник стоматології.- 2003.- №2.- С.2-5.
- Кривко Ю.Я. Ультраструктурні зміни ендотеліоцитів і міоцитів в стінці артеріол сидничного нерва щурів з стрептозотозиніндукованою діабетичною нейропатією і їх корекцією нікотинамідом /Ю.Я.Кривко //Вісник морфології.- 2003.- №2.- С.255-257.
- Макеева Ю.В. Морфологічні та гістохімічні характеристики підщелепних слинних залоз /Ю.В.Макеева //Новини стоматології.- 1999.- №1.- С.77-79.
- Салтыков Б.Б. Диабетическая микроангиопатия /Б.Б.Салтыков, В.С.Пауков.- Москва, 2002.- С.23-25.
- Степанов В.Г. Классификация и характеристика структурно-функциональной организации кровеносного сосудистого русла /В.Г.Степанов //Укр. морфол. альманах.- 2003.- Т.1, №1.- С.62-66.
- Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes /M.Cusick, A.Meleth, E.Agron [et al.] //Diabetes Care.- 2005.- Vol.28.- P.617-625.
- Fisher M.R. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes /M.R.Fisher //Diabetes Care.- 2003.- Vol.26.- P.3333-3341.

**Блишчак Н.Б.**

### СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПОДЧЕЛЮСТНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫСЫ И ИХ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

**Резюме.** Изучали морфологические особенности слюнных желез в 40 крыс-самцов на фоне течения экспериментального стрептозотозин-индуцированного сахарного диабета в конце 2, 4, 6, и 8 недели. Выявлено, что в подчелюстных слюнных железах белых крыс наблюдаются изменения деструктивного характера как паренхиматозных и стромальных элементов, так и сосудов микроциркуляторного русла, начиная со 2-й недели с последующим их нарастанием до 8 недели течения экспериментального сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стрептозотозин, подчелюстная железа, сосудистое русло.

**Blyshchak N.B.**

### STRUCTURAL ALTERATION OF RAT'S SUBMANDIBULAR SALIVARY GLANDS AND THEIR VASCULAR BED UNDER THE CONDITION OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

**Summary.** Morphological peculiarities of the salivary glands in 40 male rats have been studied in the course of experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus at the end of the 2nd, 4th, 6th and 8th weeks. It has been established that destructive changes of parenchymal and stromal elements, as well as vessels of microcirculatory bed are observed in submandibular salivary glands of white rats from the 2nd week with further increase till the 8th week of the course of experimental diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, streptozotocin, submandibular gland, vascular bed.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013 р.

Блишчак Назарій Богданович - асистент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; anatomnazar@gmail.com

©Заїчко Н.В.

УДК: 616.14-002: 547.466: 546.22

**Заїчко Н.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### ЗМІНИ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ТА ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОМУ ОБМІНІ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ЦИСТЕЇНУ ТА ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ

**Резюме.** Вивчені зміни в системі гемостазу та тіол-дисульфідному обміні при порушеннях метаболізму гомоцистеїну, цистеїну та гідроген сульфїду ( $H_2S$ ) у 110 щурів. Показано, що підвищення вмісту гомоцистеїну (цистеїну) та зниження вмісту  $H_2S$  у плазмі крові асоціюється з гіперкоагуляцією, інгібуванням антикоагулянтної та фібринолітичної систем, а підвищення вмісту  $H_2S$  - з гіпокоагуляцією. Гіповітамінозно-метіонінова гіпергомоцистеїнемія індукує найбільший дисбаланс в системі гемостазу та тіол-дисульфідному обміні.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, цистеїн, гідроген сульфід, гемостаз.



## Вступ

Порушення обміну сірковмісних амінокислот є визнаним незалежним чинником серцево-судинної патології, тромбозів та інших патологічних станів. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) та гіперцистеїнемія виявляються у 10% здорових дорослих осіб та майже у 40% пацієнтів з ішемічною хворобою серця і у 30% осіб з венозними тромбозами [Андрушко, 2008; Заїчко, 2010]. Інформація про фізіологічну та патофізіологічну роль сірковмісних амінокислот та їх метаболітів щорічно зростає, тому вивчення механізмів формування захворювань, асоційованих з синдромами ГГЦ та гіперцистеїнемії є актуальним. В останні роки було показано, що гомоцистеїн (ГЦ) та цистеїн є джерелом сигнальної молекули гідроген сульфід ( $H_2S$ ) - вазодилататора, цитопротектора, антиоксиданта, нейромодулятора [Kimura, 2011]. Виникає питання щодо зв'язку порушень гомоцистеїну, цистеїну та  $H_2S$  із станом системи гемостазу і формуванням метаболічних тромбофілій.

Метою роботи було вивчити показники системи гемостазу та тіол-дисульфідного обміну при різних експериментальних порушеннях обміну ГЦ, цистеїну та  $H_2S$  у щурів.

## Матеріали та методи

Досліди проведені на 110 білих нелінійних щурах-самцях (*Rattus norvegicus*) масою 200-270 г згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі. Тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і їжу отримували *ad libitum*. Під час дослідів щурів годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою з контрольованим вмістом всіх нутрієнтів, яку модифікували в залежності від мети експерименту [Пентюк та ін., 2004]. Відтворено моделі ГГЦ, гіперцистеїнемії, дефіциту та надлишку  $H_2S$ . Контрольні групи отримували збалансований раціон і залежно від умов дослідів "плацебо" - 1% крохмальний гель при в/шл введений речовин та 0,9% розчин NaCl при внутрішньоочеревинному введенні речовин.

Модель гіповітамінозно-метіонінової ГГЦ, що викликає підвищення вмісту ГЦ в плазмі крові піддослідних щурів в 10-13 разів протягом 14 діб, відтворювали шляхом годування тварин дієтою, що містила L-метіонін (1% до сухої маси) і була позбавлена вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ . Модель тіолактон ГЦ-індукованої ГГЦ, що забезпечує підвищення вмісту ГЦ у плазмі крові щурів у 2-6 разів, відтворювали шляхом введення тіолактону D,L-ГЦ (Sigma, США) в/шл в дозі 100 мг/кг маси 28 діб. Цю модель ГГЦ також поєднували з введенням інгібітору NO-синтази L-NAME (Sigma, США) в дозі 30

мг/кг маси в/шл. Модель гіперцистеїнемії у щурів створювали введенням L-цистеїну (Sigma, США) 250 мг/кг маси в/шл 28 діб. Дефіцит та надлишок  $H_2S$  в плазмі крові у щурів викликали введенням інгібітору цистатіонін- $\gamma$ -ліази D,L-пропаргілгліцину (Sigma, США) 50 мг/кг та донору  $H_2S$  -  $Na_2S \cdot 9H_2O$  (Sigma, США) 3,36 мг/кг маси внутрішньоочеревинно 1 раз на добу протягом 7 діб.

Кров у щурів отримували з серця у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з 3,8% розчином цитрату натрію (9:1) для гемостазіологічних досліджень та з  $K_2EDTA$  для біохімічних досліджень, центрифугували 15 хв при 1500 г та 18-22°C для виділення плазми.

Визначали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), активність протеїну С та антитромбіну III з використанням стандартних наборів "Техпластин-тест", "АПТВ-ЕІ-тест", "Хромотех-Антитромбін", "Реахром-Протеїн С" (Технологія-Стандарт, РЕНАМ) (Росія). Вміст фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та час лізису еуглобулінів визначали як описано, [Платонова і др., 2000]. Загальний рівень ГЦ та вміст PAI-1 визначали імуноферментним методом за наборами "Homocysteine EIA" (Axis-Shield, Англія) та Zymutest Rat - PAI-1 (Antigen) (Франція). Вміст  $H_2S$  в плазмі крові визначали за реакцією з пара-фенілєндіаміном, SH-груп протеїнів - за реакцією з реактивом Елмана, цистеїну - за реакцією з нінгідрином у кислому середовищі [Заїчко, 2010].

## Результати. Обговорення

Виявилось, що використані нами моделі мають певні відмінності щодо спрямованості змін рівня ГЦ та цистеїну в плазмі крові (табл. 1). Так, за гіповітамінозно-метіонінової моделі виникала важка ГГЦ (рівень ГЦ підвищився в 13 разів), яка асоціювалась зі збільшенням (в 1,2 рази) рівня загального цистеїну, значним зниженням вмісту  $H_2S$  та SH-груп протеїнів. Двотижневе позбавлення дієти тварин вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  (контроль на гіповітаміноз) викликало тенденцію до підвищення вмісту ГЦ та зниження вмісту  $H_2S$  в плазмі крові. При тривалому введенні тіолактону ГЦ виникала помірна ГГЦ, яка асоціювалась зі зниженням вмісту цистеїну,  $H_2S$  та SH-груп, але виявлені порушення вірогідно поглиблювались на тлі введення L-NAME.

4-тижневе введення L-цистеїну спричиняло помірну гіперцистеїнемію, яка супроводжувалась зниженням вмісту ГЦ (на 25%),  $H_2S$  та SH-груп протеїнів. Введення пропаргілгліцину - інгібітору цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ензиму транссульфування ГЦ та синтезу  $H_2S$ ) викликало зниження на 37,6, 23,2 та 20,7% вмісту  $H_2S$ , цистеїну та SH-груп протеїнів та підвищення (на 30%) вмісту ГЦ. Введення  $Na_2S$  підвищувало (на 23-24%) вміст  $H_2S$  та SH-груп протеїнів в плазмі крові і не викликало суттєвих змін вмісту ГЦ та цистеїну.

**Таблиця 1.** Біохімічні показники плазми крові у щурів з експериментальними порушеннями обміну сірковмісних амінокислот та H<sub>2</sub>S (n=10-15, M±m).

Назва моделі	Група тварин	Біохімічні показники			
		ГЦ, мкмоль/л	Цистеїн, мкмоль/л	H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	SH-групи, ммоль/л
Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ	Контроль	6,23±0,62	128±6,41	79,0±6,76	8,84±0,38
	Гіповітаміноз	7,78±0,52	123±5,29	65,9±2,98	7,95±0,36
	Модель	82,1±4,73*	157±9,40*	33,4±5,73*	5,59±0,43*
Тіолактон ГЦ-індукована ГГЦ	Контроль	6,54±0,23	124±6,83	78,3±6,45	8,38±0,36
	Модель	15,3±0,84*	97,4±4,21*	51,7±4,80*	6,74±0,41*
	+ L-NAME	18,0±0,93**	89,2±3,67*	45,5±4,92*	5,66±0,25*
Гіперцистеїнемія	Контроль	6,34±0,14	125±4,77	69,9±3,63	8,25±0,40
	Модель	4,73±0,15*	170±6,76*	58,6±3,77*	7,19±0,27*
Модуляція обміну H <sub>2</sub> S	Контроль	6,36±0,54	168±6,04	68,3±3,56	7,53±0,26
	Na <sub>2</sub> S	6,15±0,48	176±5,57	84,7±3,14*	9,24±0,27*
	DL-ПГ	8,27±0,42**	129±4,69**	42,6±3,14**	5,97±0,26**

**Примітки:** 1. Тут і далі \* - p<0,05 відносно контролю; # - p<0,05 відносно попередньої групи; 2. DL-ПГ - пропаргілгліцин.

**Таблиця 2.** Показники системи гемокоагуляції у щурів з експериментальними порушеннями обміну сірковмісних амінокислот та H<sub>2</sub>S (n=10-15, M±m).

Назва моделі	Група тварин	Система гемокоагуляції			
		ПЧ, с	АЧТЧ, с	РФМК мг/л	Фібрино-ген, г/л
Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ	Контроль	18,1±0,31	35,5±1,15	0	2,56±0,12
	Гіповітаміноз	17,9±0,20	37,2±1,34	0	2,75±0,13
	Модель	14,3±0,52**	27,8±1,97**	56,5±6,54**	3,54±0,15**
Тіолактон ГЦ-індукована ГГЦ	Контроль	17,8±0,37	34,9±0,99	0	2,88±0,15
	Модель	15,8±0,35*	29,1±1,59*	41,5±3,95*	3,36±0,15*
	+ L-NAME	14,7±0,31**	24,6±1,29**	52,5±5,23*	3,81±0,12**
Гіперцистеїнемія	Контроль	17,9±0,29	35,4±0,60	0	2,84±0,12
	Модель	16,3±0,31*	31,2±0,79*	29,5±3,53*	2,97±0,10*
Модуляція обміну H <sub>2</sub> S	Контроль	18,7±0,52	26,2±0,59	0	2,88±0,15
	Na <sub>2</sub> S	24,6±0,76*	31,3±1,60*	0	2,98±0,07
	DL-ПГ	15,9±0,59**	22,1±1,28**	18,7±2,41**	2,83±0,12

На моделях ГГЦ та гіперцистеїнемії було встановлено, що підвищення вмісту ГЦ та цистеїну і зниження вмісту H<sub>2</sub>S асоціюється зі збільшенням активності системи зсідання крові (табл. 2), зниженням активності антикоагулянтної ланки та системи фібринолізу (табл. 3).

Важка гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ індукувала глибокий дисбаланс у системі гемостазу: скорочувались ПЧ, АЧТЧ (на 20-21%), виникала гіперфібриногенемія, накопичувались РФМК (маркер тромбінемії), зменшилась (на 25-30%) активність антитромбіну III та протеїну С, зростав час лізису еуглобулінів та вміст PAI-1. Аналогічні за спрямованістю, хоча і менш інтенсивні зміни спостерігались за тіолактон ГЦ-індукованою ГГЦ, які поглиблювались (на 10-15%) при введенні L-NAME. Гіперцистеїнемія спричиняла більш м'які порушення: ПЧ та АЧТЧ скоротились на 9,0 та 11,9%, не спостерігалось

гіперфібриногенемії, активність антитромбіну III та протеїну С зменшилась на 10,6 та 11,3%, вміст PAI-1 підвищився на 43,2%. Введення Na<sub>2</sub>S викликало подовження (на 31,6 та 19,5%) ПЧ і АЧТЧ, введення пропаргілгліцину, навпаки, супроводжувалось скороченням ПЧ, АЧТЧ, підвищенням вмісту РФМК та PAI-1, вміст фібриногену та активність інігіторів зсідання крові пари цьому суттєво не змінювались.

Кореляційний аналіз засвідчив, що за ГГЦ та гіперцистеїнемії між показниками системи гемостазу та вмістом сірковмісних метаболітів (ГЦ, H<sub>2</sub>S), рівнем SH-груп існують достовірні залежності (r=0,40-0,71, p<0,05).

Таким чином, за умов ГГЦ та гіперцистеїнемії можуть виявлятися як односпрямовані, так і протилежні зміни вмісту ГЦ та цистеїну. За даними літератури, ГГЦ та гіперцистеїнемія часто поєднуються у хворих з нирковою недостатністю [Nakanishi et al., 2003; Perna et al.,

**Таблиця 3.** Показники антикоагулянтної та фібринолітичної системи у щурів з експериментальними порушеннями обміну сірковмісних амінокислот та  $H_2S$  (n=10-15, M±m).

Назва моделі	Група тварин	Антикоагулянтна та фібринолітична система			
		Протеїн С, %	АТ III, %	РАІ-1, пг/мл	Час лізису еуглобулінів хв.
Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ	Контроль	102±2,38	104±2,52	1,61±0,14	111±2,89
	Гіповітаміноз	100±1,12	102±2,19	1,72±0,10	112±2,81
	Моделі	68,1±3,10**	75,4±3,22**	3,43±0,13**	159±3,51**
Тіолактон ГЦ-індукована ГГЦ	Контроль	100±1,45	104±1,93	1,49±0,17	108±2,71
	Моделі	85,4±2,78*	90,1±2,11*	2,54±0,20*	130±4,11*
	+ L-NAME	76,2±2,86**	88,9±2,16*	3,56±0,12**	141±3,58*
Гіперцистеїнемія	Контроль	101±0,93	103±1,27	1,52±0,16	110±2,36
	Моделі	89,6±2,03*	92,1±1,04*	2,18±0,12*	127±4,10*
Модуляція обміну $H_2S$	Контроль	99,2±1,21	100±1,98	1,51±0,15	107±2,99
	$Na_2S$	94,2±2,80	103±1,44	1,48±0,18	112±3,07
	DL-ПГ	95,2±2,81	95,6±1,98	2,19±0,13**	109±2,67

2009], хворих з ішемічною хворобою серця, тромбозами і у 7-8% практично здорових осіб [Андрушко, 2008; Заїчко, 2010]. Зниження рівня цистеїну в плазмі крові за ГГЦ відмічають у пацієнтів з вродженим дефіцитом цистатіонін-β-синтази - ензиму транссульфування, який забезпечує утилізацію ГЦ [Boddie et al., 1998]. Накопичення ГЦ та цистеїну в плазмі крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю супроводжувалось зниженням вмісту  $H_2S$  [Perna et al., 2009].

Незалежно від моделі, накопичення в плазмі крові ГЦ чи цистеїну асоціювалось зі зниженням вмісту  $H_2S$  та SH-груп в плазмі крові. Як відомо,  $H_2S$  бере участь в редокс-модифікації протеїнів - відновлює дисульфідиди до тіолів, а тіоли - до персульфідів, що має власне регуляторне значення і слугує підготовчим етапом до S-сульфгідрування, S-нітрозилювання, S-гомоцистеїнування, S-глутатіонування протеїнів [Stein, Bailey, 2013]. Зниження вмісту  $H_2S$  при ГГЦ або гіперцистеїнемії є чинником порушень тіол-дисульфідного обміну і може негативно відобразитись на функціональному стані багатьох протеїнів, в тому числі і системи гемостазу. Зміна кількості сульфгідрильних груп в протеїнах плазми крові може порушувати "білок-білкові" взаємодії в процесі тромбоутворення [Паталах, 2008]. Надлишок та дефіцит  $H_2S$  в плазмі крові справляють протилежний ефект на систему гемостазу. Не виключено, що підтримка певного рівня  $H_2S$  в крові є одним із чинників, що

забезпечує тромборезистентність ендотелію, адже цей метаболіт утворюється в стінках судин [Kimura, 2011].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Моделі гіповітамінозно-метіонінової, тіолактон-ГЦ-індукованої ГГЦ та гіперцистеїнемії характеризуються зниженням вмісту  $H_2S$  та SH-груп протеїнів в плазмі крові, але мають суттєві відмінності щодо вмісту ГЦ та цистеїну.

2. ГГЦ та гіперцистеїнемія індукують дисбаланс в системі гемостазу, що проявляється активацією системи зсідання крові, зниженням активності інгібіторів зсідання крові (протеїну С, антитромбіну ІІІ), зменшенням фібринолітичного потенціалу (підвищення вмісту РАІ-1). Найбільш глибокі прояви дисбалансу в системі гемостазу реєструються за умов гіповітамінозно-метіонінової ГГЦ. 3. При інгібуванні синтезу  $H_2S$  пропаргілгліцином виявляються ознаки гіперкоагуляції, а при підвищення вмісту  $H_2S$  в плазмі крові при введенні  $Na_2S$   $9H_2O$  - ознаки гіпокоагуляції.

Встановлення молекулярних механізмів впливу  $H_2S$  на складові системи гемостазу дозволить відкрити нові шляхи підвищення ефективності лікування тромбобілії, асоційованих з порушеннями обміну сірковмісних амінокислот, і є перспективним напрямком подальших досліджень.

### Список літератури

- Андрушко І.І. Рівень гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві детермінанти //І.І. Андрушко //Укр. кардіол. журн. - 2008. - №5. - С. 89-95.
- Белковые тиол-дисульфиды плазмы: роль в атерогенезе //И.И. Паталах, Л.П. Урвант, И.Н. Евстратова [и др.] //Лабор. д-ка. - 2008. - №4 (46). - Р. 11-18.
- Гіпергомоцистеїнемія: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті //О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, К.П. Повстівченко [та ін.] //Досягнення біол. та мед. - 2004. - №1 (3). - С. 35-38.
- Заїчко Н. В. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та гідрогенсульфіду в плазмі крові пацієнтів з тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок: зв'язок з поліморфізмом С677Т в гені метилентетрагідрофолатредуктази // Н.В. Заїчко //Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. - 2010. - №4. - С. 35-41.
- Лабораторна діагностика стану системи гемостазу //Т.М. Платонова, Т.М. Чернишенко, О.В. Горницька [та ін.] // Укр. біохім. журнал. - 2000. - Т. 72, №6. - С. 67-73.

- Cystathionine-beta-synthase deficiency: detection of heterozygotes by the ratios of homocysteine to cysteine and folate / A.M.Boddie, M.T.Steen, K.M.Sullivan [et al.] //Metabolism.- 1998.- Vol.47, №2.- P.207-211.
- Free cysteine is increased in plasma from hemodialysis patients /T.Nakanishi, Y.Hasuike, Y.Otaki [et al.] //Kidney International.- 2003.- Vol.63.- P.1137-1140.
- Hydrogen sulphide-generating pathways in haemodialysis patients: a study on relevant metabolites and transcriptional regulation of genes encoding for key enzymes /A.F.Perna, M.G.Luciano, D.Ingrosso [et al.] //Nephrol. Dial. Transplant.- 2009.- Vol.24, №12.- P.3756-3763.
- Kimura H. Hydrogen sulfide: its production and functions /H.Kimura //Exp. Physiol.- 2011.- Vol.96, №9.- P.833-835.
- Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology /A.Stein, Sh.M.Bailey //Redox Biology.- 2013.- Vol.1.- P.32-39.

**Заичко Н.В.**

#### ІЗМЕНЕННЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА І ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОМУ ОБМІНІ У КРИС С ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ НАРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМА ГОМОЦИСТЕІНА, ЦИСТЕІНА І ГІДРОГЕН СУЛЬФІДА

**Резюме.** *Изучены изменения в системе гемостаза и тиол-дисульфидном обмене при нарушении метаболизма гомоцистеина, цистеина и гидроген сульфида (H<sub>2</sub>S) у 110 крыс. Показано, что повышение уровня гомоцистеина (цистеина) и снижение уровня H<sub>2</sub>S в плазме крови ассоциируется с гиперкоагуляцией, ингибированием антикоагулянтной и фибринолитической систем, а повышение уровня H<sub>2</sub>S - с гипокоагуляцией. Гиповитаминозно-метиониновая гипергомоцистеинемия индуцирует наибольший дисбаланс в системе гемостаза и тиол-дисульфидном обмене.*

**Ключевые слова:** гомоцистеин, цистеин, гидроген сульфид, гемостаз.

**Zaichko N.V.**

#### CHANGES IN HEMOSTASIS AND THIOL-DISULFIDE TURNOVER IN RATS WITH HOMOCYSTEINE, CYSTEINE AND HYDROGEN SULFIDE EXPERIMENTAL METABOLIC DISORDERS

**Summary.** *It was studied the disturbances of hemostasis and thiol disulfide turnover in 110 rats with homocysteine, cysteine and hydrogen sulfide metabolic disorder. It was shown that an increase in homocysteine (cysteine) and decrease in hydrogen sulfide level in blood were associated with hypercoagulation, inhibition of anticoagulation and fibrinolysis. But an increase in blood hydrogen sulfide level is associated with hypocoagulation. Hypovitaminosis-methionine hyperhomocysteinemia induced severe disbalance in hemostasis and thiol-disulfide turnover.*

**Key words:** homocysteine, cysteine, hydrogen sulfide, hemostasis.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2013 р.

Заичко Наталія Валентинівна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 57-08-59; 21018, nzaichko@mail.ru

© Козак Д.В.

УДК: 617-001.3/6-06:616.127-091.8]-092.9

**Козак Д.В.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

#### ДИНАМІКА СТРУКТУРНИХ ЗМІН ТКАНИНИ МІОКАРДА У ПЕРІОДИ РАННІХ І ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

**Резюме.** *В умовах політравми встановлено, що в тканині міокарда, починаючи із другої години експерименту, розвивались мінімальні структурні зміни, які до 1 доби супроводжувались незначними розладами кровообігу судин. Протягом 3 діб структурні зміни супроводжувались підвищенням проникності судинної стінки, до 7 доби - інтерстиційним набряком, до 14 доби - периваскулярним помірним набряком строми, до 21 доби - наростанням набряку проміжної тканини із вираженим еритродіapedезом, а до 28 доби у міокарді тварин мали місце поодинокі дистрофічно-некротичні зміни кардіоміоцитів.*

**Ключові слова:** політравма, травматична хвороба, міокард, патоморфологічні зміни.

#### Вступ

Сучасний травматизм характеризується високим рівнем множинних і сукупних ушкоджень [Ельський і др., 2002; Козак, 2011, 2012а]. Від 6,4% до 59,6% випадків механічних травм різної локалізації характеризуються розвитком вторинних змін серця у вигляді посттравматичної міокардіодистрофії, що мають причинно-наслідкові зв'язки з травмою [Костенко, 2008; Козак, 2011; 2012б; Патент... 2011; Hotchkiss, Karl, 2003].

Пошкодження міокарда при ТХ визначається наявністю цілого ряду важливих питань, а саме механізмів порушень і компенсацій насосної функції серця, діагностичних критеріїв й характеру ушкодження міокарда в різні періоди ТХ [Рошцін та ін., 2003].

**Метароботи:** вивчити структурні зміни тканини міокарда в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби.

### Матеріали та методи

Експеримент виконаний на 109 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварини були розділені на 7 груп (2 год., 1, 3, 7, 14, 21 і 28 доба) і контрольну групу, яку становили 20 інтактних тварин. На дослідних групах (по 8-14 особин) моделювали політравму за розробленою методикою: кровопускання зі стегнової вени (20-25% ОЦК), перелом стегна із внутрішньочеревним введенням 1 мл для відтворення гематоми R.M.Levy зі співавторами [2007]. Нанесення травм відбувалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболення (40 мг·кг<sup>-1</sup>). Контрольну групу тільки вводили у тіопентало-натрієвий наркоз.

Тварин виводили з експерименту через 2 год., 1, 3, 7, 14 і 21 та 28 добу посттравматичного періоду. Для гістологічного дослідження тканину міокарда фіксували в нейтральному 10% розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозинном. Оцінювали структуру кардіоміоцитів та стромі.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про "Доклінічні дослідження лікарських засобів" (2001). Евтаназію щурів в усіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно).

### Результати. Обговорення

Структурні зміни міокарда, які виникали на фоні розвитку травматичної хвороби через 2 год. представлені на рисунку 1. Встановлено, що сприйняття барвників кардіоміоцитами ондорідне, окремі волокна мають насичений колір, що свідчить про їх перескорочення. Кар-

діоміоцити розташовувались рівномірно, їх саркоплазма була однорідною, ядра чітко контурованими. Судини як дрібного так і середнього калібру не проявлялись, периваскулярний набряк був мінімальними. Лише в окремих полях зору виявлялись поодинокі клітинні інфільтрати.

При гістологічному дослідженні тканини міокарда через 1 добу було виявлено слабовиражене кровонаповнення судин артеріального типу в епікарді та поодинокі розширені судини венозного типу із незначним периваскулярним набряком (рис. 2). Перивазальна строма була незначно розрихленою набряком та містила поодинокі клітинні елементи. Кардіоміоцити добре візуалізувались, їх цитоплазма була насиченою, гомогенною, добре накопичувала барвники. Ядра візуалізувались у переважаючій більшості клітин. У перичелюлярних просторах виявлявся незначний набряк, серед якого траплялись поодинокі еритроцити тоді як окремі кардіоміоцити мали ознаки фрагментації. В той час структури ендокарду відповідали нормі.

На 3 добу експерименту виявлено, що в стромі міокарда наростали явища збільшеного кровонаповнення, периваскулярного набряку та дрібних точкових крововиливів. Волокна дещо змінювались, про що свідчить їх звивистий хід, саркоплазма місцями просвітлювалась, окремі ядра гіпертрофувались. У перимізії зустрічались поодинокі клітинні інфільтрати (рис. 3).

Через 7 дів експерименту в тканині міокарда продовжували наростати зміни кардіоміоцитів, що проявлялось розвитком вогнищ глибокого розпаду цитоплазми. При цьому спостерігалась гіперхромія ядер. Тоді як кількість фрагментованих волокон була незначною. При дослідженні тканини була виявлена помірна атрофія кардіоміоцитів, що розміщені периваскулярно. Мала місце виражена деформація волокон у вигляді звивистості судин і порушення ходу волокон. В стромі спостерігався інтерстиційний набряк, особливо у судин епікардіальних відділів міокарда. В окремих ділянках інтер-

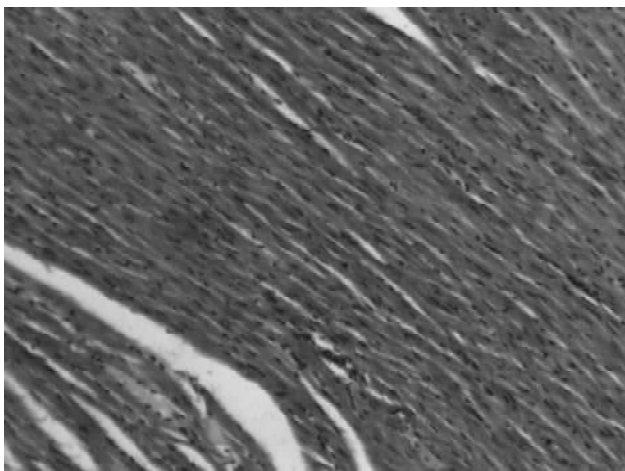


Рис. 1. Гістологічна структура тканини міокарда через 2 год моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.

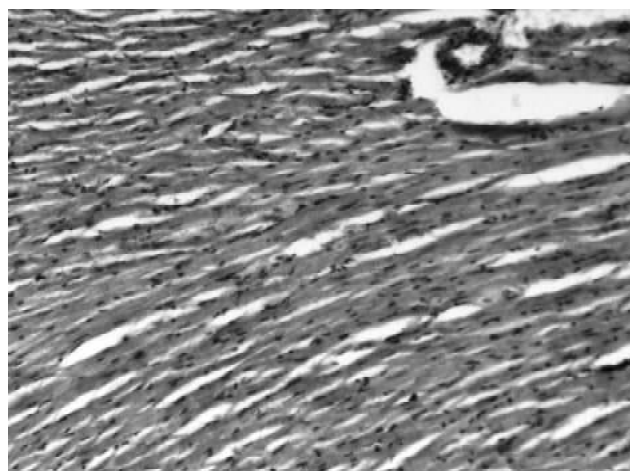
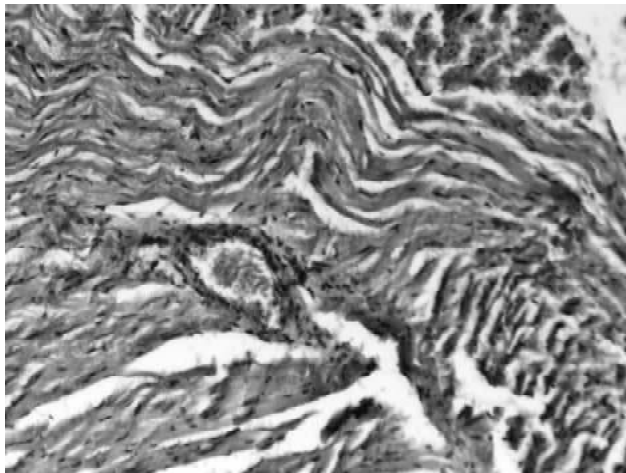
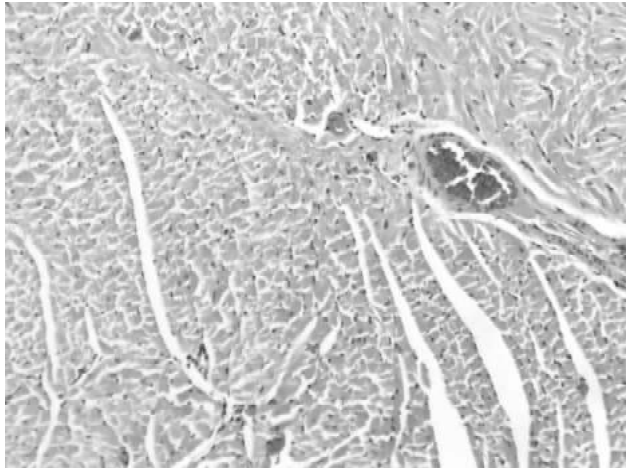


Рис. 2. Гістологічна структура тканини міокарда на 1 добу моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 3.** Гістологічна структура тканини міокарда на 3 добу моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.

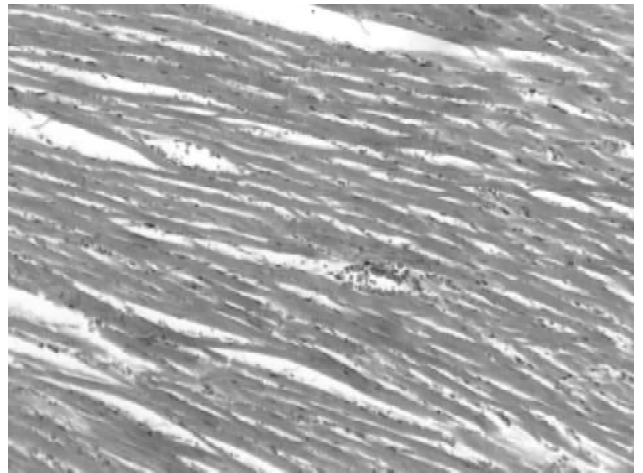


**Рис. 5.** Гістологічна структура тканини міокарда на 21 добу моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.

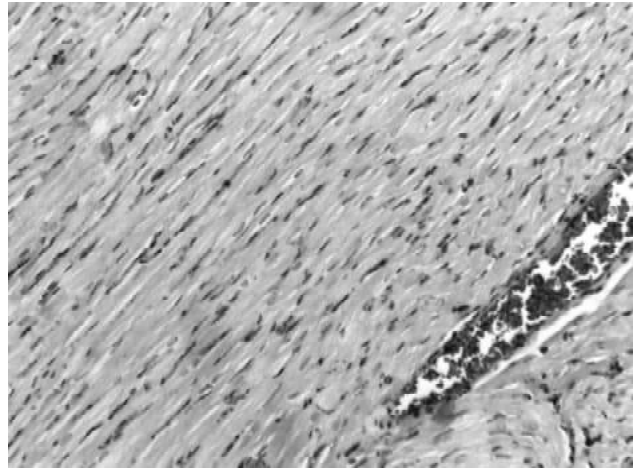
стицію мали місце явища запальної інфільтрації та сателітозів. Великі судини були помірно кровонаповненими, а в дрібних спостерігалось явища тривалого застою, що проявлялось сладжуванням та осіданням плазми. Частина судин мала ознаки набряку стінки та явища еластофіброзу. В ділянках міокарда із вираженою фрагментацією волокон спостерігались локальні точкові крововиливи, а також явища запальної реакції у вигляді переважно лімфо-гістіоцитарної інфільтрації.

Через 14 дб експерименту судини середнього калібру строми міокарда були розширеними та кровонаповненими, що проявлялось розвитком периваскулярного набряку (рис. 4), який поширювався на всю строму. Волокна кардіоміоцитів розшаровувались, між ними можна було виявити дрібні еритроцитарні інфільтрати. Саркоплазма при цьому була однорідною, ядра звичайної форми і структури. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була мінімальною.

Через 21 добу експерименту при гістологічному дослідженні тканини міокарда було виявлено незначне розширення судин середнього калібру, особливо в



**Рис. 4.** Гістологічна структура тканини міокарда на 14 добу моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 6.** Гістологічна структура тканини міокарда на 28 добу моделювання комбінованої травми. Гематоксилін-еозин. x100.

епікардіальних зонах. Їх просвіт був виповнений еритроцитами, стінка малозмінена. Периваскулярний набряк був помірним, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація мінімальна. Мав місце помірно виражений набряк строми, який поширювався по всій товщі міокарда (рис. 5). В товщі волокон можна було побачити розширені капіляри та діapedез еритроцитів. Структура саркоплазми кардіоміоцитів змінювалась мало, проте в окремих полях зору зникали ядра.

При гістологічному дослідженні тканини міокарда нами було виявлено слабовиражене кровонаповнення судин артеріального типу в епікарді та незначне розширення і повнокрів'я судин венозного типу. Периваскулярна строма була дещо розрихленою за рахунок набряку, який поширювався також і на міжклітинні простори та дезінтегруючи м'язовий пласт (рис. 6). Клітинні інфільтрати локалізувались як периваскулярно так і в стромі міокарда. Окремі судини строми дещо розширювались, були нерівномірно кровонаповнені, мав місце слабо виражений периваскулярний набряк. Кардіоміоцити в переважній більшості полів зору візу-

алізувались добре. Проте в окремих тварин у товщі міокарда виявляли поодинокі клітини із оптично порожньою цитоплазмою, що проявлялось осередковим внутрішньоклітинним міоцитолізмом та пікнотично зміненими ядрами і свідчило про наявність вогнищевих дистрофічно-некротичних змін.

При гістологічному дослідженні тканини міокарда на 28 добу моделювання комбінованої травми нами було виявлено слабовиражене кровонаповнення судин артеріального типу в епікарді та незначне розширення і повнокрів'я судин венозного типу. Перивасальна строма була дещо розрихленою за рахунок набряку, який поширювався також і на міжклітинні простори та дезінтегруючи м'язовий пласт (рис. 6). Клітинні інфільтрати локалізувались як периваскулярно так і в стромі міокарда. Окремі судини строми дещо розширювались, були нерівномірно кровонаповнені, мав місце слабо виражений периваскулярний набряк. Кардіоміоцити в переважній більшості полів зору візуалізувались добре. Проте, в окремих тварин у товщі міокарда виявлялись поодинокі клітини з оптично порожньою цитоплазмою, що проявлялось осередковим внутрішньоклітинним міоцитолізмом та пікнотично зміненими ядрами, і свідчило про наявність вогнищевих дистрофічно-некротичних змін.

### Список літератури

- Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В.Н.Ельский, В.Г.Климовицкий, С.Е.Золотухин [и др.].- Донецк: ООО "Лебедь", 2002. - 360с.
- Козак Д.В. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах політравми /Д.В.Козак //Здобутки клініч. та експерим. медицини.- 2011.- №2.- С.50-52.
- Козак Д.В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми /Д.В.Козак //Здобутки клініч. та експерим. медицини.- 2012а.- №1.- С.69-71.
- Козак Д.В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми /Д.В.Козак //Шпитальна хірургія.- 2012б.- №2.- С.50-52.
- Костенко В.С. Современные медицинские технологии в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации /В.С.Костенко //Укр. журнал хірургії.- 2008.- №2.- С.109-110.
- Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі (метод. реком.) / Г.Г.Рошнін, Ю.О.Гайдаєв, О.В.Мазуренко [та ін.].- К., 2003.- 33с. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28.
- Спосіб моделювання політравми / Козак Д.В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського. - № у 201104110; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis /R.S.Hotchkiss, I.E.Karl //N. Engl. J. Med.- 2003.- Vol.348.- P.138-150.
- Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1 /R.M.Levy, K.P.Mollen, J.M.Prince [et al.] //Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.- 2007.- Vol.293, №10.- P. 1538-1544.

**Козак Д.В.**

### ДИНАМИКА СТРУКТУРНИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ МИОКАРДА В ПЕРИОДЫ РАННИХ И ПОЗДНИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Резюме.** В условиях политравмы установлено, что в ткани миокарда, начиная с двух часов эксперимента, развивались минимальные структурные изменения, которые до 1 суток сопровождалась незначительными расстройствами кровообращения сосудов. На протяжении 3 суток структурные изменения сопровождались повышением проницаемости сосудистой стенки, до 7 суток - интерстициальным отеком, до 14 суток - периваскулярным умеренным отеком строми, до 21 суток - нарастанием отека межтучной ткани с выраженным эритродиapedезом, а до 28 суток в миокарде животных имели место единичные дистрофически - некротические изменения кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** политравма, травматическая болезнь, миокард, патоморфологические изменения.

**Kozak D.V.**

### THE DYNAMICS OF STRUCTURAL CHANGES OF THE MYOCARDIAL TISSUE DURING EARLY AND LATE MANIFESTATIONS OF EXPERIMENTAL TRAUMATIC DISEASE

**Summary.** The starting from the second hour of the experiment, minimal structural changes were developed to the 1st day accompanied with small vessel circulation disorders. For 3 days the structural changes were accompanied by increased permeability of the vascular wall, up to 7 days - interstitial edema, up to 14 days - moderate perivascular edema of the stroma, up to 21 days - an increase of interstitial tissue edema with severe erythrodiapedezom and 28 days in the myocardium of animals were isolated dystrophic - necrotic changes of cardiomyocytes.

**Key words:** *multiple injuries, traumatic disease, myocardium, pathomorphological changes.*

*Стаття надійшла до редакції 03.12.2013 р.*

*Козак Дарія Володимирівна - к. мед. н., завідувач кафедри фізичної реабілітації, здоров'я людини та фізичного виховання Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського; darakoz@yahoo.com*

© Крамар С.Б., Волков К.С., Пида В.П.

УДК: 616-001.17-018-076]-092.9

**Крамар С.Б.<sup>1</sup>, Волков К.С.<sup>1</sup>, Пида В.П.<sup>2</sup>**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського" МОЗ України, <sup>1</sup>кафедра гістології та ембріології, <sup>2</sup>кафедра фармакології з клінічною фармакологією (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001, Україна)

## СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ОПІКОВОЇ РАНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ

**Резюме.** *В експерименті на морських свинках досліджено ультраструктурний стан опікової рани при тяжкій термічній травмі. Встановлено, що глибокі опіки викликають значні зміни структурних компонентів шкіри, а ступінь їх ураження залежить від терміну дослідження. Судинні розлади та пошкодження сполучної тканини зумовлюють пригнічення регенераторних процесів у крайовій ділянці рани.*

**Ключові слова:** *субмікроскопічні зміни, опікова рана, термічна травма.*

### Вступ

В умовах сучасного життя з безліччю промислових підприємств, житлових комплексів, транспорту збільшується питома вага опіків серед травм мирного часу [Письменна та ін., 2011; Корнієнко, 2013]. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в комбустіології, проблема термічних уражень продовжує залишатись однією з найбільш актуальних у медицині [Литвинюк, Волков, 2011]. Травми такого виду зумовлюють значні структурно-метаболічні порушення всіх органів та систем організму, проте безпосереднього пошкодження зазнає шкіра [Парамонов і др., 2000]. Відомо, що опіки III ступеня характеризуються глибоким ураженням зовнішнього покриву організму, а саме некрозом епідермісу та дерми шкіри [Мершинец і др., 2012]. Проте, до цього часу багато питань пов'язаних з патогенезом опікової рани та її лікування залишаються невирішеними.

Метою цієї роботи було встановлення ультраструктурного стану опікової рани в різні терміни після експериментальної термічної травми.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконано на 18 статевозрілих морських свинках. При проведенні досліджень дотримувалися міжнародних правил та принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою" (Страсбург, 1986) і "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського" порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 11 від 15.04.11).

Опік III ступеня на 20 % поверхні тіла експериментальним морським свинкам наносили водяною парою

при температурі 96-97°C протягом 60 секунд під загальним ефірним наркозом. Декапітацію тварин проводили на 7, 14, та 21 доби дослідження, що відповідає стадіям ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби.

Збір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень проводили згідно загальноприйнятої методики [Горальський та ін., 2005; Саркисов, Перова, 1996]. Відпрепаровані шматочки шкіри фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду. Постфіксацію здійснювали 1% розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію у пропіленоксиді та заливали у суміш епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), контрастували 1% водним розчином ураніацетату та цитратом свинцю згідно метода Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

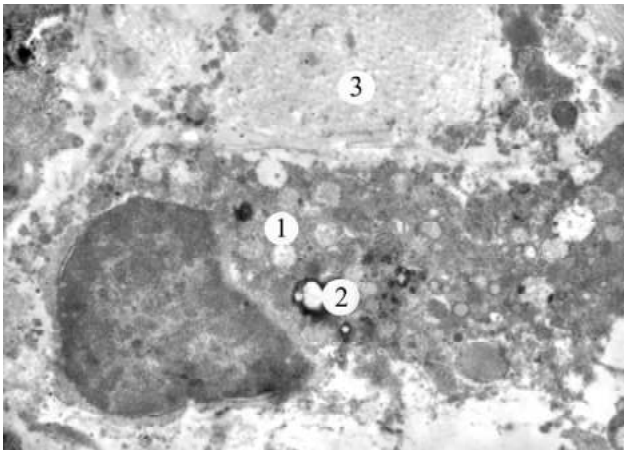
### Результати. Обговорення

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження опікової рани встановили, що після експериментальної термічної травми III ступеня в шкірі поступово розвиваються морфофункціональні зміни всіх її структурних компонентів.

Субмікроскопічно на 7 добу дослідження у центральних і крайових ділянках рани спостерігається глибока деструкція епідермоцитів. Більшість клітин базального і остистого шарів мають пікнотично змінені ядра з гетерохроматином у каріоплазмі. У некротично зміненій цитоплазмі наявні зруйновані органели, тонофіламенти. Порушуються міжклітинні контакти, внаслідок цього наявні ділянки розширених міжклітинних просторів.

У цей термін дослідження відмічається глибокий некроз дерми шкіри та деструкція компонентів її судинної сис-



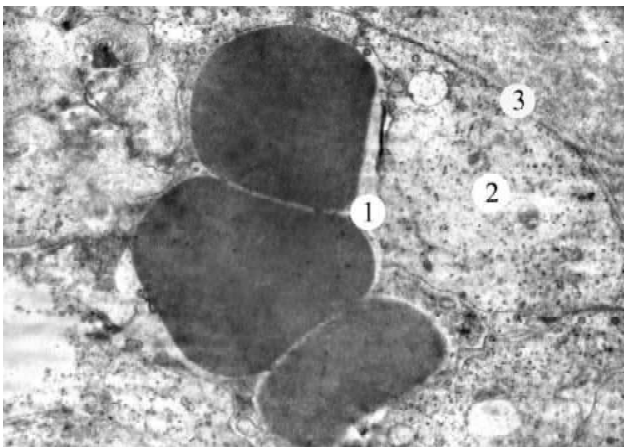


**Рис. 1.** Субмікроскопічні зміни дерми на 7 добу експерименту. Макрофаг (1), аутофагосоми (2), міжклітинна речовина (3).  $\times 7000$ .

теми. Спостерігаються фібробласти з пошкодженими органелами та витонченими відростками. Наявні лімфоцити, дегранульовані нейтрофіли. Зазнає змін ультраструктура макрофагів в опіковій рані. В їх гіалоплазмі зменшується кількість первинних лізосом, зустрічаються ауто- і гетерофагосоми, відмічається нагромадження залишкових тілець. У набряклій просвітленій міжклітинній речовині відбувається лізис волокнистих структур (рис. 1).

Значно пошкоджується структурна організація гемокapілярів, багато з них тромбуються і гинуть. Порушення проникності їх стінки супроводжується набряком дерми, клітинною інфільтрацією сполучної тканини і значними крововиливами.

На 14 добу в опіковій рані відбувається наростання ультраструктурних змін. У раньовому вогнищі субмікроскопічно спостерігається неоформлена гомогенна маса, яка містить фрагменти зруйнованих клітин, набряклу міжклітинну речовину і пошкоджені колагенові та ела-



**Рис. 2.** Ультраструктурні зміни кровоносного капіляра на 14 добу після опікової травми. Кровонаповнений просвіт (1), деструкція ендотеліоцитів (2) та базальної мембрани (3).  $\times 6000$ .

стичні волокна.

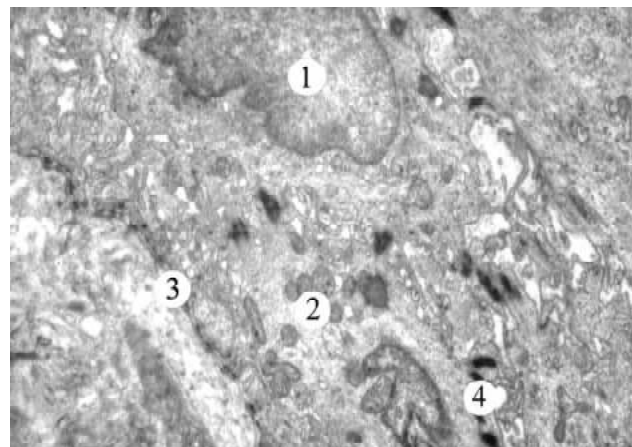
Як і в попередній термін експерименту відмічається значне порушення мікроциркуляції. В дермі субмікроскопічні зміни кровоносних капілярів проявляються розширенням та кровонаповненням просвітів, глибокою деструкцією базальної мембрани та ендотеліоцитів. В набряклій їх цитоплазмі наявні зруйновані органели, нечисельні піноцитозні пухирці (рис. 2).

Ядра більшості клітин мають осміофільну каріоплазму, нерівні контури каріолеми, окремі з ознаками пікнозу. Пошкодження стінки судин супроводжується виходом формених елементів за їх межі. Відмічається значний периваскулярний набряк.

При електронно-мікроскопічному дослідженні крайової ділянки рани спостерігається повільне протікання крайової епітелізації і формування базальної мембрани. У кератиноцитах росткового шару наявні ознаки пригнічення внутрішньоклітинної регенерації. Частина ядер в епідермоцитах пікнотично змінені, цитоплазма осміофільна з пошкодженими органелами. Проте відмічаються окремі базальні кератиноцити з гіпертрофованими еухроматиновими ядрами, в цитоплазмі наявні мітохондрії і тонофіламенти.

Проліферація клітин епідермісу гальмується повільним формуванням пухкої сполучної тканини сосочкового шару дерми шкіри. Повільний розвиток і дозрівання грануляційної тканини в раневому вогнищі супроводжується пошкодженням ультраструктури фібробластів, фіброцитів, макрофагів, тканинних базофілів, адвентиційних і плазматичних клітин. Деструкція апарату білкового синтезу та енергозабезпечення даних клітин порушує їх кооперацію між собою в напрямку утворення і дозрівання сполучної тканини в опіковій рані.

Субмікроскопічні зміни мікроциркуляторного русла та клітин фібробластичного ряду і гематогенного пошкодження перешкоджають процесу очищення опікової



**Рис. 3.** Субмікроскопічний стан епідермоцита крайової ділянки рани на 21 добу після опікової травми. Ядро (1), мітохондрії (2), базальна мембрана (3), міжклітинні контакти (4).  $\times 7000$ .

рани від некротичних мас і зумовлюють повільне оновлення аморфної речовини і волокнистих структур сполучної тканини, що значно збільшує гіпоксію, погіршує трофіку і пригнічує регенерацію тканин, які розвиваються.

Електронно-мікроскопічно на 21 добу в центральній ділянці рани спостерігаються зміни подібні попередньому терміну. Відмічаються значні розлади мікроциркуляції, що проявляється деструктивними змінами багатьох гемокапілярів. Спостерігається порушення цілісності їх стінки, руйнування контактів між ендотеліоцитами, базальна мембрана нечітка, погано контурується, наявний значний периваскулярний набряк.

Порушення мікроциркуляції погіршує трофіку і пригнічує регенерацію тканин в ділянці термічного ураження.

У крайовій зоні опікової рани в епітеліоцитах росткового шару спостерігаються ознаки пригнічення внутрішньоклітинної регенерації, набряк і просвітлення цитоплазми, зміни плазматичних і органічних мембран. Окремі епідермоцити базального і остистого шарів мають еухроматинові округло-овальні ядра з інвагіна-

ціями каріолеми, ядерцями та рибосомальними гранулами в каріоплазмі. В їх цитоплазмі наявні невеликі мітохондрії, тонофіламенти, що утворюються. Відновлюються міжклітинні контакти, проте між плазмолемами наявні розширені ділянки. Від сполучної тканини епітеліальний пласт крайової зони відокремлює потовщена базальна мембрана, що формується (рис. 3).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Проведені субмікроскопічні дослідження пошкодженої ділянки шкіри експериментальних тварин встановили, що при опіках III ступеня в раневому вогнищі розвиваються дистрофічні і некротичні зміни всіх її структурних компонентів. Розвиток грануляційної тканини, її дозрівання, формування і перетворення в сполучну тканину, а також крайова епітелізація відбуваються повільно, навіть у віддалені терміни після термічного ураження.

У подальших дослідженнях планується встановити ступінь морфологічних змін структурних компонентів шкіри при термічній травмі за умов корекції.

### Список літератури

- Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології /Л.П.Горальський, В.Т.Хомич, О.І.Кононський.- Житомир: Полісся, 2005.- 284 с.
- Корнієнко В.В. Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран /В.В.Корнієнко // Журнал клін. та експерим. мед. досліджень.- 2013.- Т.1, №4.- С.390-397.
- Литвинюк С.О. Ультраструктурні зміни гіпокампа при експериментальній термічній травмі /С.О.Литвинюк, К.С.Волков //Вісник морфології.- 2011.- Т.17, №3.- С.508-510.
- Мершинець Ю.А. Действие экстракта из эмбрионов кур на регенерацию ожогов у крыс /Ю.А.Мершинець, Ю.А.Тимохина, Г.Ф.Жегунов //Научный вестник ЛНАУ.- 2012.- №37.- С.86-90.
- Місцеве лікування експериментальних поверхневих опікових шкірних ран гелем на основі нанодисперсних ферромагнетичних порошоків /О.В.-Письменна, П.С.Кризина, О.С.Сізов [та ін.] //Вісник проблем біол. і мед.- 2011.- Т.1, Вип.2.- С.149-151.
- Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей /Б.А.Парамонов, Я.О.Порембский, В.Г.Яблонский.- СПб.: Спец. лит., 2000.- 480с.
- Саркисов Д. С. Микроскопическая техника /Д.С.Саркисов, Ю.Л.Перова.- М.: Медицина, 1996.- 362с.

**Крамар С.Б., Волков К.С., Пыда В.П.**

### СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОЖГОВОЙ РАНЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

**Резюме.** В эксперименте на морских свинках исследовано ультраструктурное состояние ожоговой раны при тяжелой термической травме. Установлено, что глубокие ожоги вызывают значительные изменения структурных компонентов кожи, а степень их поражения зависит от срока опыта. Сосудистые нарушения и повреждение соединительной ткани обуславливают подавление регенераторных процессов в краевой области раны.

**Ключевые слова:** субмикроскопические изменения, ожоговая рана, термическая травма.

**Kramar S.B., Volkov K.S., Pyda V.P.**

### SUBMICROSCOPIC CHANGES OF BURN WOUNDS IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

**Summary.** In experiments on guinea pigs were studied ultrastructural status of burn wounds in severe thermal injury. It was established that deep burns cause significant changes in the structural components of the skin, and the degree of lesion depends on the duration of the experiment. Vascular disorders and connective tissue damages cause inhibition of regenerative processes in the boundary area of the wound.

**Key words:** submicroscopic changes, burn wound, thermal injury.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Крамар Соломія Богданівна - магістр біології, ст. лаборант кафедри гістології та ембріології; kramar.solomija@gmail.com  
Волков Костянтин Степанович - д. біол. н., професор, завідувач кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського" МОЗ України; +38 0352 25-17-80  
Пыда Віктор Петрович - к. мед. н., доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією; pyda\_vp@mail.ru

© Кіщук Б.М., Заяць Л.М.

УДК: 616.24+616.379-008.64

Кіщук Б.М., Заяць Л.М.

Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

## УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ АЛЬВЕОЛОЦИТІВ II ТИПУ НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** У досліджах на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г електронно-мікроскопічним методом вивчено ультраструктурні зміни альвеолоцитів II типу через 1, 2, 4 тижні після моделювання цукрового діабету, який відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину. Встановлено, що через 2 тижні після початку дослідження в окремих альвеолоцитах II типу відмічаються набряк мітохондрій, пластинчастих тілець і помірно розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки. Зі збільшенням терміну експерименту (4 тижні) явища гіпергідратації в альвеолоцитах II типу мають більш поширений характер.

**Ключові слова:** стрептозоточиніндукований діабет, альвеолоцити II типу.

### Вступ

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) є однією з основних проблем сучасної медицини [Маньковський, 2004]. ЦД одне з найбільш поширених ендокринних захворювань, яке представляє собою важливу медико-соціальну проблему. Дане захворювання займає третє місце в статистиці смертності після серцево-судинних і онкологічних захворювань [Білоус та ін., 2011; Кособян и др., 2012]. За даними Міжнародної діабетичної федерації - IDF (The International Diabetes Federation) кількість хворих на ЦД серед дорослого населення у світі до 2030 року досягне 439 млн. [Маслова, Сунцов, 2011]. В Україні на даний час кількість хворих на ЦД складає біля 5 мільйонів людей [Мерецький, 2012]. Важкість перебігу ЦД безпосередньо залежить від порушення функцій різних органів та систем. З літературних джерел добре відомі зміни зі сторони серцево-судинної системи, достатньо описані діабетичні нефро- та ретинопатії і нейропатії [Боровкова, Іфтодій, 2006; Sahebjamі, Denholm, 2003]. Та поряд з цим досить мало даних щодо ушкодження респіраторної системи при ЦД. Зокрема не висвітлені питання, що стосуються альвеолоцитів II типу (A-II), функцією яких є синтез і секреція сурфактанту [Оспанова, Заозерська, 2011; Walter et al., 2003].

**Мета** дослідження: вивчити в динаміці зміни ультраструктурної організації альвеолоцитів II типу при стрептозоточиніндукованому цукровому діабеті.

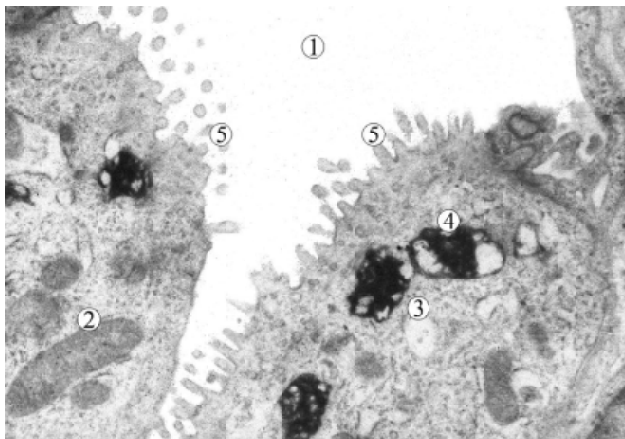
### Матеріали та методи

Дослідження проведені на 40 білих щурах-самцях масою 180-220 г, які були розділені на 3 групи: 1 - інтактна, 2 - контрольна, 3 - дослідна. В експериментальній групі цукровий діабет відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми "Sigma" (США), розведеного в 0,1М цитратному буфері з рН 4,5, із розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревинно вводили еквівалентну дозу 0,1М цитратного буферного розчину з рН 4,5. Розвиток захворювання контролювали за зростанням в крові тварин рівня глюкози, який ста-

новив 10-15 ммоль/л. Забір легеневої тканини для електронно-мікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 1, 2, 4 тижні після введення стрептозоточину. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультратомі "Tesla BS-490", вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125 К".

### Результати. Обговорення

Проведений аналіз результатів субмікроскопічного дослідження показав, що через 1 тиждень після моделювання цукрового діабету істотних змін не відмічається в структурній організації альвеолоцитів II типу. Через 2 тижні після початку дослідження ядра А-II овальної форми, розміщені в потовщеній частині клітин. Ядерна оболонка має звивисті контури та утворює неглибокі інвагінації. Гранули хроматину в основному рівномірно розподілені по нуклеоплазмі. Разом з тим зустрічаються клітини з маргінальною агрегацією гранул хроматину вздовж внутрішньої поверхні каріолеми. Мітохондрії різних розмірів і форми з матриксом середньої електронно-оптичної щільності. В окремих клітинах спостерігаються збільшені за розмірами мітохондрії з матриксом низької електронно-оптичної щільності і зруйнованими кристами. У навколядерній зоні визначається апарат Гольджі з дрібними пухирцями, які містять матеріал слабкої осмієфільності. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена помірно розширеними канальцями і цистернами, кількість рибосом на зовнішній поверхні цистерн дещо зменшена. Виявляються зміни і з боку пластинчастих тілець, які характеризуються появою нерівномірних світлик проміжків між бімембранними осмієфільними пластинками. Такі тільця мають неправильну форму і спостерігаються переважно в апікальній частині клітин. Структура міжклітинних контактів змін не зазнає. На апікальній поверхні А-II виявляються мозаїчно розміщені мікроворсинки (рис. 1).



**Рис. 1.** Ультраструктурні зміни альвеолоцитів II типу через 2 тижні після моделювання цукрового діабету. 1 - просвіт альвеоли, 2 - мітохондрії, 3 - гранулярна ендоплазматична сітка, 4 - пластинчасті тільца, 5 - мікроросинки. Електронна мікрофотографія. x12000.

Через 4 тижні після початку дослідження ядра А-II кулястої або овальної форми з неглибокими інвагінаціями і випинаннями каріолеми. Нуклеоплазма заповнена дрібнозернистим матриксом із скупченням гранул хроматину біля внутрішньої поверхні каріолеми. Перинуклеарний простір дещо розширений. Апарат Гольджі представлений помірно розширеними цистернами із вмістом низької електронно-оптичної щільності, гладкими дрібними пухирцями і вакуолями. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, з нерівними контурами. На зовнішній поверхні цистерн спостерігається зменшення кількості рибосом. Мітохондрії збільшені за розмірами з матриксом низької електронно-оптичної щільності і дезорієнтованими кристами. Разом із тим, зустрічаються мітохондрії неправильної форми, з матриксом помірної електронно-оптичної щільності. Як і на попередньому етапі дослідження, зустрічаються пластинчасті тільца з нерівномірними світлими проміжками між бімембранними осмієфільними пластинами. Водночас виявляються вакуолізовані пластинчасті тільца з фрагментами осмієфільних пластин всередині. Базальна мембрана місцями потовщена, з нечіткими контурами. Апікальна поверхня багатьох А-II згладжена, мікроросинки майже повністю відсутні (рис. 2). Разом із тим зустрічаються А-II з ознаками підвищеної функціональної активності. Ядра таких клітин з матриксом середньої електрично-оптичної щільності. Гранули хроматину в основному рівномірно розподілені по всій площі ядра. В цитоплазмі спостерігається велика кількість мітохондрій різної величини і форми з матриксом середньої електронно-оптичної щільності, вільних рибосом і полісом, що свідчить про інтен-

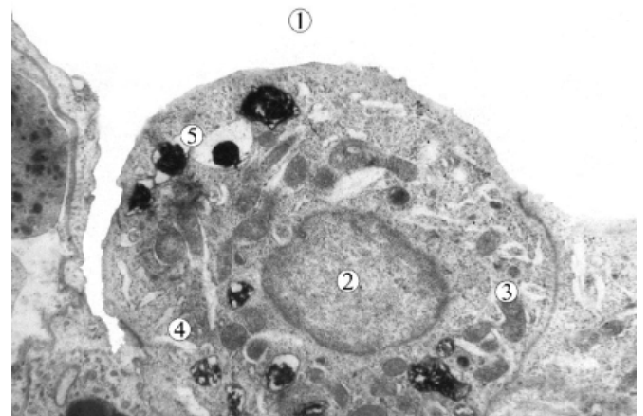
#### Список літератури

Бойко В.В. Вплив абдомінальної травми на морфологічні зміни в альвеолоцитах постраждалих літнього і старечого віку /В.В.Бойко, В.П.Польовий //Укр. морфол. альманах.-

2005.- Т.3, №3.- С.12-17.  
Боровкова С.О. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій /С.О.Боровкова, А.Г.Іфтодій //Буковинський мед. вісник.- 2006.- Т.10, №2.- С.132-

136.

Динаміка показників пероксидного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків та стан антиоксидантної системи крові через 3 та 6 місяців



**Рис. 2.** Ультраструктурні зміни альвеолоцитів II типу через 4 тижні після моделювання цукрового діабету. 1 - просвіт альвеоли, 2 - ядро альвеолоцита II типу, 3 - мітохондрії, 4 - гранулярна ендоплазматична сітка, 5 - пластинчасті тільца. Електронна мікрофотографія. x6400.

сивність внутрішньоклітинних синтетичних процесів. Апарат Гольджі представлений цистернами, дрібними гладкими пухирцями та вакуолями із вмістом різного ступеня осмієфільності. Канальці й цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки дещо розширені із чітко вираженими рибосомами на їх зовнішній поверхні. Кількість пластинчастих тілец значно збільшена. На апікальній поверхні А-II спостерігається велика кількість мікроросинок.

На сьогодні відомо, що альвеолоцити II типу є складовими компонентами аерогематичного бар'єру і відповідають за синтез і секрецію сурфактанту легень [Пікас, 2003]. Проведені нами дослідження показали, що цукровий діабет супроводжується змінами структурної організації альвеолоцитів II типу, і зокрема пластинчастих тілец, які є основним депо фосфоліпідів. На зміни субмікроскопічної будови альвеолоцитів II типу під впливом ендогенних чинників різної природи вказують і ряд інших авторів [Бойко, Польовий, 2005; Зайченко та ін., 2008; Небесна, Волков, 2011; Sahebjamí, Denholm, 2003].

#### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Стрептозотоциніндукований діабет супроводжується вираженими ультраструктурними змінами альвеолоцитів II типу.

2. Характер і вираженість змін А-II залежить від тривалості перебігу цукрового діабету.

Перспективним у подальшому є дослідження ультраструктурної організації альвеолоцитів II типу в пізні терміни експерименту, що дозволить побачити динаміку розвитку легеневих ускладнень при цукровому діабеті.

- після лікування діабетичної нейропатії /І.І.Білоус, Н.В.Васильєва, О.Б.Яремчук [та ін.] //Вісник наук. досліджень.- 2011.- №4.- С.136-137.
- Зайченко Г.В. Ультраструктурні порушення клітин респіраторного відділу легенів плодів шурів в умовах токсичної дії тетрахлорметану на вагітних самок /Г.В.Зайченко, О.В.Кудіна, В.П.Невзорів //Клін. та експерим. патол.- 2008.- Т.7, №3.- С.13-17.
- Маньковський Б.М. Неотложные состояния при сахарном диабете Б.М.Маньковський //Мистецтво лікувати.- 2004.- №9.- С.86-91.
- Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений /О.В.Маслова, Ю.И.Сунцов //Сахарный диабет.- 2011.- №3.- С.6-11.
- Мерецький В.М. Особливості вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканинах нирки та печінки за умов експериментального цукрового діабету /В.М.Мерецький //Здобутки клін. і експерим. медицини.- 2012.- №1.- С.96-98.
- Небесна З.М. Ультраструктурні зміни компонентів аерогематичного бар'єру в стадії токсемії опікової хвороби /З.М.Небесна, К.С.Волков //Укр. морфол. альманах.- 2011.- Т.9, №3.- С.191-192.
- Оспанова Т.С. Порушення функції зовнішнього дихання у хворих на діабетичну нефропатію /Т.С.Оспанова, Н.В.Заозерська //Наук. вісник Ужгородського унів-ту, серія "Медицина".- 2011.- №40.- С.264-266.
- Пікас О.Б. Порушення сурфактанту легень як основа патологічних процесів у легенях /О.Б.Пікас //Укр. пульмонол. журнал.- 2003.- №4.- С.45-46.
- Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку цереброваскулярного поразення у пацієнтів с сахарним діабетом /Е.П.Кособян, І.Р.Ярек-Мартінова, А.Н.Ясаманова [и др.] //Сахарный диабет.- 2012.- №1.- С.42-48.
- Sahebjani H. Effects of streptozotocin-induced diabetes on lung mechanics and biochemistry in rats /H.Sahebjani, D.Denholm //Journal of Applied Physiology.- 2003.- Vol.64, №1.- P.147-153.
- Walter R. Association between Glycemic State and Lung Function /R.Walter, A.Beiser, R.Givelber //Am. J. of Resp. and Critical Care Med.- 2003.- Vol.167.- P.911-916.

**Кишук Б.Н., Заяц Л.М.**

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ АЛЬВЕОЛОЦИТІВ ІІ ТИПА НА РАННІХ СТАДІЯХ РАЗВИТТЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУЦІРОВАНОГО САХАРНОГО ДІАБЕТА

**Резюме.** В опытах на 40 белых крысах-самцах линии Вистар электронно-микроскопическим методом изучено ультраструктурные изменения альвеолоцитов II типа через 1, 2, 4 недели после моделирования сахарного диабета, который воспроизводили путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина. Установлено, что через 2 недели от начала исследования в отдельных альвеолоцитах II типа отмечаются отек митохондрий, пластинчатых телец и умеренно расширены цистерны гранулярной эндоплазматической сети. С увеличением срока эксперимента (4 недели) явления гипергидратации в альвеолоцитах II типа имеют более распространенный характер.

**Ключевые слова:** стрептозотоцининдуцированный диабет, альвеолоциты II типа.

**Kishchuk B.M., Zayats L.M.**

#### ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF ALVEOLOCYTES II TYPE ON EARLY STAGES OF DEVELOPMENT OF STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETES

**Summary.** In the experiment on 40 white Wistar male rats with mass 180-220 grams the ultrastructural changes of alveolocytes of II type were investigated by electronno-microscopic method on 1, 2, 4 weeks after modeling of diabetes mellitus, which was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin. It was determined, that after 2 weeks from the beginning of the experiment, in different alveolocytes of II type there was edema of mitochondria and lamellar bodies, also mild expanded cisternas of granular endolasm reticulum. With increasing of time of experiment (4 week) the features of hyperhydratation of type II alveolocytes were much more spread.

**Key words:** streptozotocin induced diabetes, alveolocytes of II type.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Кишук Богдана Миколаївна - асистент кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету; +38 096 137-05-91; kishchuk bogdana@gmail.com

Заяць Любомир Мирославович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету; +38 0342 22-31-07

© Слободян О.М., Антонюк О.П., Рябий С.І.

УДК: 611.37+611.34].0.13-053.15

**Слободян О.М., Антонюк О.П., Рябий С.І.**

Буковинський державний медичний університет (пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна)

## ФЕТАЛЬНА ТОПОГРАФІЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО ОРГАНОКОМПЛЕКСУ

**Резюме.** В статті розглядається становлення м'язового сфінктера спільної жовчної протоки та м'язового сфінктера великого сосочка дванадцятипалої кишки у плодів у періоді онтогенезу людини.

**Ключові слова:** спільна жовчна протока, великий сосочок, плоди, людина.

### Вступ

Відомості літератури щодо особливостей будови панкреатодуоденального органоккомплексу у перина-

льному періоді онтогенезу фрагментарні та нечисленні [Давиденко и др., 2005; Леськів, 2007; Желез-

нов и др., 2007; Leng, Lu, 2005]. Здебільшого вони присвячені або дослідженню анатомії даного органокomплексу певної вікової групи, або ембріональним перетворенням на ранніх стадіях розвитку [Schaser et al., 2005; Ceres et al., 2006; Shiono et al., 2006]. Відсутня спільна думка стосовно анатомічних взаємовідношень складових панкреатодуоденального органокomплексу між собою та прилеглими структурами черевної порожнини. Виникає необхідність визначення динаміки морфометричних змін параметрів панкреатодуоденального органокomплексу у перинатальному періоді розвитку.

Саме ця обставина зумовила мету нашого дослідження: встановити особливості становлення будови і топографії панкреатодуоденального органокomплексу та його складових у плодовому періоді людини.

### Матеріали та методи

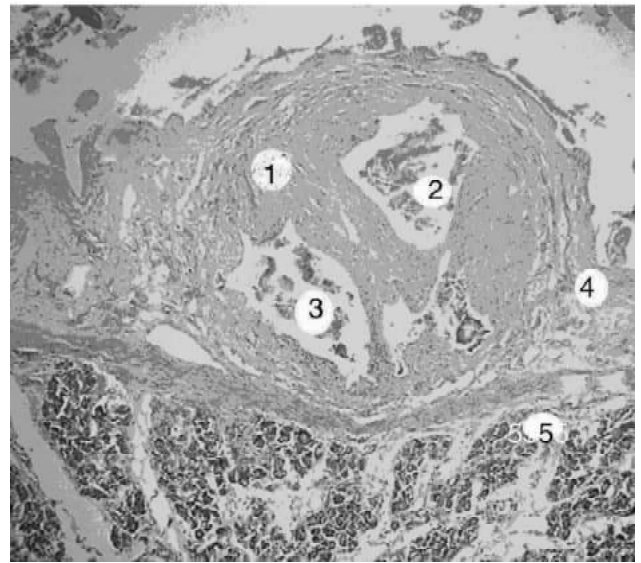
Морфометричне дослідження панкреатодуоденального органокomплексу проведено на 58 препаратах трупів плодів *in situ* та 26 ізольованих органокomплексах. Використано гістологічне дослідження для з'ясування мікроскопічної анатомії компонентів панкреатодуоденального органокomплексу; макроскопія - для визначення типової і варіантної анатомії компонентів панкреатодуоденального органокomплексу, їх топографоанатомічних взаємовідношень між собою та органами і структурами черевної порожнини; виготовлення топографоанатомічних зрізів - для визначення синтопії компонентів панкреатодуоденального органокomплексу.

### Результати. Обговорення

Враховуючи суперечливі дані стосовно формування м'язового сфінктера спільної жовчної протоки (СЖП) [Ахтемічук, 1998; Давиденко та ін., 2005], а також окремі повідомлення про пренатальний розвиток м'язового сфінктера великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВС ДПК) [Рябий, 2003; Еремеева, 2004], значна увага в нашому дослідженні присвячена вивченню особливостей морфогенезу м'язових сфінктерів у плодовому періоді.

Перинатальний період розвитку дванадцятипалої кишки і підшлункової залози характеризується зміною розміщення їх анатомічних частин у площинах, що зумовлено тісним топографоанатомічним впливом суміжних органів і структур черевної порожнини. Найбільш виражені зміни відбуваються у верхній та нижній частині дванадцятипалої кишки.

Зігнута і дугоподібна форми підшлункової залози характеризуються більшим розміром голівки органа, чим визначається у 64% типова форма дванадцятипалої кишки - кільцеподібна. Зігнута форма підшлункової залози частіше трапляється в поєднанні з кільцеподібною дванадцятипалою кишкою в 17±4% випадків, рідше - з U-подібною кишкою (4±1%), найрідше - з V- і C-подібною (2±0,5% і 1±0,5% відповідно). Дугоподібна форма залози частіше поєднана з кільцеподібною (4±1%) і V-



**Рис. 1.** Сагітальний зріз дванадцятипалої кишки та підшлункової залози плода 310,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об. 3,5х, ок. 10х: 1 - великий сосочок дванадцятипалої кишки; 2 - просвіт спільної жовчної протоки; 3 - просвіт головки протоки дванадцятипалої кишки; 4 - слизова оболонка дванадцятипалої кишки; 5 - м'язова оболонка дванадцятипалої кишки; 6 - паренхіма підшлункової залози.

подібною (1,5±0,5%) дванадцятипалою кишкою, рідше з U- і C-подібною (1±0,5% і 0,8±0,4% відповідно). Характерний синтопічний вплив у ранніх плодів (4-5-місячних) виявлений з боку голівки залози.

Починаючи з 7-місячних плодів, поперечні борозни слизової оболонки дванадцятипалої кишки макроскопічно мають чітке спрямування, що є свідченням їх дефінітивної будови (рис. 1).

На присередній стінці кишки виявлено випин її епітеліальної оболонки з субепітеліальним шаром у вигляді двох вертикальних складок висотою 225±10 мкм і шириною 310±10 мкм, що являє собою зачаток ВС ДПК. Положення його відповідає верхній третині низхідної частини ДПК. У товщі зачатка сфінктера ВС ДПК навколо з'єднання каудальних частин СЖП підшлункової залози (ПЗ) виявляються циркулярні пучки мезенхімних клітин, які формують зачатки сфінктерів СЖП і протоки ПЗ. Стінки печінково-підшлункової ампули (ППА) оточені ззовні суцільним циркулярним шаром мезенхімних клітин, товщина якого сягає 105±5 мкм. Останній являє собою зачаток сфінктера ППА.

Серед мезенхімних клітин останнього переважно справа і каудально навколо ППА виявляються просвіти дрібних кровоносних судин, заповнених поодинокими первинними кров'яними елементами. Це вказує на формування кровоносного русла сфінктера великого сосочка дванадцятипалої кишки, джерелом якого є дрібні гілочки нижньої підшлунково-дванадцятипало-кишко-вої артерії, які знаходяться каудально на відстані 120±5 мкм від кінцевих частин СМЖ і протоки ПЗ.

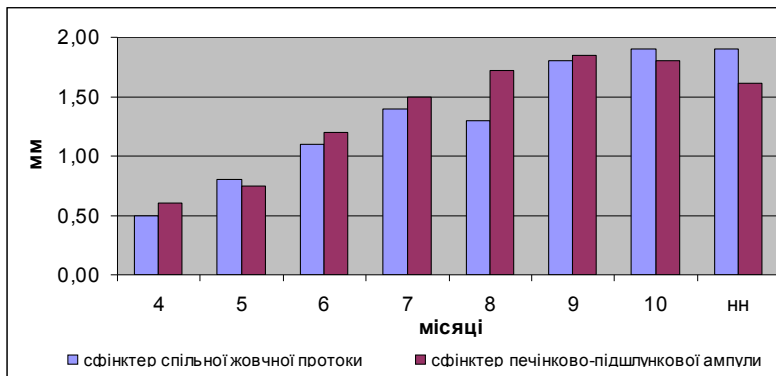


Рис. 2. Висота м'язових сфінктерів спільної жовчної протоки і печінково-підшлункової ампули у плодів та новонароджених людини.

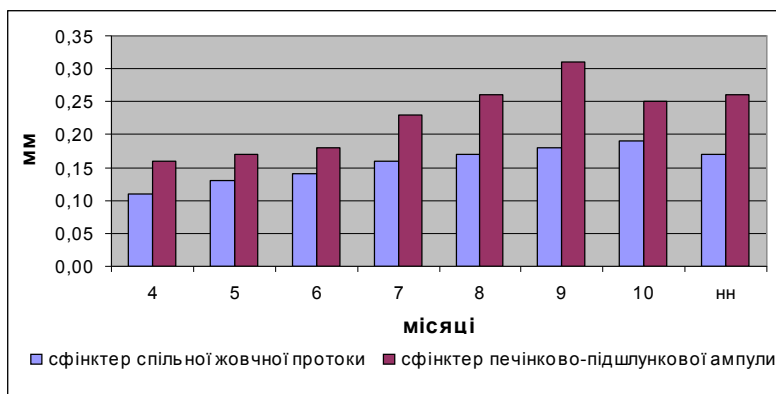


Рис. 3. Товщина м'язових сфінктерів спільної жовчної протоки і печінково-підшлункової ампули у плодів та новонароджених людини.

У ранніх плодів великий сосочок дванадцятипалої кишки ще не сформований і нагадує валикоподібне потовщення слизової оболонки кишки, на його верхівці визначаються заглибина ліycopодібної форми. Починаючи з 6-місячних плодів, великий сосочок кишки визначається у трьох формах: 1) плоско-горбкуватій, 2) горбкуватій, 3) гострокінцевій. Дані форми встановлені при врахуванні морфометричних параметрів (висоти і діаметра) великого сосочка кишки.

З розвитком плодів ВС ДПК відносно опускається, якщо у 4-5-місячних плодів він визначається на межі верхньої і середньої третин низхідної частини кишки на передньомедіальній її поверхні, то у 6-10-місячних плодів і новонароджених - частіше на медіальній або передньомедіальній поверхні середньої третини низхідної частини кишки.

У 4-5-місячних плодів у ділянці ВС ДПК виявлено, що слизова оболонка стоншена на 50-70% порівняно із суміжними ділянками, а починаючи з 6-місячних плодів товщина майже однакова. Підслизова основа слабо виражена. М'язова оболонка у проекції ВС ДПК суцільна, не переривається і навіть не стоншується. М'язова тканина сосочка не має ніякого відношення до м'язової оболонки дванадцятипалої кишки. Ці висновки корелюють з результатами наукових робіт [Лященко, 1999; Колесников, 2000], які виконували дослідження

ділянки ВС ДПК у дорослих людей.

Формування наддванадцятипалої частини СЖП починається з 6-го місяця плодового періоду. Ріст відділів СЖП здійснюється асинхронно з періодами прискорення (4-6-й місяць і 9-10-й місяць) та уповільнення (8-й місяць). У період новонародженості м'язовий сфінктер Одді виявляється вже повністю сформованим і являє собою складну м'язово-клапанну структуру у кінцевій частині СЖП і у товщі сфінктера ВС ДПК, будова якої набуває ознак дефінітивної, що зумовлює функціональну його здатність.

У плодів панкреатична частина СЖП зазвичай (79% випадків) оточена паренхімою голівки підшлункової залози і розміщена ближче до її задньої поверхні, що варто враховувати при виконанні певних етапів хірургічних маніпуляцій на спільній жовчній протоці і голівці підшлункової залози у новонароджених та дітей раннього віку. У ранніх плодів діаметр панкреатичної частини спільної жовчної протоки становить 0,3-0,5 мм і перевищує діаметр головної протоки підшлункової залози, а у 6-10-місячних плодів та новонароджених він перевищує на 0,1-0,3 мм. Здебільшого у перинатальному періоді онтогенезу в межах голівки підшлункової залози панкреатич-

на частина спільної жовчної протоки з'єднується з головною протокою залози і тільки у 28% випадків у 6-10-місячних плодів та новонароджених вони окремо пронизують товщу стінки дванадцятипалої кишки.

Отвір великого сосочка дванадцятипалої кишки у перинатальному періоді онтогенезу має ліycopодібну (72% випадків) і криптоподібну форми (28% випадків). Криптоподібна форма частіше спостерігається при плоско-горбкуватій формі великого сосочка кишки, рідше - при горбкуватій. Такі форми отворів ВС ДПК варто враховувати під час виконання ретроградної холангіо-панкреатографії у новонароджених і дітей раннього віку.

Впродовж плодового періоду онтогенезу відбувається збільшення розмірів та становлення дефінітивної будови м'язових сфінктерів СЖП та ППА. Для з'ясування закономірностей формування сфінктерного апарату СЖП у пренатальному періоді нами проведено аналіз динаміки зміни висоти та товщини сфінктерів СЖП і ППА.

Впродовж плодового періоду онтогенезу відбувається збільшення розмірів та становлення дефінітивної будови м'язових сфінктерів СЖП та ППА. Для з'ясування закономірностей формування сфінктерного апарату СЖП у пренатальному періоді нами проведено аналіз динаміки зміни висоти та товщини сфінктерів СЖП і ППА (рис. 2, рис. 3).

У результаті морфометричної характеристики панк-



реатодуоденального органоккомплексу та його складових у перинатальному періоді онтогенезу встановлено, що для дванадцятипалої кишки і підшлункової залози характерно два періоди прискореного розвитку (на 5-му і 8-10-му місяцях) та період відносного сповільнення (на 6-му та 7-му місяцях). У 6- і 7-місячних плодів відносний сповільнений розвиток властивий не для всіх, а тільки для 50% досліджуваних морфометричних параметрів анатомічних частин дванадцятипалої кишки і підшлункової залози.

Приріст товщини сфінктерів СЖП і ППА відбувається майже синхронно, однак відрізняється за характером. Так, товщина сфінктера СЖП збільшується лінійно до 9-10-го місяців внутрішньоутробного розвитку, а у новонароджених вірогідно зменшується. Тоді як приріст товщини сфінктера ППА відбувається хвилеподібно з періодами прискорення і уповільнення. Перший період прискорення темпів збільшення товщини вказаного сфінктера триває з кінця передплодового періоду до 4-го місяця, після чого настає уповільнення її приросту до 6-го місяця. Другий період прискорення приросту товщини сфінктера ампули припадає на 7-9-й місяць, коли вона досягає максимальних значень. На 10-му місяці внутрішньоутробного розвитку товщина сфінктера ППА вірогідно зменшується і стабілізується на досягнутих значеннях у новонароджених. ВС ДПК в новонароджених виявляється морфологічно сформованим і представляє собою особливу м'язово-клапанну структуру в кінцевій частині СЖП і ВС ДПК.

Наприкінці плодового періоду та у новонароджених спостерігається значна кількість індивідуальних варіантів будови, положення та взаємовідношень СЖП з прилеглими структурами, що свідчить про значну її індивідуальну мінливість.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На 4-5 місяцях великий сосочок розташований на межі верхньої і середньої третин низхідної частини дванадцятипалої кишки на її передньо-медіальній стінці, у 6-10-місячних плодів і новонароджених - частіше на медіальній або передньомедіальній стінці середньої третини низхідної частини.

2. Становлення наддуоденальної частини спільної жовчної протоки починається з 6-го місяця плодового періоду. Ріст відділів спільної жовчної протоки здійснюється асинхронно з періодами прискорення (4-6-й місяць і 9-10-й місяць) та уповільнення (8-й місяць).

3. Наприкінці плодового періоду (плоди 8-10 місячні) м'язовий сфінктер Одді уже сформованим і являє собою складну м'язово-клапанну структуру в кінцевій частині спільної жовчної протоки і у товщі великого сосочка дванадцятипалої кишки, будова якої набуває ознак дефінітивної, що зумовлює функціональну його здатність.

Отримані експериментальні дані можуть бути використані для подальших розробок шляхів корекції виявлених ушкоджень у досліджуваному органі.

### Список літератури

- Ахтемійчук Ю.Т. Особливості топографо-анатомічних взаємовідношень дванадцятипалої кишки з органами та структурами черевної порожнини плода /Ю.Т.Ахтемійчук //Бук. мед. вісник.- 1998.- Т.2, №4.- С.188-192.
- Давиденко В.Б. Ефективність та діагностичне значення пренатального дослідження плода у покращенні наслідків лікування вродженої патології травного тракту у періоді новонародженості /В.Б.Давиденко, В.В.В'юн, Н.Р.В'юн //Ультразвукова перинатал. діагностика. - 2005. - № 20. - С. 127.
- Еремеева О.Н. Становление сфинктерного аппарата и его микроциркуляторного кровеносного русла двенадцатиперстной кишки человека в период пренатального онтогенеза; Тезы докл. VII конгр. МАМ /О.Н.Еремеева. //Морфология. - 2004.- Т.126, №4.- С.26.
- Колесников Л.Л. Некоторые особенности морфологии сфинктеров пищеварительного тракта: Матер. V Конгр. междунар. ассоциации морфол. /Л.Л.Колесников //Морфология.- 2000.- Т.117, №3.- С.60.
- Леськів Б.Б. Розвиток травної системи у людини та його аномалії /Б.Б.Леськів //Молодь та перспективи сучасної медичної науки: Матер. IV міжн. наук. конф. студ. та молодих вчених.- Вінниця, 2007.- С.43.
- Лященко С.Н. Микрохирургическая анатомия большого дуоденального сосочка и сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы /С.Н.Лященко //Морфология.- 1999.- Т.116, №5.- С.50-53.
- Рябий С.І. Морфогенез спільної жовчної протоки у зародків людини /С.І.Рябий //Матеріали VI міжнародної наук. практ. конф. "Наука і освіта".- Дніпропетровськ, 2003.- Т.6.- С.53.
- Становление топографии внутренних органов человека в раннем плодном периоде как отражение их структурных преобразований /Л.М.Железнов, Э.Н.Галева, С.В.Лисицкая [и др.] //Матер. междунар. научн. конф., посв. 450-летию города Астрахани /Астраханский мед. ж.- 2007.- Т.2, №2.- С.76.
- Helical computed tomographic angiography of the normal canine pancreas /A.V.Ceres, A.L.Zwingerberger, E.Hardam [et al.] //Vet Radiol. Ultrasound.- 2006.- Vol.47, №3.- P.270-278.
- In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation /K.D.Schaser, G.Puhl, B Vollmar[et al.] //Am. J. Transplant.- 2005.- №5(2).- P.341-350.
- Leng S.H. Induction of pancreatic duct cells of neonatal rats into insulin-producing cells with fetal bovine serum: a natural protocol and its use for patch clamp experiments /S.H.Leng, F.E.Lu //World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.11, №44.- P.6968-6974.
- Pancreatic, hepatic, splenic, and mesenteric mucinous cystic neoplasms (MCN) are lumped together as extra ovarian MCN /S.Shiono, K.Suda, B.Nobukawa [et al.] //Pathol. Int.- 2006.- Vol.56, №2.- P.71-77.

**Слободян А.Н., Антонюк О.П., Рябой С.И.**

### ФЕТАЛЬНА ТОПОГРАФІЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО ОРГАНОКОМПЛЕКСУ

**Резюме.** В статті розглядається становлення м'язового сфінктера загального жовчного протока і м'язового сфінктера великого сосочка дванадцятиперстної кишки в плодовому періоді онтогенеза людини.

**Ключові слова:** загальний жовчний проток, великий сосочок, плоди, людина.



*Slobodyan A.N., Antonyuk O.P., Ryaboi C.I.*

**FETAL TOPOGRAFIYA PANCREATODUODENAL ORGANOCOMPLEXES**

**Summary.** *The article discusses the formation of a sphincter muscle of a common bile duct and a sphincter muscle of major duodenal papilla in the fetal period ontogenesis of human.*

**Key words:** *pancreatoduodenal organocomplexes, fetuses, human.*

*Стаття надійшла до редакції 28.11.2013 р.*

*Слободян Олександр Миколайович* - д.мед.н., професор кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; +38 0372 55-55-61

*Антонюк Ольга Петрівна* - к.мед.н., доцент кафедри анатомії людини імені М.Г.Туркевича Буковинського державного медичного університету; olha\_antonyuk@yahoo.com

*Рябий Сергій Ілліч* - к.мед.н., лікар-хірург, викладач кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету; serhiouyu@mail.ru

© Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В.

**УДК:** 572.7:611.36:611.61:611.45:633.34

**Кулик Я.М., Гаврилюк А.О., Рауцкієне В.Т., Хіміч О.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна), Інститут кормів та сільського господарства Поділля НААН (просп. Юності, 16, м.Вінниця, 21021, Україна)

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА НАДНИРНИКІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ЗГОДОВУВАННІ РАУНДАПОСТІЙКОЇ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНОЇ СОЇ**

**Резюме.** *Довготривале, на протязі 485 днів, згодовування свиням термічно обробленої раундапостійкої ГМ сої в кількості 15-20% за сирим протеїном від всього раціону спричиняє розвиток білкової дистрофії нирок та печінки, які свідчать про зменшення адаптаційних можливостей органів. Найбільш значущі відхилення від норми виникають в наднирниках, які полягають в наявності значного набряку з дисккомплексацією клітин, дистрофії та атрофії ендокриноцитів всіх зон кіркового шару, що може служити причиною розвитку функціонального виснаження.*

**Ключові слова:** *раундапостійка ГМ соя, свині, структура, нирки, печінка, наднирники.*

**Вступ**

Перші трансгенні організми отримані в 1986 році, коли проведені успішні польові випробування трансгенних рослин, а вже через 10 років в США з'явилися перші генетично модифіковані (ГМ) продукти харчування. Це були томати з уповільненим дозріванням та стійка до гербіцидів соя [Коритнюк, Борисенко, 2008а,б], а ще через два роки на ринок поступили ГМ кукурудза, картопля, кабачки, редька, рапс, тютюн, бавовник та інші. На сьогоднішня для багатьох країн світу проблемним питанням є заготівля кормів для тварин та продуктів харчування для людей із різних ГМ сільськогосподарських культур в якості сировини. Одночасно застосування біотехнологій без глибокого розуміння результатів їх впливу може призвести до самих трагічних наслідків. Використання ГМО найменш вивчено, його неможливо зупинити і при необхідності ліквідувати [Ермакова, 2011]. Масштабне розповсюдження ГМО і потенційне впровадження чужорідного генетичного матеріалу в клітини рослин, тварин, людини можуть стати причиною виникнення незворотних патологічних змін в організмі живих істот і привести до їх вимирання. Виключення ризиків передбачає всебічне вивчення біології ГМ рослин і фундаментальних основ регуляції експресії генома. В наш час відбувається дискусія щодо виробництва та використання ГМО, яка включає майже протилежні думки. Так, ви-

робники та економісти, базуючись на необхідності збільшення кількості продуктів харчування, стверджують, що ГМО в певних дозах безпечні для вживання. Науковці, особливо екологи, доказують шкідливість ГМО і вимагають обов'язкового маркування їх наявності в продуктах, допущених до продажу [Тутельян и др., 2010; Тышко и др., 2010]. Необхідний постійний моніторинг кожного допущеного у виробництво ГМ продукту, а також всебічне і глибоке вивчення потенційних негативних впливів не тільки самих ГМО, а і їх метаболітів, якість і кількість яких важко передбачити [Закревський, 2006; Кузнецова, 2010; Seralini et al., 2012]. На думку авторів використання біотехнологій це скрита зовсім не вивчена глобальних масштабів загроза навколишньому середовищу і природі загалом. Нажаль є приклади, коли науковці, що доказують шкідливість ГМО переслідуються монополістами-виробниками, що створило умови для розповсюдження біотехнологій із США на весь світ і призупинити цей процес стало неможливим [Ермакова, 2011; Долайчук, 2012]. Це стосується і виробництва та застосування раундапостійкої сої. Зацікавлені в економічній вигоді на сьогоднішня виробники та фермери настільки "захопились" використанням гербіциду раундапу, що при вільному доступі (в тому числі й на Україні) важко виключити порушення технології його використання,

особливо дозування. Постулат, висунутий Є.І.Маковською ще в 1968 році: "чим ефективніший пестицид, тим він пагубніший для людини" - не втратив своєї актуальності на сьогоднішній день.

Останніми роками на Україні, в тому числі і на Поділлі, значно зросло виробництво раундапостійкої ГМ сої [Бабич, 2013]. Відомо [Ермакова, 2006, 2008, 2009; Малыгин, 2008; Тышко и др., 2010; Тутельян, 2010; Матюха, 2012; Malatesta et al., 2002, 2003; Veccio et al., 2003], що вона у лабораторних тварин (щурів, мишей) впливає на потомство, на структурно-функціональний стан підшлункової залози, статевих залоз, печінки, нирок. Констатована зміна гормонального стану організму, розвиток неплідності та пухлин.

Враховуючи відмічене, метою даного дослідження стало вивчення морфофункціонального стану печінки, нирок та наднирників свиней при довготривалому згодовуванні раундапостійкої ГМ сої.

### Матеріали та методи

Із даних літератури [Западнюк та ін., 1983] відомо, що домашні свині вважаються одним із найбільш результативних об'єктів для пізнання механізмів фізіологічних та патологічних процесів у людини. Враховуючи відмічене для виконання експериментального дослідження впливу раундапостійкої ГМ сої на організм нами використані поросята 2-місячного віку. Піддослідну групу склали 4 свинки і 2 кнурці, котрим окрім злакових культур до раціону включали 15-20% за сирим протеїном термічно обробленої раундапостійкої ГМ сої. Контрольну групу з аналогічною кількістю тварин окрім злакових культур за сирим протеїном (15-20%) згодовували соняшниковий шрот і молотий горох. Дослідження проведені протягом 2011-2013 р.р. і тривали 485 днів.

Раціони тварин обох груп та умови утримання відповідали вимогам норм і прийнятих стандартів середньодобових приростів. При проведенні забою тварин визначали абсолютну та відносну масу внутрішніх органів. Для гістологічних досліджень забирали шматочки печінки, нирок та наднирників, які фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів та заключали в парафін за загальною методикою. Зрізи тканин фарбували гематоксилін-еозином та вибірково за ван-Гізона.

### Результати. Обговорення

При зовнішньому огляді внутрішніх органів експериментальних тварин звертає увагу деяке збільшення їх абсолютної та відносної маси (табл. 1).

Тканина нирок з поверхні та на розрізі більш повнокровна і темніша, ніж у контролі. Консистенція їх, як і печінки, дещо м'якша. Інші органи були без помітних макроскопічних відхилень від норми.

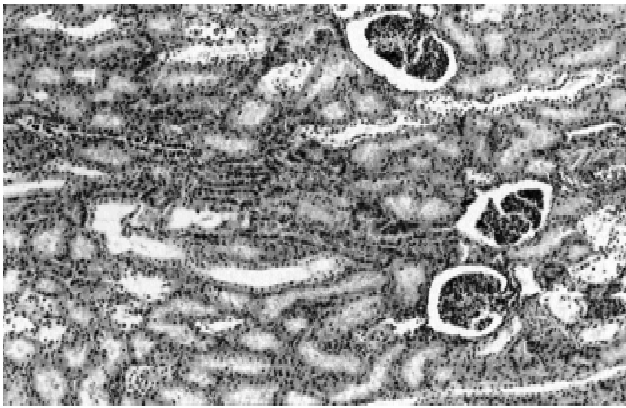
Мікроскопічно в нирках виявлено нерівномірне повнокрів'я клубочків та строми органу. Трапляються по-

**Таблиця 1.** Абсолютна та відносна маса внутрішніх органів свиней при довготривалому згодовуванні раундапостійкої ГМ сої.

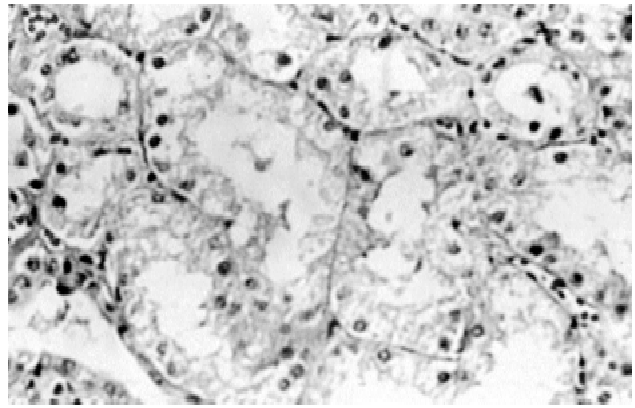
Показник, кг	Контрольна група		Дослідна група		± до контролю, %
	Жива маса	% до живої маси	Жива маса	% до живої маси	
Жива маса	203,3		221,7		
Печінка	2,400	1,18	2,790	1,26	+ 0,08
Нирки	0,407	0,20	0,630	0,28	+ 0,08
Серце і легені	1,91	0,94	2,15	0,97	+ 0,03
Селезінка	0,283	0,14	0,397	0,18	+ 0,04

одинокі геморагічні екстравазати. Звертає увагу нерівномірний набряк строми та поширена, майже дифузного характеру, білкова зерниста дистрофія епітелію звивистих каналців з наявністю зернистих мас в просвіті (рис. 1). На цьому тлі виявляються також окремі осередки важкої гідропічної дистрофії епітеліоцитів з наслідком розвитку коліквацийного некрозу. Клітини епітелію звивистих каналців значно збільшені в об'ємі, набрякли, вміщують ядра з різною кількістю хроматину або взагалі без ядра (рис. 2). Рідко трапляється тубулорексіс, тобто розрив стінки подібно зміненого каналця і його колапс через значний набряк і крововилив в навколишній стромі. Паралельно визначаються невеликих розмірів каналці без просвіту, які вистелені інтенсивно еозинофільними епітеліоцитами, серед яких часто трапляються двоядерні і які обмежені грубою сполучною тканиною, що є ознакою їх регенерації й атрофії.

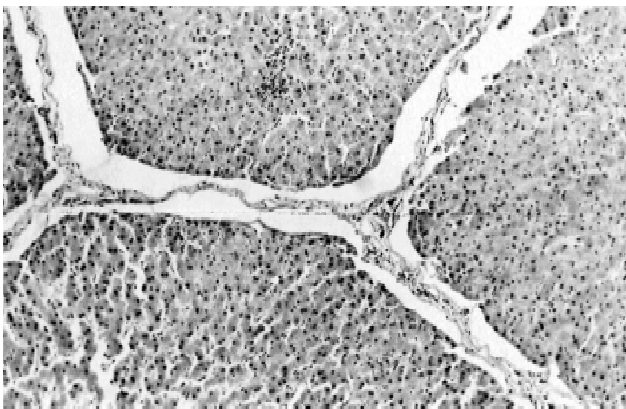
Не встановлено порушення архітекtonіки будови печінки при мікроскопічному її дослідженні. Балкова орієнтація гепатоцитів у часточках збережена. Але звертає увагу значний набряк порталних шляхів, де відмічається збільшення кількості та нерівномірне розширення просвіту лімфатичних щілин та судин (рис. 3). Всередині часточок трапляється розширення просторів Дісе. Кровонаповнення синусоїдів та центральних вен не відрізняється від контрольних тварин. Рідко виявляється помірна проліферація і набухання клітин Купфера та ендотеліоцитів. Паренхіматозні клітини, характеризуються зернистістю цитоплазми, яка виявляється у більшості гепатоцитів. Ядра їх поліморфні з різним вмістом хроматину. Серед подібних змінених клітин виявляються дрібні скупчення безядерних некротизованих гепатоцитів, які охоплюють 1-4 клітини. Контури таких клітин не чіткі, іноді відсутні. Окремі гепатоцити зменшені в об'ємі, мають гомогенну гіпереозинофільну цитоплазму та гіперхромне деформоване або фрагментоване ядро, що характерно для апоптозу. Навколо фокусів некрозу і апоптозу виявлялись дрібні інфільтрати із мононуклеарів (рис. 4). Гепатоцити, які локалізовані поблизу фокусів некрозу та апоптозу часто проявляли ознаки внутрішньоклітинної регенерації та адаптації, що проявляється гіпертрофією та поліплоїдією. Ядра їх гіперхромні з наявністю двох і більше ядерець. Поряд визначаються осередки мономорфних за струк-



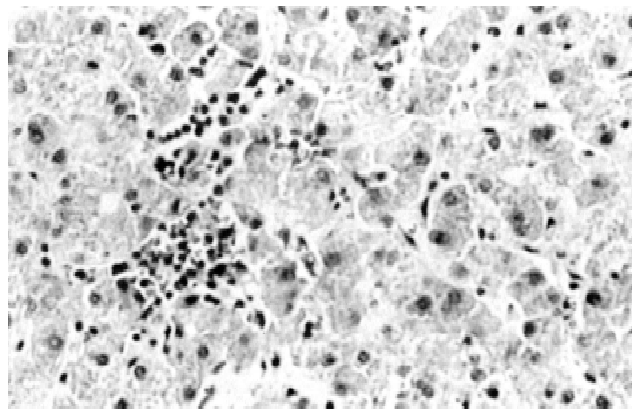
**Рис. 1.** Нирка. Зерниста дистрофія епітелію звивистих каналальців з наявністю еозинофільних мас в просвіті. Гематоксилін-еозин. x100.



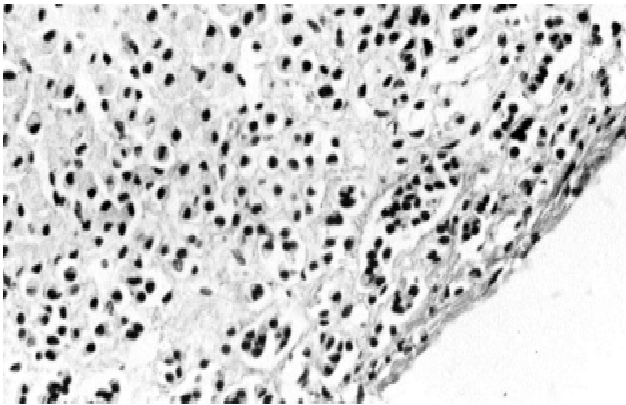
**Рис. 2.** Нирка. Гідропічна дистрофія та некроз епітеліоцитів звивистих каналальців. Гематоксилін-еозин. x400.



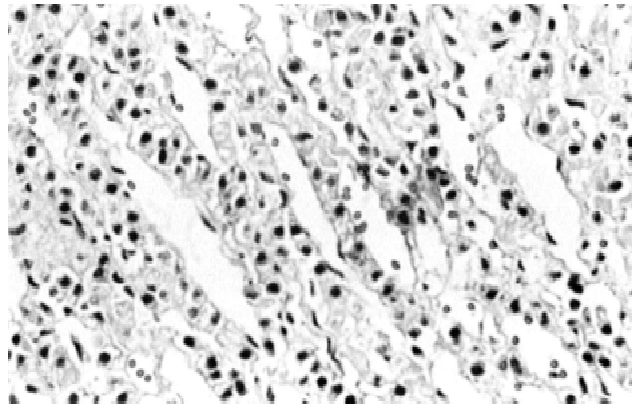
**Рис. 3.** Печінка. Розширення портального шляху за рахунок значного набряку. Анізоцитоз і анізонуклеоз гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 4.** Печінка. Вогнищевий інфільтрат з мононуклеарів на тлі зернистої дистрофії гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 5.** Наднирник. Витончення і помірний склероз клубочкової зони кіркового шару. Гематоксилін-еозин. x100.

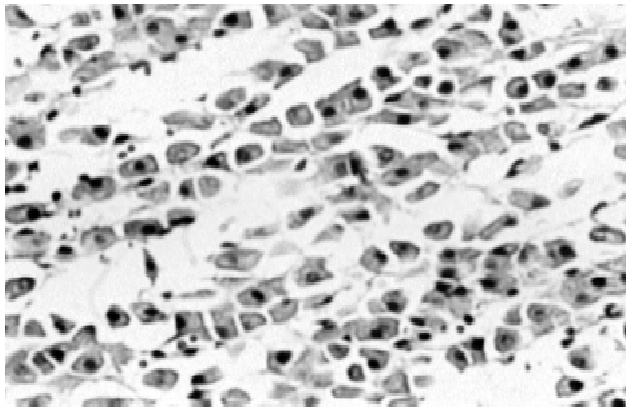


**Рис. 6.** Наднирник. Ендокриноцити тяжів пучкової зони щільно контактують між собою, мають зернисту помірно вакуолізовану цитоплазму. Гематоксилін-еозин. x400.

турою гепатоцитів, які однакові за розміром, мають звичайну цитоплазму та невеликі нормохромні ядра з одним ядерцем, що свідчить про втрату структурної гетерогенності, що на наш погляд, є ознакою функціональної напруги та зменшення адаптаційних резервів печінки.

Особливої уваги заслуговують мікроскопічні зміни

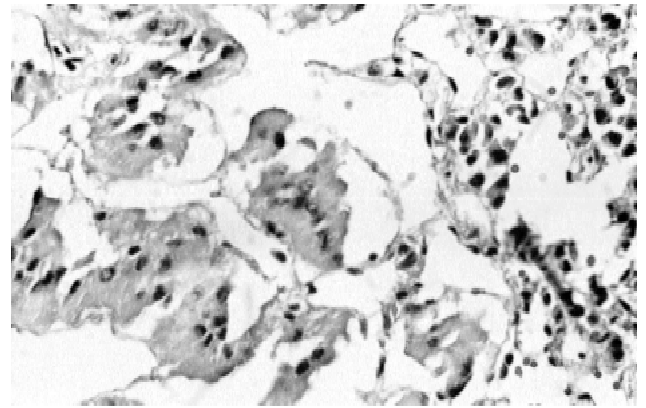
наднирників, регуляторні впливи яких можуть віддзеркалюватись в інших органах. Так, капсула органу нерівномірно потовщена за рахунок набряку та збільшення кількості колагенових волокон. Вздовж спостерігаються тонкі відгалуження колагенових волокон в клубочкову зону кори наднирників. Що стосується безпосередньо самої клубочкової зони та звертає увагу не-



**Рис. 7.** Наднирник. Набряк та дисконкомплексція ендокриноцитів з гомогенною цитоплазмою. Гематоксилін-еозин. x400.

рівномірність її товщини. Місцями вона представлена невеликими малочисельними гніздами ендокриноцитів з гіперхромним ядром та цитоплазмою різної еозинофільності. Серед них багато двоядерних клітин. Гнізда обмежені широкими прошарками сполучної тканини (рис. 5). Подібні зміни характерні для атрофії продукуючої мінералокортикоїди клубочкової зони, яка компенсується підвищеною проліферацією окремих ендокриноцитів.

У пучковій зоні звертає увагу особливе розширення прозорою рідиною просвіту вистелених фенестрованим ендотелієм прямих капілярів синусоїдного типу. Це спричиняє послаблення міжклітинних контактів та дисконкомплексцію клітин в тяжах, через накопичення набрякової рідини. В просвіті синусоїдів місцями визначаються скупчення еритроцитів характерні для повнокрів'я органу. Стосовно тяжів ендокриноцитів пучкової зони, то їх структура різна. Поряд з полями зору, де вони представлені ендокриноцитами з помірно просвітленою або зернистою цитоплазмою, які щільно контактують між собою (рис. 6), трапляються поля зору, де ендокриноцити різних розмірів, мають гомогенну, підвищено еозинофільну цитоплазму та гіперхромне ядро і контакти між якими відсутні (рис. 7). У ділянках особливого набряку трапляються скупчення безядерних некритизованих клітин. Вказані зміни оцінені нами як ознаки глибокої дистрофії, патогенно ідукованого некро-



**Рис. 8.** Наднирник. Значне розширення прозорою рідиною просвіту судин мікроциркуляторного русла мозкового шару. Гематоксилін-еозин. x400.

аптозу, та ознаки функціонального виснаження. Поряд з вказаними змінами в пучковій зоні визначаються осередки помірного склерозу та наявність непоширених мононуклеарних інфільтратів.

У сітчастій зоні та в мозковому шарі наднирників виявлені дистрофічні зміни ендокриноцитів та значне нерівномірне розширення просвіту судин мікроциркуляторного русла прозорою рідиною, що характерно для набряку (рис. 8).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Довготривале згодовування свиням раундапостійкої ГМ сої спричиняє розвиток набряку, дистрофічних змін нирок та печінки, які свідчать про зменшення резервів адаптаційних можливостей органів.

2. Значні відхилення від норми в структурі наднирників: дистрофія і атрофія в усіх зонах кіркового шару, набряк з дисконкомплексцією ендокриноцитів - можуть зумовлювати функціональне виснаження органу.

3. Результати дослідження необхідно враховувати при регламентації споживання раундапостійкої ГМ сої.

Вперше виявлені морфологічні зміни наднирників у подальшому можуть послужити основною для визначення нових напрямків досліджень, пов'язаних з регуляторними механізмами даної ендокринної залози в умовах споживання раундапостійкої ГМ сої.

### Список літератури

Долайчук О.П. Показники репродуктивної здатності та коефіцієнти маси внутрішніх органів самок щурів у процесі дії компонентів натуральної та трансгенної сої /О.П.Долайчук, І.О.Матюха, Р.С.Федорук //Науковий вісник Волинського нац. ун-ту імені Лесі Українки. Розділ III. Фізіологія людини і тварини.- 2012.- С.55-60.

Ермакова І.В. Влияние сои с геном EPSPS CP 4 на физиологическое состояние и репродуктивные функции крыс в первых двух поколениях

ях /И.В.Ермакова //Совр. пробл. науки и образования. Биол. науки.- 2009.- №5.- С.15-21.

Ермакова И.В. Генетически модифицированная соя приводит к снижению веса и увеличению смертности крысят первого поколения. Предварительные исследования /И.В.Ермакова //Экоинформ.- 2006.- №1.- 20с.

Ермакова И.В. Изучение физиологических и морфологических параметров у крыс и их потомства при использовании диеты содержащей сою с

трансгеном EPSPS CP 4 /И.В.Ермакова, И.В.Барсков //Совр. пробл. науки и образования. Биол. науки.- 2008.- №6.- С.19-20.

Ермакова И.В. Что мы едим? Воздействие на человека ГМО и способы защиты /Ермакова И.В.- Москва: Амрита-Русь, 2011.- 60с.

Закревский В.В. Генетически модифицированные источники пищи растительного происхождения: практическое руководство по санитарно-эпидемиологическому надзору /Закревский В.В.- Санкт-Петербург:

- Диалект, 2006. - 152с.
- Коритнюк Р. Генна інженерія - минуле, сучасне і майбутнє /Р.Коритнюк, Т.Борисенко //Фармацевтична практика.- 2008а.- №7-8.- С.18-20.
- Коритнюк Р. Генна інженерія - минуле, сучасне і майбутнє /Р.Коритнюк, Т.Борисенко //Фармацевтична практика.- 2008б.- №6.- С.14-15.
- Кузнецова Е.М. Глифосат: поведінка в оточуючій середі і рівні залишків /Е.М.Кузнецова, В.Д.Чміль //Совр. пробл. токсикології.- 2010.- №1.- С.87-95.
- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте /И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария [и др.].- Киев: "Вища школа".- 1983.- 382с.
- Малыгин А.Г. Влияние соевой диеты на репродуктивные функции мышей /А.Г.Малыгин //Совр. пробл. науки и образования. Биол. науки.- 2008.- №6.- С.23.
- Малыгин А.Г. Соевая диета подавляет репродуктивные функции грызунов /А.Г.Малыгин, И.В.Ермакова //Совр. пробл. науки и образования. Биол. науки.- 2008.- №6.- С.26.
- Матюха І.О. Фізіологічний стан і репродуктивний стан самок тварин при згодовуванні кормів із сої: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. с-г наук: спец. 03.00.13 /І.О.Матюха.- Львівський нац. ун-т ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького.- Львів, 2012.- 20с.
- Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированной сои линии MON 89788. Токсиколого-гигиенические исследования /В.А.Тутельян, М.Г.Гаппаров, Л.И.Авденьева [и др.] //Вопр. питания.- 2010.- Т.79, №3.- С.4-12.
- Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированной сои линии MON 89788 /Н.В.Тышко, М.В.Брицина, И.В.Гмошинский [и др.] //Вопр. питания.- 2010.- Т.79, №3.- С.13-17.
- Селекція сої на Поділлі /А.О.Бабич, В.Ф.Петриченко, С.В.Іванюк [та ін.] //Вісник аграрної науки інституту кормів та сільського господарства Поділля. Спец. випуск. - Київ: Аграрна наука.- 2013.- №40.- С.21-24.
- Fine structure analysis of pancreatic acinar cell nuclei from mice fed on GM soybean /M.Malatesta, M.Biggiolera, E.Manuali [et al.] //Eur. J. Histochem.- 2003.- Vol.47.- P.385-388.
- Long term toxicity of a Roundup herbicide and Roundup-tolerant genetically modified maize /J.E.Seralini, E.Claire, R.Mesnage [et al.] //Food Chem. Toxicol.- 2012.- Vol.50, Tissue 11.- P.4221-4231.
- Ultrastructural analysis of testes from mice fed on genetically modified soybean /L.Veccio, B.Cisterna, M.Malatesta [et al.] //Eur. J. Histochem.- 2003.- Vol.48.- P.449-453.
- Ultrastructural, morfometrical and immunocytochemical analysis of hepatocyte nuclei from mice fed or genetically soybean /M.Malatesta, C.Caporalony, S.Yavandon [et al.] //Cell. struct.- 2002.- Vol.27.- P.173-180.

**Кулик Я.М., Гаврилюк А.А., Рауцкієне В.Т., Химич В.В.**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК И НАДПОЧЕЧНИКОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СКАРМЛИВАНИИ РАУНДАПОСТОЙКОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СОИ**

**Резюме.** Длительное, на протяжении 485 дней, скармливание свиньям термически обработанной раундапостойкой ГМ сои в количестве 15-20% за сырым протеином от всего рациона обуславливает развитие белковой дистрофии почек и печени, которая свидетельствует об уменьшении адаптационных возможностей органов. Наиболее выраженные отклонения от нормы возникают в надпочечниках, которые заключаются в наличии значительного отека с дискомплексацией клеток, дистрофии и атрофии эндокриноцитов всех зон коры, что может служить критерием функционального истощения.

**Ключевые слова:** раундапостойкая ГМ соя, свиньи, структура, печень, почки, надпочечники.

**Kulik Y.M., Hawryluk A.T., Rautskyiene V.T., Khymych V.A.**

**MORPHOLOGICAL CHANGES OF LIVER, KIDNEYS, AND ADRENAL GLANDS OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN THE CASE OF LONG FEEDING WITH ROUNDUP GENETICALLY MODIFIED SOYA**

**Summary.** Long period of time, for 485 days, feeding the pigs with thermally treated roundup GM soya in number of 15-20% raw protein from the whole ration cause the development of the protein dystrophy of the kidneys and liver which testifies to the reduction of the adaptive opportunities of the organs. The most expressed declines from the norm are in the adrenal glands, which consist in considerable edema with discomplexation of the cells, dystrophy and atrophy of endocrine cells of all areas of the cortex, that can serve as a criteria of functional exhaustion.

**Key words:** roundup GM soya, pigs, structure, liver, kidneys, adrenal glands.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Кулик Ярослава Михайлівна - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 43-77-85

Гаврилюк Алла Олександрівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-14-01

Рауцкієне Варвара Тихонівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-14-01

Хімич Олександр Володимирович - к. сільгосп. н., науковий співробітник Інституту кормів та сільського господарства Поділля НААН; +38 0432 43-77-85

© Данилов М.О.

УДК: 615.277.3:616-018:612.35

Данилов М.О., Линчак О.В., Островская Г.В., Рыбальченко В.К.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ "Інститут біології" (вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна)

## ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ ЦИТОСТАТИЧНИХ СПОЛУК ПОХІДНОГО ДИГІДРОПІРОЛУ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ НА ГІСТОЛОГІЧНУ СТРУКТУРУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХЕМОІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

**Резюме.** Наведено результати дослідження морфофункціонального стану печінки щурів при 7-тижневому введенні похідного дигідропіролу, що проявляє цитостатичні ефекти, у порівнянні з впливом традиційного протипухлинного препарату 5-фторурацилу. Встановлено, що похідне дигідропіролу чинить незначний пошкоджуючий вплив на печінку щурів, тоді як введення 5-фторурацилу викликає виражений гепатотоксичний ефект, що проявляється у дистрофічних змінах гепатоцитів.

**Ключові слова:** похідне дигідропіролу, 5-фторурацил, печінка, цитостатики, гепатотоксичність.

### Вступ

Останнім часом все більшої популярності здобуває напрямок таргетної терапії онкологічних захворювань, який ґрунтується на цільовій дії терапевтичного агента, тобто впливає на конкретні онкопротеїни - важливі ланки сигнальних шляхів, які порушуються при канцерогенезі. Одними з основних мішеней для препаратів таргетного спрямування є протеїнкінази, тому активно ведуться пошуки інгібіторів їх ферментативної активності [Thaimattam et al., 2007]. Для таких сполук характерна висока специфічність до молекул-мішеней, що обумовлює цитостатичний ефект у малігнізованих клітинах, а також низька токсичність при тривалому застосуванні.

Перспективними сполуками в якості препаратів таргетної дії є похідні дигідропіролу, які, завдяки просторовій структурі молекул, можуть взаємодіяти з АТФ-зв'язуючим центром протеїнкінази і ефективно їх блокувати [Wu et al., 2006]. Науково-виробничим хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка було синтезовано похідне дигідропіролу (Д1, 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-ін)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он) [Дубініна, Воловенко, 2007], яке показало протипухлинну активність та відсутність токсичного впливу на слизову оболонку кишечника за умов моделювання колоректального раку у щурів [Кузнецова, 2011].

Ураження печінки, як одного з головних органів детоксикації, лежить в основі побічних ефектів лікарських засобів [Зими́на, 1988]. Тому метою даного дослідження була оцінка впливу похідного дигідропіролу на стан печінки щурів при 7-тижневому пероральному введенні, за умов моделювання раку товстого кишечника щурів за допомогою 1,2-диметилгідразину (ДМГ) [Perse et al., 2005], а також порівняння ефектів впливу похідного дигідропіролу і традиційного протипухлинного препарату 5-фторурацилу (5-ФУ, 2,4-діокси-5-фторпіримідин) [Гарин, 2000].

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 90 безпорідних статевозрілих щурах-самцях. Речовини вводили наступним

чином: похідне дигідропіролу (Д1) (2,3 мг/кг маси тіла) *per os* щоденно розчиненим у соняшниковій олії (0,1 мл), що містила 15% ДМСО (0,1 мл); 5-ФУ (45 мг/кг маси тіла) - підшкірно щотижнево (0,32-0,34 мл залежно від маси тіла); ДМГ (20 мг/кг маси тіла) - підшкірно щотижнево розчиненим у фізіологічному розчині з нейтральним рН (0,1 мл). Експериментальні тварини були рандомізовано розділені на 7 груп: I - Д1, 7 тижнів; II - 5-ФУ, 7 тижнів; III - ДМГ, 20 тижнів; IV - ДМГ, 20 тижнів, потім Д1, 7 тижнів; V - ДМГ, 20 тижнів, потім 5-ФУ, 7 тижнів; VI - Д1 і 5-ФУ одночасно, 7 тижнів; VII - ДМГ, 20 тижнів, потім Д1 і 5-ФУ одночасно, 7 тижнів. Тварини контрольної групи отримували відповідні розчинники за вищевказаними схемами. Щури експериментальних груп також отримували розчинники замість речовин, дія яких не досліджувалась у даних групах. Також була група інтактних тварин.

Щурів виводили з експерименту через 1 добу після останнього введення досліджуваних речовин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для гістологічних досліджень брали фрагменти печінки, які фіксували у суміші Буена. Виготовляли парафінові зрізи і забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою для подальшої оглядової мікроскопії. Морфометричні параметри вимірювали за допомогою програми ImageJ 1.45 на цифрових мікрофотографіях, які були зроблені з використанням камери Delta Optical HDCE-50 та мікроскопа Bresser Trino Researcher. Статистичну обробку морфометричних даних проводили з використанням програм статистичного пакету аналізу даних Microsoft Excel 2010 для персонального комп'ютера з використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати. Обговорення

При гістологічному дослідженні печінки тварин контрольної групи не виявлено ознак патологічних процесів, відсутні відмінності між дослідними та інтактним контролем. Під впливом Д1 протягом 7 тижнів цитоплазма гепатоцитів була більш зернистою в обох зонах, у перипортальній зоні значна кількість клітин мала більш еозинофільну цитоплазму. Відносно контролю спосте-

рігалося збільшення площі поперечного перерізу гепатоцитів обох зон печінкової часточки (табл. 1). Виявлялись ознаки помірного поліморфізму ядер (рис. 1), достовірних змін площі ядер обох зон порівняно з контролем не виявлено. Просвіти синусоїдів були розширені у більшості випадків (табл. 1), судини портальних трактів незначно розширені, у деяких судинах спостерігався стаз крові. Окремі ділянки печінки мали ознаки запалення. Виявлені морфологічні зміни, викликані введенням Д1, свідчать про активізацію процесів детоксикації у клітинах печінки та незначний гепатотоксичний ефект похідного дигідропіролу.

При дії 5-ФУ протягом 7 тижнів цитоплазма гепатоцитів обох зон неоднорідна, заповнена великими базофільними гранулами, площа клітин перипортальної зони значно збільшена (табл. 1). У перипортальній зоні спостерігалась велика кількість гіперхромних ядер (рис. 2), не виявлено достовірних змін площі ядер відносно контролю. Синусоїди не були розширеними (табл. 1). Подекуди спостерігалось повнокрів'я центральних вен, а також лімфоїдна інфільтрація навколосудинних ділянок. Такі зміни гістологічної структури печінки вказують на гепатотоксичність 5-ФУ, яка є більш вираженою у порівнянні з Д1.

При введенні тваринам ДМГ мають місце суттєві порушення гістоархітекtonіки печінки, що є характерним при введенні даної сполуки [Линчак та ін., 2012]. Часто зустрічались зони, у яких структура печінкових балок порушена, гепатоцити централобулярної та перипортальної зон печінкової часточки виглядають набряклими, з неоднорідною цитоплазмою, у деяких клітин компоненти цитоплазми зміщені від ядра до периферії. Зростає площа поперечного перерізу гепатоцитів обох зон (табл. 1). Велика кількість гепатоцитів обох зон містить збільшені у розмірах ядра (табл. 1), проте деякі клітини мають зморшкуваті ядра (рис. 3). Помітне повнокрів'я розширених (табл. 1) внутрішньодолькових синусоїдних гемокапілярів у більшості випадків. Зустрічається

венозна гіперемія та значна лімфоїдна інфільтрація портальних трактів.

Морфологічний стан печінки щурів, які отримували Д1 протягом 7 тижнів на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (рис. 4), в цілому відповідає показникам групи, що отримувала тільки канцероген (табл. 1). Подекуди балкова структура печінки порушена, цитоплазма гепатоцитів обох зон неоднорідна, у перипортальній зоні багато клітин мають більш еозинофільну цитоплазму в порівнянні з контролем. Виявлялись ознаки помірного поліморфізму ядер. Синусоїдні гемокапіляри розширені (табл. 1). Помітні запальні процеси у портальних трактах. Ендотелій багатьох центральних вен потовщений, спостерігався стаз крові. Таким чином, введення Д1 протягом 7 тижнів після відміни канцерогену не послаблює ушкоджуючого впливу ДМГ на печінку щурів.

У групі, яка отримувала 5-ФУ протягом 7 тижнів після відміни ДМГ печінка щурів має порушення гістологічної структури. Гепатоцити обох зон набрякли, їх площа збільшена (табл. 1), зустрічались ділянки із гепатоцитами, компоненти цитоплазми яких значно зсунуті на периферію клітин. Багато ядер клітин мають неправильну форму (рис. 5), площа ядер обох зон також зростала відносно контролю (табл. 1). Синусоїди незначно розширені (табл. 1). Спостерігалась лімфоїдна інфільтрація сполучної тканини навколо триадних ділянок. Таким чином, традиційний протипухлинний препарат 5-фторурацил за умов хемоіндукованого колоректального канцерогенезу демонструє значну гепатотоксичність, прояви якої є більш вираженими ніж у групах, що отримували 5-ФУ та ДМГ окремо.

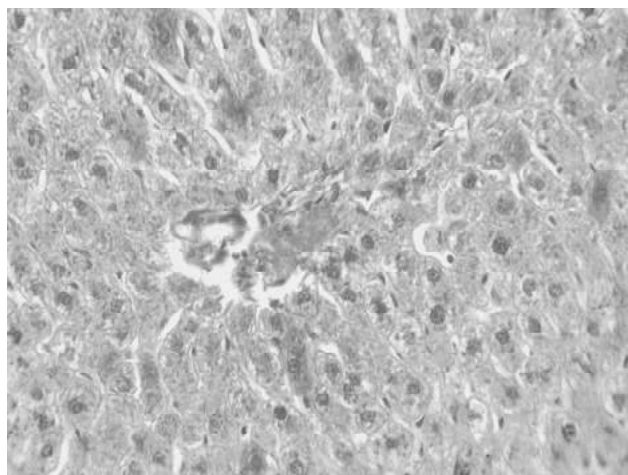
Після сумісної дії Д1 та 5-ФУ протягом 7 тижнів стан централобулярної зони печінки аналогічний групі, що отримувала лише Д1, а у перипортальній зоні помітний прояв впливу 5-ФУ. Гепатоцити набрякли, деякі мають неоднорідну цитоплазму, площа клітин перипортальної зони помітно збільшена (табл. 1). Синусоїди мають нор-

**Таблиця 1.** Вплив Д1, 5-ФУ та їх комбінацій на стан печінки щурів при ДМГ-індукованому канцерогенезі протягом 7 тижнів (M±m).

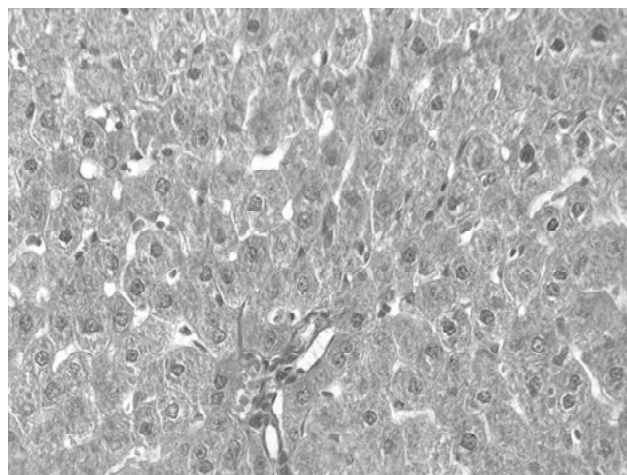
Група	Площа поперечного перерізу, мкм <sup>2</sup>				Діаметр синусоїдних гемокапілярів, мкм
	Централолюбулярна зона		Перипортальна зона		
	Гепатоцитів	Ядер гепатоцитів	Гепатоцитів	Ядер гепатоцитів	
Контроль	310,07±3,03	46,23±0,31	282,74±2,58	45,21±0,28	4,37±0,08
I - Д1	348,45±2,14*	48,57±0,33	318,47±2,78*	46,16±0,32	4,81±0,07*
II - 5-ФУ	333,98±2,51	45,32±0,32	317,98±2,84*	44,25±0,27	4,52±0,07
III - ДМГ	366,61±1,50*	55,59±0,16*	350,5±1,97*	51,02±0,34*	5,12±0,04*
IV - ДМГ + Д1	364,32±1,81*	55,49±0,15*	358,07±1,77*	52,04±0,29*	5,31±0,04*
V - ДМГ + 5-ФУ	355,97±2,00*	55,82±0,14*	349,06±2,19*	52,19±0,28*	5,04±0,04*
VI - Д1 + 5-ФУ	329,8±3,00	45,19±0,31	322,07±2,83*	44,01±0,29*	4,75±0,07
VII - ДМГ + Д1+ 5-ФУ	359,96±1,73*	56,19±0,16*	342,77±2,39*	51,34±0,31*	5,29±0,03*

**Примітка:** \*p<0,05 порівняно з контролем.

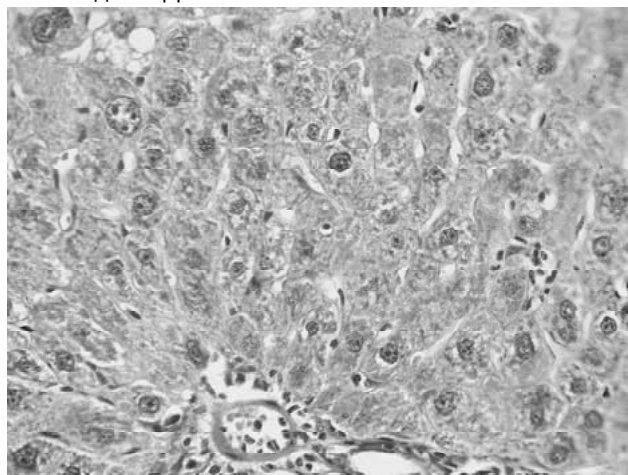




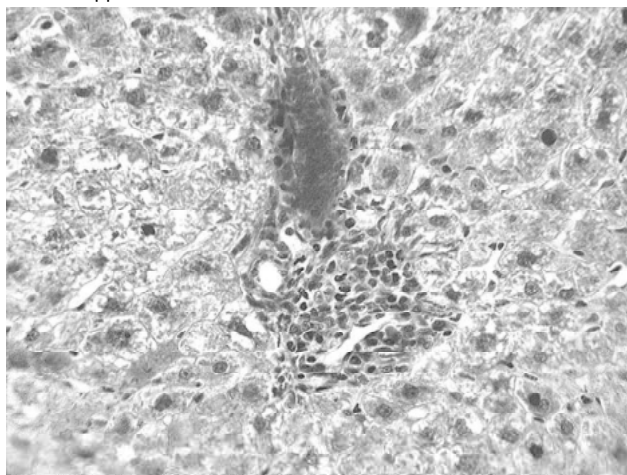
**Рис. 1.** Перипортальна зона печінки щура після 7-тижневого введення Д1. Гематоксилін-еозин. x400.



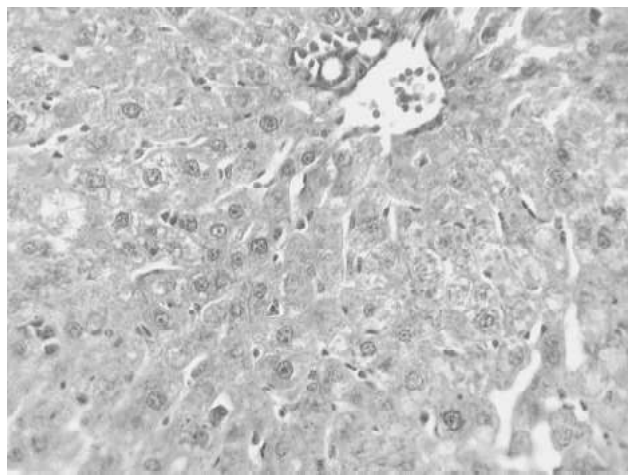
**Рис. 2.** Перипортальна зона печінки щура після 7-тижневого введення 5-ФУ. Гематоксилін-еозин. X400.



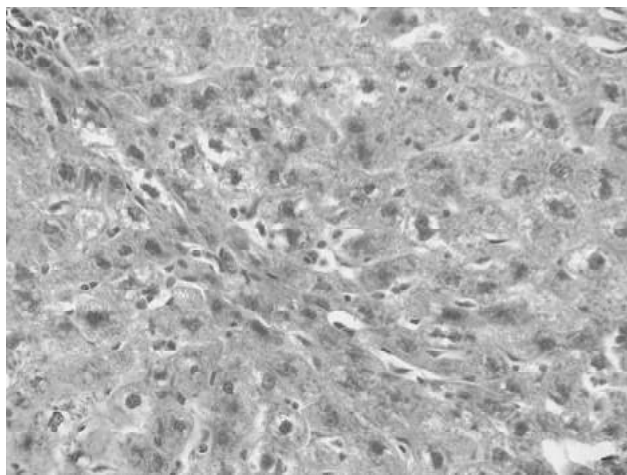
**Рис. 3.** Перипортальна зона печінки щура при хемоіндукованому канцерогенезі кишечника. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 4.** Перипортальна зона печінки щура після 7-тижневого введення Д1 на фоні хемоіндукованого канцерогенезу кишечника. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 5.** Перипортальна зона печінки щура після 7-тижневого введення 5-ФУ на фоні хемоіндукованого канцерогенезу кишечника. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 6.** Перипортальна зона печінки щура після комбінованого введення 5-ФУ та Д1 на фоні хемоіндукованого канцерогенезу кишечника. Гематоксилін-еозин. x400.

мальний просвіт, як у групі, що отримувала лише 5-ФУ. Зустрічаються поодинокі перипортальні зони з ознака-

ми запалення. При комбінованому введенні Д1 та 5-ФУ протягом 7 тижнів після відміни ДМГ знову спосте-



рігалося переважання ефектів канцерогену (табл. 1), загалом печінка тварин цієї групи зазнає найбільших деструктивних змін (рис. 6). У деяких тварин спостерігалась дисконкомплексція печінкових балок. Гепатоцити централобулярної та перипортальної зон мають дистрофічні зміни, їх площа збільшена (табл. 1), компоненти цитоплазми зсунуті на периферію клітин. Ядра гепатоцитів обох зон значно збільшені (табл. 1). Синусоїди розширені (табл. 1). Ознаки запальних процесів зустрічаються досить часто.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Новосинтезоване похідне дигідропіролу з цитостатичними властивостями при введенні протягом 7

тижнів чинить незначний токсичний вплив на печінку щурів, що є меншим, ніж при дії традиційного протипухлинного препарату 5-фторурацилу.

2. При ДМГ-індукованому канцерогенезі товстого кишечника печінка щурів зазнає істотних морфологічних змін, які домінують над ефектами Д1, тоді як введення 5-ФУ після канцерогену спричинює більш виражений токсичний вплив на печінку.

3. Сумісний вплив двох цитостатиків спричинює певні порушення гістологічної структури печінки, у яких домінуючими є ефекти впливу 5-фторурацилу.

В наступних дослідженнях планується поглиблено вивчити дію похідного дигідропіролу на печінку щурів за допомогою різноманітних гістохімічних методів, а також вивчити вплив сполуки на інші частини організму.

### Список літератури

- Гарин А.М. Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков //Практическая онкология.- 2000.- Т.1.- С.27-30.
- Дубініна Г.Г. Пат. 22204 (UA), АБ1К31/40. Сполука 1,4-заміщених 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів, що має протиракову активність /Дубініна Г.Г., Воловенко Ю.М.- Опубл. 25.04.2007, Бюлл. № 5.
- Зими́на Л.Н. Лекарственная гепатонепропатия /Л.Н.Зими́на, Г.С.Галкина //Архив патол.- 1988.- Т.50, Вып.5.- С.58-65.
- Кузнецова Г.М. Протипухлинна дія цитостатичної сполуки похідного дигідропіролу при хемо-індукованому канцерогенезі товстої кишки щурів /Г.М.Кузнецова //Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології.- 2011.- Вип. 5 (107).- С.66-74.
- Гепатотоксичність 1,2-диметилгідразину при моделюванні колоректального раку у щурів /О.В.Линчак, В.К.Рибальченко, Н.О.Карпезо [та ін.] //Совр. пробл. токсикол.- 2012.- Т.56, №1.- С.
- Perse M. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat-experimental colorectal carcinogenesis /M.Perse, A.Cerar //Radiol. Oncol.- 2005.- Vol.39, №1.- P.61-70.
- Protein kinase inhibitors: structural insights into selectivity /R.Thaimattam, R.Banerjee, R.Migliani [et al.] //Curr. Pharm. Des.- 2007.- Vol.13, №27.- P.2751-2765.
- Wu H.-Ch. Targeted Therapy for Cancer /H.-Ch.Wu, D.-K.Chang, Ch.-T.Huang //J. of Cancer Molecules.- 2006.- Vol.2, №2.- P.57-66.

**Данилов М.А., Линчак О.В., Островская Г.В., Рыбальченко В.К.**

### СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРРОЛА И 5-ФТОРУРАЦИЛА НА ГИСТОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХЕМОИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**Резюме.** Представлены результаты исследования морфофункционального состояния печени крыс при 7-недельном введении производного дигидропиррола, проявляющего цитостатические эффекты, в сравнении с влиянием традиционного противоопухолевого препарата 5-фторурацила. Установлено, что производное дигидропиррола оказывает незначительное повреждающее влияние на печень крыс, тогда как введение 5-фторурацила вызывает выраженный гепатотоксический эффект, который проявляется дистрофическими изменениями гепатоцитов.

**Ключевые слова:** производное дигидропиррола, 5-фторурацил, печень, цитостатики, гепатотоксичность.

**Danylov M. O., Lynchak O. V., Ostrovska G. V., Rybalchenko V. K.**

### COMPARISON OF THE EFFECTS OF CYTOSTATIC COMPOUNDS DIHYDROPYRROLE DERIVATIVE AND 5-FLUOROURACIL ON THE RATS' LIVER HISTOLOGICAL STRUCTURE UNDER CONDITIONS OF COLON CARCINOGENESIS

**Summary.** The results of the study of morphofunctional state of the rats' liver at the 7 weeks administration of dihydropyrrole derivative which reveals the cytostatic effects in comparison with traditional anticancer drug 5-fluorouracil are shown. It was determined that the dihydropyrrole derivative exhibits little damaging effect on the rats' liver, and the administration of 5-fluorouracil caused pronounced hepatotoxic effect.

**Key words:** dihydropyrrole derivative, 5-fluorouracil, liver, cytostatics, hepatotoxicity.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013р.

**Данилов Максим Олександрович** - аспірант кафедри цитології, гістології та біології розвитку Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка; +38 044 526-54-48; boresvet@ukr.net  
**Линчак Оксана Валеріївна** - к. біол. н., молодший науковий співробітник НДС "Мембранології і цитології" Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка; +38 044 526-54-48; linchak@univ.kiev.ua

**Островська Галина Віталіївна** - д. біол. н., професор кафедри цитології, гістології та біології розвитку ННЦ "Інститут біології"; +38 044 526-54-48; g\_ostrovska@univ.kiev.ua

**Рибальченко Володимир Корнійович** - д. біол. н., професор, зав. НДС "мембранології і цитології" Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка; +38 044 526-54-48; rybalchenko@univ.kiev.ua

© Мельник А.В.

УДК: 546.221.1

Мельник А.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## УТВОРЕННЯ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В АОРТІ ЩУРІВ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ РІВНЕМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

**Резюме.** В роботі показано, що продукція гідроген сульфід у аорті детермінується статтю: в аорті самок щурів вміст  $H_2S$ , активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ), максимальна швидкість утворення  $H_2S$  з цистеїну за участі ЦГЛ ( $V_{max}$ ) достовірно вищі, а константа Міхаеліса ( $K_m$ ) по цистеїну у ЦГЛ - вірогідно нижча, ніж у самців. Кастрація самок спричиняє достовірне зменшення в аорті вмісту  $H_2S$ , активності ЦГЛ,  $V_{max}$ , а також зростання  $K_m$  цього ензиму, порівняно з контролем, тоді як тестектомія самців викликає протилежні зміни. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам естрадіолом/тестостероном наближає показники продукції  $H_2S$  та кінетичні параметри ЦГЛ до рівня в контрольній групі.

**Ключові слова:** гідроген сульфід, цистатіонін- $\gamma$ -ліаза, кінетичні параметри, стать, статеві гормони, аорта.

## Вступ

Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) - важливий газотрансмітер, який синтезується в тканинах в достатніх кількостях і активно бере участь в регуляції судинного тону, скоротливості міокарду, нейромодуляції, цитопротекції, запалення та ін [Gadalla M.M., Snyder S.H., 2010]. В останні роки накопичились численні дані про шляхи обміну та біологічну роль  $H_2S$  в організмі тварин та людини у нормі та за різних патологічних станів. Основними джерелами ендogenous  $H_2S$  в тканинах є сірковмісні амінокислоти - L-цистеїн та L-гомоцистеїн, які вступають в реакції транссульфурування та трансамінування за участі піридоксальфосфатзалежних ензимів цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистатіонін- $\beta$ -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22) та цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) (табл. 1). Ключовими реакціями, які забезпечують утворення  $H_2S$  в тканинах тварин та людини, вважаються

наступні: 1) десульфурування L-цистеїну до пірвату за участі ЦГЛ; 2) конденсації L-гомоцистеїну з L-цистеїном та десульфурування L-цистеїну до L-серину за участі ЦБС; 3) трансамінування L-цистеїну з  $\alpha$ -кетоглутаратом за участі ЦАТ з утворенням 3-меркаптопірватату, з якого далі вивільняється  $H_2S$  за участі 3-меркаптопірвататсульфуртрансферази (3-МСТ, КФ 2.8.1.2) [Shibuya et al., 2009]. В попередніх роботах нами показано, що  $H_2S$  відіграє важливу роль у регуляції скоротливості аорти, а саме викликає дозозалежну вазорелаксацію, яка реалізується через активацію  $K_{ATP}$  каналів та ендотеліальної NO-синтази [Melnik et al., 2010]. Утворення  $H_2S$  в тканинах аорти відбувається переважно в реакції десульфурування цистеїну, каталізованій ензимом ЦГЛ [Мельник та ін., 2011]. На сьогодні залишається практично не вирішеним питання регуляції утворення  $H_2S$  в тканинах аорти, а саме роль статевих гормонів у цьому процесі.

Метою дослідження було оцінити вплив статі та різного рівня насиченості організму щурів статевими гормонами на вміст  $H_2S$ , активність ЦГЛ та її кінетичні параметри ( $K_m$ ,  $V_{max}$ ) в тканинах аорти щурів.

## Матеріали та методи

Досліди проведені на 90 білих нелінійних щурах обох статей (*Rattus norvegicus*). Всі тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Експериментальну модуляцію вмісту статевих гормонів в організмі щурів виконували за допомогою кастрації тварин (оваріектомія та тестектомія відповідно самкам та самцям щурів) під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом через середній розтин передньої черевної стінки згідно загальноприйнятих мето-

**Таблиця 1.** Вплив різної насиченості щурів статевими гормонами на активність ЦГЛ та вміст  $H_2S$  в аорті ( $M \pm m$ ,  $n=30$ ).

Групи тварин	ЦГЛ, нмоль $H_2S$ / хв·мг протеїну	$H_2S$ , нмоль / мг протеїну
Самці		
Псевдооперовані	0,775 $\pm$ 0,026	1,25 $\pm$ 0,05
Кастрація	1,0 $\pm$ 0,036*	1,56 $\pm$ 0,04*
Кастрація + ЗГТ	0,808 $\pm$ 0,014#	1,33 $\pm$ 0,03#
	Кореляція з рівнем тестостерону (n=30)	
	-0,51 <sup>§</sup>	-0,48 <sup>§</sup>
Самки		
Псевдооперовані	1,01 $\pm$ 0,031*	1,51 $\pm$ 0,05*
Кастрація	0,790 $\pm$ 0,033*	1,22 $\pm$ 0,03*
Кастрація + ЗГТ	0,950 $\pm$ 0,029#	1,44 $\pm$ 0,04#
	Кореляція з рівнем естрадіолу (n=30)	
	+0,58 <sup>§</sup>	+0,50 <sup>§</sup>

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно псевдооперованих тварин певної статі; # - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно кастрованих тварин певної статі; ° - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) між показниками у псевдооперованих самців та самок; § - достовірність кореляцій ( $p < 0,05$ ) з рівнем відповідних статевих гормонів.

дик. Дослідження проводились через 21 день після кастрації [Aloisi AM, et al., 2003; Joshi SA, et al., 2003]. Контрольним тваринам виконували розтин передньої черевної стінки з наступним пошаровим зашиванням рани ("псевдооперовані").

Замісну гормонотерапію у самців і самок кастрованих щурів відтворювали введенням тестостерону пропіонату, (завод ООО "Фармадон", м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день; а також естрадіолу гемігідрату ("Естримакс", АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів [Ali B.H., et al., 2001; Yuzurihara M, et al., 2003]. Ефект замісної терапії у самок оцінювали за рівнем статевих гормонів в сироватці крові, а у самок ще і за допомогою вагінальних мазків.

Вміст естрадіолу та тестостерону в гепаринової плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) та DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно інструкцій фірм-виробників.

Вміст  $H_2S$  в аорті визначали за методикою [Wilinski B. et al., 2011]. Аорту промивали холодним 1,15% розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв., в супернатанті визначали вміст  $H_2S$  спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-парафенілендіаміном в присутності  $FeCl_3$ . Всі маніпуляції проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Ерпендорф (для попередження втрат  $H_2S$ ).

Для інших досліджень аорту гомогенізували в середовищі 0,25 M сахарози, 0,01 M Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 g при температурі 4-6°C, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірці Ерпендорф і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніону [Ольховський О. С. та ін., 2011].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ( $M \pm m$ ). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ . Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахунки проводили за допомогою пакету статистичних програм "Microsoft Excel".

### Результати. Обговорення

Встановлено, що стать та різна насиченість статевими гормонами має значний вплив на обмін  $H_2S$  в аорті щурів (табл. 1). Так, у самок щурів активність ЦГЛ та вміст  $H_2S$  в аорті відповідно на 30,2 та 20,9% ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у самців. Кастрація самок спричиняла дос-

товірне зниження активності ЦГЛ на 27,8% та вмісту  $H_2S$  на 23,2% в аорті щурів, порівняно з контрольною групою. Натомість гонадектомія самців супроводжувалась протилежними змінами, а саме, відмічалось вірогідне зростання активності ЦГЛ та вмісту  $H_2S$  відповідно на 22,7 та 19,9%, порівняно з контролем. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам практично повністю нормалізує метаболізм  $H_2S$  в аорті щурів. Введення естрадіолу оваріектомованим самкам викликає зростання активності ЦГЛ та вмісту  $H_2S$  відповідно на 16,8 та 14,9%, тоді як застосування тестостерону кастрованим самцям, навпаки призводить до зменшення активності ЦГЛ та вмісту  $H_2S$  відповідно на 24,2 та 17,0%, порівняно з відповідною групою кастрованих тварин. Проведений кореляційний аналіз показав, що між рівнем естрадіолу в плазмі крові та вмістом  $H_2S$  й активністю ЦГЛ в аорті існують достовірні та обернені зв'язки, тоді як між рівнем тестостерону в плазмі та показниками обміну  $H_2S$  в аорті зв'язки були більш тісними і прямими за направленістю.

В подальшому ми оцінили вплив статі та статевих гормонів на кінетичні параметри реакції десульфування цистеїну за участі ЦГЛ в аорті щурів (рис. 1). Показано, що в аорті самців за низьких концентрацій цистеїну (0,12-0,95 мМ) реєструвалась пряма залежність з швидкістю ензиматичної реакції (вона знаходилась в діапазоні 0,024-0,215 нмоль  $H_2S$  / хв-мг протеїну). За умов подальшого збільшення концентрації цистеїну темпи приросту швидкості реакції зменшувались і при вмісті цистеїну 7,5 мМ крива виходила на плато. Зростання кількості цистеїну вище 7,5 мМ супроводжувалось явищем субстратного інгібування, тобто зменшенням активності реакції, каталізованої ЦГЛ. За умов гонадектомії самців відмічалось зміщення кінетичної кривої в прямих координатах ліворуч, а кривої в координатах Лайнуївера-Берка - праворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне зменшення  $K_m$  (на 18,8%) за цистеїном та збільшення  $V_{max}$  (на 13,0%) реакції утворення  $H_2S$ , каталізованої ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії тестостероном наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі щурів, а кінетичні параметри ( $K_m$  та  $V_{max}$ ) статистично достовірно не відрізнялись від псевдооперованих самців щурів. Кореляційний аналіз показав існування значних за силою зв'язків між рівнем тестостерону в плазмі крові та  $K_m$  (прямий за направленістю) й  $V_{max}$  реакції утворення  $H_2S$  за участі ЦГЛ (обернений за направленістю).

В аорті самок (рис. 2) цистеїну у діапазоні концентрацій 0,12-0,95 мМ викликав пропорційне зростання швидкості ензиматичної реакції (вона становила 0,045-0,281 нмоль  $H_2S$ / хв-мг протеїну), однак порівняно з самцями темпи приросту були більшими. Подібно до самців, в аорті самок щурів за концентрації цистеїну більше 7,5 мМ реєструвалось явище субстратного інгібування десульфуразної активності ЦГЛ. Кінетичні параметри ЦГЛ в аорті самок достовірно відрізнялись від

**Таблиця 2.** Вплив різної насиченості щурів статевими гормонами на кінетичні параметри ЦГЛ в аорті ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Групи тварин	$K_m$ , мМ	$V_{max}$ , нмоль $H_2S$ /хв·мг протеїну
Самці		
Псевдооперовані (контрольна група)	$4,52 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,02$
Кастрація	$3,67 \pm 0,04^*$	$1,69 \pm 0,01^*$
Кастрація + ЗГТ	$4,39 \pm 0,07^\#$	$1,53 \pm 0,03^\#$
Кореляція з рівнем тестостерону ( $n=15$ )		
	$+0,60^\&$	$-0,57^\&$
Самки		
Псевдооперовані	$3,64 \pm 0,04^*$	$1,74 \pm 0,03^*$
Кастрація	$4,60 \pm 0,06^*$	$1,45 \pm 0,02^*$
Кастрація + ЗГТ	$3,61 \pm 0,05^\#$	$1,67 \pm 0,03^\#$
Кореляція з рівнем естрадіолу ( $n=15$ )		
	$-0,70^\&$	$+0,63^\&$

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно псевдооперованих тварин певної статі; # - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно кастрованих тварин певної статі; ° - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) між показниками у псевдооперованих самців та самок; & - достовірність кореляцій ( $p < 0,05$ ) з рівнем відповідних статевих гормонів.

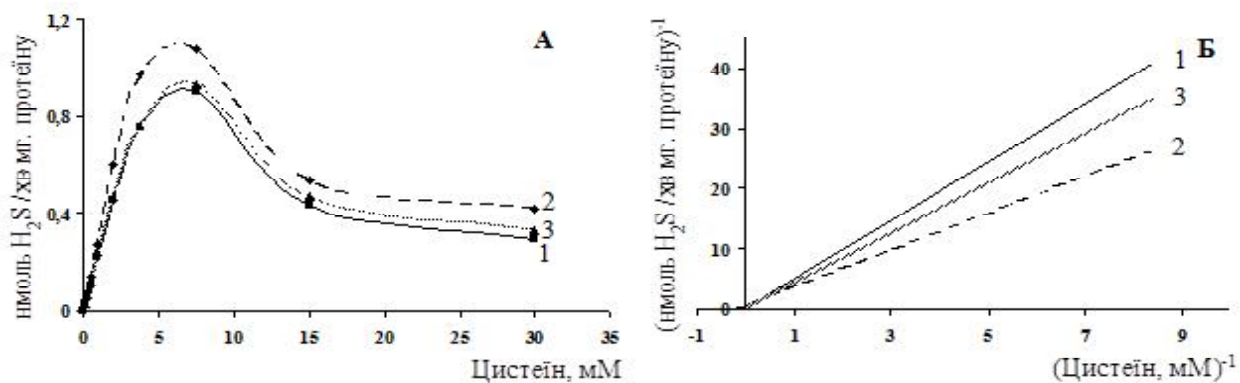
таких у самців, а саме  $K_m$  була на 24,2% вірогідно меншою, тоді як  $V_{max}$  достовірно вищою на 14,1%. Кастрація самок викликала зменшення кінетичної кривої в прямих координатах праворуч, а кривої в координатах Лайнуївера-Берка - ліворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне збільшення  $K_m$  за цистеїном (на 26,4%) та зменшення  $V_{max}$  (на 16,7%) реакції утворення  $H_2S$  за участі ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі щурів, а кінетичні параметри ( $K_m$  та  $V_{max}$ ) статистично достовірно не відрізнялись від псевдооперованих самок щурів. Між рівнем естрадіолу в плазмі крові та кінетичними параметрами ЦГЛ виникали тісні взаємозв'язки: з  $K_m$  за цистеїном виявлена обернена, а з  $V_{max}$  - пряма залежність.

Таким чином стать та рівень статевих гормонів є

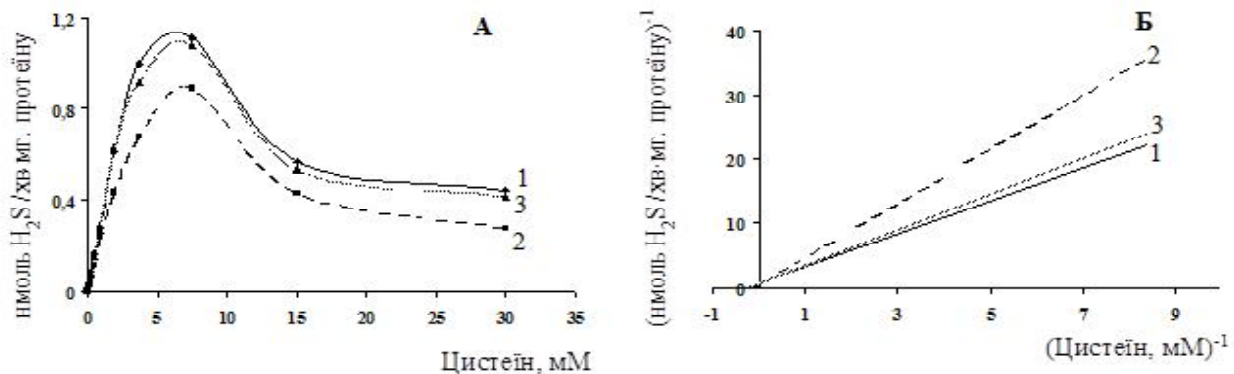
одним із визначальних чинників регуляції метаболізму  $H_2S$  в аорті щурів. Наші дослідження показали, що в аорті самок щурів вміст  $H_2S$  та активність ЦГЛ вірогідно вищі, ніж у самців. За умов дефіциту тестостерону (кастрація самців) відмічається зростання рівня  $H_2S$  на тлі збільшення активності ЦГЛ, тоді як за умов дефіциту естрадіолу (кастрація самок), навпаки реєструється зниження рівня  $H_2S$  та зменшення активності ЦГЛ, порівняно з відповідною групою контролю. Проведення ЗГТ кастрованим тваринам відповідно тестостероном / естрадіолом сприяє відновлення метаболізму  $H_2S$  в аорті щурів до рівня контрольних тварин.

Різна насиченість організму щурів статевими гормонами не лише впливає на активність синтезу  $H_2S$  в аорті щурів, а й змінює кінетичні параметри ензиматичної реакції, каталізованої ЦГЛ. Показано, що в аорті самок щурів спорідненість ЦГЛ до цистеїну, а також максимальна швидкість ензиматичної реакції утворення  $H_2S$  достовірно вищі, ніж у самців. Оваріектомія самок спричиняє вірогідне зниження спорідненості ЦГЛ до цистеїну (достовірно зростає  $K_m$ ) та  $V_{max}$ , тоді як гонадектомія самців супроводжується протилежними змінами, порівняно з тваринами групи контролю. Замість введення статевих гормонів кастрованим тваринам забезпечує відновлення в аорті кінетичних параметрів ензиматичної реакції за участі ЦГЛ до рівня тварин без змін гормонального статусу.

Виникає питання щодо статевих чинників та молекулярних механізмів, які інтегровані у формування гендерного диморфізму обміну  $H_2S$  в аорті. Можна думати, що визначальним чинником стать-специфічних особливостей метаболізму  $H_2S$  в аорті є статеві гормони. Відомо, що естрогени володіють антиоксидантними властивостями, тоді як тестостерон - навпаки посилює генерацію активних форм кисню [McGuire B.V. et al., 2007]. Ймовірно, накопичення вільних радикалів, за умов дефіциту естрадіолу та надлишку тестостерону створює умови для ковалентної модифікації активного центру ензиму ЦГЛ та зміни його просторової будови. Можливо, за цих умов надлишок активних форм кисню вик-



**Рис. 1.** Кінетика утворення  $H_2S$  з цистеїну за участі ЦГЛ в аорті самців щурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнуївера-Берка (Б). Примітки: 1. - псевдооперовані самці; 2 - кастровані самці; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ тестостероном.



**Рис. 2.** Кінетика утворення H<sub>2</sub>S з цистеїну за участі ЦГЛ в аорті самок щурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнуївера-Берка (Б). Примітки: 1. - псевдооперовані самки; 2 - кастровані самки; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ естрадіолом.

ликає окисну деградацію H<sub>2</sub>S до сульфідів та сульфатів [Stein A. et al., 2013]. Останім часом показано, що утворення H<sub>2</sub>S активується під впливом нітроген монооксиду (NO), синтез якого потенціюється естрадіолом та інгібується тестостероном [Stein A. et al., 2013, McGuire V.B. et al., 2007]. Тому на тлі дефіциту естрадіолу зменшується продукція NO, що супроводжується зниженням активності ЦГЛ та синтезу H<sub>2</sub>S і навпаки, дефіцит тестостерону активує синтез NO та H<sub>2</sub>S. Не виключено також, що одним із ймовірних механізмів впливу статевих гормонів на продукцію H<sub>2</sub>S є їх здатність модулювати експресію генів, які відповідальні за синтез білка-ензиму ЦГЛ. Однак, остаточні молекулярні механізми регуляторного впливу статевих гормонів на обмін H<sub>2</sub>S залишаються нез'ясованими.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. В аорті самок щурів вміст H<sub>2</sub>S, активність цистати-

онін-γ-ліази, її спорідненість до цистеїну та максимальна швидкість реакції за участі цього ензиму на 14,0-30,0% більші (p<0,05), ніж у самців без змін гормонального статусу.

2. Гонадектомія самок супроводжується достовірним зниженням активності цистатіонін-γ-ліази (на 27,8%, p<0,05), вмісту H<sub>2</sub>S (на 23,2%, p<0,05), спорідненості цистатіонін-γ-ліази до цистеїну (на 26,4%, p<0,05) та максимальної швидкості утворення H<sub>2</sub>S (на 16,7%, p<0,05), тоді як за умов кастрації самців зміни мали протилежну направленість.

4. Замісна гормонотерапія статевими гормонами наближає продукцію H<sub>2</sub>S та кінетичні параметри цистатіонін-γ-ліази в аорті кастрованих тварин до рівня щурів без змін гормонального статусу.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розширити уявлення про регуляторний вплив статевих гормонів на продукцію H<sub>2</sub>S та молекулярні механізми його реалізації.

## Список літератури

- Мельник А.В. Роль статевих чинників у продукції гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів / Мельник А.В., Ольховський О.С., Заїчко Н.В., Колошко О.М. // Медична хімія. - 2011. - Т. 13. - №4. - С. 64 - 68.
- Ольховський О.С. Вікові відмінності продукції гідроген сульфід у серці та аорті щурів / Ольховський О.С., Мельник А.В., Заїчко Н.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2011. - Т. 11. - С. 133 - 137.
- Ali B. H. Sex Ddiference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B. H. Ali, T. H. Ben Ismail, A. A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. - 2001. - Vol. 33. - P.369-373.
- Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 1007. - P.232-237.
- Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi, J. Piotrowska, M. Goralska // Pharmacol Rep. - 2011. - 63, № 5. - P.1243-1247.
- Gadalla M.M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M.M. Gadalla, S.H. Snyder // J. Neurochem. - 2010. - 113. - P.14-26.
- Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / V.B.McGuire, R.W.Watson, F.P?rez-Barriocanal [et al.] //Kidney Blood Press Res.- 2007.- Vol.30, №2.- P.67-80.
- Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats /M.Yuzurihara, Y.Ikarashi, M.Noguchi [et al.] //Urology.- 2003.- Vol.62, №5.- P.947-951.
- Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S.A.Joshi, S.Shaikh, S.Ranpura [et al.] //Reproduction.- 2003.- Vol.125, №4.- P.3495-3507.
- Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats /A.V.Melnik, N.I.Voloshchouk, N.O.Pentyuk [et al.] //Neurophysiology.- 2010.- Vol.42, №2.- P.126-131.
- Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A.Stein, Sh.M.Bailey //Redox Biology.- 2013.- №1.- P.32-39.
- Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide / N.Shibuya, Y.Mikami, Y.Kimura [et al.] //J. Biochem.- 2009.- Vol.146, №5.- P.623-626.

Мельник А.В.

## ОБРАЗОВАНИЯ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В АОРТЕ КРЫС: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

**Резюме.** В работе показано, что продукция гидроген сульфида в аорте детерминруется полом: в аорте самок крыс содержание  $H_2S$ , активность цистатионин- $\gamma$ -лиазы (ЦГЛ), максимальная скорость образования  $H_2S$  из цистеина с участием ЦГЛ ( $V_{max}$ ) достоверно выше, а константа Михаэлиса ( $K_m$ ) по цистеину у ЦГЛ - достоверно ниже, чем у самцов. Кастрация самок вызывает достоверное уменьшение в аорте содержания  $H_2S$ , активности ЦГЛ,  $V_{max}$ , а также повышение  $K_m$  этого энзима, по сравнению с контролем, тогда как тастектомия самцов сопровождается противоположными изменениями. Проведение заместительной гормонотерапии кастрированным животным эстрадиолом / тестостероном приближает показатели продукции  $H_2S$  и кинетические параметры ЦГЛ до уровня в контрольной группе.

**Ключевые слова:** гидроген сульфид, цистатионин- $\gamma$ -лиаза, кинетические параметры, пол, половые гормоны, аорта.

Melnik A. V.

## HYDROGEN SULFIDE FORMATION IN RATS' AORTA: CORRELATION WITH THE LEVEL OF SEX HORMONES

**Summary.** It is shown that the production of hydrogen sulfide in aorta is determined by gender: female rat aortic content of  $H_2S$ , cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) activity, maximum rate of  $H_2S$  formation from cysteine with CSE ( $V_{max}$ ) were significantly higher and the Michaelis constant ( $K_m$ ) of CSE for cysteine - significantly lower than in males. Castration of females causes a significant decrease in aortic  $H_2S$  content, CSE activity,  $V_{max}$ , as well as an increase in  $K_m$  of this enzyme in comparison with the controls, whereas testectomy goes with opposite changes. Hormone replacement therapy with estradiol / testosterone approximates  $H_2S$  production and CSE kinetic parameters to the levels of the control group.

**Key words:** hydrogen sulfide, cystathionine  $\gamma$ -lyase, kinetic parameters, gender, sex hormones, aorta.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.

Мельник Андрій Володимирович - к. мед. н, доцент кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-24; anderneting@gmail.com

© Островська С.С.

УДК: 616. 648.4:616.132:661.848:661.852

Островська С.С.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49027, Україна)

## СТАН АОРТИ ПІСЛЯ ДІЇ РАДІАЦІЇ, СОЛЕЙ КАДМІЮ І СВИНЦЮ

**Резюме.** Після опромінення різними дозами радіації і навантаження солями важких металів (через 3 місяці після опромінення) досліджували стан аорти за показниками судинного індексу, який визначали як співвідношення товщини стінки судини до діаметру її просвіту. Виявлено, що вплив на аорту солей кадмію і/або свинцю без опромінення має оборотний ефект і після припинення дії металів супроводжується нормалізацією величин судинного індексу. Сполучена дія опромінення в дозі 0,5 Гр і солей кадмію прогресивно збільшує судинний індекс в аорті. Сумісний вплив опромінення в тій же дозі і свинцю більш негативно впливає на аорту, що проявляється в вищих, відносно кадмію, показниках судинного індексу, а також утворенням в інтимівогнищ сполучнотканинних утворень, що далеко виступають в просвіт судини, нерівномірно звужуючи її просвіт.

**Ключові слова:** іонізуюче випромінювання, аорта, кадмій, свинець.

## Вступ

Кадмій і свинець є найбільш розповсюдженими і токсичними металами в Україні, негативно впливають на здоров'я населення, є чинниками ризику розвитку судинних захворювань та інших захворювань [Пилинская и др., 2001; Navas-Acien et al., 2004]. Сполучена дія радіації, солей кадмію і свинцю має найбільш несприятливий вплив на організм людини і тварин, що проявляється як потенціюючий ефект [Дмитруха, 2004], механізм якого багато в чому залишається не дослідженим [Александрин, 2008].

Метою дослідження було визначення стану аорти щурів після роздільного і сполученого впливу опромінення, солей кадмію і свинцю.

## Матеріали та методи

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар. Загальне гамма-опромінення здійснювали з використан-

ням установки "Рокус" (Росія); джерело -  $^{60}Co$ , потужність експозиційної дози 4,3-10-4 А/(кг·с). В експерименті використовували 6 груп тварин. Щурів 1, 2 та 3 груп опромінювали в дозі 0,5 Гр. Через 3 місяці після опромінення щурам 1 і 2 групи і неопроміненним тваринам 4 і 5 групи здійснювали навантаження важкими металами в концентрації 1/10 LD<sub>50</sub> щодня протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревиного введення хлориду кадмію (1, 4 групи) і ацетату свинцю (2, 5 групи), з наступним 15-денним відновним періодом. Паралельно щурам 3 і 6 групи, також відповідно опроміненним і неопроміненним (остання група служила контролем), внутрішньоочеревино вводили 0,9 % NaCl.

Через 10 днів після початку і через 15 днів після припинення ін'єкцій, тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом, для морфологічних досліджень брали частку аорти, вимірювали товщину її стінок (у

мкм) для оцінки ступеня еластофіброзу. На напівтонких зрізах визначали діаметр просвіту і товщину стінок в аорті. Розраховували судинний індекс (CI), як співвідношення товщини стінки судини до діаметру її просвіту. Отримані дані піддавали статистичній обробці. Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням критеріїв: перевірка рівності дисперсій - за критерієм Фішера; оцінка вірогідності відмінностей середніх - за t-критерієм Стюдента з поправкою Уелча; множинне порівняння - за параметричним дисперсійним аналізом (ANOVA) з парним порівнянням за критеріями Ньюмана-Кейлса (Newman-Keuls) і Даннета (Dunnett). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Вплив солей кадмію і свинцю без опромінення на аорту мав оборотний ефект і після припинення дії металів супроводжувався нормалізацією величин CI. Порівняльний аналіз змін товщини стінки аорти через 15 діб відновного періоду після впливу опромінення в дозі 0,5 Гр і/або навантаження солями металів показав відсутність статистичних розбіжностей між контролем (6 група) та іншими групами неопромінених тварин:  $p > 0,80$  з 4 групою і  $p > 0,30$  з 5 групою за критерієм Даннета (табл.). Водночас, вплив опромінення на товщину стінки аорти був статистично значущим. Так, показник у 1 групі тварин (опромінення + кадмій) перевищував рівень контрольної групи в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ), в 2-й групі (опромінення + свинець) - в 2,3 рази ( $p < 0,001$ ), у 3 групі (опромінення + NaCl) - в 1,2 рази ( $p < 0,01$  за критерієм Даннета).

Слід також відзначити, що потовщення стінки аорти було більш вираженим після свинцевої інтоксикації незалежно від дії опромінення. Так, показник у 5 групі тварин (свинець) становив у середньому  $125,6 \pm 2,6$  мкм проти  $118,4 \pm 1,6$  мкм у 4 групі (кадмій) ( $p < 0,05$  за критерієм Ньюмана-Кейлса) (табл. 1).

Аналогічно товщина стінки аорти в 2 групі тварин (опромінення + свинець) дорівнювала  $273,3 \pm 11,1$  мкм проти  $227,4 \pm 11,9$  мкм після опромінення і кадмієвої інтоксикації ( $p < 0,001$  за критерієм Ньюмана-Кейлса). В 2 групі (опромінення + свинець) в еластичній оболонці судини з'являлися тяжи колагенових волокон. В інтимі аорти виявлялися вогнища сполучнотканинних утворень, що далеко виступали у просвіт судини (рис. 1).

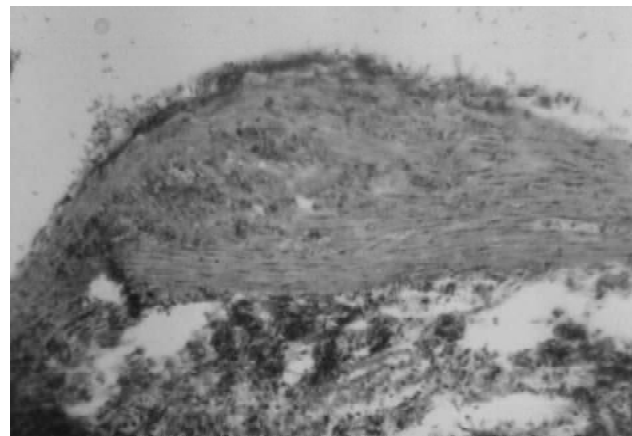
Ефект дози 0,5 Гр з хлоридом кадмію в тій же концентрації на клітинні елементи стінки аорти виражений меншою мірою ніж свинцю. В патогенезі кадмієвої дії на судини ініціюючим моментом може бути виділення судинозвужуючого пептиду ендотеліну, яке обумовлене дією кадмію на ендотелій судин і до якого гладком'язові клітини артерій мають специфічні рецептори [Vaziri, 2006].

Чутливість гладком'язових клітин і ендотелію аорти до токсичної дії свинцю після опромінення вища ніж до

**Таблиця 1.** Товщина стінки аорти у щурів через 15 діб відновного періоду (M $\pm$ SD).

Група тварин	n	Товщина стінки аорти (у мкм)	p між групами за ANOVA
1 група (0,5 Гр + кадмій)	5	227,4 $\pm$ 11,9*	p<0,001
2 група (0,5 Гр + свинець)	5	273,3 $\pm$ 11,1*	
3 група (0,5 Гр + NaCl)	5	136,9 $\pm$ 6,8*	
4 група (кадмій)	5	118,4 $\pm$ 1,6	p=0,242
5 група (свинець)	5	125,6 $\pm$ 2,6	
6 група (NaCl) - контроль	5	117,6 $\pm$ 13,1	

**Примітка:** \* -  $p < 0,01-0,001$  порівняно з 6 групою (за критерієм Даннета).



**Рис. 1.** Ділянка потовщення в стінці аорти щурів після сполученого впливу опромінення і свинцю. Фарбування за Маллорі-Слінченко.  $\times 50$ .

кадмію. Здатність свинцю формувати в інтимі аорти вогнища сполучнотканинних утворень, які далеко виступали в просвіт судини за типом атеросклеротичних бляшок, підтверджує відому властивість свинцю викликати судинні порушення, сприяючи формуванню атеросклеротичного процесу [Зербіно, 1993, Зербіно, Соломенчук, 2002], який, виходячи з наших даних, після поєднаної дії з опроміненням посилюється. У будь-якому випадку, після опромінення організму аорта стає більш чутливою до токсичної дії важких металів.

У тих випадках, коли структура судин порушена дією інших чинників, кадмій і свинець можуть посилювати розвиток патологічних змін [Пилинская и др., 2001, Кирилук и др., 2006]. Таким глобальним чинником на теперішній час зі всією очевидністю є іонізуюче випромінювання, у тому числі, виходячи з наших даних, зовнішнє опромінення у відносно низькій дозі 0,5 Гр.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вплив на аорту солей кадмію і/або свинцю в концентрації  $1/10 LD_{50}$  без опромінення має оборотний ефект і після припинення дії металів супроводжується нормалізацією величин судинного індексу.

2. Сполучена дія опромінення в дозі 0,5 Гр і солей



кадмію прогресивно збільшує судинний індекс в аорті.

3. Сполучена дія опромінення в тій же дозі і свинцю більш негативно впливає на аорту, що проявляється в вищих, відносно кадмію, показниках судинного індексу, а також утворенням в інтимі вогнищ сполучнотканинних утворень, що далеко виступають у просвіт судини і нерівномірно звужують її просвіт.

Оскільки просвіт судини і діаметр її стінки є най-

важливішими показниками стану як малих, так і великих судин, одержані результати дають підставу стверджувати, що ураження аорти сумісною дією опромінення і важких металів знижує робочу дієздатність всієї серцево-судинної системи. Подальші дослідження та розробки будуть спрямовані на вивчення дії радіації та важких металів після моделювання патологічних станів серцево-судинної системи на щурах.

### Список літератури

- Александрин С.С. Патогенетические закономерности формирования соматической патологии после радиационных аварий в отдаленном периоде /С.С.Александрин //Вестник рос. воен.-мед. академии.- 2008.- № 3, Прил. 1, Ч.2.- С.10-13.
- Дмитруха Н.М. Экспериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів /Н.М.Дмитруха //Совр. пробл. токсикологии.- 2004.- №4.- С.27-31.
- Зербино Д.Д. Патоморфологічні варіанти змін інтими аорти та артерій: Термінологія і суть /Д.Д.Зербино //Лікарська справа.- 1993.- №9.- С.3-6.
- Зербино Д.Д. Свинець: ураження судинної системи /Д.Д.Зербино, Т.М.Соколоменчук //Укр. мед. часопис.- 2002.- №2.- С.79-83.
- Результаты 14-летнего цитогенетического мониторинга контингентов приоритетного наблюдения, пострадавших от действия факторов аварии на Чернобыльской АЭС /М.А.Пилинская, А.М.Шеметун, С.С.Дыбский [и др.] //Вестник Рос. АМН.- 2001.- №10.- С.80-84.
- Содержание свинца в атмосферном воздухе и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Ямалского региона /Л.И.Кирилюк, А.А.Буганов, Т.Н.Захарина [и др.] //Гигиена и санитария.- 2006.- №6.- С.17-20.
- Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease /A.Navas-Acien, E.Selvin, A.R.Sharrett [et al.] //Circulation.- 2004.- Vol.29, №25.- P. 3196-3201.
- Vaziri N.D. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension /N.D.Vaziri, B.Rodriguez-Iturbe //Nat. Clin. Pract. Nephrol.- 2006.- №2.- P.582-593.

**Островская С.С.**

### СОСТОЯНИЕ АОРТЫ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ, СОЛЕЙ КАДМИЯ И СВИНЦА

**Резюме.** После облучения разными дозами радиации и нагрузки солями металлов (через 3 месяца после облучения) исследовали состояние аорты по показателям сосудистого индекса, который определяли как соотношение толщины стенки сосуда к диаметру его просвета. Выявлено, что влияние на аорту солей кадмия и/или свинца без облучения имеет обратимый эффект и после прекращения действия металлов сопровождается нормализацией величин сосудистого индекса. Сочетанное действие облучения в дозе 0,5 Гр и солей кадмия прогрессивно увеличивает сосудистый индекс в аорте. Совместное влияние облучения в той же дозе и свинца более отрицательно влияет на аорту, что проявляется в более высоких, относительно кадмия, показателях сосудистого индекса, а также образованием в интима очагов соединительнотканых образований, которые далеко выступают в просвет сосуда, неравномерно уменьшая его просвет.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, аорта, кадмий, свинец.

**Ostrovskaya S.S.**

### STATE OF AORTA AFTER IMPACT OF EXPOSURE TO RADIATION AND SALTS OF HEAVY METALS

**Summary.** After irradiation with different doses and load with salts of heavy metals (3 months after exposure) the state of aorta vascular index, which was defined as the ratio of wall thickness to diameter of the vessel lumen was investigated. We found that exposure of cadmium salts on the aorta and/or lead a without irradiation has a reversible effect and after termination of metal impact is followed by normalization of vascular index values. Combined action of irradiation in the dose of 0.5 Gy and cadmium salts progressively increases vascular index of the aorta. Combined effect of irradiation at the same dose and that of lead more negatively impact the aorta, resulting in higher, relatively cadmium, indices of vascular index and formation of foci of connective tissue structures in the intima which protrude far into the lumen of blood vessels and unevenly narrow its lumen.

**Key words:** ionizing radiation, aorta, cadmium, lead.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.

Островська Світлана Сергіївна - професор кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38 056 713-52-05; ostr\_2011@mail.ru

© Пасечникова Н.В., Жмурик Д.В., Мищенко М.В.

УДК: 617.735-007.281-089

**Пасечникова Н.В., Жмурик Д.В., Мищенко М.В.**

ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П.Филатова НАМН Украины" (Французский бульвар, 49/51, г.Одесса, 65061, Украина), Киевская городская клиническая офтальмологическая больница "Центр микрохирургии глаза" (просп. Комарова, 3, г.Киев, 03680, Украина)

## ВЛИЯНИЕ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ КРОЛИКОВ ДВУХНЕДЕЛЬНОЙ ТАМПОНАДЫ ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



**Резюме.** Экспериментальное исследование было проведено на 18 кроликах (36 глаз). Всем животным была выполнена задняя закрытая субтотальная витректомиа с последующей 14 дневной тампонадой перфторорганическим соединением (ПФОС) - правый глаз; "легким" или "тяжелым" силиконом или физраствором (левый глаз). Электронно-микроскопическое исследование было проведено после завершения тампонады через 7, 14 и 30 дней. После 14-дневной тампонады применяемых веществ, структуры сетчатки отвечают однотипными изменениями. Однако эти изменения относятся к разряду реактивных, а не повреждающих, и носят обратимый характер. ПФОС могут рассматриваться как кандидаты для проведения кратковременной тампонады.

**Ключевые слова:** ультраструктура, сетчатка, перфторорганические соединения, легкий силикон, тяжелый силикон.

## Введение

Использование веществ с высоким удельным весом для кратковременной тампонады витреальной полости - перфторорганических соединений (ПФОС) - могло бы расширить показания к оперативному лечению отслоек сетчатой оболочки различного генеза и улучшить не только анатомические, но и функциональные результаты. Кратковременная тампонада обеспечивает интра- и межоперационную эвакуацию остаточной субретинальной жидкости, приводит к полноценной адаптации сетчатки и может применяться с гемостатической целью, что дает возможность вводить силиконовое масло на "чистую" сетчатку, а также при необходимости проводить дополнительную аргоновую лазерную коагуляцию. ПФОС имеют удельный вес в 2 раза больше воды и в тысячу раз больше воздуха. ПФОС химически и метаболически инертны, прозрачны и обладают низкой вязкостью. Впервые в медицине они были представлены в 1966 году [Clark, Gollan, 1966]. С начала 80-х годов жидкие перфторуглероды, благодаря своей газотранспортной функции, используются в качестве кровезаменителей (перфторан). Первый опыт интравитреального применения ПФОС принадлежит S.J.Haidt и соавторам. Ими отмечалось отсутствие грубых повреждений сетчатки, хрусталика и роговицы в сроки наблюдения до трех месяцев после операции, что позволило в дальнейшем использовать ПФОС в витреоретинальной хирургии [Haidt et al., 1982]. Однако отношение витреоретинальных хирургов к кратковременной тампонаде (7-14 дней) витреальной полости ПФОС двоякое. Остается открытым вопрос о механическом повреждающем действии ПФОС [Chang et al., 1991; Шкворченко и др., 1995; 1999]. Большинство исследователей сообщают о максимально безопасном двухнедельном сроке тампонады ПФОС [Тахиди, Костин, 1999; Sirimaharaj et al., 2005].

Актуально было бы сравнить механическое действие ПФОС, "тяжелого" фторсодержащего (удельный вес 1.02-1.06 г/см<sup>3</sup>) и "легкого" силиконового масла (вязкость 5700 сСт, удельный вес 0.971-0.975 г/см<sup>3</sup>). Поскольку "тяжелый" и "легкий" силиконы рутинно используются для послеоперационной тампонады полости стекловидного тела. В клинической практике применяются ПФОС с различным удельным весом от 1.54 до 1.94 г/см<sup>3</sup> (перфтор-н-октан - 1.76 г/см<sup>3</sup>, перфтортрибутиламин - 1.89 г/см<sup>3</sup>, перфторпергидронафталин - 1.94 г/см<sup>3</sup> и др.). Для экспериментального исследования актуально использовать ПФОС с высоким удельным весом,

поскольку отсутствие повреждений при использовании ПФОС с большим удельным весом косвенно указывает на безопасность использования других видов ПФОС с меньшим удельным весом.

Также необходимо учитывать, что кролик постоянно находится в одном положении и для электронно-микроскопического исследования (ЭМИ) необходимо выделять нижние сегменты сетчатки для изучения действия "тяжелого" силикона и ПФОС и верхние - для изучения влияния "легкого" силиконового масла.

В экспериментальных работах, посвященных этой проблеме, авторы изучали действие ПФОС на сетчатку глаза экспериментальных животных с помощью ЭРГ, световой и электронной микроскопии, которые проводились без завершения тампонады, либо на различных сроках после выведения ПФОС с витреальной полости с одним определенным сроком тампонады [Шкворченко 1995; Шкворченко и др., 1999; Chang et al., 1991; Devin et al., 1995; Flores-Aguilar et al., 1995; Orzalesi et al., 1998; Terauchi et al., 1989]. По нашему мнению, это не дает возможности оценить обратимость изменений сетчатки после кратковременной тампонады ПФОС и операционной травмы.

*Цель* экспериментального исследования - изучение влияния кратковременной тампонады ПФОС (14 дней) на ультраструктуру сетчатки глаза кролика в эксперименте; сравнение действия ПФОС, физиологического раствора, "легкого" и "тяжелого" силиконового масла в динамике путем проведения ЭМИ на различных сроках после завершения тампонады (7, 14, 30 дней).

## Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 18 кроликах самцах (36 глаз) породы шиншилла массой 3,5±0,5 килограмм, в возрасте 6,5±0,5 месяцев. Тампонада ПФОС составляла 14 дней.

ЭМИ сетчатки проводились всем животным на различных сроках после завершения тампонады витреальной полости ПФОС, физиологическим раствором, "легким" и "тяжелым" силиконовым маслом. Все животные после завершения тампонады были разделены на три группы, соответственно срокам исследования:

- первая группа (6 кроликов) - проведение ЭМИ сетчатки через 7 дней после завершения тампонады.
- вторая группа (6 кроликов) - проведение ЭМИ сетчатки через 14 дней после завершения тампонады.
- третья группа (6 кроликов) - проведение ЭМИ

исследования сетчатки через 30 дней после завершения тампонады.

Во всех случаях второй глаз (левый) был контрольным. На контрольных глазах мы проводили тампонаду "легким" силиконовым маслом вязкостью 5700 сСт (2 кролика из группы), "тяжелым" силиконовым маслом (2 кролика из группы) и физиологическим раствором (2 кролика из группы). Все оперативные вмешательства, а также выведение животных из эксперимента выполняли в соответствии с "Правилами обращения с лабораторными животными" [Norman, 1985].

#### Методика оперативного вмешательства:

Подготовка. Анестезия: внутримышечно раствор тiopентала натрия в дозе 2 мг/кг, эпибульбарно 0,5% раствор проксиметакаина. Мидриаз: эпибульбарно по 1 капле 1% атропина сульфата и 2,5% фенилэфрина. Перед проведением оперативного вмешательства эпибульбарно 0,3% раствор офлоксацина.

Заднюю закрытую субтотальную витректомию (ЗЗСВ) проводили под контролем операционного микроскопа OPTON OpMi-8 аппаратом КФЭ-01-"МЕДА-НН" (частота 1200 уд/мин, аспирация 150 мм рт. ст.) инструментами 23G и 20G. В полость правого глаза вводили 1,5 мл ПФОС - перфторпергидронафталин (18 кроликов). В полость левого глаза (контроль) вводили 1-1,5 мл "легкого" силиконового масла вязкостью 5700 сСт (6 кроликов), либо физиологический раствор (6 кроликов), либо 1-1,5 мл "тяжелого" силиконового масла (6 кроликов). После завершения витректомии в конъюнктивальную полость закладывали мазь 0,3% офлоксацина.

Завершали тампонаду после проведения подготовки, описанной выше. Выведение ПФОС, "тяжелого" и "легкого" силикона выполняли под контролем операционного микроскопа OPTON: OpMi-8 аппаратом КФЭ-01-"МЕДА-НН" (аспирация 150 мм рт. ст.). На глазах с проведением тампонады физиологическим раствором осуществляли замену физраствора.

Для ЭМИ кусочки ткани сетчатки кролика (нижние сегменты сетчатки при тампонаде ПФОС и "тяжелым" силиконовым маслом и верхние сегменты при тампонаде "легким" силиконовым маслом вязкостью 5700 сСт: фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере при значении pH-7,4 с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты при том же pH буферного раствора. Затем образцы обезвоживали в спиртах восходящей крепости. Пропитывание материала и его заключение проводили в смеси эпон-аралдит. Затем ультратонкие срезы контрастировали по методике E.S.Reynolds [1963]. Материал изучали под электронным микроскопом ПЭМ-100-01.

### Результаты. Обсуждение

Реакции элементов сетчатки на 14-дневную тампонаду ПФОС

Спустя 7 дней после завершения тампонады ПФОС ультраструктура хориокапилляров (ХК) сосудистой обо-

лочка без изменений. Клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) частично фрагментированы, местами наблюдается их деструкция и распад. При этом в клетках довольно много обычных органелл и встречаются по 2 ядра. То есть параллельно с явлениями деструкции, причём, в основном, мембран гладкой эндоплазматической сети (ГЭС), наблюдаются признаки активации внутриклеточной деятельности (рис. 1). В единичных фоторецепторных клетках (ФК) отмечается патология дисков наружных сегментов (НС) ФК и вакуолизация митохондрий во внутренних сегментах (ВС) ФК (рис. 2). Гидропические изменения структур внутреннего сетчатого слоя. В слое ганглиозных клеток (ГК) встречается мелкая вакуолизация отростков мюллеровских клеток (МЮК) и набухание митохондрий в ГК.

Спустя 14 дней после завершения тампонады ПФОС ХК большей частью резко расширены. Содержимое просвета микрососудов тонкозернистое, умеренной электронной плотности. Клетки ПЭС содержат обычные органеллы, базальная и апикальная области выражены. В цитоплазме наблюдается мелкая вакуолизация за счёт митохондрий и элементов ГЭС. Мембраны ГЭС рыхлые, местами фрагментированные. В слое ФК часть клеток имеет внутриклеточный отёк ВС ФК и патологию митохондрий. Область ядер ФК не изменена. Нервные клетки внутренних отделов сетчатки не изменены. Выраженные гидропические изменения элементов внутреннего сетчатого слоя. В слое ГК клетки содержат ядра с крупными ядрышками и цитоплазму с большими скоплениями элементов зернистой эндоплазматической сети (ЗЭС) и мелкими вакуолизированными митохондриями (рис. 3). Отростки МЮК вокруг клеток слоя ГК содержат мелкую вакуолизацию цитоп-

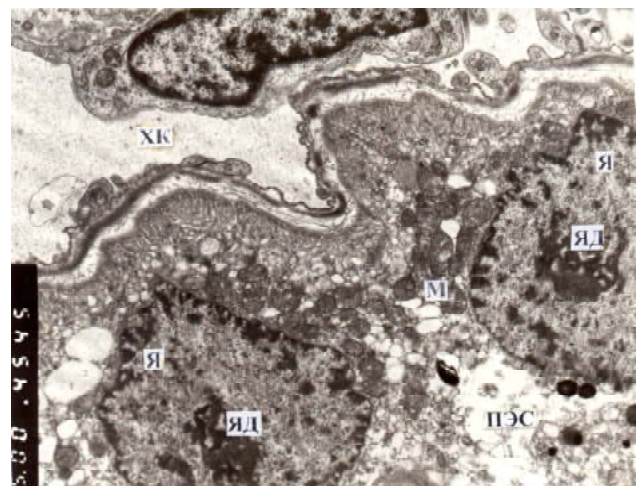
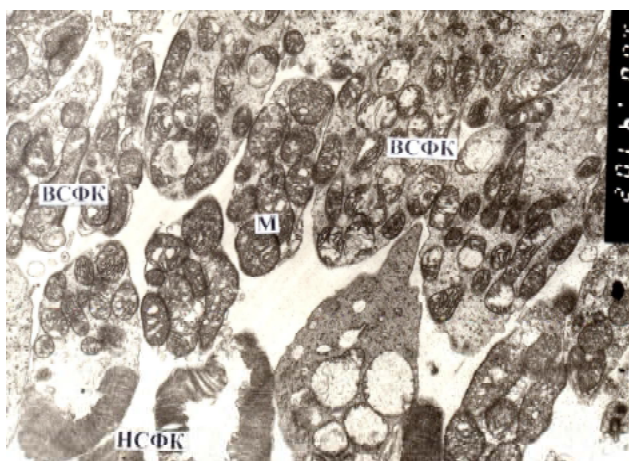
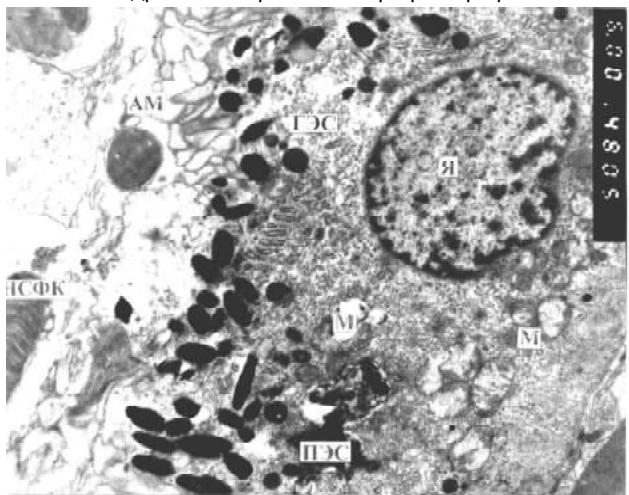


Рис. 1. Ультраструктура сетчатки через 7 дней после 14-дневной тампонады ПФОС. Двухядерная клетка пигментного эпителия с признаками гидропических изменений гладкой эндоплазматической сети и скоплением митохондрий в цитоплазме. ХК - хориокапилляр, ПЭС - пигментный эпителий сетчатки, Я - ядро, М - митохондрия, ЯД - ядрышко. Электронная микрофотография. x5000.



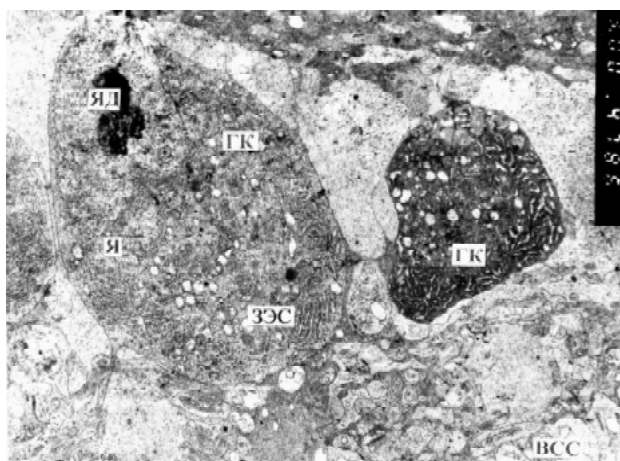
**Рис. 2.** Ультраструктура сітчатки через 7 днів після 14-денної тампонади ПФОС. Очагове повреждение мембран дисков отдельных наружных сегментов и вакуолизация митохондрий внутренних сегментов фоторецепторных клеток. НСФК - наружные сегменты фоторецепторных клеток, ВСФК - внутренние сегменты фоторецепторных клеток, М - митохондрия. Електронна мікрофотографія. х5000.



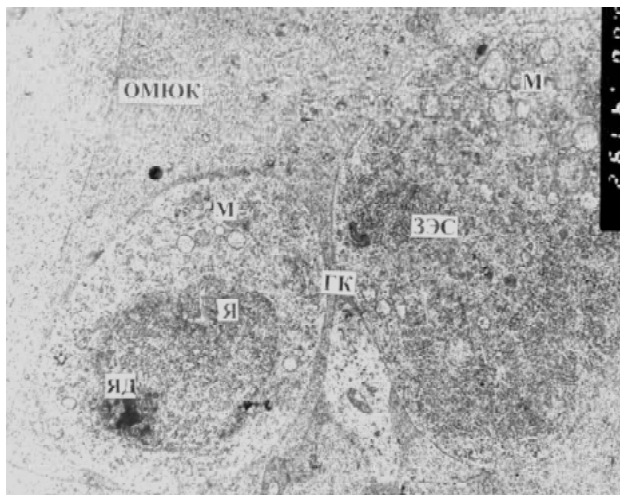
**Рис. 4.** Ультраструктура сітчатки через 7 днів після 14-денної тампонади "легкого" силікона. Вакуолизация митохондрий и мелкая фрагментация элементов гладкой эндоплазматической сетки клетки пигментного эпителия. ГЭС - гладкая эндоплазматическая сеть, ПЭС - пигментный эпителий сітчатки, М - митохондрия, Я - ядро, АМ - апикальные микровиллы, НСФК - наружные сегменты фоторецепторных клеток. Електронна мікрофотографія. х6000.

лазматических структур.

Спустя 30 дней после завершения тампонады ПФОС ХК расширены. Содержимое просвета обычное. Клетки ПЭС как неизменные, так и содержащие ряд патологических изменений: вакуолизация, местами деструкция элементов ГЭС. При этом клетки содержат по 2 ядра, большие скопления митохондрий с признаками активности. Микровиллы апикальной области клеток ПЭС местами разрушены. В ФК, во ВС встречаются элементы отёка, в НС - единичные повреждения мембранных структур. Во внутреннем сетчатом слое отме-



**Рис. 3.** Ультраструктура сітчатки через 14 днів після 14-денної тампонади ПФОС. Мелкая вакуолизация цитоплазмы ганглиозной клетки. Ядро с крупным ядрышком. ГК - ганглиозная клетка, Я - ядро, ЯД - ядрышко, НЭ - нервные элементы, ВСС - внутренний сетчатый слой. Електронна мікрофотографія. х3000.



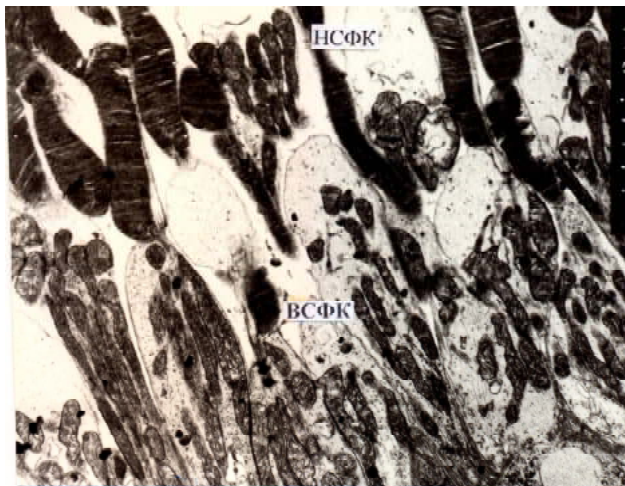
**Рис. 5.** Ультраструктура сітчатки через 30 днів після 14-денної тампонади "легкого" силікона. Цитоплазматические структуры ганглиозных клеток в пределах нормы. ГК - ганглиозная клетка, Я - ядро, ЯД - ядрышко, М - митохондрия, ЗЭС - зернистая эндоплазматическая сеть, ОМЮК - отростки мюллеровских клеток. Електронна мікрофотографія. х5000.

чаются гидропические изменения. В слое ГК в крупных ГК большое количество органелл, участвующих в белоксинтезирующей деятельности, а также митохондрии и др. Отростки МЮК вокруг ГК отличаются очень мелкой вакуолизацией.

Реакции элементов сетчатки на 14-дневную тампонаду "легким" силиконовым маслом вязкостью 5700 сСт

Спустя 7 дней после завершения тампонады "легким" силиконовым маслом структура клеток ПЭС с признаками альтерации: мелкая фрагментация мембран элементов ГЭС и вакуолизация митохондрий (рис. 4). В





**Рис. 6.** Ультраструктура сітчатки через 30 днів після 14-денної тампонади "тяжелого" силікона. Екстра- і внутріклеточний отек наружних і внутрішніх сегментів фоторецепторних кліток. НСФК - наружні сегменти фоторецепторних кліток, ВСФК - внутрішні сегменти фоторецепторних. Електронна мікрофотографія. x4000.

ФК деструкція дисків НС ФК і отік ВС. Остальні кліткові елементи сітчатки без видимих змін. Наблюдаються гідропічні зміни структур внутрішнього сітчатого шару. Небольші гідропічні зміни зустрічаються і в шарі ГК: як в нервних, так і в гліальних.

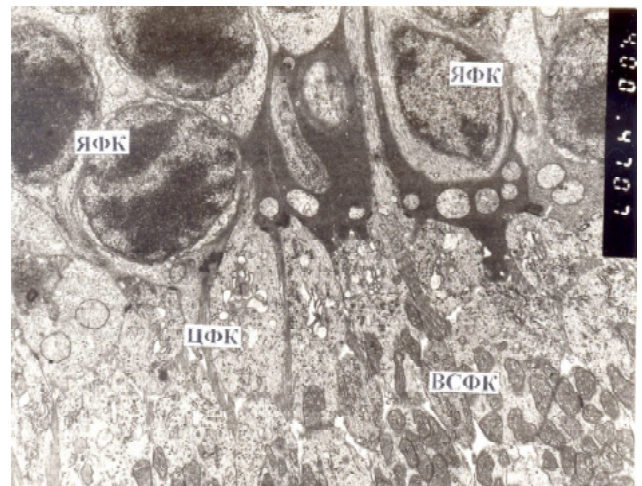
Через 14 суток після тампонади указаним силіконовим маслом в клітках ПЭС ще зустрічаються елементи гідропічних змін. В окремих ФК спостерігається деструкція дисків НСФК. В нервних елементах сітчатих шарів сітчатки видимих змін не встановлено. Небольші гідропічні зміни зустрічаються в ГК і МЮК.

Спустя 30 суток після тампонади "легким" силіконовим маслом визначаються реактивні зміни ультраструктур окремих нервних образунків сітчатки. Большая же часть из них по структуре близка к нормальной (рис. 5).

Реакції елементів сітчатки на 14-денну тампонаду "тяжелым" силіконовим маслом

Спустя 7-14 суток після завершення тампонади "тяжелым" силіконовим маслом просвет ХК розширен. В клітках ПЭС спостерігається вакуолізація ГЭС. Разрушение области НС и ВС ФК. Признаки гідропічних змін наружних і внутрішніх сітчатих шарів сітчатки і вакуолізація цитоплазми ГК і отростків МЮК в шарі ГК.

Спустя 30 днів після завершення тампонади в цитоплазмі кліток ПЭС фрагментація елементів ГЭС і вакуолізація мітохондрій. В області ФК зустрічається разрежение НС и ВСФК. Часть НС имеет повреждение дисків. Во ВС наблюдается отік, но при сохранении ультраструктуры мітохондрій (рис. 6). Гідропічні зміни спостерігаються в структурах наружного і внут-



**Рис. 7.** Ультраструктура сітчатки через 7 днів після 14-денної тампонади фізіологічного розчину. Нормальна ультраструктура цитоплазми і ядер фоторецепторів. ЯФК - ядра фоторецепторної клітки, ЦФК - цитоплазма фоторецепторної клітки, ВСФК - внутрішні сегменти фоторецепторної клітки. Електронна мікрофотографія. x4000.

ренного сітчатого шару. В ГК незначні гідропічні зміни, в той же час в отростках МЮК, розташованих у ГК і внутрішній пограничній мембрані також спостерігається вакуолізація цитоплазми. Однак описані зміни ультраструктур сітчатки охоплюють значно менший діапазон нервних елементів сітчатки, ніж це спостерігалось через 14 днів після закінчення тампонади.

Реакції елементів сітчатки на 14-денну тампонаду фізіологічним розчином

При електронно-мікроскопічному дослідженні через 7 суток після 14-денної тампонади фізіологічним розчином показані незначні гідропічні зміни елементів ГЭС цитоплазми ПЭС і роз'єднання НС ФК. Другі структури ФК в нормальному стані (рис. 7). Ультраструктура внутрішніх шарів сітчатки без видимих змін.

Спустя 14 і 30 суток після тампонади фізіологічним розчином ультраструктурне стан елементів сітчатки в межах норми.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. При сравнении использования легкого и тяжелого силикона можно отметить при первом почти без изменений структур клеток ПЭС и ФК, за исключением легких повреждений мембран дисків НС ФК; а также гідропічні зміни нервних елементів наружного сітчатого шару і, в меншій ступені, цитоплазми ГК і МЮК. Контрольні введення фізіологічного розчину, во всі терміни дослідження викликають легкі реактивні зміни гідропічного характеру, в основному, в клітках ПЭС.

2. Все три види досліджуваних впливів на сіт-

чатку оказывают характерное однотипное влияние на ультраструктуру изученных элементов. Это, в основном, гидропические изменения ГЭС клеток ПЭС, митохондрий ПЭС, ВС ФК, ГК и МЮК. А также компенсаторно-восстановительные процессы, позволяющие нормализовать структуры.

3. ПФОС вызывает обратимые реакции ультраструктур изученных элементов, практически, во все сроки наблюдения, причем параллельно имеются признаки внутриклеточных компенсаторно-восстановительных процессов. Различия во влиянии ПФОС и силикона на сетчатку заключается, в основном, в динамике наблюдаемых ультраструктурных изменений. При этом особенно близки по своему действию на сетчатку ПФОС и

"легкий" силикон, в то время как "тяжелый" силикон вызывает несколько более выраженные реакции на субклеточном уровне. Полученные данные свидетельствуют об обратимости и нормализации наблюдаемых изменений элементов сетчатки и не носят разрушительного характера при использовании их для тампонады витреальной полости в течение 14 суток.

Поскольку влияние 14 дневной тампонады ПФОС на ультраструктурное строение сетчатки сопоставимо со стандартным широко используемым тампонирующим веществом - "легким" и "тяжелым" силиконом он может рассматриваться как кандидат для кратковременной тампонады. Применение ПФОС с целью длительной тампонады требует дальнейших исследований.

### Список литературы

- Тахчиди Х.П. Особенности хирургии тракционной отслойки сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии /Х.П.Тахчиди, О.А.Костин //Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. науч. тр.- Пущено, 1999.- С.192-194.
- Шкворченко Д.О. Комплексное хирургическое лечение отслоек сетчатки, осложненных гигантскими разрывами и отрывами от зубчатой линии, с применением жидких перфторорганических соединений: дис...канд. мед. наук: 14.00.08 /Д.О.Шкворченко.- М., 1995.- 132с.
- Экспериментально-клиническое обоснование применения витреопресса для краткосрочного послеоперационного тампонирования в витреоретинальной хирургии /Д.О.Шкворченко, О.В.Каштан, К.Н.Макаров [и др.] // Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. науч. тр.- Пущено, 1999.- С.186-192.
- Experimental studies of tolerance to intravitreal perfluoro-n-octane liquid / S.Chang , J.R.Sparrow , T.Iwamoto [et al.] //Retina .- 1991.- №4.- P.367-374.
- Clark L.C. Jr. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure / L.C. Jr.Clark, F.Gollan //Science.- 1966.- №3730.- P.1755-1756.
- Experimental tolerability of perfluorodecalin in prolonged intraocular tamponade / F.Devin, T.Jourdan, J.B.Saracco [et al.] //J. Fr. Ophthalmol.- 1995.- №4.- P.268-274.
- Intraocular tolerance of perfluorooctylbromide (perflubron) /M.Flores-Aguilar, D.Munguia , E.Loeb [et al.] //Retina.- 1995.- №1.- P.3-13.
- Haidt S.J. Liquid perfluorocarbon replacement of the eye /S.J.Haidt, L.C.Clark, J.Ginsberg //Invest. ophthalmol. Vis Sci.- 1982.- №22.- P.233.
- Norman H.J. Requirements of bioethics of the Helsinki declaration about ethical regulation of medical researches / H.J.Norman //Хроника ВОЗ.- 1985.- Т.39, №3.- С.3-9.
- Orzalesi N. Experimental short-term tolerance to perfluorodecalin in the rabbit eye: a histopathological study /N.Orzalesi, L.Migliavacca, F.Bottoni [et al.] //Curr Eye Res.- 1998.- №8.- P.828-835.
- Reynoldes E.S. The use of lead citrate at high pH an electronopaque stain in electron microscopy //I. of Cell. Biol.- 1963.- Vol.17.- P.208-212.
- Vitrectomy with short term postoperative tamponade using perfluorocarbon liquid for giant retinal tears / M.Sirimaharaj, C.Balachandran, W.C.Chan [et al.] //Br. J. Ophthalmol.- 2005.- №9.- P.1176-1179.
- Terauchi H. Experimental study on the effects of a replacement of the vitreous body with perfluorotributylamine on the rabbit eye /H.Terauchi, S.Okinami, Z.Kozaki [et al.] //Nihon Ganka Gakkai Zasshi.- 1989.- №3.- P.294-301.

**Пасечникова Н.В., Жмурик Д.В., Милієнко М.В.**

### ВПЛИВ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ СІТКІВКИ ОКА КРОЛИКА ДВОТИЖНЕВОЇ ТАМПОНАДИ ПЕРФТОРОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Резюме.** Експериментальне дослідження було проведено на 18 кроликах (36 очей). Всім тваринам була виконана задня закриття субтотальна вітректомія з наступною 14-денною тампонадою перфторорганічними сполуками (ПФОС) - праве око, "легким" або "тяжкий" силіконом або фізрозчином (ліве око). Електронно-мікроскопічне дослідження було проведено після завершення тампонади 7, 14 і 30 днів. Після 14-денної тампонади використаними сполуками, структури сітківки відповідають однаковими змінами. Проте ці зміни реактивні, а не пошкоджуючі, і мають оборотний характер. ПФОС можуть розглядатися як кандидати для короткочасної тампонади.

**Ключові слова:** ультраструктура, сітківка, перфторорганічні сполуки, легкий силікон, тяжкий силікон.

**Pasechnikova N.V., Zhmuryk D.V., Miliienko M.V.**

### EFFECT ON ULTRASTRUCTURE OF A RETINA OF RABBITS AFTER TWO-WEEK VITREOUS REPLACEMENT OF PERFLUOROCARBON LIQUID (EXPERIMENTAL STUDY)

**Summary.** The experimental study was performed on 18 (36 eyes) rabbits. After undergoing vitrectomy, rabbits were injected with the perfluorocarbon liquid (right eyes) and silicone oil 5700 cs or heavy silicone oil or balanced salt solution (left eyes) for 2 weeks. The electron microscopy was performed in 7 days, 2 weeks, 1 month after substances removal. The electron microscopy demonstrated no structural differences in the retina between eyes injected different substances. However these changes were reactive, not damaging, and reversible. The perfluorocarbon liquid can use for temporally vitreous replacement.

**Key words:** ultrastructure, retina, perfluorocarbon liquid, silicone oil 5700 cs, heavy silicone oil.

Стаття надійшла до редакції 10.12.2013р.

Пасечникова Наталия Владимировна - д. мед. н., профессор, чл.-корр. НАМН України, директор ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины"; info@filatov.md

Жмурик Дмитрий Васильевич - к. мед. н., врач-офтальмолог отделения витрео-ретиальной хирургии Киевской городской клинической офтальмологической больницы "Центр микрохирургии глаза"; vizus@ukr.net  
Мищенко Мария Валентиновна - врач-офтальмолог НПЦ (научно-практический центр) "лазерных методов лечения глаза" Киевской городской клинической офтальмологической больницы "Центр микрохирургии глаза"; milienko.m@yandex.ua

© Попик П.М.

УДК: 611.37:615.212.7]-018.1-019

Попик П.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м.Львів, 79014, Україна)

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СУДИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ПЕРИТОНІТІ, СПРИЧИНЕНОМУ ВВЕДЕННЯМ НАЛБУФІНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** Стаття присвячена дослідженню мікроструктурних змін судин підшлункової залози при перитоніті, спричиненому введенням опію, зокрема налбуфіну в експерименті. В роботі наведені нові дані щодо особливостей перебудови ланок гемомікроциркуляторного русла через 2, 4 та 6 тижнів перебігу експерименту. Чітко показано негативний вплив налбуфіну на розвиток мікро- та макроангіопатії на тлі виникнення перитоніту.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, судинне русло, перитоніт, налбуфін.

### Вступ

Наркоманія стала сьогодні серйозною соціальною і медичною проблемою, оскільки приблизно 200 млн людей в світі вживають наркотики [Пиголкин, Гасанов, 2010; Брюн и др., 2011]. Вимагає вирішення питання впливу хронічної наркотичної інтоксикації на структуру різних органів [Герасименко, Латарцева, 2002; Завадовская и др., 2006; Козлов, 2006; Бондаренко, 2007; Біла-Попович 2008]. Вивченню структурних змін підшлункової залози за умов патології присвячено низку праць фахової літератури [Watanabe et al., 2007]. Цікавим є дослідження впливу опію, зокрема налбуфіну, на екскреторну функцію підшлункової залози [Nagaine et al., 1993]. Відомості про зміни ангіоархитектоники підшлункової залози під впливом опію практично відсутні.

Тому метою нашого дослідження було встановлення особливостей морфологічних змін судин підшлункової залози при перитоніті, спричиненому введенням налбуфіну.

### Матеріали та методи

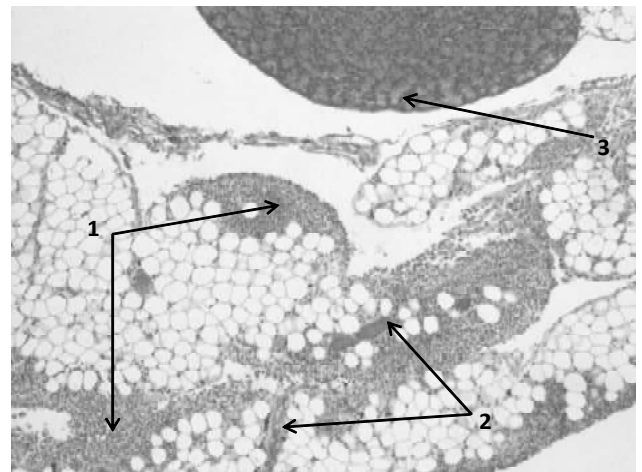
Експерименти виконані на 26 білих щурах-самцях, масою 100-130 г, віком 4,5-7,5 місяців. Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами підшлункової залози щурів. Для гістологічного дослідження зрізи підшлункової залози фарбували гематоксиліном та еозином. Препарати вивчали, фотографували під мікроскопом МБИ-1 цифровим фотоапаратом Olympus FE210 при збільшенні 100x.

Налбуфін вводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень - 8 мг/кг, II тиждень - 15 мг/кг, III тиждень - 20 мг/кг, IV тиждень - 25 мг/кг, V тиждень - 30 мг/кг, VI тиждень - 35 мг/кг [Луцькова и др., 2002]. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з

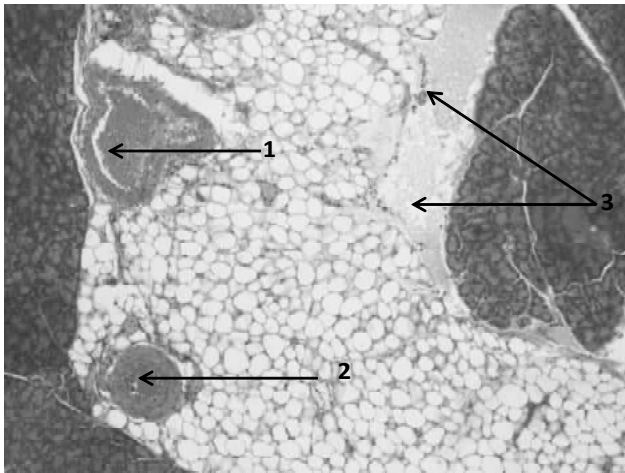
положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, котрих використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986р.), Закону України №3447 - IV "Про захист тварин від жорстокого поводження", загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

### Результати. Обговорення

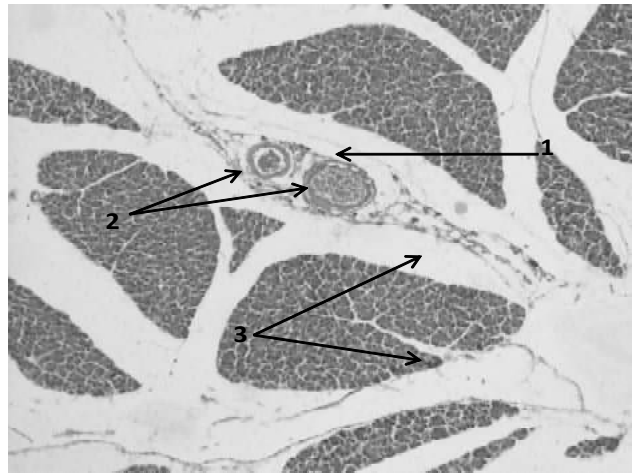
Підшлункова залоза містить велику кількість кровоносних та лімфатичних судин. Гемомікроциркуляторне русло екскреторної частини підшлункової залози побудоване за класичним типом і складається з



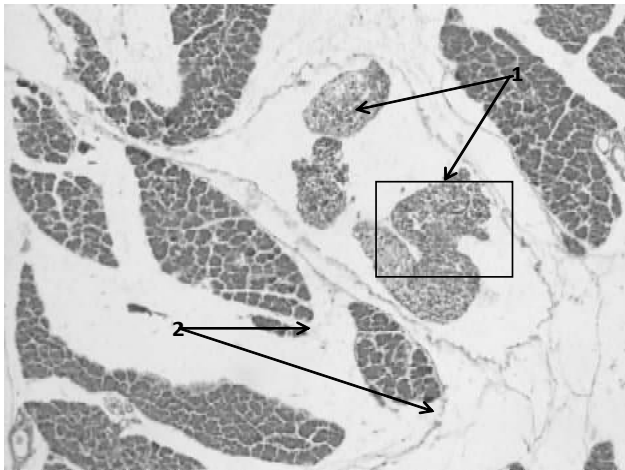
**Рис. 1.** Підшлункова залоза щура через 2 тижні введення налбуфіну. Гематоксилін-еозин. Мікрофото, х100. 1 - виражений перитоніт (дифузно-вогнищева поширена поліморфноклітинна інфільтрація у перипанкреатичній жировій клітковині), 2 - сепарація крові та лейкостаз у ланках мікроциркуляторного русла, 3 - інтактна тканина підшлункової залози.



**Рис. 2.** Підшлункова залоза щура через 4 тижні введення налбуфіну. Гематоксилін-еозин. Мікрофото,  $\times 100$ . 1 - повнокрів'я у вені середнього калібру, 2 - гладком'язова гіперплазія в органій артерії, 3 - лімфо- та лейкостаз у лімфатичній судині.



**Рис. 3.** Підшлункова залоза щура через 6 тижнів введення налбуфіну. Гематоксилін-еозин. Мікрофото,  $\times 100$ . 1 - тромб у просвіті міжчасточкової артеріоли, 2 - сепарація крові на плазму та форменні елементи у просвіті міжчасточкової венули, 3 - виражений набряк міжчасточкової строми.



**Рис. 4.** Підшлункова залоза щура через 6 тижнів введення налбуфіну. Гематоксилін-еозин. Мікрофото,  $\times 100$ . 1 - фібриново-лейкоцитарні преципітати у просвіті лімфатичної судини міжчасточкової строми, 2 - виражений набряк міжчасточкової строми.

міжчасточкових артеріол, внутрішньочасточкових (прекапілярних артеріол), капілярної сітки ацинусів, внутрішньочасточкових (посткапілярних) венул і міжчасточкових венул. Капіляри анастомозують між собою утворюючи капілярну сітку. Перші морфологічні зміни судин підшлункової залози виявлено через 2 тижні введення щурам налбуфіну. Артеріоли та капіляри помітно розширені, спостерігається незначний набряк ендотелію, просвіт артеріол нерівномірний, венули дилатовані, стінки артеріол і капілярів дещо потовщені за рахунок їх плазматичного просякання. Периваскулярно виявляються дрібні лімфоцитарні інфільтрати. Капіляри гіперемовані. При цьому в даний термін дослідження тканина підшлункової залози залишається інтактною, проте виявлено виражені ознаки перитоніту (рис. 1).

Через 4 тижні введення налбуфіну відбуваються морфологічні зміни характерні для мікро- та макроангіопатії, виявляються явища гіалінозу артеріол, дрібні запальні інфільтрати, представлені макрофагоцитами та лімфоцитами. Стінки ланок гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози потовщені, еозинофільні. Виявляються мікроаневризми капілярів, гіперемія капілярів. У венах середнього калібру - повнокрів'я, в стінці органій артерій спостерігаються гладком'язова гіперплазія, у лімфатичних судинах - лімфо- та лейкостаз (рис. 2).

Через 6 тижнів експерименту виявлено розширення усіх ланок гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози. Артеріоли з нерівномірними контурами, навколо судин - набряк, діapedезні крововиливи. У просвіті мікросудин спостерігається агрегація еритроцитів, адгезія, трапляються судини з елементами крові, а поряд - зони запустіння. Подекуди виявлені ділянки з вогнищевим ангіоматозом та склерозом. Виявлено тромби в міжчасточкових артеріолах, сепарація крові на плазму та форменні елементи у просвіті міжчасточкових венул (рис. 3), а також фібриново-лейкоцитарні преципітати у просвітах лімфатичних судин (рис. 4). Усі ці зміни судин спостерігаються на тлі виразного набряку міжчасточкової строми підшлункової залози.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перші ознаки порушення судинного русла підшлункової залози щура помітні вже через 2 тижні перебігу експериментального впливу налбуфіну. Макро- та мікроангіопатії розвиваються на тлі виражених ознак перитоніту.

2. В процесі перебігу експерименту впродовж 6 тижнів наростають глибокі деструктивні зміни в усіх ланках гемомікроциркуляторного русла підшлункової

залози, що призводить до дезорганізації тканини підшлункової залози.

Відомості, представлені в статті, можуть бути використані для подальшого дослідження підшлункової

залози, як в експерименті, так і в клініці з метою пошуку найефективніших методів лікування патології підшлункової залози, зумовлені прийманням наркотичних середників.

### Список літератури

- Біла-Попович Г.С. Патогістологічна картина печінки при вірусних гепатитах у наркоспоживачів /Г.С.Біла-Попович //Інфекційні хвороби.- 2008.- №1.- С.55-58.
- Бондаренко А.М. Особливості патоморфології у наркоспоживачів при парантеральних вірусних гепатитах / А.М.Бондаренко //Інфекційні хвороби.- 2007.- №3.- С.31-34.
- Брюн Е.С. Сравнительный опыт определения наркотических веществ в России и за рубежом /Е.А.Брюн, М.А.Мягкова, В.С.Морозова //Вопр. наркологии.- 2011.- №1.- С.9-16.
- Герасименко А.И. Патоморфологические аспекты наркомании и токсикологии /А.И.Герасименко, Л.Н.Латарцева //Лікарська справа.- 2002.- №3.- С.28-31.
- Козлов А.В. Спутная патология у хворих на опійну наркоманію /А.В.Козлов // Журн. практ. лікаря.- 2006.- С.36-37.
- Морфология органов иммунной системы при наркомании /Л.К.Лунькова, О.В.Макарова, А.А.Каниболотский [и др.] //Архив патол.- 2002.- Т.63, №4.- С.21-25.
- Особенности изменений паренхиматозных органов у больных опийной наркоманией, страдающих хроническим вирусным гепатитом по данным ультразвукового исследования /В.Д. Завадовская, Т.В.Жогица, К.И.Чуйкова [и др.] //Ультразвук. и функц. диагностика.- 2006.- №2.- С.12-20.
- Пиголкин Ю.И. Сравнительная морфологическая характеристика иммунной недостаточности при опийной наркомании и хронической алкогольной интоксикации /Ю.И. Пиголкин, А.В. Гасанов //Суд.-мед. экспертиза.- 2010.- Т.53, №1.- С.26-29.
- Effect of nalbuphine on external pancreatic secretion in rats /C.Nagaina, J.Chariot, C.Roze [et al.] //Ann. Pharm. Fr.- 1993.- №51(5).- P.250-259.
- Watanabe S. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases /S.Watanabe, M.Hojo, A.Nagahara //J.Gastroenterol.- 2007.- Vol.42.- P.267-274.

**Попик П.М.**

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ, ВЫЗВАННОМ ВВЕДЕНИЕМ НАЛБУФИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** Стаття посвящена исследованию микроструктурных изменений сосудов поджелудочной железы при перитоните, вызванном введением опиоида, в частности налбуфина в эксперименте. В работе приведены новые данные относительно особенностей перестройки звеньев гемомикроциркуляторного русла через 2, 4 и 6 недель течения эксперимента. Четко показано негативное влияние налбуфина на развитие микро- и макроангиопатии на фоне возникновения перитонита.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, сосудистое русло, перитонит, налбуфин.

**Рорук Р.М.**

### MORPHOLOGICAL CHANGES IN BLOOD VESSELS OF PANCREATIC GLAND IN EXPERIMENTAL PERITONITIS CAUSED BY THE NALBUPHINE INJECTION

**Summary.** The article is devoted to the microstructural changes in blood vessels of the pancreatic gland at peritonitis, caused by the introduction of an opioid (nalbuphine). In this paper we presented new data on peculiarities of microcirculation changes on 2, 4 and 6 weeks of experimental peritonitis course. Clearly showed the negative impact of nalbuphine on the development of micro- and macroangiopathy at peritonitis.

**Key words:** pancreas, blood vessel, peritonitis, nalbuphine.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2013р.

Попик Петро Михайлович - здобувач кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; p.m.poryk@gmail.com

© Посохова К.А., Сампара С.Р., Яремчук О.З., Дацко Т.В.

УДК: 546.172.6-06:618.3-02:612.123]-092.9

**Посохова К.А.<sup>1</sup>, Сампара С.Р.<sup>1</sup>, Яремчук О.З., Дацко Т.В.<sup>2</sup>**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедри фармакології з клінічною фармакологією<sup>1</sup>, патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною<sup>2</sup> (майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна)

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЛАЦЕНТІ ТА МАТЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ ТА ПРИЗНАЧЕННІ ТІВОРТІНУ

**Резюме.** При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі у мишей лінії Balb/c на 18 день гестації відмічено гострі розлади кровообігу у плаценті, формування тромбів, периваскулярні набряки та крововиливи, вогнищевий лейкоцитоз та ознаки імунного запалення. Попередник синтезу оксиду азоту L-тівортін покращував стан гемодинаміки, зменшував дистрофічно-некротичні прояви та ознаки запальної реакції, нормалізував матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровообіг.

**Ключові слова:** акушерський антифосфоліпідний синдром, плацента, матка, структура, L-тівортін.



## Вступ

Відомо, що при акушерському антифосфоліпідному синдромі, який нерідко ускладнюється передчасними пологами, звичними викиднями, спостерігається гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, яка супроводжується розвитком тромбозів у мікроциркуляторному руслі, виникненням плацентарної недостатності, хронічною гіпоксією і загибеллю плода внаслідок гострого порушення кровообігу в судинах плаценти [Ижедерова и др., 2010; Коркоташвили, 2010; Тирская и др., 2010; Маринкин и др., 2011].

Незважаючи на те, що в цілому патогенетичні аспекти акушерського АФС достатньо висвітлені [Belizna et al., 2008; Chieko Mineo, Shaul, 2011], є лише поодинокі дослідження про участь у патогенезі судинних ускладнень АФС та порушеннях фетоплацентарного кровообігу оксиду азоту (NO) - вазоактивної сполуки, яка виробляється в організмі з амінокислоти L-аргініну і синтез та біодоступність в ендотелії якої порушується при акушерському АФС [Rytlewski et al., 2008; Cella et al., 2010].

Відповідно до зазначеного вище, метою нашого дослідження було підтвердження доцільності застосування попередника синтезу оксиду азоту тівортину для корекції морфологічних порушень, які спостерігаються у плаценті та матці на тлі експериментального антифосфоліпідного синдрому.

## Матеріали та методи

АФС моделювали у статевозрілих мишей-самок лінії Balb/c з використанням кардіоліпіну (Sigma, США), який вводили внутрішньом'язово, чотири рази (30 мкг на 1 ін'єкцію, проміжки між ін'єкціями становили 14 днів) [Прокопюк, 2011]. Для підвищення ефективності імунної відповіді застосовували ад'ювант Фрейнда. Модель АФС формується через 2 тижні після останньої ін'єкції. Тварин з АФС ділили на 2 групи, в одній з яких використовували L-аргінін (препарат тівортін, ТОВ "Юрія-

Фарм", 25 мг/кг): вводили 10 днів перед вагітністю і впродовж 17 днів вагітності. Проводили спарювання самок (контроль, АФС, АФС+тівортін) із самцями.

Гістологічні дослідження плаценти і матки у всіх 3-х групах тварин проводили на 18-й день гестаційного періоду. Для цього шматочки тканини фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну і фіксаторі Ліллі, з наступною заливкою у парафін. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Характер і глибину морфологічних змін документували за допомогою мікроскопу "ЛОМО Биолом И" і системи виводу зображень гістологічних препаратів.

Роботу виконували відповідно до правил європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes - Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики [Ендокринологія, 2003].

## Результати. Обговорення

При гістологічному дослідженні маточного рогу у тварин контрольної групи встановлено, що плацентарні ворсини бокових поверхонь та верхівки покриті багатоядерним хоріональним епітелієм - синцитіотрофобластом. Основа ворсин та міжворсинчасті простори вистелені хоріональним епітелієм із клітин циліндричної форми - цитотрофобласта. У ворсинках плаценти білих мишей, представлених шаром хоріонального епітелію та сполучнотканинною стромою, добре візуалізуються петлі чисельних капілярів (рис. 1). Стінка капіляра у поєднанні із синцитієм формує собою синцитіокапілярну мембрану, якій належить основна бар'єрна функція плаценти. В септах плаценти виявляються поодинокі фібробласти.

Міометрій представлений шарами дещо гіпертро-

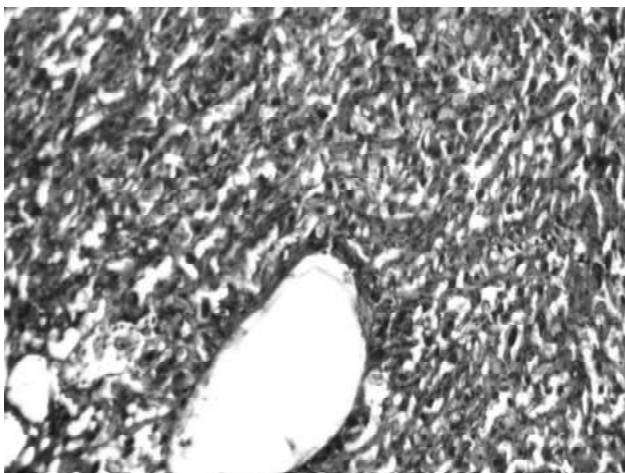


Рис. 1. Плацента тварини контрольної групи на 18 добу вагітності. Гематоксилін-еозин. x100.

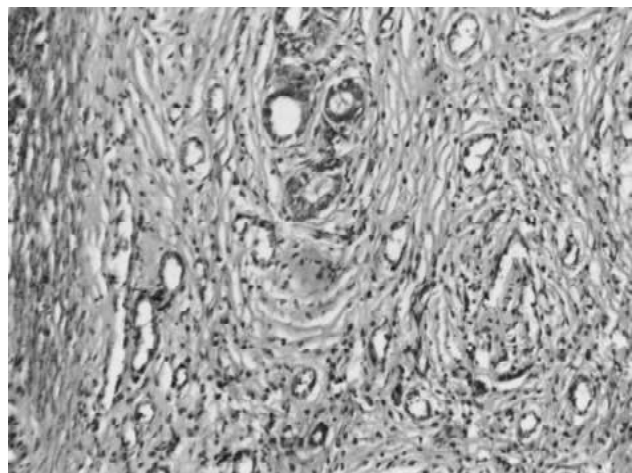
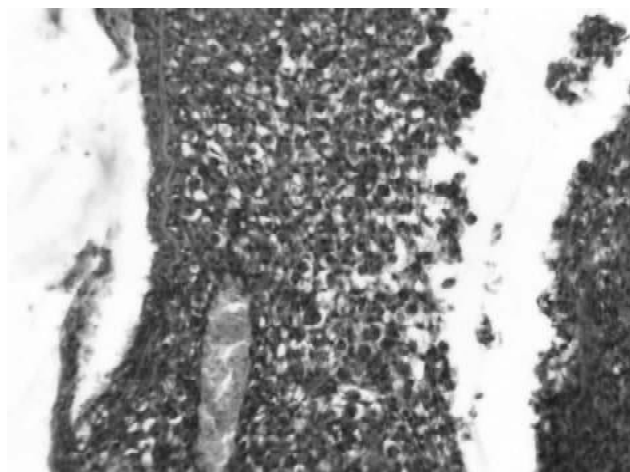
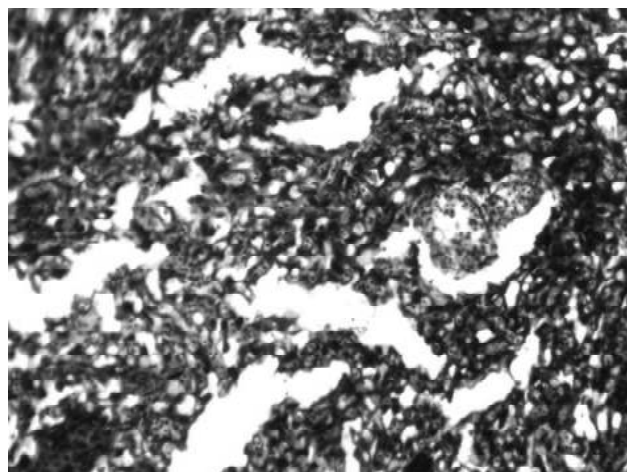


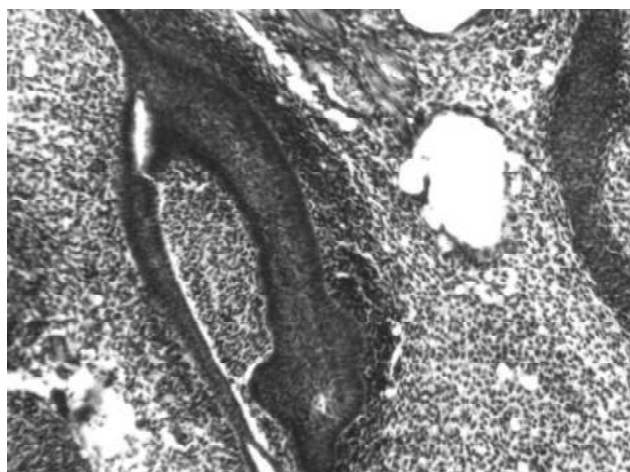
Рис. 2. Міометрій контрольної тварини на 18 добу вагітності. Гематоксилін-еозин. x100.



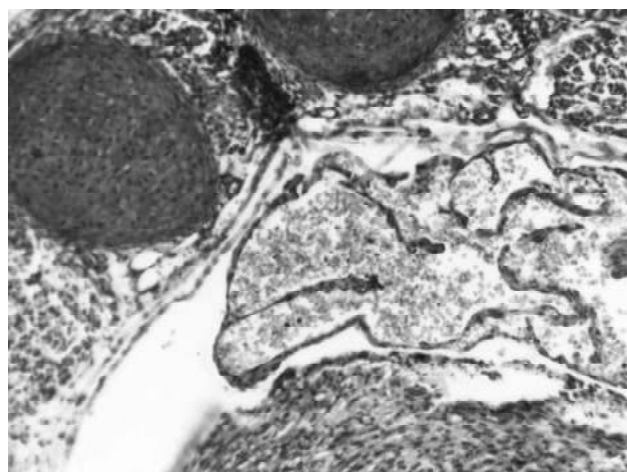
**Рис. 3.** Плацента тварини на 18 добу вагітності на фоні АФС. Гематоксилін-еозин. x100.



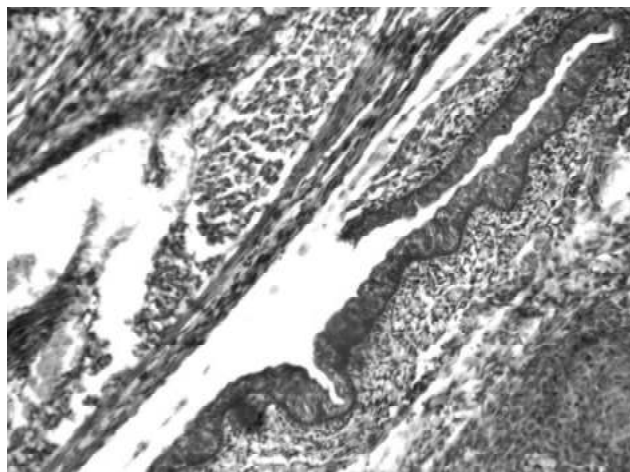
**Рис. 4.** Периваскулярний набряк, формування тромбів в судинах плаценти тварини на 18 добу вагітності на фоні АФС. Гематоксилін-еозин. x100.



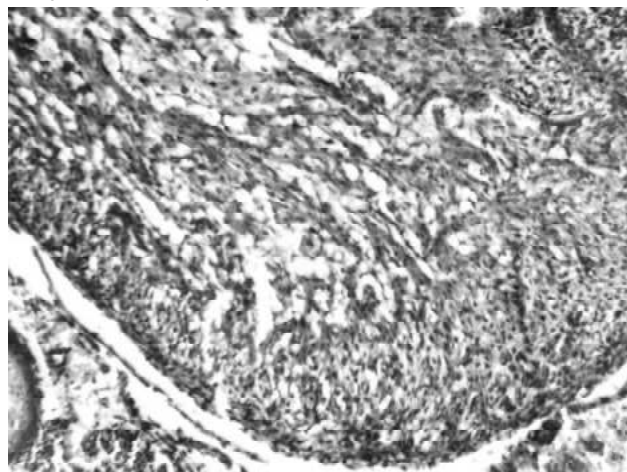
**Рис. 5.** Міометрій тварини на 18 добу вагітності на фоні АФС. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 6.** Крововиливи у спонгіозному шарі плаценти на 18 добу вагітності на фоні АФС. Гематоксилін-еозин. x100.



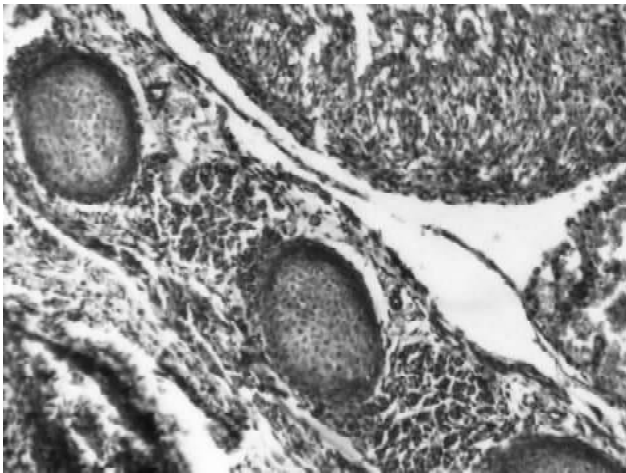
**Рис. 7.** Стінка маточного рогу на 18 добу вагітності на фоні АФС та корекції L-тівортіном. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 8.** Плацентарне ложе матки миші на 18 добу вагітності на фоні АФС та корекції L-тівортіном. Гематоксилін-еозин. x100.

фованих гладких м'язових волокон, насичений густою сіткою судин (рис. 2). В окремих полях зору виявля-

ються дрібні прошарки сполучної тканини. В ділянках маткового рогу, на яких розташовувались плацентарні



**Рис. 9.** Нормалізація розмірів трофоспонгіуму на 18 добу вагітності на фоні АФС та корекції L-тівортіном. Гематоксилін-еозин. x100.

ложа, стінка виразно потоншувалась.

Структурні особливості матки у тварин із модельованим АФС відображались у значному розширенні та повнокрів'ї судин плаценти, що супроводжувалось формуванням тромбів (рис. 3, 4), периваскулярними набряками, незначними периваскулярними крововиливами та вогнищевим лейкоцитозом. У клітинних інфільтратах виявлялось багато плазматичних клітин, що є ознакою імунної природи запалення.

У міометрії окремі волокна стоншувались, проте оточуючі їх ділянки мали ознаки гіпертрофії. Судини міометрію мали нерівномірне кровонаповнення, окремі із них сильно розширювались, з формуванням тромбів (рис. 5). Мала місце вогнищева проліферація ендотеліальних клітин та слабкі дистрофічні зміни стінки, які проявлялись у вигляді мукоїдного набряку.

У плацентарному ложі під живим плодом у спонгіозному шарі виявлялись різні за розміром крововиливи (рис. 6) та підвищена макрофагальна активність.

При введенні тваринам з АФС L-тівортіну спостерігалось відновлення морфологічного стану матки ми-

шей, що проявлялось покращанням гемодинаміки як в судинах дрібного, так і середнього калібру (рис. 7). Гістологічно не виявлялись місця резорбцій. Стан тканин плацентарного ложа був у межах, наближених до норми (рис. 8). Спостерігалась нормалізація розмірів трофоспонгіуму (рис. 9).

Децидуальна оболонка у тварин, які отримували L-тівортін, мала звичайну будову без виражених дистрофічних змін. В трофоспонгіумі спостерігалось щільне розташування маловідросчатих спонгіотрофобластичних клітин, лише окремі ділянки заповнювались світлими глікогенними острівцями. Також встановлено, що під впливом L-тівортіну зменшувались прояви дистрофічно-некротичних змін та запальної реакції. В лабіринтному відділі спостерігалась нормалізація як матково-плацентарного так і плодово-плацентарного кровообігу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі відмічаються гострі розлади кровообігу у плаценті з формуванням судинних тромбів, периваскулярні набряки та крововиливи, вогнищевий лейкоцитоз та ознаки імунного запалення.

2. Корекція АФС L-тівортіном супроводжується покращенням стану гемодинаміки у плаценті як в судинах дрібного, так і середнього калібру, зменшенням дистрофічно-некротичних проявів та ознак запальної реакції, нормалізацією як матково-плацентарного, так і плодово-плацентарного кровообігу.

Виходячи з отриманих результатів, актуальним завданням є подальше вивчення властивостей попередників синтезу оксиду азоту як засобів, здатних зменшити порушення гістологічної будови плаценти та матки при акушерському антифосфоліпідному синдромі, з метою запобігання розвитку таких спровокованих ним ускладнень вагітності, як передчасні пологи чи звичні викидні.

### Список літератури

- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. - 2003. - Т.8, №1. - С.142-145.
- Ижедерова И.Р. Особенности развития гипоксических повреждений внутриутробного плода и новорожденного при антифосфолипидном синдроме // И.Р.Ижедерова, Л.Н.Иванов, Т.Н.Охотина // *Мед. альманах*. - 2010. - №4. - С.105-108.
- Коркоташвили Е. Влияние патологии системы гемостаза на репродуктивные потери у женщин с тромбозами // Е.Коркоташвили // *Врач*. - 2010. - №9. - С.57-61.
- Маринкин И.О. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода // И.О.Маринкин, Т.В.Белоусова, В.А.Плюшкин // *Вестник Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клин. медицина*. - 2011. - Т.9, №4. - С.106-110.
- Прокопюк В.Ю. Экспериментальная оценка эффективности прегравидарной подготовки и лечения антифосфолипидного синдрома // В.Ю.Прокопюк // *Клін. та експерим. патологія*. - 2011. - Т.Х, №2(36). - Ч.1. - С.79-82.
- Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) // Ю.И.Тирская, Е.Б.Рудакова, И.А.Шакина [и др.] // *Уральский мед. журнал*. - 2010. - №1. - С.100-106.
- Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? // С.Белзна, А.Лартигу, Ж.Фавр [et al.] // *Lupus*. - 2008. - Vol.17(3). - P.185-194.
- Chieko Mineo. New Insights into the Molecular Basis of the Antiphospholipid Syndrome // Chieko Mineo, P.W.Shaul // *Drug Discov. Today Dis. Mech.* - 2011. - Vol.8(1-2). - P.47-52.
- Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour // M.Cella, M.G.Farina, A.P.Dominguez [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* - 2010. - Vol.161(4). - P.844-855.
- Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor // K.Rytlewski, R.Olszanecki, R.Lauterbach [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2008. - Vol.138(1). - P.23-28.

*Посохова Е.А., Сампара С.Р., Яремчук О.З., Дацко Т.В.*

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ И МАТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И НАЗНАЧЕНИИ ТИВОРТИНА**

**Резюме.** При экспериментальном акушерском антифосфолипидном синдроме у мышей линии Balb/c на 18 день гестации отмечаются острые расстройства кровообращения в плаценте, формирование тромбов, периваскулярные отеки и кровоизлияния, очаговый лейкоцитоз и признаки иммунного воспаления. Предшественник синтеза оксида азота L-тивортин улучшал состояние гемодинамики, уменьшал дистрофически-некротические проявления и признаки воспалительной реакции, нормализовал маточно-плацентарное и плодно-плацентарное кровообращение.

**Ключевые слова:** акушерский антифосфолипидный синдром, плацента, матка, структура, L-тивортин.

*Posokhova K.A., Sampara S.R., Yaremchuk O.Z., Datsko T.V.*

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PLACENTA AND UTERUS IN EXPERIMENTAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND PRESCRIPTION OF TIVORTIN**

**Summary.** In the experimental obstetric antiphospholipid syndrome in Balb/c mice at 18 days of gestation acute circulatory disorders in the placenta, clot formation, perivascular edema and hemorrhage, focal leukocytosis, and signs of immune inflammation were observed. Precursor of nitric oxide synthesis L-Tivortin improved hemodynamics, reduced expression of dystrophic and necrotic changes and signs of the inflammatory response, normalized utero-placental and fetus-placental circulation.

**Key words:** obstetric antiphospholipid syndrome, placenta, uterus, structure, L-tivortin.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2013 р.

*Посохова Катерина Андріївна* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського держмедуніверситету ім. І.Я.Горбачевського; +38 0352 52-39-87; Kposokhova@gmail.com

*Сампара Софія Ростиславівна* - аспірант кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського держмедуніверситету ім. І.Я.Горбачевського; +38 0352 52-39-87; sofia\_s@mail.ru

*Яремчук Ольга Зеновіївна* - к. біол. н., старший викладач кафедри медичної біохімії Тернопільського держмедуніверситету ім. І.Я.Горбачевського; +38 0352 25-47-84; yaremchukolya@rambler.ru

*Дацко Тамара Вікторівна* - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського держмедуніверситету ім. І.Я.Горбачевського; +38 0352 52-58-44; datsko2008@mail.ru

© Семененко А.І.

УДК: 615.384:616.831-005.4-001.6

**Семененко А.І.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ 0,9% РОЗЧИНУ NaCl ЗА ДИНАМІКОЮ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ІШЕМІЗОВАНОМУ ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ**

**Резюме.** У досліджах на щурах з модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двостороння перев'язка внутрішніх сонних артерій) встановлено, що введення ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl в дозі 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу), щодоби через кожні 12 год протягом 7-ми діб супроводжувалося порівняно з нелікованими тваринами відновленням динаміки оксидантно-антиоксидантної рівноваги ( $p < 0,05$ ) та достовірно не впливає на ступінь нітрозативного стресу та активність глутатіонпероксидази в ішемізованому мозку ( $p > 0,05$ ). Фармакотерапевтичний ефект, що був отриманий в експерименті від інфузійної терапії ізоосмолярним 0,9% розчином NaCl, є підставою для вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому порушенні мозкового кровотоку.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу, інфузійна терапія, 0,9% розчин NaCl.

**Вступ**

Розвиток оксидативного стресу в умовах церебральної ішемії має стадійний характер, найбільш значимим етапом, на думку багатьох вчених, є гіперпродукція активних форм кисню (АФК) [Беленичев и др., 2009; Куровська, 2010]. АФК є обов'язковими супутниками глутаматної ексайтотоксичності [Беленичев и др., 2009; Ghosh, 2007]. Всі основні патогенетичні ланки, що супроводжують ішеміко-гіпоксичне пошкодження головного мозку, поряд із зниженням енергоємності клітин мозку є пусковим механізмом для початку процесів оксидативного стресу - перекисного окиснення ліпідів

(ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ) [Трошин, 2006; Coyle, 2008].

Суттєвий захист нейронів від токсичної дії АФК в умовах ішемії реалізується за рахунок функціонування ферментативної антиоксидантної ланки. Вона складається з антирадикальних, антиокисних, оксидоредуктазних та інших ферментів (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза). Супероксиддисмутаза (СОД) є основним ферментом, який відновлює супероксидний радикал до перекису водню, обмежуючи тим самим швидкість ПОЛ [Lancelot, 2008; Sureda, 2009].

Також в нейронах існує глутатионова антиоксидантна система, яка представлена відновленою та окисленою формами глутатіону. Глутатионова система багатофункціональна, її висока реакційна здатність забезпечує її участь у різноманітних метаболічних реакціях, які направлені на підтримку гомеостазу в умовах оксидативного стресу [Беленичев и др., 2009; Filho, 2010].

При ішемічному враженні нейронів недостатня кількість складових даної системи антиоксидантного захисту спричиняє прогресування процесів ПОЛ та ОМБ та, як наслідок, збільшення зони інфаркту нервової тканини [Беленичев и др., 2009].

З огляду на це значний інтерес представляє дослідження впливу окремої курсової терапії інфузійними розчинами різного складу на стан показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги в ішемізованому головному мозку.

*Метароботи* - в межах комплексного вивчення впливу різних інфузійних засобів на головний мозок при експериментальному ГПМК, дослідити динаміку показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги в тканинах головного мозку у щурів без лікування та на фоні застосування фізіологічного 0,9% розчину NaCl.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на 56 білих щурах-самцях масою 160-170 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно із "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. ГПМК моделювали шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій. Розчин 0,9% NaCl вводили внутрішньовенно в умовно ефективній дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год. впродовж 7 діб. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Вміст дієнових кон'югатів визначали спектрофотометричним методом [Костюк и др., 1984], малонового діальдегіду (МДА) - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Владимиров, Арчаков, 1972], карбонільних груп білків (КГ) - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [Пат. України №58110А, МПК 7 А61К35/16].

Активність супероксиддисмутази (СОД) оцінювали за відсотком гальмування окиснення кверцетину [Костюк и др., 1990], а каталази - за швидкістю деградації гідроген пероксиду [Королюк и др., 1988]. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [Власова и др., 1990].

Сумарну активність NO-синтаз (КФ 1.14.13.39) встановлювали за кількістю утвореного нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ) після інкубації постядерного супернатанту гомогенату

мозку протягом 60 хв в середовищі, 1 мл якого містив 50 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -NaOH-буфер (рН 7,0), 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 1 мМ НАДФН, 2,2 мМ L-аргініну [Гула та ін., 2007].

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Стьюдента, зміни показників вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Встановлено, що за умов експериментального гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у щурів потенціювались процеси перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у структурах головного мозку (табл. 1). Зокрема, через 4 доби після перев'язки внутрішніх сонних артерій вміст дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів у головному мозку контрольної групи щурів зростав відносно інтактних тварин відповідно в 1,88 (46,9 та 25,0 мкмоль/г); 2,28 (29,9 та 13,1 мкмоль/г) та 1,69 (7,67 та 4,55 нмоль/мг) рази. В той же час, на 7 добу експерименту в головному мозку на фоні ГПМК активність процесів вільнорадикального окиснення була меншою (порівняно з такою на 4 добу) - рівень метаболітів ліпопероксидації та окисної деструкції білків зростав, відносно інтактних тварин, відповідно, в 1,76 (41,8 та 23,8 мкмоль/г); 2,16 (27,7 та 12,8 мкмоль/г) та 1,64 (7,29 та 4,45 нмоль/мг) рази.

Застосування 0,9% розчину NaCl у тварин з ішемічним ураженням головного мозку помірно, але достовірно, зменшувало вміст продуктів ліпопероксидації та окисномодифікованих білків, відносно нелікованих тварин з ГПМК. За цих умов станом на 4 та 7 добу відносно нелікованих тварин з ГПМК реєструвалось відповідне зниження вмісту дієнових кон'югатів на 14,7 та 20,6%,

**Таблиця 1.** Вплив досліджуваних розчинів на вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу в різні терміни експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=7-10$ ).

№ з/п	Групи тварин	Термін експерименту	Показники		
			ДК, мкмоль / г сухої тканини	МДА, мкмоль / г сухої тканини	КГП, нмоль / мг протеїну
1	Інтактні тварини	4 доба	25,0±0,70	13,1±0,41	4,55±0,13
		7 доба	23,8±0,67	12,8±0,36	4,45±0,09
2	ГПМК (контроль)	4 доба	46,9±2,42* (+87,6%)	29,9±0,66* (+128,2%)	7,67±0,22* (+68,6%)
		7 доба	41,8±2,01* (+75,6%)	27,7±0,51* (+116,4%)	7,29±0,20* (+63,8%)
3	ГПМК+ 0,9%NaCl	4 доба	40,0±1,85** [-14,7%]	24,1±0,53** [-19,4%]	6,58±0,21** [-14,2%]
		7 доба	33,2±1,23** [-20,6%]	20,5±0,65** [-26,0%]	6,12±0,28** [-16,0%]

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи інтактних тварин; # -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи тварин з ГПМК; & -  $p < 0,05$  відносно групи з 0,9% розчином NaCl; ( ) - % зміни відповідного показника відносно його інтактних тварин, [ ] - % зміни відносно показника в групі контролю.

**Таблиця 2.** Вплив досліджуваних розчинів на активність антиоксидантних ензимів в мозку щурів за умов ГПМК в різні терміни експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=7-10$ ).

№ з/п	Групи тварин	Термін експерименту	Показники		
			ГПО, мкмоль / хв на 1 мг протеїну	СОД, ум.од / мг протеїну	Каталаза, мккатал / мг протеїну
1	Інтактні тварини	4 доба	65,1±1,75	2,33±0,06	6,15±0,17
		7 доба	65,8±1,58	2,39±0,07	6,20±0,08
2	ГПМК (контроль)	4 доба	34,1±2,01* (-47,6%)	1,20±0,09* (-48,5%)	3,40±0,19* (-44,7%)
		7 доба	37,5±1,85* (-43,0%)	1,32±0,08* (-44,7%)	3,65±0,20* (-41,1%)
3	ГПМК+ 0,9%NaCl	4 доба	37,1±1,35* [+8,8%]	1,45±0,05** [+20,8%]	3,97±0,16** [+16,7%]
		7 доба	41,8±1,22* [+11,4%]	1,63±0,07** [+23,5%]	4,40±0,16** [+20,5%]

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи псевдооперованих тварин; # -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи тварин з ГПМК; & -  $p < 0,05$  відносно групи з 0,9% розчином NaCl; ( ) - % зміни відповідного показника відносно його інтактних тварин, [ ] - % зміни відносно показника в групі контролю.

**Таблиця 3.** Вплив досліджуваних розчинів на стан системи L-аргінін / NO в мозку щурів за умов ГПМК в різні терміни експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=7-10$ ).

№ з/п	Групи тварин	Термін експерименту	NO-синтаза, пмоль / хв на 1 мг протеїну
1	Інтактні тварини	4 доба	117±2,34
		7 доба	115±2,13
2	ГПМК (контроль)	4 доба	172±3,97* (+47,0%)
		7 доба	162±3,45* (+40,8%)
3	ГПМК + 0,9% NaCl	4 доба	163±5,59* [-5,2%]
		7 доба	150±5,01* [-7,4%]

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи інтактних тварин; # -  $p < 0,05$  відносно відповідної групи тварин з ГПМК; & -  $p < 0,05$  відносно групи з 0,9% розчином NaCl; ( ) - % зміни відповідного показника відносно його інтактних тварин, [ ] - % зміни відносно показника в групі контролю.

малонового діальдегіду на 19,4 та 26,0% та карбонільних груп протеїнів на 14,2 та 16,0%.

З'ясовано, що за умов ішемічного інсульту в мозку щурів знижувалась здатність до дисмутації супероксидного-аніон радикалу за участі супероксиддисмутази, а

### Список літератури

Владимиров Ю.В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах /Ю.В. Владимирова, А.И. Арчаков.- М.: Наука, 1972.- 252с.  
Власова С. Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей /С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Персегина //Лабораторное дело.- 1990.- №8.- С. 19-22.

Гула Н.М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом /Н.М. Гула, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев //Укр. біохім. журнал.- 2007.- Т. 79, №5.- С. 153-158.  
Королюк М.А. Метод определения актив-

ности каталазы /М.А. Королюк //Лаб. дело.- 1988.- №1.- С. 16-19.  
Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина /В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева //Вопросы мед. химии.- 1990.- №2.- С. 88-91.

також інактивації гідрогенпероксида за участі глутатионпероксидази та каталази (табл. 2).

Так, на 4 добу експерименту у контрольній групі активність ГПО, СОД та каталази зменшувалась в середньому на 47,6; 48,5 та 44,7% відповідно, тоді як на 7 добу експерименту зниження активності вказаних ензимів відповідно становило 43,0; 44,7 та 41,1%, порівняно з групою інтактних тварин. Введення 0,9% розчину NaCl тваринам з ішемічним ураженням головного мозку помірно, але вірогідно на 4 та 7 добу знижує активність СОД на 20,8 та 23,5%, каталази на 16,7% та 20,5% і при цьому достовірно не впливає на активність ГПО, порівняно з групою контрольних тварин.

Експериментальне моделювання ішемічного ураження головного мозку супроводжувалось розвитком пертурбацій в системі L-аргінін/NO, про що доказово свідчить вірогідне зростання сумарної активності NO-синтази (табл. 3) в клітинах головного мозку. Станом на 4 добу експерименту зростання сумарної активності NO-синтази в головному мозку щурів контрольної групи становило 47,0%, тоді як на 7 добу - 40,8%, порівняно з інтактними тваринами. Отримані дані свідчать про розвиток нітрозативного стресу за умов ішемії головного мозку у щурів, що є зіставним з літературними даними [Нечипуренко и др., 2008; Куровська, 2011].

Інфузія 0,9% розчину NaCl тваринам з ішемічним ураженням головного мозку достовірно не впливає на ступінь нітрозативного стресу, адже відсутні статистично вірогідні зміни сумарної активності NO-синтази в клітинах мозку порівняно з групою нелікованих тварин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівняно з нелікованими тваринами, фармако-терапія щурів із модельною церебральною ішемією 0,9% розчином NaCl деякою мірою сприяє відновленню динаміки оксидантно-антиоксидантної рівноваги ( $p < 0,05$ ) та достовірно не впливає на ступінь нітрозативного стресу та активність глутатионпероксидази в ішемізованому мозку ( $p > 0,05$ ).

Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії ізосмолярним 0,9% розчином NaCl, є підставою для подальшого вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому порушенні мозкового кровотоку.

- Костюк В.А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В.А.Костюк, А.И.Потапович, Е.Ф.Лунец // Вопросы мед. химии.- 1984.- №4.- С.125-127.
- Куровська В.О. Оксид азоту та експериментальна ішемія головного мозку / В.О.Куровська // Експер. та клін. фізіологія та біохімія.- 2011.- №4.- С.14-18.
- Куровська В.О. Перекисне окиснення ліпідів у гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку та уведення І-аргініну / В.О.Куровська, І.Р.Тимофійчук // Буковинський мед. вісник.- 2010.- Т.14, №1 (53).- С.124-127.
- Нечипуренко Н.И. Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга / Н.И.Нечипуренко, И.Д.Пашковская, Ю.И.Мусиенко // Мед. новости.- 2008.- №1 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=767>
- Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С.В.Шевчук, О.О.Пентюк, Р.А.Мусін, Н.В.Заїчко; заявник та патентовласник Укр. держ. НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. - № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. №7.- 2 с.
- Рациональная нейропротекция / [Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др.]. - Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009.- 261с.
- Трошин В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения : руководство / В.Д.Трошин, А.В.Густов. - [3-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО "Медицинское информгентство", 2006.- 432с.
- Calcium regulation of gene expression in neuronal cells / A.Ghosh, D.D.Ginty, H.Bading [et al.] // J. Neurobiol.- 2007.- №25.- P.294-303.
- Coyle J.T. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders / J.Coyle, P.Putfarcken // Science.- 2008.- Vol.262.- P.689-695.
- Detection of hydroxyl radicals in rat striatum during transient focal cerebral ischemia: possible implication in tissue damage / F.Lancelot, J.Callebert, M.L.Revaud [et al.] // J. Neuro. Left.- 2008.- Vol.19.- P.85-88.
- Evaluation of free radical production, mitochondrial membrane potential and cytoplasmic calcium in mammalian neurons by flow cytometry / F.X.Sureda, C.Gabriel, J.Comas [et al.] // Brain Res. Brain Res. Protoc.- 2009.- Vol.4.- P.280-287.
- Filho A.C. Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron / A.C.Filho, M.F.Hot'mann, R.Meneghimii // J. Biochem.- 2010.- Vol.218.- P.273-275.

**Семененко А.И.**

#### ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА 0,9 % РАСТВОРА NaCl ПО ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

**Резюме.** В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двухсторонняя перевязка внутренних сонных артерий) установлено, что введение изоосмолярного 0,9 % раствора NaCl в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг сутки), ежедневно через каждые 12 ч в течение 7 суток сопровождалось, по сравнению с нелечеными животными, восстановлением динамики оксидантно-антиоксидантного равновесия ( $p < 0,05$ ) и достоверно не влияет на степень нитрозативного стресса и активность глутатионпероксидазы в ишемизированном мозге ( $p > 0,05$ ). Фармакотерапевтический эффект, который был получен в эксперименте от инфузионной терапии изоосмолярным 0,9 % раствором NaCl, является основанием для изучения защитного действия инфузионных препаратов других групп при остром нарушении мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, инфузионная терапия, 0,9% раствор NaCl.

**Seмененко А.И.**

#### EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF 0.9% NaCl SOLUTION FOR DYNAMIC PERFORMANCE OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE ISCHEMIC BRAIN IN RATS

**Summary.** In experiments on rats it is set with model sharp violation of cerebral blood stream (bilateral bandaging of internal carotids), that introduction of isoosmolyar 0,9% solution of NaCl in a dose 2,5 mls/of kg 2 times/day (5,0 mls/of kg), every day through in every 12 hours during 7 days, as compared to untreated animals, by renewal of dynamics of the process of oxidant-antioxidant equilibrium ( $p < 0,05$ ) and for certain does not influence on the degree of nitrosative stress and glutathione peroxidase activity in ischemic brain ( $p > 0,05$ ). The effect of pharmacotherapy which was gained in experiment from infusional therapy of isoosmolyar 0,9% by NaCl solution, is the basis for studying protective influence of other groups of infusion preparations by acute disorder of the cerebral circulation.

**Key words:** ischemic stroke, infusion therapy, 0,9% solution of NaCl.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2013 р.

Семененко Андрій Ігорович - к. мед. н., асистент кафедри хірургії №1, курс анестезіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 354-16-64; Semenenko05@gmail.com

© Шапринський Є.В.

УДК: 616-001.37-089.844

**Шапринський Є.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра хірургії №1 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ДИНАМІКА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН КЛІТИН КЛУБОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПЕРЕВ'ЯЗКИ КЛУБОВОТОВСТОКИШКОВОЇ АРТЕРІЇ

**Резюме.** Показано, що перев'язка клубовотовстокишкової артерії викликає розвиток дистрофічних змін на ультраструктурному рівні, які часто переходять у деструктивну фазу в органах стовпчастих епітеліоцитів, келихоподібних екзокриноцитів, гладеньких міоцитів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів клубової кишки. На 7 добу починають превалювати катаболічні внутрішньоклітинні процеси в стовпчастих епітеліоцитах і келихоподібних екзокриноцитах, а також знижується



*активність трансцелюлярного транспорту речовин, води і електролітів. Встановлено, що ультраструктурні перебудови клітин клубової кишки пов'язані з розвитком мітохондріальної дисфункції. На 14 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії ступінь дистрофічних порушень повертається в межі фізіологічної компенсації, а до 21 доби основна частина клітин клубової кишки набувала типової будови.*

**Ключові слова:** ультраструктура клітин тонкої кишки, артеріальна ішемія, мітохондріальна дисфункція.

### Вступ

Лікування стенозуючих захворювань стравоходу залишається складною і невирішеною проблемою [Рахметов и др., 2003; Черноусов и др., 2003 Багиров; Верещако, 2008]. Про це свідчить велика кількість ускладнень, як після оперативного, так і консервативного лікування, у найближчий і віддалений післяопераційний період, високі цифри післяопераційної летальності, яка складає від 3,5 до 30 % [Саенко и др., 2002; Dantas, Matede, 2002; Maish, Denschamps, 2005]. У світі немає єдиної думки щодо оптимального способу виконання езофагопластики (пластика шлунку, тонкою, товстою кишкою), тому продовжується пошук нових методик езофагопластик. Нами запропоновано новий спосіб езофагогастроластики, який можна використовувати при одночасному враженні стравоходу і шлунку, при якому б створювались достатні умови кровопостачання трансплантату, була би можливість подовжити трансплантат до необхідних розмірів, зберігався антирефлюксний механізм та резервуарна функція штучного шлунку. Це досягається проведенням езофагогастроластики ілеоцекальним сегментом (патент України № 78206 від 11.03.13). Тому нами в експерименті вивчалися ультраструктурні зміни стінки ілеоцекального кута після перев'язки відповідних живлячих артерій, що проводиться при його мобілізації для проведення езофагогастроластики [Саркисов, Перов, 1996].

Дана проблема тісно пов'язана з науково-дослідною роботою кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Розробка та удосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини", № державної реєстрації 0113U007692 по спеціальності 14.01.03 - хірургія.

Метою нашої роботи було дослідити динаміку ультраструктурних змін клітин клубової кишки щурів після перев'язки клубовотовстокишкової артерії на 7, 14 і 21 добу.

### Матеріали та методи

Експеримент виконувався на білих щурах, самцях, масою від 250 до 300г. Експерименти проводили у відповідності до загальних принципів експериментів над тваринами, ухваленими І національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) і узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.). Перед дослідженням тварини проходили карантин у віварії протягом тижня, утримувались в однакових умовах, отримували од-

наковий харчовий раціон. Ніякої спеціальної передопераційної підготовки тваринам не проводили. Всього було прооперовано 16 щурів. Операції проводили під кетаміновим наркозом: внутрішньоочеревинно вводився 2% розчин кетаміну з розрахунку 0,2 мл на 100 г ваги тварини. Всім тваринам дослідної групи (10 щурів) виконувалась перев'язка клубовотовстокишкової артерії з наступним вивченням ультраструктурних змін стінки клубової кишки на 7, 14 і 21 добу. В контрольній групі (6 щурів) виконували розкриття передньої черевної стінки з наступним її пошаровим зашиванням. Тварин виводили з дослідження на 7, 14, 21 добу шляхом передозування кетаміну і виконували забір матеріалу для вивчення ультраструктурних змін клітин клубової кишки.

Для електронно-мікроскопічного дослідження проводився забір ділянок тканин клубової кишки. Шматочки тканин після висічення поміщали у 2,5% забуферений розчин глютарового альдегіду для попередньої фіксації. Після цього тканину промивали у буферному розчині і переносили у 1 % забуферений розчин чотирьохоксику осмію на 2-3 години при температурі 4о С для остаточної фіксації. По звершенню фіксації шматочки тканини зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і в ацетоні, просочували у суміші епоксидних смол (епон-аралдіт), поміщали у блоки, які полімеризували в термостаті при температурі 60о С протягом 2 діб. З отриманих блоків на ультрамікромомі УМТП-3 виготовляли ультратонкі зрізи, монтували на електролітичні сіточки, контрастували цитратом свинцю і вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ- 100 БР при прискорюючій напрузі 75 кв. Збільшення підбирали адекватно до мети дослідження в межах 20000-60000. Контролем якості гістологічної обробки тканини була ультраструктура клітин клубової кишки інтактних тварин. Електронно-мікроскопічне дослідження ультраструктури клітин клубової кишки інтактних експериментальних тварин показало задовільну гістологічну обробку матеріалу. Субмікроскопічна організація клітин відповідала сучасним уявленням.

### Результати. Обговорення

На сьому добу експерименту в ультраструктурній організації стовпчастих епітеліоцитів, келихоподібних екзокриноцитів, гладеньких міоцитів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів спостерігалися поліморфні, дистрофічні, з елементами деструкції, порушення органел клітин слизової оболонки клубової кишки. В окремих клітинах спостерігалась конденсація осміофільних грудочок хроматину на ядерній мембрані. Перинуклеарні простори були помірно і нерівномірно розшире-

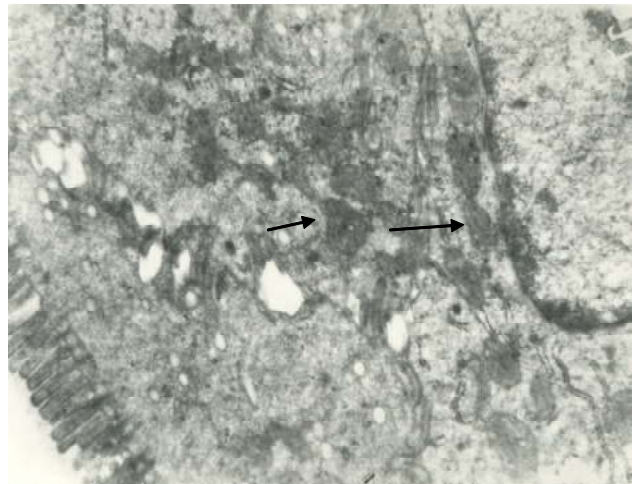


ними. Ядерна мембрана мала вогнищеві розпушення. Мітохондрії були сильно набряклими, кількість крист в них була істотно меншою, ніж у групі інтактних експериментальних тварин. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума різко розширені і заповнені субстанцією з дуже низькою електронною щільністю, знижується кількість рибосом. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі редукований. Гладенькі мембрани дезорганізовані, деформовані і оточені великою кількістю дрібних і великих електронно-прозорих вакуолей. Поряд з цим, в препаратах зустрічалися стовпчасті епітеліоцити, у субмікроскопічній організації яких превалювали деструктивні порушення. Ядра таких стовпчастих епітеліоцитів були піддані пікнозу. Ядерна мембрана мала чисельні дрібні осередки деструкції. Матрикс ядра був електронно-прозорим. Хроматин ядра знаходився в конденсованій формі і був представлений у вигляді осміофільних грудочок. Ядерна мембрана була розпушена, осміофільна, мала велику кількість вогнищ лізису. Окремі клітини містили фрагментовані мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулума, а також ділянки некрозу цитоплазми. Мітохондрії мали деструкції зовнішніх мембран і крист. Іноді в цитоплазмі виявлялися мітохондрії, що знаходились на різних стадіях дегенерації (рис. 1).

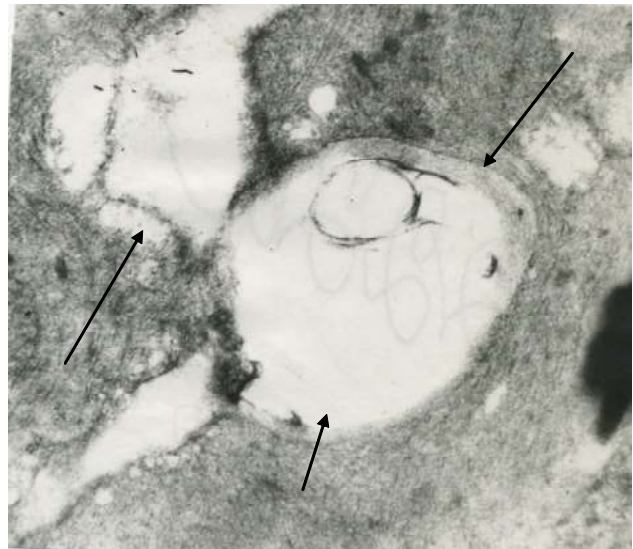
В ділянці локалізації пластинчастого комплексу Гольджі локалізувалися вторинні лізосоми і включення ліпідів (рис. 2).

У просвіті кишки спостерігалось відшарування і часткове зникнення шару глікокаліксу. Суттєвих порушень зазнали ендотеліоцити кровоносних капілярів, цитоплазма яких ставала електронно-прозорою. У ній розташовувалися набряклі мітохондрії з одиничними вкороченими кристами. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума представлені у вигляді окремих великих вакуолей різної форми. У відростках цитоплазми ендотеліоцитів виявлялася невелика кількість мікропіноцитозних пухирців. У гладеньких міоцитах зміни були помірно виражені. Ядерна мембрана утворювала неглибокі інвагінації, була розпушена і мала осередки лізису. Мітохондрії містили електронно-щільний матрикс, в якому часто були присутні зони з низькою електронною щільністю. Зовнішні мембрани і кристи мітохондрій були вогнищеві зруйновані. Аналогічних змін зазнали органи келихоподібних екзокриноцитів. Поряд з деструкцією мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума і мітохондрій, в апікальному відділі цитоплазми спостерігалися скупчення секреторних гранул зі зруйнованими зовнішніми мембранами.

На чотирнадцяту добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії дистрофічні зміни клітинних компонентів стовпчастих епітеліоцитів поєднувалися з деструктивними. Частина стовпчастих епітеліоцитів мала ультраструктуру, яка свідчила про активацію репаративних внутрішньоклітинних процесів. Набряклі мітохондрії



**Рис. 1.** Ультраструктура стовпчастих епітеліоцитів клубової кишки щурів на 7 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії. Лізис мембран мітохондрій (стрілка). x34000.

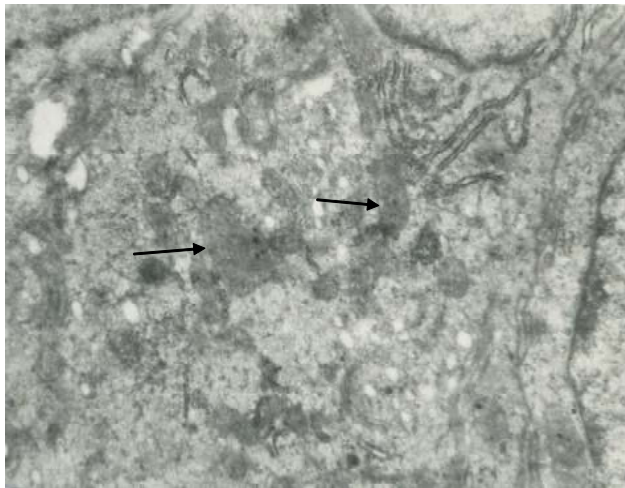


**Рис. 2.** Ультраструктура стовпчастих епітеліоцитів клубової кишки щурів на 7 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії. Вторинні лізосоми в цитоплазмі (стрілка). x40000.

мали округлу форму, містили грубоволокнистий матрикс, в якому з'являлися порожні зони. Зовнішня мембрана мітохондрій була помірно розпушеною і осміофільною. Практично були відсутніми вогнища деструкції крист і зовнішніх мембран (рис. 3).

Гранулярний ендоплазматичний ретикулум вакуолізований, його цистерни набували вигляду вакуолей різної форми і розмірів. На мембранах ендоплазматичного ретикулума була присутня невелика кількість рибосом. Кількість вільно лежачих в цитоплазмі рибосом і полісом також невелика.

Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі помірно гіпертрофований. Ядра стовпчастих епітеліоцитів, цитоплазматична мембрана і мікроворсинки

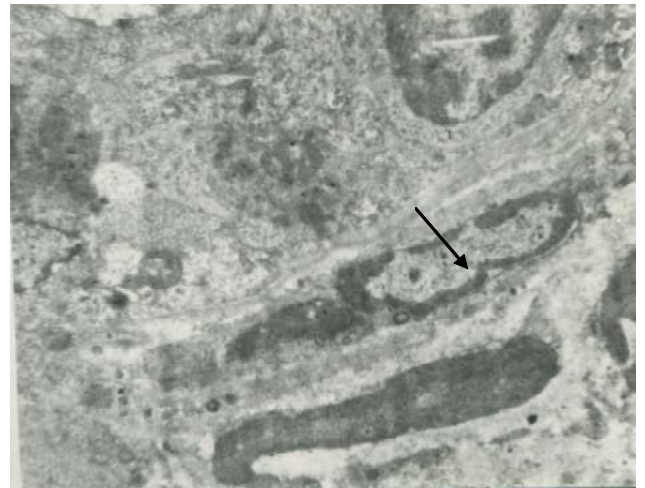


**Рис. 3.** Ультраструктура стовпчастих епітеліоцитів клубової кишки щурів на 14 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії. Грубоволокнистий матрикс мітохондрій (стрілка).  $\times 35000$ .

щіткової облямівки помірно розпушені, однак, вогнища лізису не виявлені. Звертає на себе увагу збільшення кількості дрібних деформацій цих мембран.

Аналогічні дистрофічні зміни органел були присутні і в келихоподібних екзокриноцитах. У апікальному відділі цитоплазми виявлялися великі і дрібні секреторні гранули. Поряд з дистрофічно зміненими стовпчастими епітеліоцитами і келихоподібними екзокриноцитами в препаратах зустрічалися клітини, субмікроскопічна архітектоніка яких дозволяла констатувати підвищення їх синтетичної та репаративної активності. Ядра цих клітин містили деконденсований хроматин. Ядерна мембрана чітко контурована, має численні дрібні деформації. У цитоплазмі цих клітин дуже часто виявлялися форми мітохондрій, що діляться, і гіперплазія мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулула. Глибина і ступінь виразності дистрофічних порушень була істотно знижена. Ядерна мембрана утворювала досить глибокі інвагінації (рис. 4).

Зміни мітохондрій супроводжувалися зміною кількості крист. Розпушення зовнішньої мембрани мітохондрій зберігалось, однак, вогнища її деструкції були відсутні. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулула помірно розширені, на його мембранах зростає кількість рибосом. У цитоплазмі відростків ендотеліоцитів кровоносних капілярів визначалась невелика кількість мікропіноцитозних пухирців. Субмікроскопічна організація гладеньких міоцитів м'язового шару клубової кишки зазнавала помірно виражених дистрофічних змін у вигляді конденсації хроматину ядра, набухання мітохондрій і потовщення мембранних компонентів органел. Вогнища руйнування мембран гладеньких міоцитів у препаратах відсутні. Цитоплазматична мембрана розпушена, поблизу неї розташовувалися великі електронно-прозорі везикули.

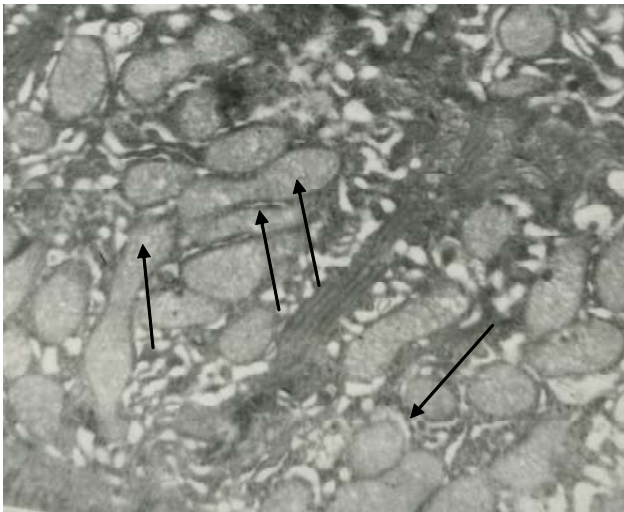


**Рис. 4.** Ультраструктура ендотеліоцитів кровоносних капілярів клубової кишки щурів на 14 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії. Конденсація ядерного хроматину, електронно прозора ділянка в центрі матриксу ядра (стрілка).  $\times 45000$ .

На 21 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії в ультраструктурній організації стовпчастих епітеліоцитів і келихоподібних екзокриноцитів клубової кишки виявлялися зміни, характерні для стадії функціональної напруги та посилення активності компенсаторно-адаптаційних процесів. У стовпчастих епітеліоцитах і келихоподібних екзокриноцитах відновлюється типова структура ядерної мембрани. Цитоплазма в перинуклеарній ділянці заповнена незміненими органелами. Мітохондрії мали дрібнозернистий матрикс і містили численні кристи. Окремі мітохондрії мали "гантелеподібну" форму, а також перетяжки (рис. 5).

На мембранах ендоплазматичного ретикулула виявлялися численні рибосоми. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі гіпертрофований і представлений паралельно орієнтованими стопками гладеньких мембран, які оточені невеликою кількістю дрібних везикул. Вторинні лізосоми в цитоплазмі відсутні. Мікроворсинки на апікальному полюсі мали паралельну орієнтацію. В цей термін спостерігається відновлення шару глікокаліксу. Ядра і мітохондрії ендотеліоцитів кровоносних капілярів набували типової субмікроскопічної архітектоніки. Вторинні лізосоми у цитоплазмі відсутні. У цитоплазмі відростків ендотеліальних клітин були присутні численні мікропіноцитозні міхурці. У цей термін експерименту відновлюється нормальна ультраструктурна архітектоніка гладеньких міоцитів м'язового шару клубової кишки.

Дослідження ультраструктури стовпчастих епітеліоцитів, келихоподібних екзокриноцитів, гладеньких міоцитів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів клубової кишки щурів в умовах порушення артеріального кровотоку, змодельованого шляхом перев'язки клубовотовстокишкової артерії, на ультраструктурному рівні виявило розвиток дистрофічних змін, що часто



**Рис. 5.** Ультраструктура стовпчастих епітеліоцитів клубової кишки щурів на 21 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії. Скупчення мітохондрій у цитоплазмі (стрілки).  $\times 35000$ .

переходять у деструктивну фазу. Найбільш виражені порушення спостерігали на 7 добу експерименту. Виявлено набухання мітохондрій, розширення цистерн ендоплазматичного ретикулула, гіпертрофію пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, що, ймовірно, пов'язано з включенням компенсаторно-адаптаційних механізмів. В окремих клітинах починають превалювати катаболічні внутрішньоклітинні процеси, що структурно проявляється вогнищевим лізисом мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулула, деструкцією зовнішніх мембран і крист мітохондрій, а також редукцією пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі і появою в цитоплазмі вторинних лізисом. Знижується активність трансцелюлярного транспорту речовин, води і електролітів, що структурно підтверджується практично повною відсутністю мікропіноцитозних пухирців в цитоплазмі відростків цих клітин. В цей термін експерименту ультраструктурні перебудови клітин клубової кишки зв'язані з мітохондріями. Виникнення вогнищ деструкції зовнішніх мембран і крист мітохондрій вказує на наявність мітохондріальної дисфункції, яка характеризується порушенням внутрішньоклітинної біоенергетики. Наслідком дефіциту біоенергетичного забезпечення являється і зниження синтетичної, репаративної та метаболічної активності органел. На 14 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії ультраструктурна організація стовпчастих епітеліоцитів і келихоподібних екзокриноцитів зберігала риси дистрофічних порушень, проте, ступінь їх виразності знаходився в межах фізіологічної компенсації. Залишалися помірно набряклими мітохондрії і розширеними цистернами гранулярного ендоплазматичного ретикулула. Разом з тим, вогнища деструкції мембран цих органел були відсутні. Характерним є гіпертрофія пластин-

частого цитоплазматичного комплексу Гольджі. Істотно знизилась ступінь мітохондріальної дисфункції. Ці позитивні зрушення свідчать про включення резервних механізмів компенсації у відповідь на гіпоксію, викликану перев'язкою клубовотовстокишкової артерії. У цитоплазмі відростків ендотеліоцитів істотно зросла кількість мікропіноцитозних пухирців, що свідчить про активацію трансцелюлярного транспорту речовин і електролітів. Ультраструктурна організація гладеньких міоцитів у більшості клітин набувала типової для них структури. На 21 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії основна частина клітин клубової кишки набувала типової будови. У препаратах з'явилися клітини, ультраструктурна організація яких свідчила про підвищення синтетичної та репаративної активності. У цитоплазмі стовпчастих епітеліоцитів і келихоподібних екзокриноцитів знаходились: гіперплазований гранулярний ендоплазматичний ретикулум, форми мітохондрій, що діляться, збільшувалась кількість рибосом і полісом, а також гіпертрофований цитоплазматичний комплекс Гольджі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перев'язка клубовотовстокишкової артерії викликає розвиток дистрофічних змін, які часто переходять у деструктивну фазу, в органелах стовпчастих епітеліоцитів, келихоподібних екзокриноцитів, гладеньких міоцитів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів клубової кишки.
2. В окремих клітинах на 7 добу починають превалювати катаболічні внутрішньоклітинні процеси, що структурно проявляється вогнищевим лізисом мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулула, деструкцією зовнішніх мембран і крист мітохондрій, редукцією пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі і появою в цитоплазмі вторинних лізисом.
3. Знижується активність трансцелюлярного транспорту речовин, води і електролітів, що структурно підтверджується відсутністю мікропіноцитозних пухирців у цитоплазмі відростків ендотеліоцитів.
4. Ультраструктурні перебудови клітин клубової кишки пов'язані з мітохондріями, виникнення вогнищ деструкції зовнішніх мембран і крист яких вказує на розвиток мітохондріальної дисфункції.
5. Дефіцит біоенергетичного забезпечення тягне за собою зниження синтетичної, репаративної та метаболічної активності органел.
6. На 14 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії ступінь дистрофічних порушень знаходиться в межах фізіологічної компенсації. Істотно знижується ступінь мітохондріальної дисфункції. Активується трансцелюлярний транспорт речовин і електролітів в ендотеліоцитах.
7. На 21 добу після перев'язки клубовотовстокишкової артерії основна частина клітин клубової кишки



набувала типової для них будови.

В подальшому необхідно дослідити ультраструк-

турні зміни клітин клубової кишки після перев'язки правої товстокишкової артерії в експерименті.

### Список літератури

- Багиров М.М. Применение тотальной и субтотальной эзофагопластики в лечении рубцового стеноза пищевода /М.М.Багиров, Р.И.Верещако //Клін. хірургія.- 2008.- №8.- С.11-15.
- Пластика пищевода толстой кишкой у больных с ожоговыми стриктурами пищевода /А.Ф.Черноусов, В.А.Андрианов, А.И.Чернооков [и др.] //Хірургія.- 2003.- №7.- С.50-54.
- Восстановленные операции по поводу рубцовой послеожоговой стриктуры пищевода /В.Ф.Саенко, С.А.Андреев, П.Н.Кондратенко [и др.] //Клін. хірургія.- 2002.- №5-6.- С.4.
- Саркисов Д.С. Микроскопическая техника. Рук-во /Д.С.Саркисов, Ю.Л.Перов.- М.: Медицина, 1996.- 544с.
- Хирургическое лечение сочетанных стриктур пищевода и желудка /Н.Р.Рахметов, Д.С.Жетимкаринов, В.А.Хребтов [и др.] //Хірургія.- 2003.- №11.- С.17-19.
- Dantas R.O. Motility of the transverse colon used for esophageal replacement / R.O.Dantas, R.C.Matede //J.Clin Gastroenterol.- 2002.- Vol.34, №3.- P.225-228.
- Maish M.S. Indications and technique of colon and jejunal interposition for esophageal disease /M.S.Maish, C.Denschamps //Surg. Clin. North. Am.- 2005.- Vol.85, №3.- P.505-514.

**Шапринский Е.В.**

### ДИНАМИКА УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ КРЫС ПОСЛЕ ПЕРЕВЯЗКИ ПОДВЗДОШНОТОЛСТОКИШЕЧНОЙ АРТЕРИИ

**Резюме.** Показано, что перевязка подвздошнотолстокишечной артерии вызывает развитие дистрофических изменений на ультраструктурном уровне, которые зачастую переходят в деструктивную фазу в органеллах столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов, гладких миоцитов и эндотелиоцитов кровеносных капилляров подвздошной кишки. На 7 сутки начинают превалировать катаболические внутриклеточные процессы в столбчатых эпителиоцитах и бокаловидных экзокриноцитах, а также снижается активность трансцеллюлярного транспорта веществ, воды и электролитов. Установлено, что ультраструктурные перестройки клеток подвздошной кишки связаны с развитием митохондриальной дисфункции. На 14 сутки после перевязки подвздошнотолстокишечной артерии степень дистрофических нарушений возвращается в пределы физиологической компенсации, а к 21 суткам основная часть клеток подвздошной кишки приобретает типичное строение.

**Ключевые слова:** ультраструктура клеток тонкой кишки, артериальная ишемия, митохондриальная дисфункция.

**Shaprinisky Y.V.**

### DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF ILEAL CELLS OF RATS AFTER LIGATION OF ILEOCOLIC ARTERY

**Summary.** It is shown that ligation of the ileocolic artery causes the development of dystrophic changes at the ultrastructural level which often turn into destructive phase in organelles of all epithelial, smooth muscle cells and endothelial cells of capillaries of the ileum. On the 7th day intracellular catabolic processes begin to dominate in epithelial cells, and also the activity of transcellular transport of substances, water and electrolytes decrease. It is established that ultrastructural changes of ileum cells are associated with the development of mitochondrial dysfunction. On the 14th day after ligation of the ileocolic artery the degree of dystrophic disorders return within physiological compensation, and on the 21st day the main part of the ileum cells has a typical structure.

**Key words:** cell ultrastructure of the small intestine, arterial ischemia, mitochondrial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Шапринський Євген Володимирович - к. мед. н., асистент кафедри хірургії №1 медичного факультету №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; evgen20078@rambler.ru

© Шепітько К.В., Чайковський Ю.Б., Шепітько В.І.

УДК: 616.342 - 002.2 + 618.36 - 001.18 - 089.843] - 092.9

**Шепітько К.В., Чайковський Ю.Б., Шепітько В.І.**

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" (вул. Шевченка 23, м.Полтава, 36024, Україна)

### МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТІНКИ ПОРОЖНЬОЇ КИШКИ ПРИ ВВЕДЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ГОСТРОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ У ЩУРІВ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження на 60 статевозрілих щурах-самцях. Показана динаміка змін морфометричних параметрів загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонок дванадцятипалої кишки. Встановлено, що морфометричні показники стінки достовірно не різняться між показниками інтактної та контрольної груп тварин. Одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення викликає зміни досліджених морфометричних показників. Так показники загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової оболонок реагували шляхом достовірного збільшення їх показника максимально на 5-7 доби з відновленням цих параметрів на 10-14 добу експерименту до значень інтактної групи. Товщина серозної оболонки була суттєво збільшена при порівнянні з інтактною групою 2-7 доби.

**Ключові слова:** порожня кишка, слизова оболонка, кріоконсервована плацента, асептичне запалення.

## Вступ

Не дивлячись на широке клінічне застосування сучасних методів санації черевної порожнини, використання потужних антибактеріальних препаратів, екстракорпоральної детоксикації, летальність при асептичному запаленні досягає 30%, а при синдромі поліорганної недостатності який розвинувся на тлі глибоких порушень гомеостазу перевищує 60-70% [Авандилов, 2002]. Також необхідно зазначити, що кишкова недостатність призводить до глобального наростання метаболічних розладів та суттєвого погіршення прогнозу для пацієнта, що в свою чергу служить причиною розвитку септичного стану й інфекційно токсичного шоку [Зиновьев, Кононов, 1997; Передерий, Ткач, 2007; Arato et al., 1994].

Вивчаючи новітні технологічні досягнення в медицині, великий інтерес викликає застосування тканинної терапії, як потужного імунного протизапального лікувального засобу. Вже понад 10 років клітинна терапія є одним із перспективних напрямків комплексного лікування гострих та хронічних запальних захворювань різного генезу [Грищенко, Гольцев, 2002; Шепітько, 2004; Шепітько, Стецук, 2007].

Таким чином з'ясування дії одноразової підшкірної трансплантації кріоконсервованої плаценти при гострому асептичному запаленні черевної порожнини дозволить розширити існуючі засоби терапії ентеритів [Грищенко та ін., 1996; Грищенко и др., 2001].

*Метою роботи* було встановлення змін морфометричних параметрів стінки порожньої кишки у щурів при одноразовій підшкірній трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини.

## Матеріали та методи

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" МОЗ України "Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів" № держреєстрації 1008U001572, автор є співвидавцем даної роботи.

Об'єктом експериментального дослідження була стінка тонкої кишки, яку вилучена від 60 статевозрілих щурів-самців лінії "Вістар". Експеримент був проведений згідно з "Правилами використання лабораторних експериментальних тварин" Європейського співтовариства (86/609/ЕЕС 2006, додаток 4) і Гельсінської декларацією про гуманне відношення до тварин.

Тварини були розділені на три групи: I група - інтактні тварини (5); II група - контрольні, тварини, яким вводився внутрішньоочередно 1мл фізіологічного розчину і був зроблений та ушитий розріз на зовнішній поверхні стегна (10); III група - 45 тварин, яким на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини, яке викликає внутрішньоочередним введенням ?-карагену, одноразово підшкірно була введена кріоконсервована

плацента (медичний імунобіологічний препарат "Пла-текс-плацентарний", сертифікат про державну реєстрацію № 73408-30020000 від 09 липня 2008 року).

Тварин виводили з експерименту згідно встановлених термінів (1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 30 доби експерименту) шляхом передозування тіопенталового наркозу. Фрагменти порожньої кишки ущільнювали в парафін та епоксидну смолу, за загальноприйнятими методиками, та виготовляли з них гістологічні зрізи які фарбували гематоксилін-еозином та метиленовим синім.

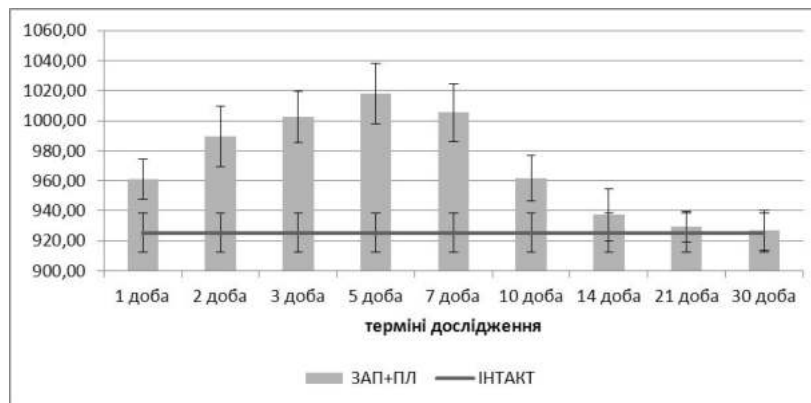
Проводили вимірювання: загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонки стінки порожньої кишки щурів. Використовували мікроскоп з цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для даних досліджень програмами (Olympus DP - Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) та BIOREX 3 (серійний номер 5604). При проведенні морфометрії дотримувалися рекомендації Г.Г.Аванділова (2002), виконуючи щонайменше 50 вимірювань кожного параметра на одному мікропрепараті. Достовірність різниці між статистичними характеристиками двох експериментальних сукупностей даних визначали за коефіцієнтом Стюдента, а вірогідними вважали зміни при рівні значущості  $p < 0,05$  [Лапас и др., 2001].

## Результати. Обговорення

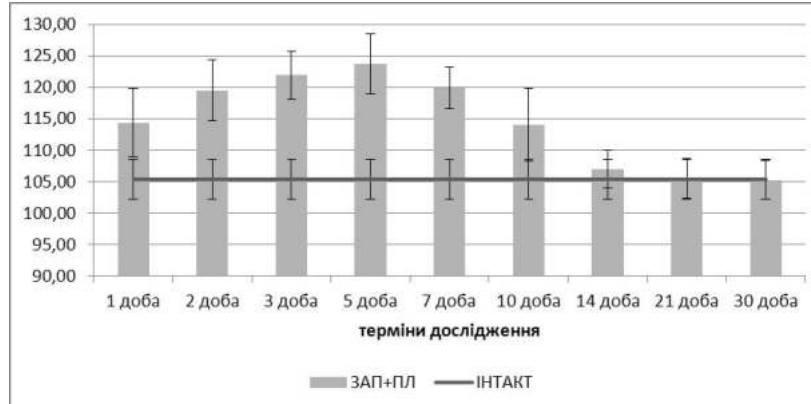
Аналіз морфометричних параметрів: загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонки порожньої кишки у щурів між інтактною групою (I група) та контрольною групою (II група) показав, що показники стінки протягом всіх термінів дослідження не суттєво змінюються між собою. Так досліджені параметри стінки порожньої кишки збільшується на 1-2-у добу від аналогічного показника в інтактній групі. Але це збільшення вірогідно не відрізняється від інтактної групи при  $p > 0,05$ . Крім того порівняння цих морфометричних параметрів II групи між термінами дослідження також не виявляв вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ). Цей факт дозволяє в подальшому проводити порівняння досліджуваних морфометричних показників у групі тварин, яким було проведено введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини (III група) лише з аналогічними показниками інтактної групи, без урахування даних контрольної групи (II група).

Аналіз морфометричного показника загальної товщини стінки порожньої кишки в III групі тварин показав, що протягом експерименту він змінювався не однаково. Результати аналізу представлені на рис. 1.

Так, введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого запалення викликає збільшення загальної товщини стінки кишки, яке проявляється з 1 по 5 добу експерименту. Порівнюючи цей показник між термінами дослідження не виявляється достовірність різниці



**Рис. 1.** Загальна товщина стінки порожньої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини.



**Рис. 2.** Товщина м'язової оболонки порожньої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини.

( $p > 0,05$ ). В той час як порівнюючи 1 та 3 доби та 1 та 5 доби виявляється достовірна різниця ( $p < 0,05$ ). На 7 добу виявляється зменшення загальної товщини. При порівнянні з 5 добою це зменшення є не суттєвим ( $p > 0,05$ ). На 10 добу цей показник суттєво зменшується при порівнянні з 7 добою ( $p < 0,05$ ). З 14 по 30 доби йде також зменшення цього показника але достовірність різниці є не суттєвою.

Порівнюючи III групу тварин з інтактною, нами виявлені наступні зміни. З 1 по 10 доби цей показник був суттєво більшим ( $p < 0,05$ ), а починаючи з 14 до 30 доби він суттєво не відрізнявся від групи інтактних тварин ( $p > 0,05$ ). Дослідження показника товщини слизової оболонки показало, що після одноразового введення кріоконсервованої плаценти виявлялось збільшення його з 1 по 5 добу експерименту. Порівнюючи ці терміни між собою виявлена суттєва достовірність різниці між 1 і 3 та 1 і 5 добами ( $p < 0,05$ ).

На 7 добу виявляється зменшення товщини слизової оболонки. При порівнянні з 5 добою це зменшення є не суттєвим ( $p > 0,05$ ). З 10 по 30 доби відбувається також зменшення цього показника але достовірність різниці між термінами є не суттєвою. Аналізуючи товщину слизової оболонки I та III груп між собою виявили, що з 2 по 10 доби цей показник був суттєво більшим

( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою. Починаючи з 14 до 30 доби експерименту достовірність різниць була не суттєвою.

Аналізуючи морфометричний показник товщини підслизової оболонки порожньої кишки після одноразового введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини, нами виявлені наступні зміни, а саме зростання цього показника з 1 по 5 добу дослідження. При порівнянні його між термінами дослідження достовірність різниці була не суттєвою. В той час як порівнюючи 1 і 5 доби нами встановлена достовірність різниць ( $p < 0,05$ ). Починаючи з 7 доби цей показник зменшувався, порівнюючи його з 5 добою це зменшення було не суттєвим. На 10 добу нами виявлено суттєве зниження показника при порівнянні з 7 добою ( $p < 0,05$ ). З 14 по 30 доби експерименту не виявлено суттєвого зниження показника між термінами дослідження при  $p > 0,05$ .

При порівнянні цього показника з аналогічним в інтактній групі нами виявлялось суттєве збільшення його на 2-7 доби. На 10-30 доби він суттєво не відрізнявся від інтактної групи.

Проведений статистичний аналіз морфометричного показника товщини м'язової оболонки показав (рис. 2), що з 1 по 5

добу експерименту відбувається його зростання, порівнюючи ці показники між термінами дослідження достовірність різниці була не суттєвою при ( $p > 0,05$ ). На 7 добу виявлено зниження цього параметру, порівнюючи його з 5 добою це зменшення було не суттєвим. З 14 по 30 доби продовжується зниження показника але достовірності різниць між термінами дослідження є несуттєвою.

Морфометричний аналіз між I та III групами тварин виявив наступні зміни. З 2 по 5-у доби цей показник був суттєво більшим ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою. Починаючи з 7 до 30-ї доби експерименту виявлено зниження товщини м'язової оболонки. При цьому з 10 по 30-у добу достовірність різниці при порівнянні з інтактною групою тварин була не суттєвою ( $p > 0,05$ ).

Серозна оболонка порожньої кишки також неоднаково змінювалася при одноразовому введенні трансплантату кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини. Так з 1 по 3-у добу експерименту збільшувалась її товщина. Порівнюючи цей показник між термінами дослідження достовірна різниця була не суттєвою ( $p > 0,05$ ). На 5 добу виявлено зменшення товщини серозної оболонки, при порівнянні з 3 добою але це зменшення є не суттєвим ( $p > 0,05$ ). На 10 добу цей показник зменшується при порівнянні з 7 добою ( $p > 0,05$ ). З 14 по 30 доби йде

також зниження цього показника, але достовірність різниць є не суттєвою.

Проводячи порівняльний аналіз III групи з інтактною групою, нами виявлено, що з 1 по 10 доби цей показник був суттєво більшим ( $p < 0,05$ ). Починаючи з 14 до 30 доби експерименту виявлено зниження показника загальної товщини серозної оболонки, достовірність різниці при порівнянні з інтактною групою була не суттєвою ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини викликає зміни метричних показників порожньої кишки та впливає позитивно на регенераторні процеси у ній, за рахунок великої кількості вивільнення біологічно активних речовин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Морфометричні показники стінки порожньої кишки достовірно не різняться між показниками інтактної

та контрольної (внутрішньоочередне введення 1мл фізіологічного розчину з подальшим розрізом шкіри та послідуємим ушиванням рани) груп тварин.

2. Одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини викликає зміни досліджених морфометричних показників. Так показники загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової оболонок реагували шляхом достовірного збільшення їх показника максимально на 5-7 доби з відновленням цих параметрів на 10-14 доби експерименту до значень інтактної групи.

3. Товщина серозної оболонки була суттєво збільшена при порівнянні з інтактною групою на 2-7 доби.

В подальшому планується вивчення динаміки морфологічних та метричних змін клубової кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого запалення для встановлення закономірностей цього процесу.

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии /Автандилов Г.Г.- М.: Медицина, 2002.- 240с.
- Грищенко В.И. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения /В.И.Грищенко, А.Н.Гольцев //Проблемы криобиологии.- 2002.- №1.- С.54-84.
- Грищенко В.І. Заготівля, кріоконсервування плацентарної тканини та їх клінічне застосування /В.І.Грищенко, О.С.Прокопюк, І.Ю.Кузьміна.- Київ, 1996.- 10с.
- Зиновьев А.С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерация /А.С.Зиновьев, А.В.Кононов //Арх. патол.- 1997.- Т.59, №2.- С.18-24.
- Использование кріоконсервированной плацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений /В.И.Грищенко, Л.Е.Бобырева, В.И.Шепитко [и др.] // Мат. симп. "Биоимплантология на пороге XXI века".- М., 2001.- С.143.
- Лапас С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Exsell /Лапас С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н.- К.: Морион, 2001.- 410с.
- Передерий В.Г. Современные представления о причинах возникновения и лечении язвенной болезни /В.Г.Передерий, С.М.Ткач //Мистецтво лікування.- 2007.- №2(38).- С.11-14.
- Шепітько В.І. Динаміка ранніх термінів гострого асептичного запалення сім'яників під впливом трансплантації кріоконсервованої плаценти / В.І.Шепітько, Є.В.Стецук //Морфологія.- 2007.- Т.1, №1.- С.120-123.
- Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої плаценти і вплив її трансплантації на морфофункціональній стан ряду внутрішніх органів : автореф. дис. ... докт. мед. наук /В.І.Шепітько.- Харків, 2004.- 40с.
- Arato A. Crypt hyperplasia related to increased lymphocyte activation in the rectal mucosa of children with ulcerative colitis /A.Arato, E.Savilahti, I.Paszti //Zeitschrift fur Gastroenterologie.- 1994.- №9.- P.483-487.

**Шепітько К.В., Чайковський Ю.Б., Шепітько В.І.**

### МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕНКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ВВЕДЕНИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ОСТРОГО АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження на 60 половозрілих крысах самцях. Показана динаміка змін морфометричних параметрів загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонок дванадцятипалої кишки. Установлено, що морфометричні показники достовірно не відрізняються між групами інтактної та контрольної груп тварин. Одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти на фоні гострого асептичного запалення брюшної порожнини викликає зміни досліджених морфометричних показників. Так, показники загальної товщини стінки, товщини слизової, підслизової, м'язової оболонки реагували шляхом достовірного збільшення цих показників максимально на 5-7 доби з відновленням цих параметрів на 10-14 доби експерименту до значень інтактної групи. Товщина серозної оболонки була збільшена при порівнянні з інтактною групою на 2-7 доби.

**Ключевые слова:** тощая кишка, слизистая оболочка, кріоконсервована плацента, асептичне запалення.

**Shepitko K.V., Chaikovskiy Y.B., Shepitko V.I.**

### MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE JEJUNUM WHEN ADMINISTERED INJECTION OF THE CRYOPRESERVED PLACENTA WITH AN ACUTE ASEPTIC ABDOMINAL INFLAMMATION

**Summary.** The experimental study of 60 adult male rats was conducted. It shows the dynamics of changes in morphometric parameters of the total thickness of the wall, thickness of the mucosa, submucosa, muscular and serous membranes of the duodenum. Herewith was found that morphometric parameters were not significantly different between intact and control parameters of the groups of animals. Disposable subcutaneous injection of the cryopreserved placenta with acute aseptic inflammation of the abdominal cavity causes changes of the studied morphometric parameters. Thus, the indications of the total wall thickness, the

*thickness of the mucosa, submucosa, muscle membrane reacted with the true increase of these indicators maximum on the 5-7-th day with restoration of these parameters on the 10-14 th day of the experiment to the intact group values. Thickness of serosa was increased in comparison with the intact group on the 2-7-th day.*

**Key words:** jejunum, mucosa, cryopreserved placenta, aseptic inflammation.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013 р.

*Шепітько Костянтин Володимирович* - к. мед. н., доцент, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"

*Чайковський Юрій Богданович* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; +38 044 454-49-88

*Шепітько Володимир Іванович* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"; svi\_umsa@mail.ru

© Ярмоленко О.С.

УДК: 616.127-018-092-06:612.014.461

**Ярмоленко О.С.**

Кафедра анатомії чело́века медичного інститута Сумського державного університету (ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, 40007, Україна)

## АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

**Резюме.** Проаналізовані масометричні та планіметричні показники міокарда щурів різних вікових груп за умов гіпоосмолярної гіпергідратації. Виявлено рівномірне зростання маси передсердь в усіх вікових категоріях. У тварин молодого віку спостерігається рівномірне зростання маси обох шлуночків та більш стрімке розширення порожнини правого шлуночка. Переважна гіпертрофія та дилатація правого шлуночка має місце у щурів зрілого віку. У щурів старечого віку відмічається переважна гіпертрофія правого шлуночка та рівномірне розширення порожнин обох шлуночків.

**Ключові слова:** серце, морфометрія, вік, гіпергідратація.

### Вступ

Загальна кількість води в організмі обумовлена наступними факторами: віком, статтю, масою тіла, станом центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, проникністю ендотелію. Водно-сольовий обмін залежить від зовнішнього балансу, а також внутрішнього розподілу і циркуляції води та солей в організмі [Погорелов та ін., 2009]. Гіпергідратація є наслідком позитивного водного балансу. Процес гіпергідратації тканин відбувається значно швидше від розвитку дегідратації, оскільки вода легко зв'язується з тканинними білками та важко повертається у вільний стан [Атаман, 2007]. Гіпоосмолярна гіпергідрія характеризується зменшенням осмотичного тиску позаклітинної рідини при збільшенні загальної кількості води. Вона формується одночасно в клітинному та позаклітинному секторах, тобто належить до тотальних форм дисгідрії. Серед основних чинників, що призводять до збільшення загального водного сектору організму, виділяють надмірне надходження води в організм, що перевищує нормальну екскреторну спроможність нирок та недостатню екскрецію рідини нирками при надходженні в організм її нормальної кількості [Погорелов та ін., 2009].

Метою даної роботи стало вивчення змін морфометричних показників серця щурів різних вікових груп за умов змодельованої гіпоосмолярної гіпергідратації.

### Матеріали та методи

Вивчення особливостей морфометричних змін міо-

карда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації проведено на 36 білих лабораторних щурах-самцях. Тварини знаходились у стаціонарних умовах виварію з дотриманням правил Європейської конвенції про захист тварин [Страсбург, 1986], "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики у м.Києві у 2001 році. Тварини були розподілені на 2 серії: експериментальну та контрольну. Експериментальна серія включала по 6 тварин молодого (3 міс.), зрілого (8 міс.) та старечого (22 міс.) віку, яким моделювався тяжкий ступінь гіпоосмолярної гіпергідратації. Для досягнення гіпергідрії тваринам зондово вводили дистильовану воду в кількості 10 мл тричі на добу. Також використовували виварені зне-солоні харчі для зменшення надходження солей в організм. Для запобігання фізіологічної підтримки водного гомеостазу та досягнення необхідного ступеня гідратації щурам вводили синтетичний аналог антидіуретичного гормону (вазопресину) "Минирін" (Ferring) двічі на добу в дозі 0,01 мг. Тривалість моделювання гіпергідрії визначалась від її ступеня та віку тварин. Так, для молодих особин моделювання тяжкого ступеню гіпергідрії становило 15 днів (зростання гідратації на 15%). На відміну від тварин молодого віку у зрілих та старих тварин тяжкий ступінь гіпергідрії досягався відповідно на 20 та 25 день [Сікора та ін., 2009]. Тварин виводили з експерименту на перший день після досягнення ними тяжкого ступеню гіпергідрії. Паралельно



виводились з експерименту по 6 тварин відповідного віку контрольної групи. Контрольна група містила 18 щурів (по 6 тварин 3 вікових груп). Щурам контрольної групи вводився "Минирін" (Ferring) двічі на добу в дозі 0,01 мг. Тварини отримували звичайну питну воду та харчі в межах добової фізіологічної потреби. Евтаназія дослідних тварин здійснювалась шляхом декапітації під ефірним наркозом. Серця виймали з грудної клітини, розтинали за методикою Г.Г.Автандилова [2002], розділюючи його на 4 частини: лівий та правий шлуночки, міжшлуночкову перегородку та передсердя. Окремо зважували частини серця за W.Muller з урахуванням модифікації R.M.Fulton зі співавторами та Г.І.Ільїна, використовували непряму планіметрію ендокардіальних поверхонь шлуночків серця [Автандилов, 2002; Гнатюк та ін., 2010].

При проведенні кардіометрії враховували наступні масометричні показники: чиста маса серця (ЧМС) - маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини, абсолютна маса лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків з пропорційною до їхньої маси частиною міжшлуночкової перетинки; індекс Фултона (ІФ) - відношення маси лівого шлуночка з міжшлуночковою перегородкою до маси правого шлуночка; шлуночковий індекс (ШІ) - відношення МПШ до МЛШ; серцевий індекс (СІ) - відношення ЧМС до маси тіла, маса обох передсердь (МП). За допомогою непрямої планіметрії вираховувалася площа ендокардіальної поверхні лівого та правого шлуночків (ПСЛШ та ПСПШ), розраховували планіметричний індекс (ПІ) - ПСЛШ/ПСПШ. Також вимірювали планіметрично-вагові показники: питома вага маси лівого шлуночка - МЛШ/ПСЛШ, питома вага маси правого шлуночка - МПШ/ПСПШ [Автандилов, 2002]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програм прикладного статистичного аналізу. Відмінності оцінювали за критерієм Ст'юдента та вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Морфометричні показники сердець тварин контрольної серії практично не відрізнялись від аналогічних показників інтактних тварин, що наведені в літературних джерелах [Михайлов, 1987; Мисула та ін., 2000; Погорелова, 2007; Гнатюк та ін., 2010].

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації ми спостерігали порушення всіх досліджуваних показників міокарда у щурів всіх трьох експериментальних груп.

Як видно з даних, що наведені в таблиці 1, ЧМС молодих щурів у порівнянні з контрольними тваринами достовірно зросла на 26,83% ( $p < 0,01$ ). МП зростає на 21,98% ( $p < 0,01$ ). МЛШ та МПШ також збільшується відповідно на 28,65% ( $p < 0,01$ ) та 25,77% ( $p < 0,001$ ). Відносні гравіметричні показники протягом експерименту не змінюються, що вказує на рівномірне збільшення маси шлуночків. Зростання маси серця та маси тіла у щурів молодого віку відбувається рівномірно, що

**Таблиця 1.** Морфометричні показники сердець молодих тварин за умов гіпоосмолярної гіпергідратації ( $M \pm m$ ).

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь
Маса щура, г	159,86 $\pm$ 1,82	202,05 $\pm$ 3,03
ЧМС, г	0,641 $\pm$ 0,009	0,813 $\pm$ 0,01
МЛШ, г	0,356 $\pm$ 0,006	0,458 $\pm$ 0,0085
МПШ, г	0,194 $\pm$ 0,004	0,244 $\pm$ 0,005
МП, г	0,091 $\pm$ 0,001	0,111 $\pm$ 0,0014
СІ, $\times 10^3$	4,01 $\pm$ 0,1	4,02 $\pm$ 0,11
ІФ	2,83 $\pm$ 0,04	2,88 $\pm$ 0,04
ШІ	0,54 $\pm$ 0,009	0,53 $\pm$ 0,007
ПСЛШ, $\text{cm}^2$	0,82 $\pm$ 0,025	0,883 $\pm$ 0,03
ПСПШ, $\text{cm}^2$	1,025 $\pm$ 0,03	1,21 $\pm$ 0,05
ПІ	0,8 $\pm$ 0,01	0,73 $\pm$ 0,02
ПВМЛШ, $\text{г}/\text{cm}^2$	0,43 $\pm$ 0,009	0,52 $\pm$ 0,01
ПВМПШ, $\text{г}/\text{cm}^2$	0,189 $\pm$ 0,004	0,202 $\pm$ 0,0045

підтверджується незмінністю серцевого індексу.

Аналізуючи динаміку планіметричних показників, відмічаємо переважне розширення порожнини ПШ. Так, ПСЛШ зросла на 7,68% ( $p \leq 0,05$ ), а ПСПШ - на 18,05% ( $p < 0,05$ ). ПІ знижується на 8,78% ( $p < 0,05$ ), що вказує на більш стрімке розширення ПШ. Питома вага маси міокарда лівого шлуночка (ПВМЛШ) зростає на 20,93% ( $p < 0,001$ ), в той час, як аналогічний показник правого шлуночка протягом дослідного періоду збільшується недостовірно. Таким чином, гіпертрофія ЛШ відбувалась за рахунок збільшення переважно паренхіматозного компоненту, а МПШ - за рахунок строми [Автандилов, 2002].

Дані масометрії зрілих тварин (табл. 2) вказують на збільшення ЧМС зрілих щурів протягом експерименту на 27,87% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контрольною групою. МП зросла на 25,35% ( $p \leq 0,01$ ). Привертає увагу факт нерівномірного зростання маси шлуночків. Так, МЛШ збільшилась на 15,4% ( $p \leq 0,001$ ), а МПШ - на 48,13% ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. В результаті індекс Фултона зменшився з 3,2 до 2,7 ( $p \leq 0,05$ ), а шлуночковий індекс зріс від 0,45 до 0,58 ( $p \leq 0,05$ ). СІ знижується недостовірно.

ПСЛШ та ПСПШ нерівномірно збільшуються протягом експерименту на 7,39% ( $p \leq 0,05$ ) та на 29,28% ( $p \leq 0,001$ ) відповідно. ПІ зменшився на 16,93% у порівнянні з контролем ( $p \leq 0,05$ ). ПВМЛШ та ПВМПШ за період експерименту достовірно зросла відповідно на 7,45% ( $p < 0,05$ ) та 14,58% ( $p < 0,01$ ).

Отримані результати вказують на більш виражене збільшення маси правого шлуночка та розширення його порожнини у зрілих тварин.

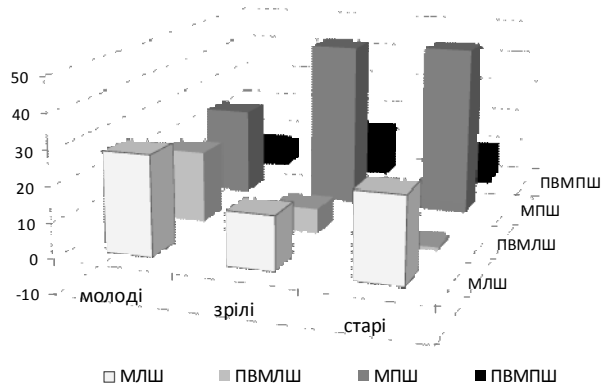
Зміни серця старих щурів на органному рівні (табл. 3) також відображають збільшення ЧМС на 30,46% ( $p < 0,001$ ). МЛШ зростає на 24,48% ( $p < 0,01$ ), а МПШ - на 49,42% ( $p < 0,01$ ) протягом експерименту. МП збільшилась на 22,89% ( $p < 0,01$ ). Зміни відносних гравіметрич-

**Таблиця 2.** Морфометричні показники сердець тварин зрілого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації ( $M \pm m$ ).

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь
Маса шура, г	247,68±5,32	321,58 ± 5,07
ЧМС, г	1,001±0,015	1,257±0,02
МЛШ, г	0,591±0,01	0,682±0,012
МПШ, г	0,268±0,004	0,397±0,011
МП, г	0,142 ± 0,003	0,178±0,004
СІ, $\times 10^3$	3,96±0,11	3,91±0,12
ІФ	3,2±0,03	2,7±0,04
ШІ	0,45±0,01	0,58±0,011
ПСЛШ, $\text{cm}^2$	1,285±0,03	1,38 ± 0,0353
ПСПШ, $\text{cm}^2$	1,475±0,03	1,907±0,027
ПІ	0,87±0,02	0,72±0,01
ПВМЛШ, $\text{г/см}^2$	0,46±0,009	0,494±0,015
ПВМПШ, $\text{г/см}^2$	0,182±0,004	0,208±0,005

**Таблиця 3.** Морфометричні показники сердець старих тварин за умов гіпоосмолярної гіпергідратації ( $M \pm m$ ).

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь
Маса шура, г	291,75±5,02	391,23 ± 5,09
ЧМС, г	1,164±0,03	1,506 ± 0,03
МЛШ, г	0,719±0,01	0,895± 0,015
МПШ, г	0,279±0,007	0,407±0,008
МП, г	0,166±0,004	0,204±0,005
СІ, $\times 10^3$	3,9±0,13	3,8±0,11
ІФ	3,7±0,05	3,31±0,04
ШІ	0,38±0,001	0,45±0,003
ПСЛШ, $\text{cm}^2$	1,57±0,04	1,99±0,08
ПСПШ, $\text{cm}^2$	1,68±0,06	2,27±0,08
ПІ	0,934±0,02	0,876±0,025
ПВМЛШ, $\text{г/см}^2$	0,455±0,011	0,449±0,011
ПВМПШ, $\text{г/см}^2$	0,154±0,0045	0,17±0,005



**Рис. 1.** Масометричні та планиметрично-вагові показники обох шлуночків серця щурів протягом моделювання гіпоосмолярної гіпергідратації у % співвідношенні.

них показників також вказують на переважну гіпертрофію ПШ. Так, ІФ зменшився на 16,69% ( $p < 0,001$ ), а ШІ

зріс на 19,2% ( $p < 0,001$ ). СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ протягом дослідного періоду зростає на 26,75% ( $p < 0,001$ ), а ПСПШ - на 35,1% ( $p < 0,001$ ). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків. Планиметрично-вагові показники вказують на зростання кількості кардіоміоцитів в стінці ПШ. Так ПВМПШ зростає на 10,58% ( $p < 0,05$ ). ПВМЛШ недостовірно знижується, що говорить про збільшення маси лівого шлуночка не за рахунок кардіоміоцитів, а виключно за рахунок стромального компоненту міокарда [Автандилов, 2002].

Отже, у старих щурів зміни органометричних показників проявляються у збільшенні маси всіх відділів серця та розширенні порожнин, з більш стрімкою перебудовою ПШ. Збільшення МЛШ відбувається за рахунок стромального компоненту міокарда.

Як видно з рис. 1, збільшення маси шлуночків в усіх вікових категоріях відбувається за рахунок зростання як паренхіматозного, так і стромального компонентів. Питома вага кардіоміоцитів найшвидше зростає в стінці правого шлуночка зрілих щурів і практично не змінюється в стінці лівого шлуночка старих щурів.

Пояснюючи отримані результати, слід наголосити, що за умов гіпергідратації відбувається активізація секреції передсердного натрійуретичного пептиду [Атаман, 2007; Goetze et al., 2006]. Це обумовлює збільшення маси передсердь в усіх вікових категоріях. Також при гіпоосмолярній гіпергідратації збільшується об'єм циркулюючої рідини, що спричинює перевантаження серця об'ємом та сприяє розширенню камер серця [Атаман, 2007]. Гіпертрофія правих відділів серця відбувається при гіпертензії малого кола кровообігу [Атаман, 2007; Гнатюк та ін., 2010], а зменшення онкотичного тиску плазми крові є одним з механізмів, що обумовлює розвиток набряку легень [Атаман, 2007]. Вищевказані фактори, на нашу думку, і пояснюють більш швидку перебудову правого шлуночка у щурів зрілого та старечого віку. Маса правого шлуночка інтактних молодих тварин є більшою відносно МПШ зрілих та старих тварин, на що вказує ІФ (3,2 у зрілих та 2,58 у молодих). Тому правий шлуночок молодих щурів більш пристосований до подолання перевантажень. Швидке збільшення МЛШ у молодих щурів пояснюється тим, що маса міокарда лівого шлуночка молодих щурів швидко зростає і в нормі, а під впливом перевантаження тиском прискорюється. Для визначення форми гіпертрофії враховують зміни таких показників, як серцевий індекс та шлуночковий індекс. При коливаннях СІ від 3,8 до 5,0 та ШІ від 0,43 до 0,58 гіпертрофії міокарда немає [Мітрофанова та ін., 1987]. За Г.Г.Автандиловим гіпертрофія міокарда відсутня при ШІ від 0,37 до 0,66 [Автандилов, 2002]. Отже, виявлені протягом експерименту зміни морфометричних показників можна вважати адаптивно-приспосувальними до зростаючого навантаження на серцевий м'яз [Меерсон, 1977; Саркисов, 1997].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Характерним для тварин всіх вікових категорій є рівномірне зростання маси передсердь.
2. У молодих щурів рівномірно зростає маса обох шлуночків. Маса правого шлуночка найшвидше зростає у тварин зрілого та старечого віку.
3. Зміни масометричних показників міокарда відбуваються за рахунок паренхіматозного і стромального компонентів. Виключення становить ЛШ старих щурів, зростання маси якого відбувається виключно за рахунок збільшення строми.

4. Зміни планіметричних показників у щурів молодого та зрілого віку характеризуються більш стрімким розширенням порожнини правого шлуночка. У щурів старечого віку спостерігається рівномірне розширення порожнин обох шлуночків.

5. Динаміка морфометричних показників є компенсаторною реакцією міокарда у відповідь на зростаюче навантаження.

У подальших дослідженнях планується вивчити в експерименті зміни міокарда на тканинному та клітинному рівнях за умов порушення водно-сольового обміну організму.

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии /Автандилов Г.Г.- М.: Медицина, 2002.- 240с.
- Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Навчальний посібник /Атаман О.В.- Вінниця: Нова Книга, 2007.- 512с.
- Гнатюк М.С. Вікові особливості просторової перебудови камер серця / М.С.Гнатюк, С.О.Коноваленко, Л.В.Татарчук //Здобутки клін. і експерим. медицини.- 2010.- Т.13, №2.- С.93-96.
- Гнатюк М.С. Морфометрична оцінка структурної перебудови кардіоміоцитів при гіперфункції серця / М.С.Гнатюк, Л.В.Татарчук, О.Б.Слабий //Здобутки клін. і експерим. медицини.- 2010.- Т.13, №2.- С.31-35.
- Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца /Меерсон Ф.З.- М.: Медицина, 1977.- 344с.
- Методика експериментального відтворення водно-електролітних розладів /В.З.Сікора, Г.Ф.Ткач, В.І.Бумейстер [та ін.] /Матер. науково-практ. конф. "Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології", Тернопіль 10-11 червня 2009 р.- С.160-161.
- Митрофанова Л.Б. Макроскопический и органометрический анализ сердца в патологии. Пособие для врачей / Л.Б.Митрофанова, Х.К.Аминова / под. ред. проф. Г.Б.Ковальского.- С-Петербург, 1998.- 60с.
- Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца /С.С.Михайлов.- М.: Медицина, 1987.- 288с.
- Морфометричний аналіз вікової перебудови серцевого м'язу в експериментальних тварин /Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Ясиновський О.Б. [та ін.] //Вісник морфології.- 2010.- Т.16, №1.- С.150-153.
- Мисула І.Р. Морфометрична оцінка вікових змін серця у експериментальних тварин /І.Р.Мисула, М.С.Гнатюк, О.Б.Сусла //Вісник наук. досліджень.- 2000.- №3.- С.83-85.
- Погорелова О.С. Масометричні показники серця щурів різних вікових груп / О.С.Погорелова //Здобутки клін. і експерим. медицини.- 2007.- Т.7, №2.- С.125-126.
- Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Саркисов Д.С.- М. Медицина.- 1997.- 230с.
- Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін /Погорелов М.В., Бумейстер В.І., Ткач Г.Ф. [та ін.] //Вісник проблем біол. і мед.- 2009.- Вип.2.- С.8-14.
- Atrial secretion of B-type natriuretic peptide /[J.P.Goetze, L.Friis-Hansen, J.F.Rehfeld et al.] //Eur. Heart J.- 2006.- №27(14).- P.648-650.

**Ярмоленко О.С.**

### АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ГИПООСМОЛЯРНОЙ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

**Резюме.** Проанализированы массометрические и планиметрические показатели миокарда крыс разных возрастных групп в условиях гипоосмолярной гипергидратации. Выявлено равномерное увеличение массы предсердий во всех возрастных категориях. У животных молодого возраста наблюдается равномерное увеличение массы обоих желудочков и более стремительное расширение полости правого желудочка. Преимущественная гипертрофия и дилатация правого желудочка имеет место у крыс зрелого возраста. У старых крыс отмечается преимущественная гипертрофия правого желудочка и равномерное расширение полостей обеих желудочков.

**Ключевые слова:** сердце, морфометрия, возраст, гипергидратация.

**Yarmolenko O.S.**

### ANALYSIS OF MORPHOMETRIC INDICES OF MYOCARDIUM OF RATS OF DIFFERENT AGES AT HIPOSMOLAR HYPERHYDRATION

**Summary.** The massmetric and planimetric indices of myocardium of rats of different aged groups at the conditions of hyposmolar hyperhydration have been analyzed. A uniform increase of the mass in atrium in all age categories are found. The uniform hypertrophy of both ventricles and more rapid dilatation of right ventricle took place in young rats. The vast right ventricular hypertrophy and dilatation occur in mature rats. A predominant right ventricular hypertrophy and uniform expansion of the cavities of both ventricles take place in old rats.

**Key words:** heart, morphometry, age, hyperhydration.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Ярмоленко Ольга Сергеевна - асистент кафедри анатомії людини медичного інституту Сумського державного університету; lorolga@rambler.ru

© Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П., Главацький О.Я.

УДК: 591.881:576.3/.4:616-006.484:615.012.6

Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П., Главацький О.Я.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова НАМН України" (вул.Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ СУПЕРНАТАНТУ ПРОГЕНІТОРНИХ НЕЙРОКЛІТИН ЩУРА НА КЛІТИНИ КУЛЬТИВОВАНИХ ГЛІОМ ЛЮДИНИ

**Резюме.** Мета роботи полягала в оцінці впливу супернатанту прогеніторних нейроклітин (СНК) щура 12-16 доби гестації (Е12-16) на клітини гліом людини у короткострокових та довгострокових первинних культурах. Встановлено, що СНК цитотоксично впливав на 56-73% зразків гліом людини (ЦІ 30-34%). Цитотоксичний вплив СНК посилювався зі збільшенням концентрації від 0,02 до 0,10 мг/мл. Після інкубації з СНК в первинних культурах гліом людини спостерігались ознаки дозозалежного цитотоксичного впливу (ретракція і розрідження зони росту, дистрофія, некробіоз пухлинних клітин, достовірне зниження мітотичного індексу), що посилювались при подовженні тривалості інкубації.

**Ключові слова:** прогеніторні нейроклітини щура, супернатант, гліоми людини, цитотоксичний індекс.

### Вступ

Гліоми - первинні пухлини мозку, що характеризуються інфільтративним ростом та резистентністю до лікування. Новітні лікувальні підходи для боротьби з гліомами засновані на використанні здатності нейрогенних стовбурових та прогеніторних клітин (НСК та НПК) мігрувати до місць патології у ЦНС, інтегруватись у локальне нейральне оточення та стабільно експресувати гени, заміщуючи уражену тканину і запускаючи регенерацію ЦНС [Ito et al., 2010; Kim et al., 2010; Kim, 2011; Ahmed et al., 2012; Bovenberg et al., 2013]. Через унікальну тропність до пухлинних клітин генетичні конструкції на основі НСК використовують для цільової доставки в пухлини цитолітичних вірусів, генів, що кодують проти-пухлинні цитокіни (IL-4, IL-12, IL-2, IL-23, GM-CSF, IFN- $\beta$ ); проапоптотичних генів (TRAIL, FASL), ферментів, які конвертують лікарські засоби в активну форму, нейротрофічних факторів [Ito et al., 2010; Kim et al., 2010; Kim, 2011; Ahmed et al., 2012; Bovenberg et al., 2013].

Застереженням у цьому плані є можливість ризику онкогенної трансформації НСК: існування СК пухлин мозку, які мають характерні особливості, схожі з НСК, свідчить на користь гіпотези клонального походження ряду пухлин головного мозку з НСК/НПК [Лісяний, Лісяний, 2011; Achanta et al., 2010]. Раніше нами показано протипухлинні властивості НПК щура *in vivo* на експериментальній моделі гліоми 101.8A у щурів [Лісяний та ін., 2008].

Ризику онкогенної трансформації, на наш погляд, можна уникнути, якщо використовувати не самі НСК безпосередньо, а речовини, отримані з них. Метою роботи було дослідити протипухлинні властивості гуморальних факторів НПК щура стосовно клітин гліом людини *in vitro*.

### Матеріали та методи

Матеріалом для культивування слугували фрагменти пухлин головного мозку, видалених у хворих під час оперативного втручання (n=37). При гістологічній верифікації [Kleihouse, Savanee-Lyon, 2000] зразків пухлин згідно з міжнародною патоморфологічною класифікацією пухлин центральної нервової системи діагностовано: 9 гліом 2 ступеня злоякісності (ст.зл.), 16 гліом 3

ст.зл., 12 гліобластом (4 ст.зл.).

Супернатант нейроклітин (СНК) отримували із суспензії, виготовленої з цільної тканини мозку щура на 12-16 добу гестації (Е12-16) [Лісяний та ін., 2008]. Нативну тканину мозку у фізіологічному розчині звільняли від оболонки, переносили в середовище DMEM ("Sigma", Німеччина) і ресуспендували за допомогою шприца з товстою голкою. Життєздатність клітин у суспензії визначали у стандартному цитотоксичному тесті з 0,2% трипановим синім ("Merck", Німеччина) [Божкова и др., 1988]. До отриманої клітинної суспензії (з концентрацією клітин  $6,0 \times 10^6$ /мл) додавали конканавалін А (0,10 мг/мл) та інкубували 2 год в CO<sub>2</sub>-інкубаторі при температурі (37,0 $\pm$ 0,5) °C, постійній вологості 95% та 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубації клітини осаджували центрифугуванням протягом 5 хв при 1500 об/хв, відмивали у середовищі DMEM, до осаду клітин додавали свіже середовище DMEM, ресуспендували та інкубували в тих же умовах протягом 24 год. Після інкубації клітини повторно осаджували центрифугуванням протягом 5 хв. при 1500 об/хв., відбирали супернатант, визначали у ньому концентрацію білка, стандартизували до концентрації 0,1 мг/мл, аліквотизували і зберігали при (-20 $\pm$ 0,5) °C.

Склад отриманого препарату СНК досліджували за допомогою електрофорезу у 1,5% ПААГ [Остерман, 2002]. За даними електрофореграми, препарат СНК містив дві основні переважаючі фракції білків: 67 кДа - 55%; 46 кДа - 44%.

Отримання суспензій свіжовиділених клітин пухлин. Тканину пухлини поміщали в середовище DMEM ("Sigma", Німеччина), подрібнювали мікроножицями і ресуспендували за допомогою шприца з товстою голкою. Клітини осаджували центрифугуванням протягом 5 хв. при 1500 об/хв., відмивали у середовищі DMEM, до осаду клітин додавали свіже середовище DMEM та ресуспендували.

Життєздатність клітин у суспензіях визначали за проникністю плазматичної мембрани для 0,2% трипанового синього ("Merck", Німеччина) [Божкова и др., 1988].

Вивчення дії СНК у короткострокових культурах гліом. СНК (0,02, 0,10 мг/мл) додавали до суспензії свіжовиділених клітин із зразків пухлин та інкубували 24 год в

CO<sub>2</sub>-інкубаторі при температурі (37,0±0,5)°C, постійній вологості 95% та 5% CO<sub>2</sub>. У суспензіях визначали кількість життєздатних клітин до та після інкубації.

Цитотоксичну дію СНК оцінювали за цитотоксичним індексом (ЦІ):

$$ЦІ = \frac{ЖКп - ЖКп_{\pm СНК}}{ЖКп} \cdot 100\%,$$

де ЖКп - кількість життєздатних клітин у початковій суспензії, ЖКп<sub>±снк</sub> - кількість жит. клітин у суспензії після інкубації з СНК.

Первинні культури з пухлин головного мозку отримували за протоколом [Божкова и др., 1988]. Тканину пухлини звільняли від судин та оболонок, подрібнювали мікроножицями в середовищі DMEM і механічно дисоціювали багатократним піпетуванням. Клітини в кількості 1x10<sup>6</sup> наносили на покривні адгезивні скельця, покриті поліетиленіміном ("Sigma", Німеччина), які поміщали у чашки Петрі. Культивування проводили в чашках Петрі в середовищі 199 і DMEM (1:1) з додаванням 10% ембріональної телячої сироватки, 400 мг/мл глюкози та 0,2 од/мл інсуліну. Культури пухлин тримали в CO<sub>2</sub>-інкубаторі (37°C, 95% вологості та 5% CO<sub>2</sub>) та при життєво спостерігали в інвертованому мікроскопі (Биолам П-3, ЛОМО, С.-Петербург).

Вивчення дії СНК у первинних культурах з пухлин головного мозку. Відбирали культури з рівномірною зоною росту, додавали СНК (0,02, 0,10 мг/мл) та інкубували протягом 24 та 48 год. Для кожного зразка пухлини аналізували контрольну культуру (без додавання СНК) та культури після 24 та 48 год інкубації з СНК (0,02, 0,10 мг/мл). Для гістологічного дослідження культури фіксували 10% формаліном і фарбували гематоксиліном Караччі.

У гістологічних препаратах культур аналізували частоту мітотичних поділів пухлинних клітин з оцінкою патології мітозів і визначенням мітотичного індексу (МІ). Підрахунок мітозів проводили в 3-х спостереженнях культур кожного зразка в 10 випадково вибраних полях зору мікроскопу (x400), виведених на монітор цитоаналізатора зображення IBAS-2000 (Німеччина). У кожному препараті підраховували не менше 1000 клітин.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету статистичних програм "Statistica 6,0", достовірність різниці оцінювали із застосуванням t-критерію Стьюдента.

## Результати. Обговорення

Вивчення впливу СНК у короткострокових культурах гліом.

Зі збільшенням концентрації СНК щура з 0,02 до 0,10 мг/мл зростав відсоток зразків гліом людини, на які СНК впливав цитотоксично, з 56,8% до 72,9% відповідно (табл. 1). Дозозалежно збільшувався відсоток зразків з ЦІ<sub>25</sub> та ЦІ<sub>50</sub>. В той же час достовірних дозозалежних відмінностей між середніми показниками ЦІ не виявлено (ЦІ становив 30 - 34%).

Значними виявилися індивідуальні відмінності у досліджених зразках пухлин людини: розмах коливань ЦІ становив (5,3 - 69,0)%. На частину зразків СНК не чинив цитотоксичної дії: частка культур клітин гліом з відсутністю ефекту складала 43,2% при тестуванні концентрації препарату 0,02 мг/мл та 27,1% - при 0,10 мг/мл відповідно.

У культурах гліом 2 ст.зл. із збільшенням концентрації СНК від 0,02 до 0,10 мг/мл ЦІ достовірно зростав з 9,80% до 30,79% (p<0,0046) (табл. 1). Найбільш значущий цитотоксичний вплив СНК щура отримано стосовно гліом 3 ст. зл.: препарат виявляв цитотоксичну дію на 75 - 81% досліджених зразків, ЦІ складав 33 - 38%. Концентрація СНК 0,02 мг/мл виявила достовірно вищий цитотоксичний вплив на клітини гліом 3 ст.зл., ніж на клітини гліом 2 ст.зл. (p<0,00067). У культурах гліобластом препарат виявляв цитотоксичну дію на 50,0 - 66,7% досліджених зразків, цитотоксичний ефект мав тенденцію до зростання із збільшенням концентрації СНК; 33,3% досліджених культур гліобластом виявились нечутливими до впливу СНК.

Отже, виявлена тенденція до посилення цитотоксичного впливу СНК із збільшенням концентрації від 0,02 до 0,10 мг/мл. СНК щура (0,10 мг/мл) демонстрував протипухлинні властивості in vitro стосовно 72,9% досліджених зразків гліом людини, цитолітично впливаю-

**Таблиця 1.** Показники впливу СНК щура (E12-16) на клітини гліом людини в короткострокових культурах.

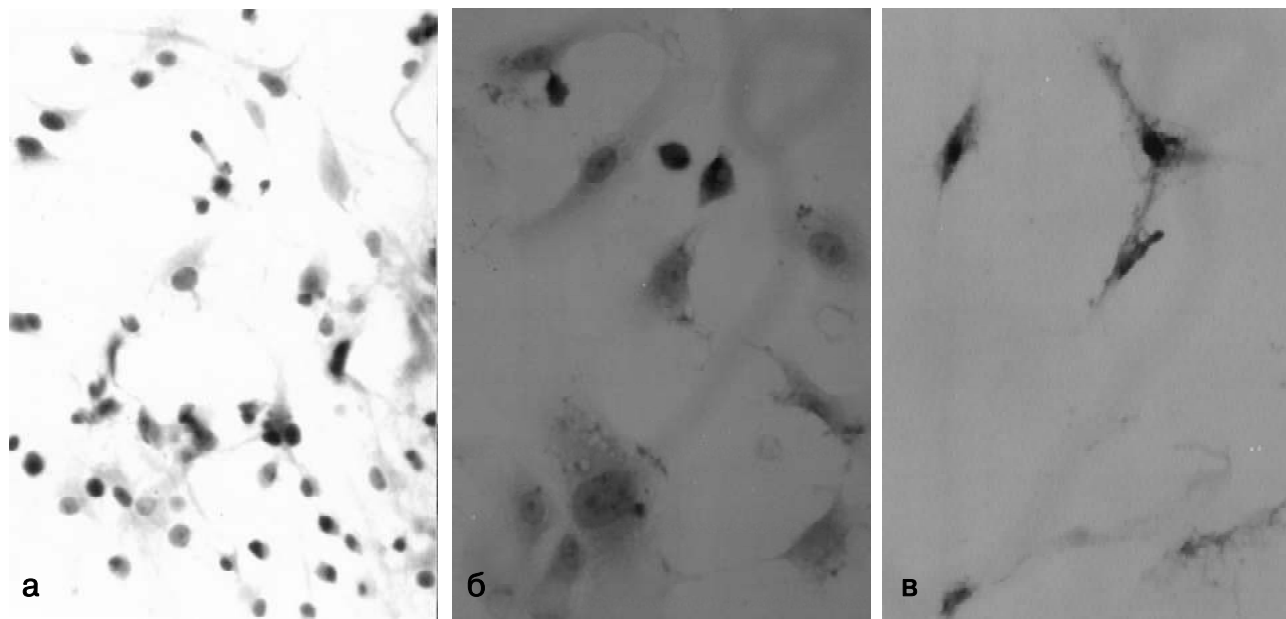
Гістологічний тип	Концентрація препарату, мг/мл	ЦІ, %				
		Середній показник (M±m)	% зразків з цитотоксичним ефектом	% зразків з ЦІ <sub>25</sub>	% зразків з ЦІ <sub>50</sub>	% зразків з відсутністю ефекту
Гліоми людини (n=37)	0,02 мг	30,06±14,68	56,8	24,3	8,1	43,2
	0,10 мг	34,30±11,60	72,9	48,6	13,5	27,1
Гліоми 2 ст. зл. (n=9)	0,02 мг	9,80±3,40 *1,2	66,7	-	-	33,3
	0,10 мг	30,79±10,94 *1	77,8	44,4	11,1	22,2
Гліоми 3 ст. зл. (n=16)	0,02 мг	33,40±5,60 *2	75,0	56,3	18,8	25,0
	0,10 мг	38,30±13,49	81,3	62,5	18,8	18,8
Гліоми 4 ст. зл. (n=12)	0,02 мг	25,00±9,70	50,0	25,0	8,3	50,0
	0,10 мг	35,20±15,15	66,7	41,7	8,3	33,3

**Примітки:** \* - достовірність різниці між групами: \*1 (p<0,0046); \*2 (p<0,00067).

**Таблиця 2.** Динаміка зміни мітотичного індексу (MI) у первинних культурах гліом людини за умов впливу СНК щура (E12-16).

Гістологічний тип гліом	Контроль	Концентрація препарату, мг/мл			
		0,02		0,10	
		24 год	48 год	24 год	48 год
Гліоми 3 ст. зл. (n=16)	2,43±0,09* <sub>1,2,3,12</sub>	1,90±0,23	1,82±0,06* <sub>1,4</sub>	1,78±0,08* <sub>2,5</sub>	1,22±0,09* <sub>3,4,5</sub>
Гліоми 4 ст. зл. (n=12)	3,84±0,08* <sub>6,7,8,9,12</sub>	1,91±0,14* <sub>6,10,11</sub>	0,73±0,10* <sub>7,10</sub>	1,08±0,15* <sub>8,11</sub>	0,28±0,04* <sub>9</sub>

**Примітки:** \* - достовірність різниці між групами: \*<sub>4'</sub> \*<sub>5'</sub> \*<sub>6</sub> (p<0,05); \*<sub>1'</sub> \*<sub>2'</sub> \*<sub>3'</sub> \*<sub>7'</sub> \*<sub>8'</sub> \*<sub>9'</sub> \*<sub>10'</sub> \*<sub>11'</sub> \*<sub>12</sub> (p<0,01).



**Рис. 1.** Культура анапластичної астроцитоми 2 ст. зл. 14 доба культивування. Фарбування гематоксилином Караччі. Х400. а - контроль; б - після інкубації з СНК (0,02 мг/мл) 24 год.; в - після інкубації з СНК (0,10 мг/мл) 48 год.

чи на 30 - 38% клітин гліом у короткострокових суспензійних культурах. Найбільш значущий цитотоксичний вплив СНК щура мав стосовно гліом 3 ст.зл., дещо менший - стосовно гліом 2 ст.зл. та гліобластом. Очевидно, це пояснюється надзвичайно великою гетерогенністю гліом людини за гістобіологічними ознаками [Лисяний, 2011].

*Вивчення впливу СНК у первинних довгострокових культурах гліом людини.* Прижиттєві спостереження культивованих гліом та їх вивчення на гістологічних препаратах показало, що в цих умовах відтворюються гістотипові ознаки росту, характерні для гістоструктури цих пухлин *in vivo*. На стадії сформованої зони росту культур (8-10 діб) спостерігали розрощування фенотипово характерних гліальних пухлинних клітин різного ступеня анаплазії.

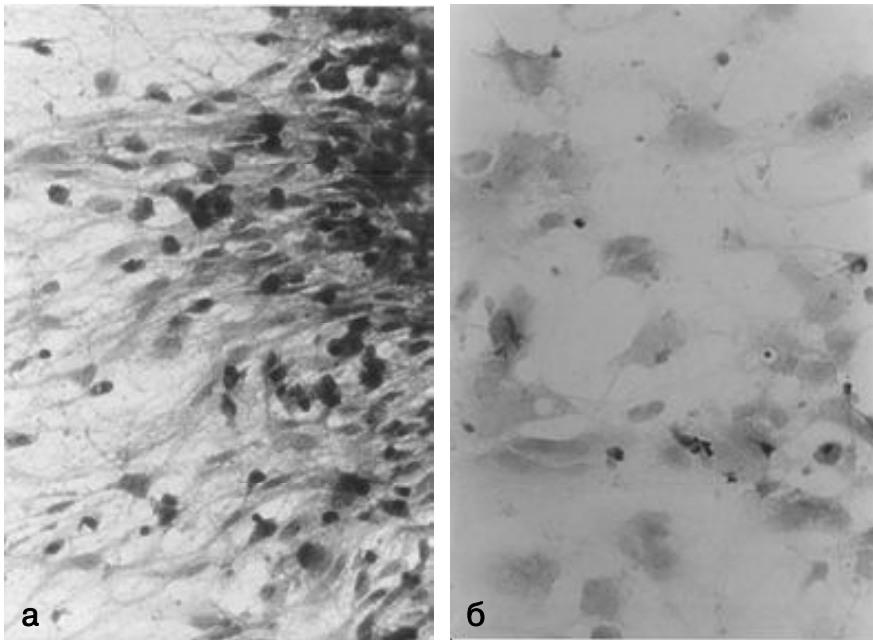
На 3-5 добу культивування в зоні росту астроцитом 2 ст. зл. переважали сіткоподібні розрощення пухлинних астроцитів трикутної або біполярної форми з довгими відростками. На 12-15 добу зона росту культур значно розширювалася і набувала характерних ознак диференційованого астрогліального росту фібрилярних та протоплазматичних пухлинних астроцитів при відсут-

ності клітин у стані мітотичного ділення (рис. 1а), що відображає повільний ріст цих пухлин в умовах культивування.

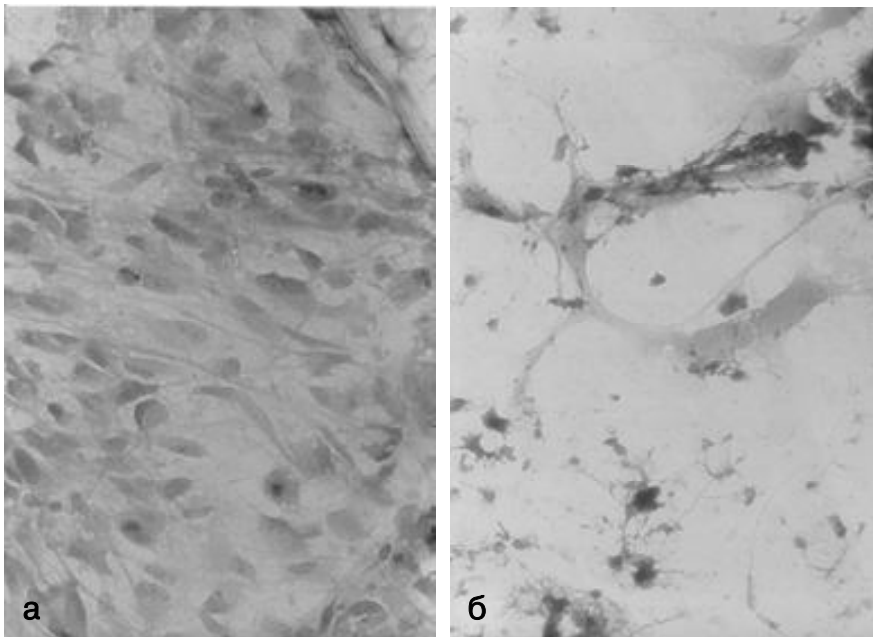
В культурах анапластичних астроцитом 3 ст. зл. переважали моношарові розрощення низькодиференційованих пухлинних гліоцитів з наявністю патологічних мітозів (MI складав 2,43±0,09%) (табл. 2).

Зона росту культивованих гліобластом відрізнялася значною щільністю та клітинним поліморфізмом з наявністю атипових одноядерних та багатоядерних форм і чисельних патологічних мітозів (рис. 2а, 3а). Виявлялись такі патологічні типи мітотичного поділу, як: моноцентрична метафаза, відщеплення хромосом або їх розсіювання в метафазі, порожниста метафаза (К-мітоз). Показник мітотичної активності пухлинних клітин (MI=3,84±0,08%) перевищував аналогічний показник в культурах анапластичних астроцитом. Наявність підвищеного вмісту клітин, що діляться, в культурах гліобластом відображає прискорену проліферацію цих пухлин відповідно до їх гістоструктури та гістобіологічних властивостей *in vivo*.

В дослідних культурах астроцитом 2 ст. зл. 24-год інкубація з СНК (0,02 мг/мл) викликала значне розрід-



**Рис. 2.** Культура гліобластоми. 9 доба культивування. Забарвлення гематоксилином Караччі. Х400. а - контроль, б - після інкубації з СНК (0,02 мг/мл) 24 год.



**Рис. 3.** Культура гліобластоми. 14 доба культивування. Забарвлення гематоксилином Караччі. Х400. а - контроль, б - після інкубації з СНК (0,10 мг/мл) 48 год.

ження клітинних моношарових розрощень за рахунок деструкції значної частки клітин з подальшою їх десквамацією (рис. 1б). Збільшення концентрації СНК (0,1 мг/мл) та тривалості інкубації до 48 год індувало ще більше спустошення зони росту культур за рахунок відшарування загиблих клітин (рис. 1в).

В дослідних культурах анапластичних астроцитом 3 ст. зл. за умов впливу СНК (0,02 мг/мл) через 24 год в моношарових ділянках зони росту культур відбувалась десквамація дистрофованих пухлинних клітин. У збе-

режених ділянках зони росту виявлялись фігури мітотичного поділу, середній МІ знизився до  $(1,90 \pm 0,23)\%$ . Збільшення концентрації СНК (0,1 мг/мл) за умов такої ж тривалості інкубації індувало нарощування вмісту пошкоджених пухлинних клітин, МІ складав  $(1,78 \pm 0,08)\%$ . Із зростанням тривалості інкубації цих культур з СНК (0,1 мг/мл) до 48 год зменшувалась мітотична активність клітин (МІ складав  $1,22 \pm 0,09\%$ ).

У культурах гліобластом, інкубованих з СНК (0,02 мг/мл) протягом 24 год, деструктивний ефект дії препарату проявлявся значним розрідженням та фрагментацією зони росту з появою змінених клітин у стані розпаду цитоплазми та ядер (рис. 2б), мітотична активність зменшувалась (МІ складав  $1,91 \pm 0,14\%$ ). Зі зростанням тривалості інкубації культивованих гліобластом з СНК (0,02 мг/мл) до 48 год частка пошкоджених клітин наростала, МІ зменшувався до  $(0,73\% \pm 0,10)$ . При збільшенні концентрації СНК (0,1 мг/мл) та тривалості інкубації до 48 год виникали поширені зони спустошення внаслідок десквамації загиблих клітин, збільшувалась частка клітин з редуцією відростків у стані дистрофії і некробіозу (рис. 3б). На підлощі залишались збереженими лише невеликі комплекси пухлинних клітин з одиничними мітозами (МІ складав  $0,28 \pm 0,04\%$ ).

Отже, після інкубації первинних культур гліом різного ступеня анаплазії з СНК спостерігаються ознаки дозозалежного цитотоксичного впливу препарату, який індукує дистрофічні та некробіотичні зміни у переважній частині пухлинних клітин

з порушенням загальної структури клітинної зони росту, що посилюються при подовженні тривалості інкубації до 48 год. У культурах гліом величина МІ поступово знижується зі збільшенням концентрації СНК та тривалості інкубації культур з препаратом. В культурах гліобластом спостерігається більш значуще (статистично достовірне у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$ ) зменшення МІ.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що СНК фетального мозку щура проявляє цитотоксичну дію як в умовах короткотермінових, так і

первинних довгострокових культур гліом головного мозку різного ступеня анаплазії. Ми вважаємо, що такі властивості обумовлені здатністю НСК та НПК до продукції розчинних факторів з протипухлинною дією. Зокрема, показано, що мультипотентні НПК людини, щура і миші експресують як прозапальні, так і супресорні цитокіни (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TNF- $\alpha$ ), продукують TNF- $\alpha$ ; IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 [Klassen et al., 2013; Liu et al., 2013]. Не виключено, що крім названих, у активну діючу фракцію СНК входять також інші молекули з протипухлинною цитотоксичною дією. Заданими [Chen et al., 2010], супернатант від НСК містив підвищені рівні LIF, який залучається у регуляторний LIF/JAK/STAT сигнальний шлях.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. СНК щура (E12-16), що являє собою суміш пере-

важаючих фракцій з молекулярною масою 46 та 67 кДа, виявив цитотоксичні властивості стосовно клітин гліом людини *in vitro*.

2. Цитотоксичний вплив СНК посилювався зі збільшенням концентрації від 0,02 до 0,10 мг/мл: ЦІ досягав, у середньому, 30-38% у 72,9% досліджених зразків гліом людини.

3. Після інкубації з СНК щура (E12-16) у первинних культурах гліом людини спостерігаються ознаки дозозалежного цитотоксичного та антипроліферативного впливу (ретракція і розрідження зони росту, дистрофія, некробіоз пухлинних клітин, достовірне зниження мітотичного індексу), котрі посилюються при подовженні тривалості інкубації до 48 год.

Отримані результати дають можливість стверджувати, що препарат СНК можна рекомендувати для подальшого дослідження з метою встановлення механізмів протипухлинної та антипроліферативної дії.

### Список літератури

- Лисяний Н.И. Иммунология и иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга /Лисяний Н.И.- Киев: "Интерсервис".- 2011.- 239с.
- Лисяний Н.И. Стволовые клетки злокачественных глиом и их взаимодействия с клеточным окружением ткани мозга /Н.И.Лисяний, А.Н.Лисяний //Укр. нейрохірургічний журнал.- 2011.- №2.- С.9-14.
- Лісяний М.І. Дослідження протипухлинної дії прогеніторних нейроклітин (НСК) при експериментальній гліомі головного мозку у щурів /М.І.Лісяний, Л.Д.Любич, А.Г.Хохлов //Имунологія та алергологія.- 2008.- №3.- С.61-66.
- Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот /Л.А. Остерман.- М.: МЦНМО, 2002.- 248с.
- Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы /В.П.Божкова, Л.А.Брежневский, В.М.Буравлев [и др.]- М.:Наука, 1988.- 318с.
- Achanta P. Gliomagenesis and the use of neural stem cells in brain tumor treatment /P.Achanta, N.I.Sedora Roman, A.Quinones-Hinojosa // Anticancer Agents Med.Chem.- 2010.- Vol.10(2).- P.121-30.
- Maintaining and loading neural stem cells for delivery of oncolytic adenovirus to brain tumors /A.U.Ahmed, I.V.Ulasov, R.W.Mercer [et al.] //Methods Mol Biol.- 2012.- Vol.797.- P.97-109.
- Bovenberg M.S. Advances in stem cell therapy against gliomas /M.S.Bovenberg, M.H.Degeling, B.A.Tannous //Trends Mol. Med.- 2013.- Vol.19, №5.- P.281-291.
- Expression of cytokines by multipotent neural progenitor cells /H.J.Klassen, K.L.Imfeld, I.I.Kirov [et al.] //Cytokine.- 2003.- Vol.22, №3-4.- P.101-106.
- Human neural stem cells transduced with IFN-beta and cytosine deaminase genes intensify bystander effect in experimental glioma /S.Ito, A.Natsume, S.Shimato [et al.] //Cancer Gene Ther.- 2010.- Vol. 17 (5). - P. 299-306.
- Human neural stem/progenitor cells derived from embryonic stem cells and fetal nervous system present differences in immunogenicity and immunomodulatory potentials *in vitro* /J.Liu, C.Glitherström, M.Forsberg [et al.] // Stem Cell Res.- 2013.- Vol.10(3).- P.325-337.
- Stereological analysis on migration of human neural stem cells in the brain of rats bearing glioma /J.H.Kim, J.E.Lee, S.U.Kim [et al.] //Neuro-surgery.- 2010.- Vol. 66(2).- P.333-342.
- Kim S.U. Neural stem cell-based gene therapy for brain tumors /S.U.Kim // Stem Cell Rev.- 2011.- Vol.7(1)-P.130-140.
- Kleihouse P. World Health Organisation Classifications of tumors: tumors of the nervous system - pathology and genetics /P.Kleihouse, W.K.Cavanee.- Lyon.- France: IARC Press, 2000.- 30 p.
- Neural stem cells secrete factors that promote auditory cell proliferation via a leukemia inhibitory factor signaling pathway /H.C.Chen, H.I.Ma, H.K.Sytwu [et al.] //J. Neurosci. Res.- 2010.- Vol.88(15).- P.3308-3318.

Любич Л.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П., Главатский О.Я.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ СУПЕРНАТАНТА ПРОГЕНИТОРНЫХ НЕЙРОКЛЕТОК КРЫСЫ НА КЛЕТКИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ГЛИОМ ЧЕЛОВЕКА

**Резюме.** Цель работы состояла в оценке действия супернатанта прогениторных нейроклёток (НСК) крысы 12-16 суток гестации (E12-16) на клетки глиом человека в суспензионных и диссоциированных культурах. Установлено, что СНК цитотоксически влиял на 56-73% образцов глиом человека (ЦИ 30-34%). Цитотоксическое действие СНК усиливалось с увеличением концентрации от 0,02 до 0,10 мг/мл. После инкубации с СНК в первичных культурах глиом человека наблюдались признаки дозозависимого цитотоксического действия (ретракция и разрежение зоны роста, дистрофия, некробіоз опухолевых клеток, достоверное снижение митотического индекса), усиливающиеся при увеличении длительности инкубации.

**Ключевые слова:** прогениторные нейроклётки крысы, супернатант, глиомы человека, цитотоксический индекс.

Lyubich L.D., Semenova V.M., Stayno L.P., Glavatskiy O.Ya.

### STUDY OF RAT PROGENITOR NEURAL CELLS (NC) SUPERNATANT ACTION ON CULTIVATED HUMAN GLIOMA CELLS

**Summary.** The purpose of the study was to evaluate the antitumor effect of rat progenitor neural cells supernatant (RPNS)



*gestation day 12-16 (E12-16) on human glioma suspensions and primary cultures. RPNS influenced on 56-73% samples of human glioma (CI 30-34%). Cytotoxic action of RPNS increased with elevating concentration from 0,02 to 0,10 mg/ml. After incubation in presence of RPNS in primary cultures of human glioma the signs of dose-dependent cytotoxic effect were observed (retraction and thinning of growth areas, tumor cells dystrophy, necrobiosis, a significant decrease in the mitotic index), which aggravated by increasing the duration of incubation.*

**Key words:** *rat progenitor neurocells, supernatant, human glioma, cytotoxic index.*

*Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.*

*Любич Лариса Дмитрівна - к. біол. н., ст. н. сп., старший науковий співробітник віділу нейроімунології ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-36-84; Lyubichld@gmail.com*

*Семенова Віра Михайлівна - д. мед. н., професор, завідувач лабораторії культивування тканин ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-92-08; seveme22@rambler.ru*

*Стайно Лариса Петрівна - науковий співробітник лабораторії культивування тканин ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044 483-92-08;*

*Главацький Олександр Якович - д. мед. н., лікар-нейрохірург відділення внутрішньомозкових пухлин ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України"; +38 044-483-92-19 (відділення внутрішньомозкових пухлин)*

---

© Боднар О.Б.

УДК: 616.34-089-092.9

**Боднар О.Б.**

Буковинський державний медичний університет (Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна)

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ЩУРІВ

**Резюме.** За допомогою хірургічної техніки розроблені способи експериментального моделювання інтраперитонеальних зрощень, ілеоцекальної інвагінації, недостатності ілеоцекального замикального апарата, резекції та транслокації ілеоцекального відділу кишечника, доліхосигми на 287 щурах.

**Ключові слова:** експеримент, кишечник, щури.

### Вступ

Захворювання кишечника займають провідне місце в хірургії дитячого віку.

Спайкова кишкова непрохідність після гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини в дітей сягає від 48% до 55% з-поміж інших видів кишкової непрохідності [Kronberger, 2009].

Інвагінація кишечника є найбільш частою формою набуті кишкової непрохідності у дітей, складаючи за даними різних авторів 70-80%, від усіх її видів. Післяопераційна летальність при інвагінації кишечника залишується високою та складає від 4,7% до 18,9% [Dermott, 2012]. Різноманітність вродженої та набуті патології ілеоцекального відділу кишечника, багатоваріантність клінічного перебігу, труднощі в верифікації діагнозу та визначенні лікувальної тактики, складності хірургічних втручань з важкопрогнозованими наслідками, роблять дану проблему однією з найактуальніших у дитячій хірургії [Боднар, 2011].

Посеред станів, що обумовлені аномаліями розвитку та положення товстої кишки у дітей найбільш часто зустрічається доліхосигма (45-50%) [Зимницькая, Велиева, 2011]. В більшості дітей доліхосигма призводить до функційних та органічних порушень дистального відділу товстої кишки та супроводжується запорами, болями в животі, ознаками хронічної інтоксикації [Andrews, Storr, 2011].

Експериментальне моделювання хірургічних захворювань кишечника дозволить встановити нові ланки патогенезу, розробити ефективні способи корекції патології та обґрунтувати підстави для застосування їх в клініці.

**Мета** дослідження - вивчити можливості моделювання хірургічної патології кишечника у щурів.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконані на 287 інфантильних безлінійних щурах (вік: 40-45 днів), масою тіла 100±20 мг. Під час експерименту дотримувалися міжнародних принципів Хельсинської декларації про гуманне ставлення до тварин. Всі дослідження проводили використовуючи внутрішньоочеревинне введення каліпсолу (0,15 мл / 100 мг маси щурів). За власними методиками проводили моделювання хірургічної патології кишечника у щурів наведеними в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Види моделювання хірургічної патології кишечника у щурів.

Моделювання хірургічної патології	Кількість тварин
Контроль	20
<i>Тонка та товста кишка</i>	
Спайки черевної порожнини: - спосіб ушкодження очеревини - спосіб резекції кишечника	50 50
<i>Ілеоцекальний відділ кишечника</i>	
Ілеоцекальна інвагінація	37
Первинна недостатність ілеоцекального замикального апарата	25
Вторинна недостатність ілеоцекального замикального апарата	25
Резекція ілеоцекального відділу	25
Транслокація ілеоцекального відділу	25
<i>Товста кишка</i>	
Доліхосигма	30
Всього	287

### Результати. Обговорення

*Техніка моделювання інтраабдомінальних спайок (100 щурів).*

1 спосіб - за методом ушкодження парієтальної та вісцеральної очеревини. Моделювання спайкового процесу в черевній порожнині виконували шляхом ушкодження мезотелію тонкого кишківника, товстого кишківника та парієтальної очеревини марлевою серветкою до появи "кров'яної роси".

2 спосіб - за методом резекції тонкої та товстої кишки. Моделювання інтраабдомінальних спайок шляхом виконання одночасної резекції тонкої кишки (4-5 см від зв'язки Трейця) та товстої кишки (3-4 см від ілеоцекального кута) з накладанням анастомозів кінець в кінець. Декапітацію щурів виконували через 30 днів після проведення експерименту (рис. 1).

Масивним спайковий процес вважався тоді, коли в черевній порожнині знаходили спайкові конгломерати представлені зашмургами тонкої кишки, товстої кишки, великим чепцем та парієтальною очеревиною, що порушують пасаж вмісту травного тракту. У випадку наявності в черевній порожнині вісцеро-вісцеральних (між



Рис. 1. Моделювання інтраперитонеальних спайок - 30 доба.

**Таблиця 2.** Характеристика вираженості спайкового процесу черевної порожнини у груп тварин при моделюванні інтраабдомінальних спайок.

Вираженість спайкового процесу	Кількість щурів (%), n=100	
	1 спосіб (n=50)	2 спосіб (n=50)
Спайки відсутні	0	8 (16%)
Поодинокі спайки	19 (38%)	21 (42%)
Множинні спайки, що не перешкоджають проходженню хімуса	9 (18%)	12 (24%)
Спайковий конгломерат	15 (30%)	6 (12%)
Масивний гіперпластичний спайковий процес, що викликає спайкову кишкову непрохідність	7 (14%)	3 (6%)

**Примітка.** n - число спостережень.

зашмургами кишечника), вісцеро-паріетальних (між зашмургами кишечника та паріетальною очеревиною), чепцевих, поодиноких спайок, при відсутності спайкових конгломератів та без порушення пасажу по травному тракту констатували помірний спайковий процес. Характеристику вираженості спайкового процесу в черевній порожнині пропонуємо проводити за критеріями наведеними в таблиці 2.

*Техніка моделювання патології ілеоцекального відділу кишечника (137 щурів).*

1. Моделювання ілеоцекальної інвагінації (37 щурів). Після обробки операційного поля проводили нижню середню лапаротомію. Черезанальний канал в термінальний відділ клубової кишки на 2 - 3 см від ілеоцекального переходу вводили катетер Nelaton № 8, який фіксували проведеною попри брижові судини ниткою - каптон 3/0 на його кінцевому отворі. Виконували зовнішню тракцію катетера, тим самим проводячи занурення клубової кишки в сліпу кишку, протягом 2-2,5 см. Занурювали кишечник в черевну порожнину, операційну рану

накривали серветкою з хлоргексидіном та очікували протягом 30 хвилин для виникнення явищ набряку інвагіната з метою неможливості його подальшого розправлення. Катетер вилучали. Черевну порожнину пошарово ушивала наглухо [Боднар та ін., 2008а] (рис. 2).

Декапітацію щурів виконували через 2 години, на 7-му та 30-ту доби після моделювання ІЦІ та проведення дезінвагінації.

Уже протягом перших годин після операції відмічалося погіршення стану щурів: тварини були млявими, повільно пересувались, відмовлялись від води та їжі. Через 6-8 годин з'являвся кров'янистий стілець із слизом - типу "малинового желе". У всіх тварин у лівій половині живота пальпувалося об'ємне утворення у вигляді помірно рухливого продовгуватого гладенького валика, м'якоеластичної консистенції. При релапаротомії та ревізії черевної порожнини через 12 годин визначався інвагінат, представлений набряклими та значно збільшеними у розмірах, просякнутими кров'ю кишками темно-багряного кольору, які не піддавались "видавлюванню".

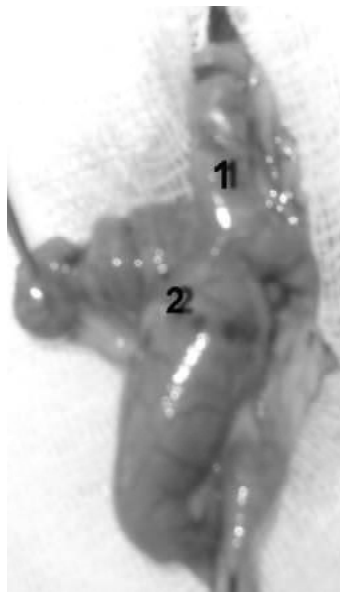
2. Моделювання ПНЦЗА (25 щурів). На передній поверхні ілеоцекального переходу виконували поздовжній розріз з розсіканням серозно-м'язового шару баугінієвої засліпки до слизової оболонки без її ушкодження. Розріз продовжували на сліпу кишку та клубову кишку по 0,5 см. Пошарово зашивали операційну рану [Боднар та ін., 2008б].

3. Моделювання ВНЦЗА (25 щурів). ВНЦЗА викликали шляхом моделювання спайкового процесу в ділянці клубово-сліпокишкового сегмента методом ушкодження щіткою мезотелію вісцеральної очеревини в ділянці ілеоцекального кута до появи "кров'яної роси".

4. Резекція ІВК (25 щурів). Після обробки операцій-



Рис. 2. Моделювання ілеоцекальної інвагінації - 2 година (1 - клубова кишка, 2 - сліпа кишка, 3 - інвагінат).



**Рис. 3.** Транслокація ілеоцекального відділу кишечника - 30 доба (1 - худа кишка, 2 - ілеоцекальний відділ).

У всіх тварин при моделюванні патології ІВК відмічали наявність рідких випорожнень, що непрямо свідчить про посилену перистальтику, неповне перетравлення корму, дисбактеріоз та наявність недостатності ІЦЗА.

5. Транслокація ІВК (25 щурів). Після обробки операційного поля проводили нижню серединну лапаротомію. У рану виводили ІВК. Проводили пересічення клубової кишки (КК) на відстані 4 см від баугінієвої заслінки зі збереженням судин брижі. Формували дистальну куксу КК безперервним та кісетним швами - PDS 5/0. Виконували пересічення висхідної ободової кишки на відстані 4 см від баугінієвої заслінки. Формували проксимальну куксу товстої кишки безперервним та кісетним швами (PDS 5/0). Відновлювали прохідність ШКТ шляхом накладання ілео - асцендоанастомозу кінець у бік між проксимальною ділянкою КК та дистальною ділянкою товстої кишки, однорядними вузловими інвертованими швами, використовуючи PDS 6/0. В рану виводили петлю худої кишки на відстані 8 см від дванадцятипалої кишки. Виконували накладання анастомозу між петлею худої кишки та сліпою кишкою вузловими інвертованими швами (PDS 6/0) до 0,3 см в діаметрі. Рану пошарово зашивали (рис. 3).

*Техніка моделювання патології товстої кишки (30 щурів).*

Техніка моделювання доліхосигми. Після обробки операційного поля проводили нижню серединну лапаротомію. В рану виводили ректосигмоїдну ділянку товстої кишки. Виконували фіксацію її дистальної частини до парієтальної очеревини задньо-бокової стінки живота двома-трьома вузловими швами PDS 6/0. Маніпуляцію проводили вздовж протибрижового краю товстої кишки в проксимальному напрямку. Рану пошарово зашивали. Декапітацію щурів виконували через 60 дб після моделювання, що було обумовлено ювенільним віком щурів.

ного поля проводили нижню серединну лапаротомію. В рану виводили ІВК. Виконували його мобілізацію шляхом лігування судин, використовуючи vicril 4/0. Проводили резекцію ІВК з формуванням кукси товстої кишки безперервним та кісетним швами (vicril 5/0). Накладали ілео - асцендоанастомоз кінець у бік однорядними вузловими інвертованими швами, використовуючи PDS 6/0. Рану пошарово зашивали.



**Рис. 4.** Моделювання доліхосигми - 60 доба (1 - ректосигмоїдна ділянка, 2 - доліхосигма).

**Таблиця 3.** Характеристика проходження контрастної речовини по кишечнику експериментальних тварин в нормі.

Показники	Кількість здорових тварин (n = 20)
Час появи розчину в сліпій кишці, секунди	439,8± 19,15
Час появи розчину в сигмоподібній ободовій кишці, секунди	660,6± 23,81
Час появи розчину в прямій кишці, секунди	667,2± 31,61
Об'єм розчину контрастної речовини, мілілітри	15,6± 1,85

**Примітка.** n - число спостережень.

При виконанні релапаротомії після моделювання доліхосигми в усіх тварин спостерігали подовження сигмоподібної ободової кишки (СОК) на 2 - 2,5 сантиметрів по відношенню до її нормальної довжини (довжина СОК була 5 - 7,5 см) (рис. 4).

З метою контролю за часом транзиту хімусу при моделюванні патології кишечника пропонуємо використовувати апарат Linia Amater (TERUMO), у який поміщаємо одноразовий шприц 20 мл з під'єднаним катетером Nelaton № 6. Шприц містить фізіологічний розчин NaCl з барвником (9 мл 0,9% NaCl + 1 мл зеленки). Виконуємо релапаротомію. Катетер заводимо в тонку кишку крізь розтин тощої кишки одразу нижче Трейцевої зв'язки, навколо нього накладаємо кісетний шов - PDS 5/0 через всі шари кишки та фіксуємо. Розчин вводимо зі швидкістю 100 мл за годину. За допомогою секундоміра відмічаємо час появи розчину: в сліпій кишці (проходження ілеоцекального відділу кишечника), сигмоподібній ободовій кишці та прямій кишці, визначаємо загальний час транзиту розчину по кишечнику (табл. 3).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вивчення інтраабдомінальних зрощень в експерименті можливо за методиками: ушкодження очеревини та резекції кишечника, відповідно до об'єму спай-

коутворення.

2. Моделювання ілеоцекальної інвагінації шляхом зовнішнього занурення клубової кишки в сліпу кишку у щурів відповідає стадійності перебігу захворювання в клініці та може бути підставою до розробки нових методів лікування на різних етапах перебігу.

3. Поздовжнє розсікання передньої стінки ілеоцекального сегмента до слизової оболонки призводить до первинної недостатності ілеоцекального замикального апарату, а деформуюче спайкоутворення - вторинної його недостатності.

4. Транслокація ілеоцекального відділу кишечника може сприяти вивченню його ролі в рефлексогенному та ендокринному впливах на функціональну спроможність шлунково-кишкового тракту.

5. Фіксація дистальної ділянки сигмовидної ободової кишки до парієтальної очеревини задньо-бокової стінки живота призводить до виникнення доліхосигми в експерименті.

Наведені результати є перспективним напрямком пошуку способів корекції патології кишечника в експерименті.

### Список літератури

- Kronberger L. Der ileus /L. Kronberger // Acta chir. Austriaca. - 2009. - №1. - P.17-22.
- Dermott V.G.M. Childhood intussusception and approaches to treatment: a historical review /V.G.M. Dermott //J. Pediatr. Radiol. - 2012. - №24. - P.153-155.
- Боднар О.Б. Обґрунтування методів лікування хірургічної патології клубово-сліпокишкового сегмента у дітей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 /Боднар Олег Борисович.- Чернівці, Київ, 2011.- 368с.
- Зимницкая Т.В. Нарушения двигательной активности толстой кишки у детей с доліхосигмой и их коррекция /Т.В.Зимницкая, Т.А.Велиева //Педринология и педиатрия. - 2011. - №4 (48). - С.64-67.
- Andrews C.N. The pathophysiology of chronic constipation /C.N.Andrews, M.Storr //Can. J. Gastroenterol. - 2011. - Vol.25. - P.16-21.
- Пат. 33036 Україна, МПК А61В 1?00. Спосіб моделювання ілеоцекальної інвагінаційної гострої кишкової непрохідності /Боднар О.Б., Чегорян Ю.М., Піц Я.Я.: власник Буковинський держ. мед. універ. - у 200801185; заявл. 31.01.2008; опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.
- Пат. 33073 Україна, МПК А61В 17?00. Спосіб моделювання недостатності ілеоцекального замикального апарату /Боднар О.Б., Чегорян Ю.М., Сторожук С.М., Піц Я.Я.: власник Буковинський держ. мед. універ. - у 200801383; заявл. 4.02.2008; опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.

**Боднар О.Б.**

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА У КРЫС

**Резюме.** При помощи хирургической техники разработаны способы экспериментального моделирования интраперитонеальных спаек, илеоцекальной инвагинации, недостаточности илеоцекального замыкательного аппарата, резекции и транслокации илеоцекального отдела кишечника, доліхосигмы на 287 крысах.

**Ключевые слова:** эксперимент, кишечник, крысы.

**Bodnar O.B.**

#### EXPERIMENTAL DESIGN OF SURGICAL PATHOLOGY OF BOWELS FOR RATS

**Summary.** With the help of a surgical technique the methods of experimental design of intraperitoneal commissures, ileocecal intussusception, insufficiency of ileocecal obturative of the device, resection and translocation of ileocecal department of bowels, dolіchosigmoid on 287 rats are worked out.

**Key words:** experiment, bowels, rats.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2013 р.

Боднар Олег Борисович - д. мед. н., професор кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці; bodnarol@rambler.ru

© Кацал В.А.

УДК: 616.346.2-002.31-089

**Кацал В.А.**

Кафедра хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЭФЕКТИВНІСТЬ ОПТИМІЗОВАНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ

**Резюме.** Проаналізована періопераційна динаміка маркерів системного запалення, ендогенної токсемії та рівня внутрішньоочеревинного тиску у 137 хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом, констатована клініко-лабораторна ефективність запропонованої оптимізованої періопераційної програми курації порівняно з традиційними технологіями лікування цих

**Ключові слова:** розповсюджений гнійний перитоніт, внутрішньоочеревинний тиск, системна запальна відповідь, ендогенна інтоксикація.

### Вступ

Не дивлячись на досягнення та впровадження результатів технологічного прогресу у вигляді малоінва-

зивних хірургічних технологій та сучасної інтенсивної терапії, проблема лікування хворих з розповсюдже-

ним гнійним перитонітом (РГП) є дотепер актуальною та далекою від остаточного вирішення [Кравец и др., 2005; Oliva et al., 2005]. Серед причин, що зумовлюють незадовільні результати лікування хворих на РГП, є розвиток ендогенної токсемії, прогресування клітинних та мікроциркуляторних змін гепатоспланхнічного органокomплексу на тлі ентеральної недостатності та інтраабдомінальної гіпертензії, які обумовлюють ініціацію та прогресування поліорганної дисфункції [Hsieh et al., 2006; Lin et al., 2006; Malbrain et al., 2006].

Існуючі періопераційні коригуючі заходи при викристанні у терміни передопераційної підготовки та при післяопераційному лікуванні хворих на РГП не завжди дають змогу досягти бажаних результатів [Гринчук, 2007; Verdant et al., 2006]. А саме тому обґрунтування доцільності та розробка ефективних методів зниження внутрішньоочеревинного тиску (ВОТ) та забезпечення спрямованого підведення антимікробних засобів на етапі передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих на РГП є наразі актуальним.

*Мета* дослідження - дати клініко-лабораторну оцінку ефективності застосування оптимізованої програми періопераційної курації хворих з РГП на основі динамічного спостереження маркерів системного запалення, ендотоксемії та внутрішньоочеревинного тиску (ВОТ).

### Матеріали та методи

У клініці кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені Пирогова лікували 37 хворих з ургентною хірургічною патологією, котра ускладнилася розвитком РГП. Для досягнення поставленої мети дослідження хворі були розподілені на репрезентативні за гендерно-віковими та нозологічним показниками та ступенем важкості на контрольну (72 хворих, середній вік  $47,2 \pm 3,72$  років) та основну (65 хворих, середній вік  $48,1 \pm 4,26$ ) групи. Пацієнти жіночої статі становили 51 (45,5%) та чоловічої - 76 (55,5%) хворих. Оцінку важкості стану хворого здійснювали згідно інтегральних бальних шкал APACHE II ( $12,7 \pm 2,12$  балів) та Мангеймського індексу перитоніту ( $24,9 \pm 0,64$  балів). Середній термін основного захворювання, що призвів до розвитку РГП, становив  $45,5 \pm 7,47$  год. Середня тривалість передопераційної підготовки становила  $7,1 \pm 1,24$  год. Важка супутня соматична патологія, що потребувала додаткової медикаментозної корекції, діагностована у 93 хворих (67,9%).

Традиційна передопераційна підготовка хворих з РГП, що включає назогастральну декомпресію та інтенсивну інфузійну терапію, направлену на стабілізацію гемодинаміки та зменшення проявів ендотоксемії, показників водно-електролітного, кислотно-лужного, білкового обмінів та корекцію діяльності основних вітальних систем організму, у хворих з РГП основної групи застосовувалася у вигляді запропонованої оптимізованої програми періопераційної курації, у відповідності до якої через назогастральний зонд з метою травної декомпресії вводили розчин сіметикону та здійснювали доопераційну абдомінальну декомпресію шляхом лапароскопічного дренажу очеревиної порожнини з виконанням перитонеального лаважу антимікробними чинниками (деклараційний патент України на корисну модель №9326) з одночасною катетеризацією ретроперитонеальної клітковини та антибактеріальною терапією в комбінації з внутрішньотканинним електрофорезом (деклараційний патент України на корисну модель №9403). Інтраопераційно для антеградної чи ретроградної інтестинальної інтубації застосовували запропонований інтубаційний зонд (деклараційний патент України на корисну модель №5428), який дозволяв здійснювати в післяопераційному періоді дозовану пролонговану ентеросанацію, ентеросорбцію та інтраінтестинальний медикаментозний електрофорез для зменшення проявів ентеральної недостатності та ендогенної токсемії.

Порівняльний аналіз ефективності запропонованої періопераційної лікувальної програми хворих з РГП здійснювали на основі динамічного моніторингу маркерів ендотоксемії (значення еритроцитів, гемоглобіну, сечовини, креатиніну, протеїнограми, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), молекул середньої маси (МСМ)) та системного запалення (температура, пульс, середній артеріальний тиск, С-реактивний протеїн (СРП), фактор некрозу пухлин - альфа (ТНФ-альфа), інтерлейкін-6 (ІЛ-6)) та вимірів ВОТ.

Формування та редагування бази даних проведено на "Pentium 4 PC" в середовищі "Windows XP Professional Second Edition" пакетом "Microsoft Excel". Обчислення статистичних показників та параметрів розподілу даних у цілому та по окремих групах виконано процедурою "Descriptive Statistics" за допомогою програмного пакета "Statistica for Windows - 6.0".

### Результати. Обговорення

Клініко-лабораторний аналіз маркерів системного запалення та ендогенної токсемії і динамічний вимір ВОТ у хворих з РГП на етапі передопераційної підготовки та післяопераційного лікування виявив цілу низку відмінностей у досліджуваних величинах у хворих контрольної та основної груп.

На етапі госпіталізації в клініку перед початком передопераційної підготовки значення ВОТ, досліджуваних маркерів ендотоксемії та системного запалення вірогідної різниці значень не виявив, що й підтверджує репрезентативність вибірки контрольної та основної груп.

Проте, після виконання передопераційного лікування в традиційному варіанті у хворих контрольної та оптимізованому у хворих основної груп констатовано вірогідну різницю досліджуваних значень.

У контрольній групі хворих після проведення традиційної передопераційної підготовки рівень ВОТ не змінювався ( $p > 0,05$ ). Тоді як в дослідній групі при госпіталізації хворих ВОТ був на рівні  $24,8 \pm 1,85$  см вод. ст., а

після проведення передопераційної підготовки знижувався до  $20,1 \pm 1,76$  ( $p < 0,05$ ).

Зниження VOT на доопераційному етапі завдяки оптимізованій передопераційній підготовці дозволило зупинити пускові ланки у формуванні ендогенної токсемії та ССЗВ у вигляді зниження їх окремих маркерів. Так була виявлена вірогідна різниця значень в основній групі хворих у вигляді зниження ЛІІ з  $7,51 \pm 0,76$  ум. од. до  $6,02 \pm 0,37$ , ГПІ з  $25,98 \pm 4,28$  ум. од. до  $19,17 \pm 1,64$  ( $p < 0,05$ ), зменшення частоти пульсу з  $120,2 \pm 4,32$ /хв до  $106,1 \pm 4,2$  ( $p < 0,01$ ), кількості лейкоцитів з  $16,2 \pm 2,19 \times 10^9$ /л до  $11,2 \pm 1,41$  ( $p < 0,05$ ), а також підвищення САТ з  $83,3 \pm 2,31$  мм рт. ст. до  $89,4 \pm 1,93$  ( $p < 0,05$ ). Отримані дані засвідчили, що розроблений спосіб передопераційної підготовки хворих з РГП дозволяє частково знизити рівень ендогенної інтоксикації та зменшити прояви системної запальної відповіді на доопераційному етапі, що створювало умови для більш сприятливого виконання етапу оперативної корекції джерела перитоніту та формує засади для сприятливого перебігу післяопераційного періоду в цілому. Подальше спостереження в післяопераційному періоді за досліджуваними показниками також констатувало про наявність вірогідної різниці між показниками контрольної та основної груп хворих з РГП.

Показники VOT мали швидку динаміку і достовірно різнилися від показників контрольної групи. Так, вже через добу після операції рівень VOT зменшувався і був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі, і складав  $11,6 \pm 1,62$  см вод. ст. проти  $16,6 \pm 1,65$ . Тенденція до зниження VOT спостерігалась на 5, 9 та 12 доби спостереження і склали  $9,2 \pm 1,26$ ,  $5,1 \pm 0,92$  і  $2,9 \pm 0,58$  відповідно, при цьому різниця між показниками контрольної групи була достовірною ( $p < 0,01$ ) і зберігалась до закінчення терміну стаціонарного лікування ( $3,2 \pm 0,36$ ;  $1,5 \pm 0,22$  см вод. ст. ( $p < 0,001$ )).

Спостереження за динамікою ШОЕ виявило вірогідну різницю значень з 12 доби післяопераційного періоду та до виписки хворого (контрольна група -  $32,2 \pm 4,5$ ;  $21,7 \pm 1,9$ ; основна -  $21,1 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ );  $12,9 \pm 2,1$  ( $p < 0,01$ )).

Подібна тенденція була характерна для післяопераційної динаміки значень еритроцитів та гемоглобіну, коли вірогідна різниця значень виявлена з 12 доби та зберігалась до виписки з стаціонару.

Про покращення білоксинтезуючої функції печінки та відновлення її основних функцій свідчило достовірне збільшення загального білка у хворих основної групи з 9 доби ( $63,6 \pm 0,86$ ) (в контрольній -  $54,7 \pm 0,94$  ( $p < 0,001$ )). На 12 добу відбувалось збільшення до  $68,7 \pm 0,92$  г/л та перед випискою до  $72,4 \pm 0,87$  г/л, що відповідало нормативному показнику і було достовірним вищим за показники контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Показники сечовини і креатиніну зменшувались з 9 доби ( $7,39 \pm 0,26$  ммоль/л та  $92,3 \pm 4,24$  мкмоль/л) в основній групі, що було достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) за показники контрольної групи. В той же час у хворих контрольної групи значення сечовини та креатиніну

нормалізувалися лише з 12 доби і на момент виписки становили, відповідно,  $7,23 \pm 0,2$  ммоль/л і  $91,7 \pm 3,27$  мкмоль/л, що достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялось від показників основної групи.

Після проведення оперативного втручання на 1 добу мало місце підвищення рівня ЛІІ в обох групах до  $7,94 \pm 0,52$  ум. од в контрольній групі та  $6,56 \pm 0,46$  в основній групі, хоча достовірно менше ( $p < 0,05$ ). На 5 добу ЛІІ знижувався до  $4,82 \pm 0,27$ , тоді як в контрольній групі до  $6,58 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ). На 9 добу різниця між показниками стала ще більш достовірною ( $p < 0,001$ ) ( $2,62 \pm 0,2$  в основній і  $4,88 \pm 0,24$  в контрольній) та зберігалась до закінчення терміну стаціонарного лікування, наближаючись до нормальних значень у хворих основної групи.

З першої післяопераційної доби рівень ГПІ у хворих основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшився до  $22,16 \pm 1,62$  ум. од., а значення в контрольній групі залишилися на рівня при госпіталізації хворих. В подальшому у хворих основної групи рівень ГПІ знижувався більш інтенсивно і був меншим весь період спостереження ( $p < 0,001$ ), а перед випискою складав  $2,26 \pm 0,32$  проти  $3,92 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$ ) у хворих контрольної групи.

Динаміка змін МСМ також підтвердила ефективність оптимізованого лікування хворих основної групи. Відмічалась тенденція до росту цього показника до 1 доби післяопераційного періоду в обох групах без достовірної різниці між ними ( $p > 0,05$ ). На 5 добу рівень МСМ знижувався в обох групах, але в основній групі був нижчим і складав  $0,345 \pm 0,012$  і  $0,402 \pm 0,014$  ( $p < 0,01$ ) відповідно. На 9 та 12 добу в основній групі  $0,294 \pm 0,012$ ,  $0,236 \pm 0,012$  на відміну від контрольної групи  $0,387 \pm 0,012$ ,  $0,306 \pm 0,014$  ( $p < 0,001$ ) відповідно. Перед випискою в основній групі не різнився від норми, складаючи  $0,201 \pm 0,01$ , що було вірогідно менше за показники контрольної групи  $0,256 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ).

Відповідно разом зі зниженням показників ендогенної токсемії приходили до норми маркери ССЗВ. Різниця температурної реакції, починаючи з 5 післяопераційної доби, набувала достовірних значень ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі хворих на 9 добу температура тіла складала  $37,3 \pm 0,14$ °C, що було достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж в основній групі. І тільки з 12 доби різниця температури була недостовірною ( $p > 0,05$ ).

Після оперативного втручання відмічалось зростання частоти серцевих скорочень в обох групах хворих. Через 5 діб після операції пульс в основній групі -  $98,2 \pm 3,46$ /хв, а в контрольній  $109,4 \pm 3,68$ /хв. ( $p < 0,05$ ). В основній групі нормалізація пульсу спостерігалась починаючи з 9 доби, залишаючись достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ) впродовж всіх термінів спостереження і тільки перед випискою хворих цей показник набував нормальних значень в обох групах спостереження.

В післяопераційному періоді різниця між САТ в основній і контрольній групах була достовірною ( $p < 0,05$ ) на 1 добу -  $79,9 \pm 2,42$  та  $87,3 \pm 2,12$  відповідно, на 5 добу -  $93,7 \pm 2,23$  ( $p < 0,01$ ) і на 12 добу.

Починаючи з 9 доби відмічалось достовірне зменшення ( $p < 0,05$ ) кількості лейкоцитів у порівнянні з контрольною групою  $9,1 \pm 0,96 \times 10^9/\text{л}$  та  $12,3 \pm 1,52 \times 10^9/\text{л}$  відповідно. На 12 добу спостереження в контрольній групі показник склав  $10,6 \pm 0,84 \times 10^9/\text{л}$ , а в основній  $8,3 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) наближався до нормальних показників. Перед випискою в дослідній групі кількість лейкоцитів склала  $6,2 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$  проти  $8,6 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ) в контрольній.

СРП на 9 добу спостереження в основній групі хворих ( $p < 0,05$ ) знижувався до  $24,3 \pm 1,76$  мг/л, тоді як в контрольній групі його кількість складала  $30,3 \pm 1,82$  і продовжувала знижуватись до 12 доби до  $16,4 \pm 1,42$  ( $p < 0,001$ ), залишаючись нижчими до терміну закінчення стаціонарного лікування.

Починаючи з 9 доби відмічалась різниця ( $p < 0,01$ ) між показником в основній групі  $15,1 \pm 0,86$  нг/л проти  $18,9 \pm 1,02$  в контрольній групі, передвипискою  $8,5 \pm 0,46$ , тоді як в контрольній групі цей показник залишався високим, складаючи  $12,3 \pm 0,51$  ( $p < 0,001$ ).

Спостерігалась тенденція до росту ТНФ з моменту госпіталізації до 5 післяопераційної доби з  $284 \pm 25,2$  до  $314 \pm 23,6$  нг/л в контрольній групі і  $272 \pm 16,3$  до  $302 \pm 19,1$  в основній групі ( $p > 0,05$ ). Починаючи з 9 доби спостереження показник в основній групі стрімко зменшувався до  $198 \pm 12,6$  і був нижчим від  $251 \pm 17$  в контрольній ( $p < 0,05$ ). Більш виражена різниця між показниками ТНФ була з 12 доби -  $192 \pm 14,7$  в контрольній та  $134 \pm 10,2$  в дослідній ( $p < 0,01$ ) з вірогідною різницею значень зберігалась до завершення терміну стаціонарного лікування.

Порівняльний аналіз клінічного перебігу післяопераційного періоду у хворих основної групи, яким застосовувалась оптимізована програма пері операційного лікування, встановлено, що післяопераційний період мав більш сприятливий перебіг за контрольну групу, де застосовувалась традиційна програма лікування. Перистальтика травного каналу відновлювалась на  $2,9 \pm 0,3$  добу спостереження в основній групі проти  $3,8 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) в контрольній. Гази відходили на  $3,4 \pm 0,3$  добу в

основній проти  $4,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) в контрольній.

Позитивні динамічні зміни клінічного перебігу та моніторингу маркерв системної запальної відповіді та ендотоксемії мали підтвердження при визначенні динамічних змін очеревинної мікробної забрудненості у хворих основної групи. Вже з 3 доби після операції посіви перитонеального вмісту хворих основної групи давали ріст мікроорганізмів  $8,7 \times 10^4 \pm 1,2 \times 10^4$  КУО/мл, що було достовірно менше ( $p < 0,01$ ) за контроль. На 5 добу кількість бактерій складала  $5,1 \times 10^2 \pm 0,9 \times 10^2$  КУО/мл, що також було достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у групі хворих, які лікувались традиційними методами. На 7 добу спостереження в дослідній групі хворих поодинокі бактерії були висіяні тільки у 4 хворих, тоді як в контрольній групі мікроорганізми визначались у 23 хворих та їх кількість складала  $2,2 \times 10^2 \pm 0,3 \times 10^2$  КУО/мл.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, проведений аналіз динаміки маркерів ендогенної токсемії, системної запальної відповіді, рівня внутрішньоочеревинного тиску та динамікою післяопераційної мікробної очеревинної забрудненості дозволяє стверджувати, що застосування запропонованої оптимізованої програми періопераційної курації хворих з РГП дозволяє ефективно зменшувати негативний вплив маркерів ендогенної токсемії, системного запалення та абдомінальної гіпертензії на перебіг післяопераційного періоду, виконувати етап оперативної корекції в більш сприятливих умовах стабільних показників гемодинаміки, що й забезпечує зменшення кількості ускладнень протягом післяопераційного перебігу у хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом.

Подальші наукові спостереження будуть спрямовані для створення єдиного лікувально-діагностичного алгоритму періопераційної курації хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом на основі виявлених змін маркерів ендогенної токсемії, системної запальної відповіді та динаміки внутрішньоочеревинного тиску.

### Список літератури

- Кравец І.С. Особенности течения послеоперационного перитонита /И.С.Кравец, А.И.Рылов, В.С.Прудюс // Клінічна хірургія.- 2005.- №8.- С.20-21.
- Гринчук Ф.В. Нові підходи до вибору лікувальної тактики у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини зі сполученими патологічними станами /Ф.В.Гринчук //Харківська хірургічна школа.- 2007.- №2.- С.213-216.
- A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized trial /S.M.Lin, C.D.Huang, H.C.Lin [et al.] //Shock.- 2006.- №26 (6).- P.551-557.
- A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem / cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infection [Study ID number: 3074A-301-WW; Clinical Trials gov. identifier: NCT00081744] /M.E.Oliva, A.Rekha, A.Yellin [et al.] //BMC Infectious Diseases.- 2010.- №5.- P.77-88.
- Endothelin-1, inducible nitric oxide synthase and macrophage inflammatory protein-1 alpha in the pathogenesis of stress ulcer in neurotraumatic patients /J.S.Hsieh, S.L.Howng, T.J.Huang et al. //J. Trauma.- 2011.- №61 (4).- P.873-878.
- Prediction of postoperative complications after urgent laparotomy by intraperitoneal microdialysis: a pilot study /C.L.Verdant, M.Chierigo, V. De Moor [et al.] //Ann. Surg.- 2010.- №244 (6).- P.994-1002.
- Results from the International conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome /M.L.Malbrain, M.L.Cheatham, A.Kirkpatrick [et al.] //Intensive Care Med.- 2011.- №32 (11).- P.1722-1732.

Кацал В.А.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИМИЗИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Резюме. Проведен анализ периоперационной динамики маркеров системного воспаления, эндогенной интоксикации и



уровня внутрибрюшного давления у 137 больных с разлитым гнойным перитонитом, констатирована эффективность разработанной оптимизированной периоперационной программы курации по сравнению с существующими технологиями лечения этих больных.

**Ключевые слова:** разлитой гнойный перитонит, внутрибрюшное давление, системная воспалительная реакция, эндогенная интоксикация.

**Katsal V.A.**

#### EFFECTIVENESS OF OPTIMIZATIONS METHODS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH TOTAL PURULENT PERITONITIS

**Summary.** Was dedicated to the problems of changes of the markers systemic inflammatory response, endotoxemia and intraabdominal pressure with 137 patients of the total purulent peritonitis estimation in the afteroperative and postoperative period after using traditional and optimization treatments methods. The high performance of an offered drugs complex in the metabolic disorders and intraabdominal pressure restoring in the afteroperative and postoperative period was established.

**Key words:** total purulent peritonitis, intraabdominal pressure, systemic inflammatory response, endotoxemia.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2013р.

Кацал Віталій Анатолійович - к. мед. н., доцент кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.Пирогова; am034892@mail.ru

© Назарчук Г.Г., Салдан Й.Р., Назарчук О.А., Палій В.Г., Задерей Н.В., Салдан Ю.Й.

УДК: 615.468.6:617.7

**Назарчук Г.Г., Салдан Й.Р., Назарчук О.А., Палій В.Г., Задерей Н.В., Салдан Ю.Й.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра очних хвороб, кафедра мікробіології (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ШОВНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ОФТАЛЬМОХІРУРГІЇ

**Резюме.** В роботі наведені дані протимікробної активності синтетичних шовних матеріалів, імпрегнованих антисептиками для офтальмохірургії.

**Ключові слова:** шовний матеріал, нейлон, полігліколід, вікріл, декаметоксин.

### Вступ

Гнійно-запальні ускладнення залишаються актуальною проблемою в офтальмохірургії: їх частота після планових оперативних втручань сягає 1,8 - 21,5%. Посттравматичні гнійно-запальні процеси зустрічаються після 2,6 - 54,16% випадків поранень ока. В умовах зростання показників хірургічної активності слід очікувати виникнення інфекційних ускладнень незважаючи на сучасні доступні засоби пре-, інтра- та постопераційної профілактики [Запускалов, Кривошеина, 2013; Ahmed et. al., 2012].

Нагальним є пошук нових способів профілактики інфекційних ускладнень з використанням антисептиків, як високоефективних, доступних протимікробних засобів [Палій та ін., 2008].

Досягти пролонгованого антимікробного ефекту можливо при іммобілізації антисептиків на певних носіях: мікроплатформах, губках, інших імплантатах, перев'язувальному та шовному матеріалі. Останній - найперспективніший, адже безумовно використовується в плановій офтальмохірургії та при хірургічній обробці травм органа зору. Крім того, імпрегнація шовного матеріалу антисептиками захищає його від мікробної контамінації, адже нерідко шви виступають джерелом інфекційних агентів, основою для формування біоплівки - особливої форми існування патогенних мікроорганізмів, що забезпечує умови додаткового захисту та швидкого

формування резистентності до антимікробних препаратів [Ковальчук та ін., 2003; Behlau, Gilmore, 2008; Matl et. al., 2008].

**Мета роботи** - вивчити протимікробну активність синтетичних шовних матеріалів для офтальмохірургії.

### Матеріали та методи

Проведено дослідження протимікробних властивостей плетеного синтетичного хірургічного шовного матеріалу (ПГА), монофіламентного синтетичного хірургічного шовного матеріалу (нейлон), які попередньо імпрегнували антимікробною композицією на основі декаметоксину, а також антимікробного плетеного синтетичного хірургічного шовного матеріалу з триклозаном (ВІКРІЛ Плюс).

Антимікробна композиція (АМК) відповідає патенту України, містить декаметоксин (ДКМ), натрієву сіль карбоксиметилкромхмалу та оксидилцелюлозу полівінілацетатну дисперсію, дистильовану воду [Патент України № 74853]. Імпрегнацію шовного матеріалу проводили шляхом експозиції протягом 3 хвилини в розчині антимікробної композиції з декаметоксином та подальшим висушуванням. При цьому на шовному матеріалі утворювалась полімерна плівка, в якій утримувався декаметоксин.

Зразки зазначених шовних матеріалів довжиною 10

мм готували в асептичних умовах. Досліджувані тест-об'єкти розміщували на чашки Петрі, засіяні музейними тест-культурами *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *C. albicans* CCM 885, *P.aeruginosa* ATCC 27853, і клінічними штамми *S.aureus* (n 5); *E.coli* (n 5); *C. albicans* (n 5); *P.aeruginosa* (n 5). Завис добових культур мікроорганізмів наносили на поживне середовище по 1 мл  $1 \cdot 10^6$  КУО/мл відповідно до стандарту мутності. Після чого чашки Петрі поміщали в термостат при температурі 37°C. Результати враховували через 24 год. інкубації.

### Результати. Обговорення

Результати дослідження протимікробної активності шовних матеріалів продемонстрували високі протимікробні властивості синтетичних ниток з моноволокон (нейлон) та плетених шовних матеріалів ПГА, імпрегнованих АМК по відношенню до музейних штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Варіабельні протимікробні властивості визначали у матеріалів ВІКРІЛ Плюс, що містили фенольний антисептик триклозан (рис. 1).

Про значну антистафілокову ефективність синтетичних шовних матеріалів оброблених АМК свідчать чіткі і найбільші зони затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 навколо досліджуваних тест-зразків: 35 мм (ПГА) і 38 мм (нейлон). Застосування антимікробного шовного матеріалу ВІКРІЛ Плюс забезпечувало меншу зону затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 навколо нитки, яка становила 22 мм (рис. 2).

Шовний матеріал нейлон володів найкращими антимікробними властивостями щодо *E. coli* ATCC 25922: зона затримки росту сягала 20 мм навколо досліджуваного зразка. Застосування АМК для обробки синтетичних плетених ниток ПГА надавала їм антимікробної дії, що майже не відрізнялась від такої у нейлону: затримка росту музейного штаму *E. coli* ATCC 25922 до 18 мм навколо нитки. Цікаво відмітити, що протимікробна дія антимікробних шовних матеріалів ВІКРІЛ Плюс на даний штам ешерихій суттєво відрізнялась від дії нейлону та ПГА, імпрегнованих АМК. Зона затримки росту навколо хірургічних ниток з триклозаном (ВІКРІЛ Плюс) становила всього 5 мм, що поступалась в 5 разів протимікробній активності нейлону з АМК (рис. 2).

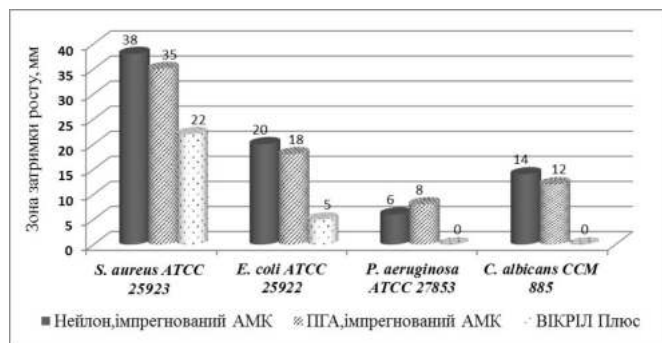


Рис. 1. Зони затримки росту музейних штамів патогенів навколо антимікробних шовних матеріалів.

Монофіламентні нитки нейлону та поліволоконна ПГА, оброблені АМК зберігали протимікробну активність в присутності *P. aeruginosa* ATCC 27853, забезпечуючи чіткі зони затримки росту мікроорганізмів до 6 і 8 мм, відповідно. За даними експериментальних досліджень визначили відсутність протимікробної активності шовних матеріалів ВІКРІЛ Плюс по відношенню до *P. aeruginosa* ATCC 27853. Слід відмітити, що ріст музейного штаму синьогнійної палички відмічали не тільки навколо ниток ВІКРІЛ Плюс, але й безпосередньо на поверхні тест-зразків антимікробного шовного матеріалу ВІКРІЛ Плюс з триклозаном (рис. 3).

Навколо досліджуваних відрізків нейлону, обробленого АМК, визначали чіткі зони затримки росту *C. albicans* CCM 885 розміром 14 мм. Плетені нитки ПГА, імпрегновані АМК, не поступались за своїми протигрибковими властивостями: виявляли здатність формувати зони затримки роту *C. albicans* CCM 885 не менше 12 мм. На противагу шовним матеріалам з АМК, хірургічні антимікробні нитки ВІКРІЛ Плюс були не активними у відношенні до *C. albicans* CCM 885. Колонії *C. albicans* CCM 885 густо розростались навколо досліджуваних зразків ВІКРІЛ Плюс без зон затримки росту. Появу окремих колоній реєстрували безпосередньо на поверхні нитки (рис. 3).

Виявили аналогічну тенденцію чутливості клінічних ізолятів до антимікробних шовних матеріалів (табл. 1).

Так, виявили статистично вірогідні переваги антимікробної дії шовних матеріалів ПГА та нейлону з АМК в порівнянні з матеріалами на основі антисептичного лікарського препарату триклозану (ВІКРІЛ Плюс) на стафілококи. Визначили зони затримки росту *S. aureus* навколо нейлону, імпрегнованого АМК в межах (18,4±0,81) мм та шовних матеріалів ПГА, імпрегнованих АМК - (18,0±0,84) мм. Дослідивши антистафілокову активність протимікробних хірургічних ниток на основі триклозану (ВІКРІЛ Плюс), встановили, що зони затримки росту клінічних штамів *S. aureus* навколо даного типу зразків не перевищували (14,2±1,11) мм.

Вивчення протимікробної активності шовних матеріалів щодо клінічних штамів *E. coli* показало, що застосування АМК для імпрегнації ниток синтетичної природи забезпечувало достатній протимікробний ефект. Чіткі зони затримки росту госпітальних штамів *E. coli* визначали в межах (13,8±0,49) мм при застосуванні монофіламентного нейлону і (13,8±0,2) мм у випадку плетених ниток ПГА, імпрегнованих АМК. Чутливість клінічних штамів *E. coli* була помітно нижчою (зона затримки росту (5,2±0,73) мм) при застосуванні антимікробного хірургічного шовного матеріалу ВІКРІЛ Плюс (табл. 1).

Найкращу протимікробну активність щодо *P. aeruginosa* відмічали у синтетичних шовних матеріалів ПГА, імпрегнованих АМК. Зони затримки росту штамів *P. aeruginosa* в середньому склали (4,8±0,49) мм. Активність нейлону з антимікробною обробкою щодо клінічних штамів *P. aeruginosa* зберігалась на достатньому рівні, утворюючи чіткі зони затримки росту

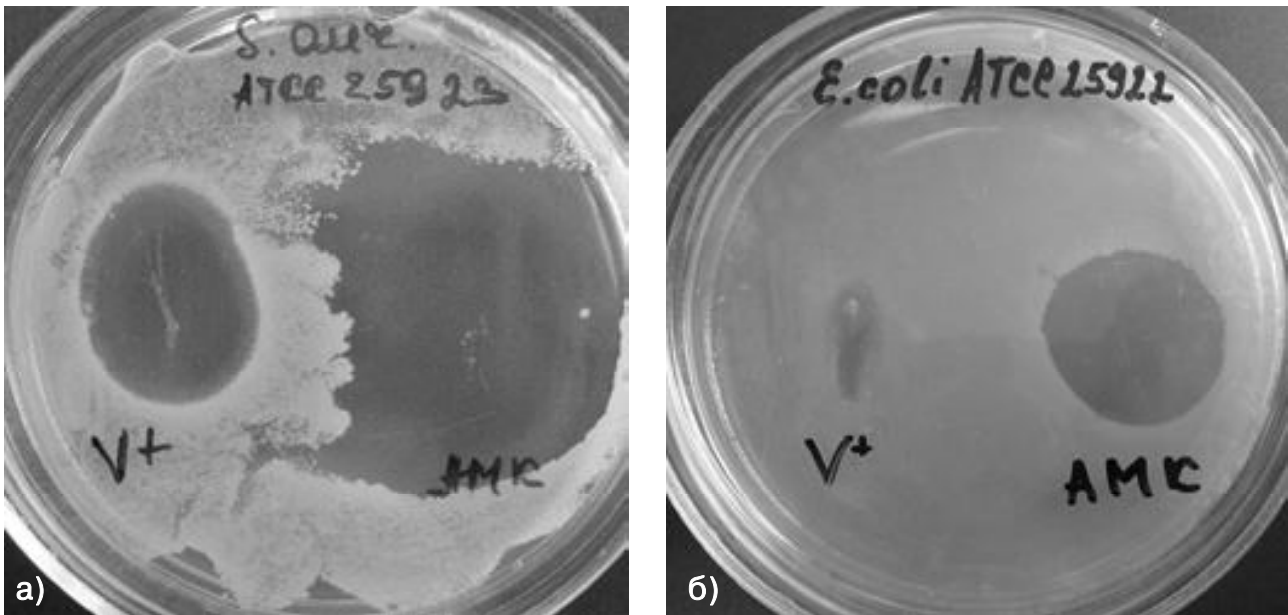


Рис. 2. Зони затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 (а); *E. coli* ATCC 25922 (б); V+ - ВІКРІЛ Плюс, АМК - нейлон, імпрегнований АМК декаметоксину.

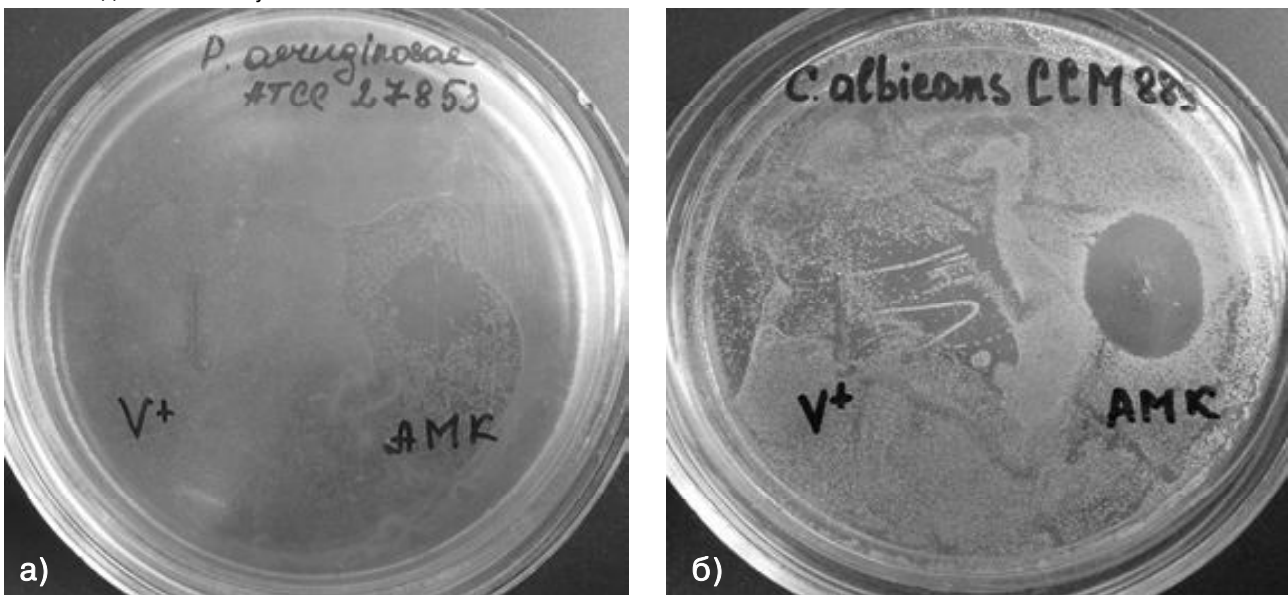


Рис. 3. Зони затримки росту *P. aeruginosa* ATCC 27853 (а); *C. albicans* CCM 885 (б); V+ - ВІКРІЛ Плюс, АМК - нейлон, імпрегнований АМК декаметоксину.

клінічних штамів *P. aeruginosa* в середньому ( $4,6 \pm 1,03$ ) мм.

Визначені статистично достовірні переваги антипсевдомонадної активності протимікробних синтетичних шовних матеріалів з АМК над хірургічним шовним матеріалом ВІКРІЛ Плюс (табл. 1), який не проявляв антимікробної дії на госпітальні ізоляти *P. aeruginosa*. Триклозан, який входить до складу даного шовного матеріалу не забезпечував ефективного захисту від синьогнійних паличок, які росли упритул до дослідженого фрагменту нитки і місцями заростали на її поверхні.

Під час дослідження чутливості клінічних штамів *C. albicans* до протимікробних шовних матеріалів найкра-

Таблиця 1. Антимікробна активність шовних матеріалів по відношенню до клінічних штамів збудників гнійно-запальних процесів.

Мікроорганізми (n)	Шовний матеріал		
	Нейлон, імпрегнований АМК	ПГА, імпрегнований АМК	ВІКРІЛ Плюс
	Зони затримки росту, мм (M±m)		
<i>S.aureus</i> (n 5)	18,4±0,81	18,0±0,84	14,2±1,11
<i>E.coli</i> (n 5)	13,8±0,49	13,8±0,20	5,2±0,73
<i>P.aeruginosa</i> (n 5)	4,6±1,03	4,8±0,49	-
<i>C. albicans</i> (n 5)	14,2±0,58	11,2±0,20	-

ший результат спостерігали при застосуванні шовних матеріалів з АМК, зокрема нейлону. Зразки якого потужно затримували ріст усіх досліджуваних клінічних штамів *C. albicans* на поживному середовищі, утворюючи найбільші зони затримки росту ( $14,2 \pm 0,58$ ) мм. Плетені синтетичні нитки ПГА, які піддавали антимікробній обробці АМК, спричиняли затримку росту досліджуваних ізолятів *C. albicans* навколо тест-зразків матеріалу розмірами ( $11,2 \pm 0,2$ ) мм.

Противіробкову активність шовного матеріалу з триклозаном (ВІКРІЛ Плюс) по відношенню до клінічних штамів не спостерігали. Відсутність противіробкової дії ниток ВІКРІЛ Плюс визначали за відсутністю зон затримки росту усіх клінічних штамів *C. albicans*, обраних для дослідження. Спостерігали ріст штамів *C. albicans* навколо відрізків ниток ВІКРІЛ Плюс, подібний за характером та розповсюдженням до того, який реєстрували у випадку *C. albicans* ССМ 885. Відсутність такої активності даного шовного матеріалу щодо *C. albicans*, свідчить про недостатній спектр протимікробної дії вікрілу, імпрегнованого триклозаном. На основі одержаних даних встановлена статистично достовірна перевага противіробкової активності шовних матеріалів нейлону, ПГА, імпрегнованих АМК над синтетичними антимікробними хірургічними нитками з триклозаном (ВІКРІЛ Плюс).

У контролі навколо шовних синтетичних матеріалів (нейлон, ПГА) без антимікробної обробки спостерігали активний ріст золотистого стафілококу, кишкової та синьогнійної палички, дріжджоподібних грибів роду

*Candida*, місцями колонії мікроорганізмів покривали поверхню досліджуваних тест-об'єктів, що свідчить про відсутність протимікробних властивостей у даного типу ниток до імпрегнації їх АМК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз одержаних даних дослідження свідчить про те, що нанесення на поверхню шовних матеріалів (нейлон, ПГА) антимікробного покриття, що містить декаметоксин і модифіковані полісахариди карбоксиметилкромаль, оксиетилцелюлозу в композиції, забезпечувало ефективний протимікробний захист по відношенню до клінічних штамів стафілококів, кишкових паличок, синьогнійних паличок, противіробковий вплив на кандиди.

2. Зразки монофіламентної хірургічної нитки (нейлон), вкриті АМК, потужно затримували ріст всього досліджуваного спектру мікроорганізмів в оточуючому поживному середовищі і утворювали найбільші зони затримки росту. Шовний матеріал з вмістом антисептичного препарату триклозану забезпечує менш виражену протимікробну дію на досліджувані штами, в порівнянні з матеріалами, імпрегнованими АМК ( $p < 0,05$ ).

Запропонована нами композиція та спосіб імпрегнації ниток дозволяє отримати антимікробний шовний матеріал, що не має аналогів в офтальмохірургії, а за своїми протимікробними властивостями перевищує існуючі хірургічні антимікробні шовні матеріали.

### Список літератури

- Запускалов И.В. Современные тенденции реконструктивной хирургии травматических повреждений переднего отрезка глаза (обзор литературы) /И.В.Запускалов, О.И.Кривошеина //Офтальмохирургия.- 2013.- №2.- С. 59.
- Ковальчук В.П. Принципи надання пролонгованих антимікробних властивостей волокнистим матеріалам / В.П.Ковальчук, В.Г.Палій, О.А.Моравська //Анали Мечніковського інституту.- Харків, 2003.- С.4-5.
- Палій В.Г. Мікробіологічна характеристика антисептиків хірургічного призначення /В.Г.Палій, О.М.Зарицький, М.Д.Желіба //Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми: наук. конф., 11-12 грудня 2008 р.: тези доп.- Х., 2008.- С.79-80.
- Пат. u201205692 Україна, А61 L 15/12, А 61 L 15/03. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією /Назарчук О. А., Палій В. Г., Кулаков О. І. та ін.; заявник і власник патенту Вінницький нац. медун-т ім. М.І.Пирогова.- № 74853; заявл. 10.05.2012; Опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21.
- Behlau I. Microbial biofilms in ophthalmology and infectious disease /I.Behlau, M.S. Gilmore //Arch. Ophthalmol.- 2008.- Vol.126, №11.- P.1572-1581.
- Endophthalmitis following openglobe injuries /Y.Ahmed, A.M.Schimmel, A.Pathengay [et al.] //Eye.- 2012.- Vol.26.- P.212-217.
- New anti-infective coatings of medical implants /F.D.Matl, A.Obermeier, S.Repmann [et al.] //Antimicrobial agents and chemotherapy.- 2008.- Vol.52, №6.- P.1957-1963.

### Назарчук Г. Г., Салдан Й. Р., Назарчук О. А., Палій В. Г., Задерей Н. В., Салдан Ю. И. ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ

**Резюме.** В работе приведены данные противомикробной активности шовных материалов для офтальмохирургии, импрегнированные антисептиками.

**Ключевые слова:** шовный материал, нейлон, полигликоид, викрил, декаметоксин.

### Nazarchuk G.G., Saldan Y.R., Nazarchuk O.A., Paliy V.G., Zaderay N.V., Saldan Y.Y. STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SUTURE MATERIAL FOR OPHTHALMOSURGERY

**Summary.** The data of antimicrobial activity of suture materials for ophthalmologic surgery, impregnated with antiseptics were presented in the research.

**Key words:** suture material, nylon, polyglycolid, vicryl, decamethoxin.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2013 р.

Назарчук Галина Григорівна - аспірант кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; shepelyuk.g.g@gmail.com

Салдан Йосип Романович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; ysaldan@bk.ru

Назарчук Олександр Адамович - к. мед. н., асистент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; nazarchukoa@gmail.com

Палій Віктор Гордійович - д. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; g\_paliy@ukr.net

Задерей Наталія Василівна - лікар-офтальмолог Хмельницької міської поліклініки №4; nataly.vz@i.ua

Салдан Юлія Йосипівна - к.мед.н., доцент кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 784-02-64; ysaldan@bk.ru

© Остап'юк Л.Р.

УДК: 618.56:616-002.3:616-073.584

Остап'юк Л.Р.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ В АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ТА ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Резюме.** З другої половини двадцятого століття спостерігається підвищений інтерес до використання фізичних методів дослідження в медичній практиці. Вони є дуже точними і високочувливими. В даній статті розглянуто можливості використання методів біологічної спектроскопії, зокрема методу флуоресцентної спектроскопії. Доведена його ефективність для ранньої діагностики сепсису та гнійно-септичних ускладнень в хірургічній та акушерсько-гінекологічній практиці.

**Ключові слова:** фізичні методи дослідження, метод флуоресцентної спектроскопії.

### Вступ

Проблема діагностики завжди була пріоритетною у медичній практиці. Адже це запорука вчасного виявлення захворювання, видужування і виживання пацієнтів. Сучасні досягнення медицини тісно пов'язані з успішним розвитком медико-біологічних досліджень. Сьогодні накопичено величезну інформацію про особливості поведінки біохімічних показників крові та сечі при різних патологічних станах, в тому числі і в динаміці [Передерий, Хмелевский, 1993; Цынко, 2002; Лифшиц, 2003]. Отримавши надійні результати для значної кількості біохімічних показників, можна володіти об'єктивною інформацією про стан процесів метаболізму в цілому організмі та в окремих його органах. Ці результати є дуже цінними для діагностики різних захворювань. Але більшість існуючих сучасних лабораторних, мікробіологічних та інструментальних методів в принципі є репрезентативними на фоні вже маніфестуючих проявів патологічних процесів.

Задля розширення сучасного арсеналу діагностичних методів протягом останніх десятиліть велика увага приділялась пошуку нових ідей на стику різних наук. При цьому було отримано дуже цікаві результати. Особливо перспективним на даному етапі діагностичних пошуків у медицині є використання фізичних методів дослідження. Зокрема, завдяки використанню лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) плазми крові за допомогою візуальної оцінки гістограм було наочно продемонстровано їх суттєві розбіжності для набрякового і деструктивного гострих панкреатитів і проведено диференційну діагностику цих захворювань [Гашелин и др., 2002]. ЛКС є також одним з ефективних методів діагностики запальних захворювань придатків матки та

іншої акушерсько-гінекологічної патології [Бажора, Трінчук, 2000]. Цей метод дозволяє вивчати зміни на різних етапах розвитку патологічного процесу для інтегральної оцінки системи гомеостазу. А за допомогою використання методу інструментального нейтронно-активізаційного аналізу при опроміненні тепловими нейтронами за допомогою спектрографа з германій-літєвим детектором проводилося визначення мікроелементного складу грудного молока жінок, які проживали в екологічно забрудненому районі протягом перших 6 місяців лактації [Станкевич и др., 2011].

Прогрес науки і техніки у другій половині минулого століття призвів до широкого використання фізичних методів для діагностики різних захворювань. Дослідження декількох останніх десятиріч засвідчили [Лакович, 1986; Черницький, Слобожанина, 1989], що флуоресцентна спектроскопія є одним із найпоширеніших і найуніверсальніших методів вивчення біологічних тканин. При дослідженні біологічних об'єктів метод флуоресцентної спектроскопії (МФС) дає змогу виявити патологічні процеси в живих організмах на ранній стадії їх розвитку, не руйнуючи самих організмів. Основні переваги цього методу полягають у поєднанні високої чутливості та експресності з можливістю неруйнівного контролю за біологічними об'єктами та середовищами. Саме ці характеристики зумовлюють підвищений інтерес до МФС як до важливого та перспективного методу ранньої діагностики різних захворювань.

Спектральний аналіз є одним із найважливіших неруйнівних методів дослідження як структури речовини, так і фізичних і хімічних процесів, що відбуваються в цій речовині на атомному і молекулярному рівнях, і

широко використовується як метод дослідження в біохімії, молекулярній біології і медицині.

Явище люмінесценції стає зрозумілим, якщо взяти до уваги, що молекули в матеріалах, які досліджуються, можуть перебувати у певних дискретних енергетичних станах. У такому випадку переходи електронів у них з нижчих енергетичних станів будуть формувати спектри поглинання молекул, а зворотні їх переходи з верхніх збуджених станів будуть супроводжуватись випромінюванням, яке дістало назву люмінесценція [Sands, 1997; Schmidt, 2000; Tuchin, 2002]. Люмінесценція виникає внаслідок поглинання світла системою, яка досліджується, і є зумовлена переходом її молекул зі збудженого стану в основний. За тривалістю післясвічення люмінесценція поділяється на два види: флуоресценцію, якщо  $<10^{-7}$  с, тобто згасання люмінесценції відбувається дуже швидко (для очей - миттєво) і фосфоресценцію, якщо  $>10^{-4}$  с. В цьому випадку згасання відбувається відносно повільно, що часто добре видно неозброєним оком.

Надзвичайно потужним дослідницьким, діагностичним та лікувальним аспектом володіють сучасні методи, в основі використання яких - нанобіотехнології. Нанорозмірна біосумісна частинка може бути використана для доставки ліків, розпізнавання клітини, її візуалізації та лікування. Така нанорозмірна частинка методами нанотехнологій виготовляється із біосумісного матеріалу, покривається поверхневим функціональним шаром, здатним приєднати ті чи інші антибілки. Одночасно ця функціональна оболонка є люмінесцентною, що дозволяє візуалізувати її переміщення по організму. Приєднання антитіла до відповідного білка клітини забезпечує направленість доставки ліків. Лікування може відбуватись як за рахунок хімічної дії доставлених ліків, так і інших впливів. Наприклад, матеріал наночастинки ефективно поглинає рентгенівське випромінювання, яке трансформується в ультрафіолетове випромінювання і згубно діє на білкові клітини пухлини. Така люмінесцентна терапія значно ефективніша від чисто рентгенівської, оскільки коефіцієнт поглинання ультрафіолетового світла білковими об'єктами є значно більший, ніж такий коефіцієнт поглинання для рентгенівського випромінювання. Сучасні біонанотехнологічні методи в медицині вимальовують широку перспективу використання люмінесцентних матеріалів і, відповідно, люмінесцентної спектроскопії в діагностиці та лікуванні хвороб.

Люмінесцентний аналіз - це фактично метод дослідження люмінесцентних характеристик різних об'єктів. Цей метод широко використовується в різних галузях науки і народного господарства, в тому числі і в медицині [Барашков, 1985], зокрема в палеонтології, дефектоскопії, геології, для проведення санітарної оцінки якості продуктів та для контролю за чистотою навколишнього середовища (води, повітря). Використовуючи даний метод, було встановлено основні закономірності трансформації та міграції власних електронних збуджень у

різних діелектричних та напівпровідникових кристалічних структурах. Для кристалів галоїдів лужних, лужноземельних, рідкісноземельних металів була встановлена структура одиничних та комплексних випромінювальних центрів [Волошиновський та ін., 1982]. На основі результатів люмінесцентної спектроскопії з часовим розділенням було встановлено ефект агрегування одиничних іонів активатора з утворенням нано- та мікрочастинок різної структури. Результати дослідження цих явищ в конденсованих системах є достовірними і широко визнаними у науковому світі [Пидзырайло и др., 1988; Мягкота и др., 1999; Mikhailik et al., 1996; Voloshinovskii et al., 2001; Voloshinovskii et al., 2002; Voloshinovskii et al., 2005; Myagkota, 2010].

За допомогою методу люмінесцентного аналізу можна вивчати люмінесцентні характеристики біологічних об'єктів як у нормі, так і при різних патологічних станах. При цьому можна реєструвати власну люмінесценцію тканин, зондову люмінесценцію тканин з використанням спеціфічних барвників, а також люмінесценцію біологічних рідин, зокрема плазми крові, сечі і синовіальної рідини. Велика увага вивченню проблеми діагностики онкологічної патології, хвороб печінки і сполучної тканини за допомогою цього методу була приділена авторами [Черницький, Слобожанина, 1989]. Також флуоресцентна діагностика і фотодинамічна терапія успішно використовуються в акушерсько-гінекологічній практиці для лікування гострокінцевих кондилом вульви. В дослідженнях [Денисова и др., 2011] доведено, що використання флуоресцентної діагностики і фотодинамічної терапії в 70-73% випадків призводить до клінічного виздоровлення і в 5 разів знижує кількість рецидивів захворювання порівняно з хімічною деструкцією. Перед сеансом фотодинамічної терапії необхідно проводити флуоресцентну діагностику, що дозволяє виявити невидимі для очей субклінічні вогнища інфекції і проводити їх опромінення під час сеансу фотодинамічної терапії [Денисова и др., 2011].

Метод флуоресцентної спектроскопії широко використовується в світовій медичній практиці при проведенні новітніх перспективних досліджень, які ґрунтуються на останніх досягненнях молекулярної біології, що дозволяють проводити визначення певних генетичних мутацій у людей та їх індивідуальної схильності до розвитку певних патологічних станів. Такі дослідження відкривають шлях до успішного розвитку "персоналістичної медицини", коли для кожної конкретної людини можна визначити її індивідуальний ризик щодо появи певних захворювань і вживати відповідних заходів щодо профілактики їх можливого виникнення. Це відкриває великі можливості для пошуку ефективних ліків, так званої "генної терапії", яка вимальовує широкі перспективи для лікування різних захворювань, зокрема онкологічної патології. Метод флуоресцентної спектроскопії успішно використовується для діагностики в онкогематології для виявлення генетичних мутацій, які зумовлюють підви-

щену схильність організму людини до виникнення мієлопроліферативної хвороби [Hammond et al., 2007], для діагностики поліцитемії та інших мієлопроліферативних захворювань, в тому числі при проведенні дослідження в динаміці [Wolstencroft et al., 2007], гострої лімфобластної лейкемії у дітей, хронічної мієлоїдної лейкемії та гострої промієлоцитарної лейкемії [Gabert et al., 2003], при гострій мієлоїдній лейкемії [Hafez et al., 2010]. Даний метод також добре себе зарекомендував для виявлення генетичних мутацій протромбіну та V фактора згортання крові Лейдена, що зумовлюють підвищену схильність людського організму до появи венозного тромбозу, який є одним з найпоширеніших судинних захворювань [Nauck et al., 2000].

У діагностичному процесі велика роль належить також дослідженням люмінесценції сечі. При візуальному спостереженні сеча люмінесцює слабим фіолетовим кольором. При хворобах, вагітності і доброякісних пухлинах інтенсивність її практично не змінювалась. Також не були виявлені зміни інтенсивності люмінесценції сечі при раку молочної залози, прямої кишки, язика, носа і сечового міхура. Але при саркомі, лімфогранулематозі і лейкозах її свічення посилювалось і ставало синюватим. А при злоякісних пухлинах, навпаки, спостерігалось зниження інтенсивності уролюмінесценції. Уробілін надає свіченню сечі зеленого відтінку, а білірубін - жовтого. Прийом ліків (хінін, кофеїн, акрихнін, папаверин) підвищував уролюмінесценцію. А реакція сечі, наявність цукру і солей її не змінювали [Черницький, Слобожанина, 1989]. В сучасній медичній практиці актуальною є діагностика мікроальбумінурії (МАУ). Для цього слід розпрацювати прості, дешеві та надійні методи оцінки малих концентрацій альбуміну в сечі, які були б доступними для скринінгового обстеження пацієнтів. Оскільки МАУ - це досить низькі концентрації альбуміну (нижче 200 мг/л), тому діагностичні методи мають бути дуже чутливими. З цією метою застосовують індикаторні смужки, дія яких ґрунтується на властивостях барвників, які реагують на рН. При заданому рН їх колір змінюється в присутності білків, особливо альбуміну. Досить поширеними є імунологічні методи визначення мінімальних концентрацій альбуміну в сечі, в основі яких лежить взаємодія альбуміну сечі зі специфічними антиальбуміновими антитілами. Але вони є досить вартісними.

Значно швидшим, простішим і дешевшим є застосування спеціальних флуоресцентних зондів. Метод запропонований у 1998 році в Німеччині. Зонд Albumin Blue 580 специфічно зв'язується з альбуміном сечі. При цьому з'являється яскраво червона флуоресценція (збудження на частоті 590 нм) з максимумом люмінесценції на довжині хвилі 616 нм. На результати не впливають інші протеїни сечі і ліки. Чутливість методу становить 0,4 мг/л. До пробі сечі додають флуоресцентний реактив і відразу вимірюють інтенсивність флуоресценції. Ціна реактивів становить 0,1 долара за 1 дос-

лідження, а результати повністю відповідають даним, отриманим за допомогою дороговартісних імунологічних методів [Добрецов, 1998]. Дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик сечі також може стати перспективним методом діагностики рівня МАУ [Пирогова та ін., 2005]. Проаналізувавши існуючий арсенал діагностичних методів, ми виявили, що більшість із них дають змогу правильно діагностувати захворювання при наявності вже розгорнутої клінічної картини.

Таким чином, можна зробити висновок, що проблема розпрацювання нових точних методів ранньої діагностики різних захворювань є на даний час дуже актуальною, а фізичні методи дослідження, зокрема метод флуоресцентної спектроскопії, з кожним роком отримують все ширше впровадження в сучасній медичній практиці.

Однією з гострих актуальних проблем у сучасній медичній практиці, де сьогодні незадовільні результати лікування безпосередньо пов'язані з відсутністю надійних специфічних методик експрес-діагностики, є сепсис і гнійно-септичні ускладнення. Ця проблема є дуже актуальною як в країнах, що розвиваються, так і високо-розвинених країнах.

Метою роботи був пошук нового перспективного методу дослідження, за допомогою якого можна було б проводити не лише експрес-діагностику, а й здійснювати оцінку прогнозу розвитку захворювання. Саме тому ми звернули увагу на метод флуоресцентного аналізу і вивчали випромінювання з короткими часами загасання - флуоресценцію.

Флуоресценція сироватки крові (СК) при збудженні її світлом з довжиною хвилі 280 нм зумовлена свіченням альбуміну. За допомогою методу флуоресцентних зондів велику увагу було приділено вивченню властивостей зв'язуючих центрів альбуміну при гнійно-септичних ускладненнях [Грызунов, 1994; Грызунов, 1998; Добрецов, 1998]. Адже альбумін має високу здатність до комплексоутворення, а при важкій ендогенній інтоксикації, властивій гнійно-запальним процесам, в організмі виникають умови для утворення форм альбуміну зі зміненими фізико-хімічними характеристиками. Тому важливо було визначити не лише кількість альбуміну в СК, але й вивчити його функціональну активність [Грызунов, 1994; Грызунов, 1998]. Кількість альбуміну в крові є одним із її найважливіших біохімічних показників. Але рівень альбуміну в межах норми не є свідченням його нормального функціонування [Грызунов, 1994; Грызунов, 1998]. Порушення конформації білкових молекул можуть бути ще важливішими, ніж зміна концентрації самого білка. Достовірно відомо, що реєстрація змін зв'язуючих центрів альбуміну дає цінну інформацію про характер захворювання, важкість стану хворого, прогноз перебігу захворювання, а в деяких випадках має значно більше клінічне значення у порівнянні з рутинними біохімічними і гематологічними пробами [Грызунов, 1998].

### Матеріали та методи

Нами було використано метод флуоресцентної спектроскопії для діагностики сепсису та післяпологових гнійно-септичних ускладнень в акушерсько-гінекологічній [Булавенко, Остап'юк, 2011] та хірургічній практиці [Герич та ін., 2009] шляхом вдосконалення існуючих алгоритмів комплексної діагностики на основі вивчення діагностичної цінності, специфічності і чутливості методу флуоресцентної спектроскопії [Патент України №76953 від 25.01.2013р. Бюл. №2]. Збудження сироватки крові хворих на сепсис та з пресептичною патологією проводили на довжині хвилі 280 нм, що відповідає області свічення сироваткового альбуміну людини. Нами також було проведено вивчення спектрів флуоресценції розведень сироватки крові центрифугованими і нецентрифугованими посівами бактерій у різних пропорціях, а також дистильованою водою та 20% донорським альбуміном. Було ґрунтовно проаналізовано отримані результати [Герич та ін., 2004, Булавенко та ін., 2013].

### Результати. Обговорення

При дослідженні спектрів флуоресценції сироватки крові хворих на сепсис було вперше встановлено суттєву зміну структури спектрів, а саме значне зниження інтенсивності флуоресценції з тенденцією до появи патологічної двопікової структури. При проведенні серії вимірювань хворих на сепсис, в тому числі в динаміці, було встановлено, що поява двох піків флуоресценції є безпосередньо пов'язана з наявністю двох типів молекул альбуміну (звичайного і "заблокованого токсинами" з порушенням його транспортних властивостей), що якісно узгоджуються з результатами, наведеними в монографії під редакцією Гризунова Ю.А. і Добрецова Г.Є. [1998]. Адаже при важкій ендогенній інтоксикації, властивий гнійно-запальним процесам, в організмі створюються умови для утворення форм альбуміну зі зміненими фізико-хімічними характеристиками. Оскільки альбумін має здатність до комплексоутворення, то частина його молекул зв'язує токсичні продукти метаболізму бактерій. Ці молекули альбуміну блокуються токсинами, тому зв'язуюча здатність альбуміну стосовно фізіологічних лігандів і лікарських препаратів зменшується [Гризунов, Добрецов, 1998]. При цьому підхід і оцінка у наших дослідженнях і в згаданій вище монографії суттєво відрізняється, оскільки у дослідженнях, наведених у монографії, використовувалися флуоресцентні зонди і вивчалось свічення, опосередковане зондами, і зміни спеціальних показників, а саме загальної та ефективної концентрації альбуміну, яка відображає кількість повноцінного альбуміну з нормальною зв'язуючою здатністю. У наших дослідженнях ми використовували пряму флуоресцентну спектроскопію сироватки крові і вивчали власне свічення альбуміну. При цьому було зафіксовано наявність двох піків (один звичайний на довжині хвилі 340 нм, що характерний в нормі, і другий

"патологічний" на довжині хвилі 380 нм, що відповідає молекулам альбуміну, "заблокованим токсинами"), що ідеологічно корелює з даними, наведеними в монографії під редакцією Ю.А.Гризунова і Г.Є.Добрецова [1998]. При цьому інтенсивність "патологічного" піку на фоні лікування поступово знижувалась і він зникав; натомість зростала інтенсивність флуоресценції нормального піку. І, навпаки, у хворих, в яких не відбулося видужування і згодом мав місце exitus letalis, інтенсивність патологічного піку зростала, тоді як інтенсивність нормального піку продовжувала знижуватися і цей пік згодом зникав, незважаючи на проведені лікувальні заходи.

При вивченні спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові при розведенні її посівами бактерій було отримано аналогічні закономірності, які ми спостерігали при вивченні спектрів флуоресценції у пацієнтів з пресептичною патологією і сепсисом. Результати обох досліджень (in vitro та in vivo) добре узгоджуються між собою, що дозволило сформулювати концепцію змін спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові хворих з гнійно-септичними ускладненнями і хворих на сепсис від моменту зародження патологічного процесу в організмі і прослідкувати її в динаміці в процесі лікування. При цьому у хворих на сепсис зафіксовано характерні зміни спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові, які реєструються за 24-48 годин до появи маніфестуючих ознак вогнища інфекції [Патент України №76953 від 25.01.2013р. Бюл. №2]. Також було наочно продемонстровано, що спектрально-флуоресцентні характеристики сироватки крові хворих з пресептичною патологією і сепсисом в акушерсько-гінекологічній та хірургічній практиці змінювалися однаково чиним в залежності від важкості стану хворих, що, очевидно, зумовлено, спільністю патогенетичних механізмів розвитку сепсису в людському організмі незалежно від етіологічного фактора.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дослідження сироватки крові хворих на гнійно-септичні ускладнення та сепсис методом флуоресцентної спектроскопії буде і економічно вигідним, бо дозволить вчасно поставити діагноз, призначити ефективне лікування, зменшити кількість ліжкоднів при перебуванні хворих у стаціонарі, знизити показники смертності і покращить показники виживання і видужування від цього важкого захворювання.

Ми сподіваємося, що запропонована нами методика дослідження сироватки крові хворих з гнійно-септичними ускладненнями і хворих на сепсис буде корисною та перспективною у подальшому для діагностики як в акушерсько-гінекологічній, так і в хірургічній практиці, враховуючи спільність механізмів патогенезу розвитку сепсису незалежно від локалізації вогнища



інфекції в організмі.

*Подяка. Автор висловлює подяку професорам*

*Булавенко О.В., Геричу І.Д. та Волошинському А.С. за цінні поради і рекомендації при підготовці даної публікації.*

### Список літератури

- Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ИРИУС, 1994.- 226с.
- Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- 440 с.
- Бажора Ю.І. Лазерна кореляційна спектроскопія в оцінці системних порушень плазменого гомеостазу при акушерсько-гінекологічній патології (Повідомлення 1) /Ю.І.Бажора, О.В.Трінчук //Педіатрія, акуш. та гінекол.- Київ, 2000.- №5(381).- С.96-99.
- Бажора Ю.І. Лазерна кореляційна спектроскопія в оцінці системних порушень плазменого гомеостазу при акушерсько-гінекологічній патології (Повідомлення 2) /Ю.І.Бажора, О.В.Трінчук //Педіатрія, акуш. та гінекол.- Київ, 2000.- №6(382).- С.103-105.
- Барашков Н.Н. Люминесцентный анализ на службе здоровья /Барашков Н.Н.- М.: Наука, 1985.- 94с.
- Булавенко О.В. Актуальність питання діагностики післяпологових гнійно-септичних ускладнень у сучасній акушерській практиці /О.В.Булавенко, Л.П.Остап'юк //Вісник морфології.- 2011.- Т.17, №3.- С.666-669.
- Гаврилов В.Б. Пирроновый красный - новый флуоресцентный маркер на связывающую способность альбумина /В.Б.Гаврилов, С.В.Конев, И.И.Калоша //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- С.125-131.
- Гаврилов В.Б. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатора дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации /В.Б.Гаврилов, М.М.Бидула, Д.А.Фирманчук //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- С.132-139.
- Грызунов Ю.А. Наборы реактивов для определения эффективной и общей концентрации сывороточного альбумина флуоресцентным способом. Характеристика, использование, хранение /Грызунов Ю.А. //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: Ириус, 1994.- С.71-74.
- Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01 /Грызунов Ю.А. //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- С.104-107.
- Денисова Е.Д. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия остроконечных кондилом вульвы /Е.Д.Денисова, И.А.Аполихина, Н.Н.Булгакова //Акуш. и гинекол.- Москва, 2011.- №8, 2011.- С.112-116.
- Добрецов Г.Е. Альбумин как диагностический показатель при перитоните /Добрецов Г.Е. //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- С.20-27.
- Добрецов Г.Е. Микроальбуминурия /Г.Е.- Добрецов //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине; под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.- М.: ГЭОТАР, 1998.- С.80-83.
- Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов; под ред. В.Г.Передерия, Ю.В.Хмельевского.- Київ: Здоров'я, 1993.- 191с.
- Лазерная корреляционная спектроскопия плазмы крови в дифференциальной диагностике отечной и деструктивной форм острого панкреатита: материалы науч.-практ. конф. ["Актуальні питання діагностики і лікування гострого панкреатиту"] /С.А.Гашелин, А.В.Иванько, Ф.Ф.Марангоз [и др.], (Львів, 2002). - Львів, 2002.- С.43-45.
- Лакович Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии /Лакович Дж.- М.: Мир, 1986.- 496с.
- Лифшиц В.М. Медицинские лабораторные анализы /В.М.Лифшиц, В.И.Сидельникова.- Москва: Триада-Х, 2003.- 312с.
- Люминесценция Eu<sup>2+</sup>-центров в низкосимметричных монокристаллах CaCl<sub>2</sub>-Eu, SrBr<sub>2</sub>-Eu и MgCl<sub>2</sub>-Eu /А.С.Волошиновский, И.П.Пашук, Н.С.Пидзырайло [и др.] //Опт. и спектр.- 1982.- Т.52, №5.- С.920-922.
- Люмінесцентно-спектральна модель сепсису in vitro: матеріали наук. конф. ["Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії"], (Львів, 2004) /І.Д.Герич, Л.П.Левицька, А.С.Волошинський [та ін.]- Львів, 2004.- С.111-112.
- Микроэлементный состав грудного молока женщин, проживающих в промышленном городе /С.С.Станкевич, Е.И.Кондратьева, Н.А.Барабаш [и др.] //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- Москва, 2011.- Т.1.- С.14-19.
- Моделювання змін сироватки крові при різних захворюваннях та лікувальних заходах /О.В.Булавенко, І.Д.Герич, Л.П.Остап'юк [та ін.] //Biomedical and biosocial anthropology.- 2013.- Т.20.- С.8-14.
- Мягкота С.В. Спектры рентгенолюминесценции Pb<sup>2+</sup>-агрегатов в кристаллах CsX (X=C1, Br, I) /С.В.Мягкота //Опт. и спектр.- 1999.- Т.87, №2.- С.311-315.
- Пат. №76953 Україна А61В 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 Спосіб ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії /Герич І.Д., Булавенко О.В., Остап'юк Л.П., Волошиновський А.С., Мягкота С.В.; Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет.- № 201207441; заявл. 19.06.2012; опубл. 25.01.2013, Бюл. №2.
- Перспективи діагностики сепсису і гнійно-септичних ускладнень: метод флуоресцентної спектроскопії /І.Д.Герич, Л.П.Остап'юк, В.В.Вашук [та ін.] //Вісник Укр. мед. стомат. акад. "Актуальні проблеми сучасної медицини".- Полтава, 2009.- Т.9, Вип.1(25).- С.248-256.
- Пидзырайло Н.С. Низкотемпературная спектроскопия кристаллов APbI<sub>3</sub>(A=Cs, Rb, K) /Н.С.Пидзырайло, А.С.Волошиновский, С.В.Мягкота //Опт. и спектр.- 1988.- Т.64, Вып.5.- С.1187-1190.
- Спектрально-люмінесцентні маркери верифікації, важкості та прогнозу гострої запальної абдомінальної патології /І.Д.Герич, Л.П.Остап'юк, В.В.Вашук [та ін.] //Галицький лік. вісник.- Івано-Франківськ, 2012.- Т.19, №3 (ч. 2).- С.25-27.
- Флуоресцентний аналіз як метод прогнозування і ранньої діагностики пізніх гестозів вагітних /В.І.Пирогова, Л.П.Остап'юк, А.С.Волошиновський [та ін.] //Acta Medica Leopoliensia. Львівський медичний часопис.- Львів: "Leopolis", 2005.- Т.ХІ, №3.- С.84-89.
- Цырко Т.Ф. Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи /Цырко Т.Ф.- Ростов-на-Дону: Феникс, 2002.- 128с.
- Черницький Е.А. Спектральний люмінесцентний аналіз в медицині /Е.А.Черницький, Е.Й.Слобожанина.-

- Минск: Наука и техника, 1989.- 141с.  
Development of quantitative real-time polymerase-chain reaction assay for the detection of the of JAK2 V617F mutation disorders /E.C.Wolstencroft, K.Hanlon, L.W.Harries /J. of Molecular diagnostics.- 2007.- Vol.9, №1.- P.42-46.
- Epidemiology of sepsis syndrome in academic medical centers /K.E.Sands, D.W.Bates, P.N.Lanken [et al.] //JAMA.- 1997.- №278.- P.234-40.
- Handbook of Optical Biomedical Diagnostics; ed. V.V.Tuchin.- Bellingham, Washington, USA: SPIE PRESS, 2002.- P.1085.
- Luminescence of CsPbCl<sub>3</sub> microcrystals dispersed in PbCl<sub>2</sub>:Cs crystals studied under high-energy excitation / A.Voloshinovskii, S.Myagkota, A.Gloskovsky [et al.] //J. Lumin.- 2002.- Vol.197, №9-10.- P.198-204.
- Luminescence of CsPbCl<sub>3</sub> nanocrystals dispersed in a CsCl crystal under high-energy excitation /A.Voloshinovskii, S.Myagkota, A.Gloskovsky [et al.] // Phys. Stat. Sol. B.- 2001.- Vol.225, №2.- P.257-264.
- Luminescent characteristics of pure and Cd doped K<sub>2</sub>LaCl<sub>5</sub> phase in KCl host / A.Voloshinovskii, G.Stryganyuk, G.Zimmerer [et al.] //Physica status solidi (a).- 2005.- Vol.202, Issue 9.- P.R101-R103.
- Nauck M. Evaluation of the Roche Diagnostics LightCycler-Factor V Leiden mutation detection kit and the LightCycler-Prothrombin mutation detection kit /M.Nauck, W.Marz, H.Wieland //Clinical biochemistry.- 2000.- Vol.33, №3.- P.213-216.
- Performance and clinical evaluation of a sensitive multiplex assay for the rapid detection of common NPM1 mutations /M.Hafes, F.Ye, K.Jackson [et al.] //J. of Molecular diagnostics.- 2010.- Vol.12, №5.- P.629-635.
- Quantitative determination of JAK2 V617F by TaqMan. An absolute measure of averaged copies per cell that may be associated with the different types of myeloproliferative disorders / E.Hammond, K.Shaw, B.Carnley [et al.] //J. of Molecular diagnostics.- 2007.- Vol.9, №2.- P.242-248.
- Radiative Decay of Intrinsic Electron Excitations in APb<sub>2</sub>X<sub>5</sub> (A=K, Rb; X=Cl, Br) Crystals /V.B.Mikhailik, S.V.Myagkota, M.S.Pidzyrailo [et al.] //Cryst. Res. Technol.- 1996.- Vol.31.- P.757-760.
- Schmidt W. Rapid scan spectrometer (RSS) /W.Schmidt, S.Koppenhofer, H.Schneckenburger /GIT Laborfachzeitschrift.- 2000.- Vol.44, №4.- P.441-443.
- Spectral-kinetic luminescent characteristics of CsI-Ba single crystals /S.V. Myagkota, A.S.Pushak, G.B. Stryganyuk [et al.] //Phys. Status Solidi B.- 2010.- Vol.247, №2.- P.393-397.
- Standardization and quality control studies of "real-time" quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia. A Europe Against Cancer Program /J.Gabert, E.Beillard, van der V.H.J.Velden [et al.] //Leukemia.- 2003.- Vol.17.- P.2318-2357.

**Остапюк Л.Р.**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**Резюме.** Со второй половины двадцатого века наблюдается повышенный интерес к использованию физических методов исследования в медицинской практике. Они есть очень точными и высокочувствительными. В данной статье рассмотрены возможности использования методов биологической спектроскопии, в частности метода флуоресцентной спектроскопии. Доказана его эффективность для ранней диагностики сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургической и акушерско-гинекологической практике.

**Ключевые слова:** физические методы исследования, метод флуоресцентной спектроскопии.

**Ostapuyuk L.R.**

**USING OF METHOD OF FLOORESCENCE SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSIS IN OBSTETRIC AND SURGICAL PRACTICE**

**Summary.** The second half of the twentieth century there has been an increased interest in the use of physical methods in medical practice. They are very accurate and highly sensitive. This paper considers the possibility of using biological spectroscopy methods, including the method of fluorescence spectroscopy. The effectiveness of this method is proved for early diagnosis of sepsis and septic complications in surgical and obstetric practice.

**Key words:** physical methods, the method of fluorescence spectroscopy.

Стаття надійшла до редакції 2.12.2013 р.

Остап'юк Леся Романівна - лікар акушер-гінеколог, здобувач кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 032 275-03-47; +38 067 712-55-49; lesya\_ost@ukr.net

© Петрушенко В.В., Вернигородський С.В., Сухань Д.С.

УДК: 616.329-072.1:611.33-006.6

**Петрушенко В.В., Вернигородський С.В., Сухань Д.С.**

Кафедра хірургії №1 з курсом ендоскопічної та лазерної хірургії, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ЕНДОСКОПІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ**

**Резюме.** В результаті проведених досліджень показано перевагу хромоендоскопічного методу над загальноприйнятою ендоскопією в діагностиці кишкової метаболізації (КМ) при хронічному атрофічному гастриті (ХАГ). Відповідно макроскопічним змінам слизової оболонки шлунка (СОШ) виділили 3 основних типи КМ: фокальний, фокально-зливний та дифузний (мультифокальний). Залежно від локалізації та поширеності КМ: 1) антральний (переважно навколо пілоричного отвору); 2) субтотальний (з розповсюдженням переважно по малій кривизні до верхньої третини тіла); 3) тотальний (з розповсюджен-

ням по малій та великій кривизнам і послідовним втягненням в процес фундального та кардіального відділу шлунка). Відповідно площі ураження: легкий ступень - ураження <20% площі СОШ; помірний - 20-50%; важкий ступень - >50%. Запропоновано застосування хромоендоскопії в якості скринінгового методу у хворих на ХАГ з КМ.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, діагностика, ендоскопія, передракові зміни.

### Вступ

В теперішній час до основних передракових станів відносять хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) і інфекцію *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а до основних передракових морфологічних змін - кишкову метаплазію і дисплазію епітелію слизової оболонки шлунка [Бабак, Протас 2005; Stanley et al., 2000]. Центральне місце в проблемі передракових станів шлунка займає ХАГ. Діагностика хронічного гастриту (ХГ) у практичній медицині досить важка, що обумовлено низькою кількістю звернень хворих за медичною допомогою, так як такі хворі часто мають незначні суб'єктивні симптоми, з якими досить добре справляються самі. Клініка ХГ не має специфічних проявів і характеризується різними клінічними симптомами: біль в епігастральній ділянці, нудота, відрижка повітрям, їжею, відчуття важкості і тиску за грудиною та інші. В даний час вважається, що "хронічний гастрит" поняття морфологічне, і про наявність його можна говорити, тільки коли він виявлений при морфологічному дослідженні [Аруин и др., 1998]. Але клініцисти рідко призначають гастроскопічне дослідження, а якщо воно проводиться, то при отриманні результатів не завжди правильно вибирають подальшу тактику лікування. Серед причин несвоєчасної діагностики передпухлинних станів можна виділити порушення методик дослідження, включаючи проведення фіброзофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) без прицільної біопсії слизової оболонки шлунка (СОШ). Макроскопічна ендоскопічна картина ХГ не має специфічних ознак і, як правило, при цілком візуально незмінній СОШ, після дослідження біопсії виявляється не тільки ХГ, а й ХГ з метапластичними і диспластичними змінами поверхневого і залозистого епітелію. Діагностика кишкової метаплазії (КМ) при загальноприйнятому ендоскопічному дослідженні також ускладнена. Вона може виглядати як у вигляді сірувато-білястих плям на тлі атрофічно зміненої СОШ, так і у вигляді гіперпластичних змін, тобто не має певної специфіки [Zhang Jing et al., 2011].

Отже, метою нашого дослідження стала оцінка ефективності ендоскопічного методу у виявленні метаплазії СОШ, а також аналіз її локалізації та поширеності у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

### Матеріали та методи

Ендоскопічне та патоморфологічне дослідження було виконано 167 пацієнтам (68 стаціонарних та 99 амбулаторних), які були направлені в ендоскопічні відділення та кабінети для уточнення клінічного діагнозу. Чоловіків серед них було 95 (57%), жінок - 72 (43%). Середній вік пацієнтів, що були обстежені в динаміці, склав  $52,96 \pm 1,13$ , середня тривалість захворювання на

момент встановлення діагнозу метаплазії -  $2,6 \pm 0,63$  років. Розподіл обстежених пацієнтів представлений у таблиці 1.

Крім загально-клінічного обстеження проводили гастроскопічне дослідження з прицільною щипцевою біопсією різними типами ендоскопів фірми "OLYMPUS". З метою більш ретельного дослідження можливостей хромогастроскопії у порівнянні зі звичайним ендоскопічним дослідженням усім 167 хворим після загальноприйнятого ендоскопічного дослідження була проведена хромоендоскопія. Для цього після загальноприйнятого огляду СОШ звільняли від надлишків слизу шляхом розпилювання за допомогою катетеру 15-18 мл муколітичної рідини (10% ацетилцистеїну або 0,5% розчин бікарбонату натрію), подальшої двохвилинної її експозиції та змивання розрідженого слизу стерильною водою. На підготовлену таким чином СОШ розпилювали 15-20 мл 0,5% метиленового синього. Через 2 хвилини змивали надлишкову фарбу стерильною водою, оцінювали стан СОШ і брали біоптати із зафарбованих ділянок. Крім того, в усіх обстежених хворих біоптати СОШ отримували з малої та великої кривизни тіла й антральної частини (по 2 шматочки з кожного відділу) та з кута шлунка (1 шматочок). Матеріал фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну з наступною парафіноюю проводкою і серійними зрізами 5 мкм завтовшки. Препарати фарбували гематоксиліном та еозинном, альдегід фуксином у поєднанні з альціановим синім, залізодіаміновим (НІД)-методом за Спайсером а також застосовували ШИК-реакцію в комбінації з альціановим синім для верифікації різних типів метаплазії СОШ. Визначення персистенції *H.pylori* у СОШ проводилося швидким уреазним тестом, цитологічно за Палпенгеймом та гістологічно за Романовським-Гімза та толуїдиновим синім.

### Результати. Обговорення

У випадках з незміненою СОШ, хронічного неатрофічного гастриту як асоційованого так і неасоційованого з інфекцією *H.pylori*, ділянки метаплазованого епітелію не визначалися при загальноприйнятому ендоскопічному дослідженні, проте метод хромогастроскопії був корисним для діагностики ХГ завдяки властивості метиленового синього підсилювати контрастування структур, що покращувало візуалізацію рельєфу СОШ.

Проведені нами дослідження із застосуванням розчину метиленового синього дозволили у 38 (79%) обстежених виявити ознаки поверхневого запалення СОШ, проти 28 (58%) хворих при звичайній гастроскопії. В інших же випадках СОШ трактувалася як незмінена. Покращення візуалізації рельєфу СОШ за допомогою

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів залежно від віку та нозології.

Нозологія	до 25 (n=10)	26-44 (n=41)	45-59 (n=61)	60> (n=55)	Всього	
	абс. к-ть	абс. к-ть	абс. к-ть	абс. к-ть	абс. к-ть	%
Нормальна СОШ	3	7	6	5	21	12
ХНГ	6	19	18	5	48	29
ХАГ без КМ	1	8	7	14	30	18
ХАГ з КМ	-	7	30	31	68	41
Всього	10	41	61	55	167	100

**Примітки:** ХНГ - хронічний неатрофічний гастрит, ХАГ хронічний атрофічний гастрит, КМ - кишкова метаплазія.

**Таблиця 2.** Ефективність загальноприйнятої гастроскопії та хромогастроскопії з розчином метиленового синього в діагностиці кишкової метаплазії.

Нозологія	Конвенційна гастроскопія	КМ	Хромогастро-скопія	КМ
ХАГ	68	53	68	66
Ефективність дослідження, %	-	78	-	97

**Таблиця 3.** Частота виявлення різних типів КМ залежно від її локалізації.

Локалізація КМ у шлунку	ПКМ	НКМ	Абсолютна кількість хворих	%
Антральний відділ	17	21	38	56
Субтотальне ураження	7	11	18	26
Тотальне ураження (пангастрит)	4	8	12	18
Всього	28	40	68	100

контрастування метиленовим синім дозволила діагностувати осередки фовеолярної гіперплазії у 11 хворих, на відміну від 4 при конвенційній гастроскопії.

При використанні вузькоспектральної (NBI) ендоскопії з метиленовим синім чітко візуалізувалися регулярна архітектура слизової оболонки шлунка, овальний тип епітелію, характерний для дна шлунка, та ділянки структури, що були типовими для КМ. Інтенсивність забарвлення залежала від ступеня виразності дегенеративно-запальних метапластичних змін СОШ та коливалася від нерівномірного плямистого забарвлення до його відсутності або крапчастості фарбування при атрофії.

При загальноприйнятому ендоскопічному огляді не завжди вдавалося виявити обмежену ділянку ураження, яка мало відрізняється за кольором та структурою поверхні від оточуючої слизової оболонки, та визначити межі.

Проте в нашому дослідженні найчастіше зустрічались осередки СОШ трохи піднесені над її поверхнею, білястого або сірувато-білого кольору, блідніші за оточуючу слизову оболонку (СО), які мали різну конфігурацію та розміри (переважно округлі або овальні та пальцеподібні). При магніфікаційній ендоскопії (НМЕ) структура вогнищ була ворсинчастою.

Різниця між хромогастроскопією та загальноприйнятою ендоскопією була вискодостовірною ( $t=7,97$ ,  $p<0,001$ ), дані хромогастроскопії (табл. 2) тісно корелювали з патогістологічним дослідженням ( $r=0,98$ ). Специфічність хромогастроскопічного методу була - 90% , чутливість - 99%, звичайного ендоскопічного дослідження 58,8% та 70,4% відповідно.

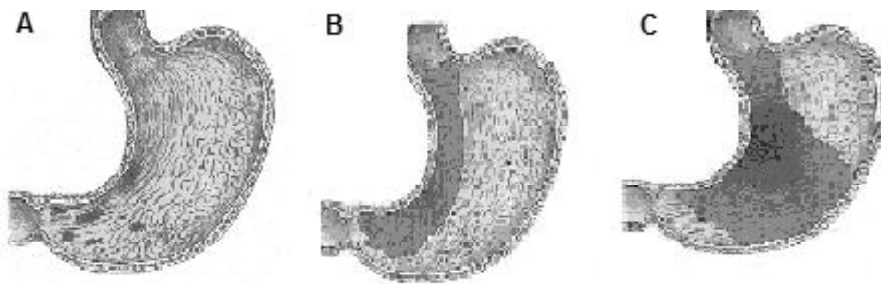
У 68 випадках ХАГ з КМ при хромогастроскопії спостерігали КМ у вигляді вогнищевого, вогнищево-зливого або дифузного забарвлення СОШ з різною площею розповсюдження. Так, у 38 хворих КМ локалізувалася переважно в антральному відділі шлунка. Процес починався, як правило, з препілоричної ділянки на малій кривизні між кутом шлунка та воротарем, поступово поширюючись на оточуючу СОШ. При цьому межа метаплазії не досягала тіла шлунка. При гістологічному дослідженні виявляли у 17 пацієнтів (з 38) повну кишкову метаплазію (ПКМ) та у 21 - неповну КМ (табл. 3).

Початкові метапластичні зміни СОШ важко діагностувати при використанні звичайної фіброгастроскопії. Недостатня точність ендоскопічного методу у діагностиці, головним чином, слабко вираженої атрофії СОШ, має бути суттєво підвищена за допомогою морфологічного дослідження множинних біоптатів СО із різних відділів шлунка з використанням хромогастроскопії. У 18 хворих (7 з повною та 11 з неповною КМ) КМ визначалася в препілоричному відділі по малій кривизні та розповсюджувалася до середньої та верхньої третини тіла.

У 12 пацієнтів (4 з повною та 8 з неповною КМ) КМ набувала дифузного характеру, фокуси метаплазії зливалися між собою при цьому в метапластичний процес була втягнута практично уся СОШ. При гістологічному дослідженні визначалися як фокуси повної так і неповної КМ СОШ. У 2 пацієнтів поряд з тотальним ураженням СОШ, була втягнута в метапластичний процес і слизова оболонка стравоходу.

Під час проведення хромогастроскопії кишкова метаплазія діагностована у 97% випадків, але за макроскопічними ознаками провести диференційну діагностику між повним та неповним типом КМ було досить важко. В зв'язку з цим морфологічний метод залишається основним для підтвердження типу КМ. При використанні вузькоспектральної ендоскопії (NBI) для повної КМ була характерна ворсинчаста (вільозна структура), в той час як при неповній переважала сітчаста структура СОШ.

Слід зазначити, що у нашому дослідженні розповсюдження КМ тісно корелювало з віком та інфікуванням *H.pylori*. Так КМ спостерігалася переважно у віковій групі старше за 45 років, при цьому середній вік склав  $57,23 \pm 1,59$  років. Ми не виявили певної залежності між ступенем активності хронічного атрофічного гастриту та поширеністю КМ, але, за нашими даними, розповсюдження КМ зупинялося у хворих, котрим була проведена ерадикація *H.pylori* та прогресувала у хворих без ерадикації. Регресивних змін щодо КМ після ерадикації інфекції ми не зареєстрували. Однак, не було



**Рис. 1.** Прогресування кишкової метаплазії з поступовим втягненням в процес фундального та кардіального відділів. Різновиди кишкової метаплазії в залежності від локалізації та поширеності: А - переважно навколо пілоричного отвору - антральний тип; В - з розповсюдженням переважно по малій кривизні до верхньої третини тіла - субтотальне ураження; С - з розповсюдженням по малій та великій кривизні з втягненням в процес фундального та кардіального відділів - тотальне ураження СОШ.

виявлено і певних скарг, специфічних для хворих з КМ, а у 20% недужих КМ була діагностована при профілактичному огляді за відсутності абияких скарг.

Морфологічне дослідження прицільних гистобіоптатів, отриманих із ділянок КМ (забарвлені у синій колір при хромогастроскопії) виявило заміну залозистого (головних, парієтальних екзокриноцитів, шийкових мукоцитів) та поверхневого епітелію незрілим кубічним і призматичним з келихоподібними екзокриноцитами. Останнім були притаманні властивості епітелію тонкої або товстої кишки. Лише у 2% хворих при патогістологічному дослідженні гистобіоптатів ознак КМ не знайдено. Даний факт ми пояснили малими розмірами виявлених ділянок КМ.

Відповідно макроскопічним змінам СОШ під час використання хромогастроскопії ми виділили 3 основних типи КМ: фокальний, фокально-зливний та дифузний або мультифокальний, коли КМ визначається в біоптатах, отриманих не менше, ніж із двох різних анатомічних ділянок шлунка.

Залежно від локалізації та поширеності КМ виділяли наступні різновиди: 1) антральний (переважно навколо пілоричного отвору); 2) субтотальний (з розповсюдженням переважно по малій кривизні до верхньої третини тіла); 3) тотальний (з розповсюдженням по малій та великій кривизні і послідовним втягненням у процес фундального та кардіального відділів СОШ) (рис. 1).

### Список літератури

- Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника /Л.И.Аруин, Л.Л.Капуллер, В.А.Исаков.- М: "Триада-Х", 1998.- 496с.
- Бабак О.Я. Хронический атрофический гастрит - точка отсчёта начала канцерогенеза /О.Я.Бабак, Ю.В.Протас //Сучасна гастроентерологія.- 2005.- №5 (25).- С.9-14.
- Application of magnifying narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesion /J.Zhang, Shi-bin Guo, Zhi-jun Duan //BMC Gastroenterology.- 2011.- Vol.11.- P.135.
- Stanley R. Hamilton Lauri A. Aaltonen. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.- IARC Press.- Lyon, 2000.- 314p.

**Петрушенко В.В., Вернигородский С.В., Сухань Д.С.**

### ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

**Резюме.** В результате проведенных исследований показано преимущество хромоэндоскопического метода над общепринятой эндоскопией в диагностике кишечной метаплазии (КМ) при хроническом атрофическом гастрите (ХАГ). Соответственно макроскопическим изменениям слизистой оболочки желудка (СОЖ) выделили 3 основных типа КМ: фокальный, фокально-сливной и диффузный (мультифокальный). В зависимости от локализации и распространенности КМ: 1)

антральный (преимущественно вокруг пилорического отверстия); 2) субтотальный (с распространением преимущественно по малой кривизне до верхней трети тела); 3) тотальный (с распространением по малой и большой кривизне и последовательным вовлечением в процесс фундального и кардиального отдела желудка). Соответственно площади поражения: легкая степень - поражения <20% площади СОЖ; умеренная - 20-50%; тяжелая степень - >50%. Предложено использование хромоэндоскопии в качестве скринингового метода у больных с ХАГ и КМ.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, диагностика, эндоскопия, предраковые изменения.

**Petrushenko V.V., Vernygorodskiy S.V., Suhan D.S.**

### ENDOSCOPIC AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE GASTRIC MUCOSA IN CHRONIC GASTRITIS

**Summary.** The advantage of chromoendoscopy over conventional endoscopy in diagnostics of intestinal metaplasia (IM) in chronic atrophic gastritis (CAG) was revealed as a result of the performed investigations. We marked out 3 main types of IM according to macroscopic changes of gastric mucosa: focal, focal and confluent and diffuse (multifocal). Depending on localization and extension of IM: 1) antral (predominantly around the pylorus); 2) subtotal (with extension along the lesser curvature up to the upper third of the corpus); 3) total (with extension along the lesser curvature and greater curvature and consecutive involving in process of the fundic and cardiac parts of the stomach). According to the involved area: slight extent - involving < 20% of gastric mucosa area; moderate - 20-50%; severe extent - >50%. The use of chromoendoscopy as screening test in patients with CAG and IM of a gastric mucosa was proposed.

**Key words:** chronic gastritis, diagnostics, endoscopy, precancerous changes.

Стаття надійшла до редакції 2.12.2013 р.

Петрушенко Вікторія Вікторівна - д. мед. н., професор, проректор з наукової роботи Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-32-16

Вернигородський Сергій Вікторович - к. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-14-01

Сухань Дар'я Сергіївна - магістрант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-14-01

---

© Хомовський В.В.

УДК: 615.741.03; 616-073

**Хомовський В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини ФПО (пров. Проскурівський, 1, м.Хмельницький, 29000, Україна)

## ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧНІ МЕТОДИ ЯК ЗАСІБ ПРОФІЛАКТИКИ

## ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

---

**Резюме.** В статті показано позитивний вплив вертебротерапевтичних методів на стан церебральної мікрогемодинаміки при артеріальній гіпертензії та доцільність їх використання в лікуванні та реабілітації хворих з артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, церебральна гемодинаміка, вертебротерапія.

---

### Вступ

Не дивлячись на досягнуті успіхи в лікуванні та профілактиці артеріальної гіпертензії (АГ), вона продовжує залишатись провідним фактором ризику цереброваскулярних порушень, зумовлених гіпоперфузією структур головного мозку [Суслина и др., 2006; Визир и др., 2007; Доценко та ін., 2011; Коваленко, 2011; Сиренко, 2011]. У ряді випадків такі стани виникають на тлі застосування гіпотензивних препаратів, особливо у хворих з АГ при супутніх патологічних змінах шийного відділу хребта. Відомо, що порушення мозкової гемодинаміки та мікроциркуляції відіграє важливу роль у патогенезі церебральних дисгемій та розвитку метаболічних порушень головного мозку з прогресуванням стадій ішемічної церебральної недостатності, при цьому збільшується периваскулярний набряк, посилюється спазм артеріол, дилатація венул, виникає внутрішньосудинна агрегація з утворенням сладж-синдрому, уповільнюється кровотік [Колісник, 2002; Визир и др., 2007; Путилина, Гришин, 2009; Доценко та ін., 2011;

Мурашко, Сулік, 2012]. Існує великий арсенал медикаментозних засобів, які використовуються для лікування мозкових порушень гемодинаміки. Але проблема профілактики та лікування цереброваскулярних ускладнень залишається найбільш важкою і не достатньо вивченою. Актуальним залишається впровадження в комплекс реабілітаційних заходів при АГ методів, які сприяють покращенню мікро- та макрогемодинамічних процесів в тканинах головного мозку і при цьому не викликають побічних реакцій.

**Мета роботи** - дослідити вплив вертебротерапевтичних методів на стан церебральної мікрогемодинаміки при артеріальній гіпертензії та доцільність їх використання у лікуванні та реабілітації хворих з артеріальною гіпертензією.

### Матеріали та методи

Обстежено 125 хворих на АГ I-II стадії, асоційовану з патологією шийного відділу хребта, віком 45,54±2,93

роки. Серед обстежених було 35 чоловіків віком від 21 до 65 років і 90 жінок у віці від 21 до 64 років.

Більшість обстежених скаржились на паморочення - 119 (95,2%) хворих, атаксії - 101 (80,8%) пацієнт, нудоту церебрального характеру - 96 (76,8%) випадків, шум у вухах - 86 (68,8%) хворих. Ці симптоми свідчили про порушення кровотоку у вертебробазиллярному басейні у досліджуваних. Критеріями вибору хворих АГ I-II стадії на обстеження були наступні: наявність супутніх патологічних змін шийно-грудного відділу хребта, підтверджених рентгенологічно і/або за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), які з анамнезу передували розвитку гіпертензії; недостатня ефективність різних варіантів монотерапії у пацієнтів з першою стадією та резистентність до лікування АГ у хворих з другою стадією (неможливість досягнути цільового рівня артеріального тиску (АТ) за умови терапії трьома антигіпертензивними препаратами першої лінії). Одним із найважливіших критеріїв відбору пацієнтів основної групи на дослідження був позитивний результат вертебротерапевтичного тестування (патент № 15487, Україна (19) А61 В10/00 "Спосіб діагностики вертеброгенної артеріальної гіпертензії").

Усіх досліджуваних хворих опитували, вимірювали АТ, проводили фізикальне й лабораторне обстеження. Вертебрологічне обстеження, проведене з метою виявлення патологічних змін хребта, включало в себе візуальну діагностику, соматоскопію, динамічний огляд, мануальне дослідження, рентгенографію шийного відділу хребта, магнітно-резонансну томографію шийного відділу хребта. Рентгенографію шийного відділу хребта проводили у двох проекціях: прямій та бічній. Обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Vertebrodiagnostics". Рентгенологічний метод дозволив діагностувати ознаки хвороб хребта та травмуючі елементи. Для виявлення травмуючих елементів, які на рентгенограмах не візуалізуються: кили дисків, набряки м'яких тканин, сегментарний стеноз, гематоми, гемартрози застосовували МРТ шийного відділу хребта у бічній проекції. Добовий моніторинг артеріального тиску здійснювали амбулаторною системою моніторингу тиску АОЗТ "Сольвейг". Для вивчення кровотоку у вертебробазиллярному басейні

застосовували транскраніальну доплерографію судин головного мозку. З метою інтегральної оцінки мозкового кровотоку використовували реографічний метод. Опосередковане спостереження за динамікою мозкового кровотоку проводили методом кон'юнктивальної біомікроскопії. Метод дозволяє отримувати великий об'єм інформації про стан артеріол, капілярів, венул, оцінити інтравазальний статус і стан оточуючих тканин. Для вивчення бульбарної мікроциркуляції використовували фотошліпну лампу ШЛ-2Б №3. 950. 07ПС Ніжинського заводу "Прогрес". Дані обробляли за модифікованою системою критеріїв кількісної оцінки стану кон'юнктивальної мікрогемодинаміки Л.Т.Малої та співавторів, запропоновану у 1977 році.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel і Statistica.

Усім хворим проводили вертебрологічне лікування. Кількість сеансів та вибір вертебротерапевтичних методів залежали від основної патології хребта та виявлених травмуючих елементів.

### Результати. Обговорення

За даними доплерографічного дослідження (табл. 1) після вертебрологічного лікування відмічалось поліпшення мозкової гемодинаміки, про що свідчило достовірне збільшення лінійних швидкостей кровотоку: систолічної ( $V_{max}$ ) ( $p < 0,001$ ), діастолічної ( $V_{min}$ ) ( $p < 0,05$ ) та ( $V_{сер.}$ ) ( $p < 0,001$ ).

Після лікування зменшувалась асиметрія показників, отриманих з правої та лівої хребтових артерій. Про покращення мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку свідчить нормалізація індексів: пульсації (PI), який відображає безперервність та опір потоку крові ( $p < 0,05$ ) і циркуляторного опору (RI), який відображає авторегуляційне зниження судинного опору за рахунок розширення термінальних кровоносних судин. За даними реоенцефалографічного дослідження відбувалось покращення венозного відтоку, збільшувалась максимальна швидкість ( $V_{max}$ ) кровонаповнення ( $p < 0,05$ ) та значно зросла середня швидкість ( $V_{сер.}$ ) кровонаповнення артеріальних судин ( $p < 0,01$ ), що свідчить про покращення мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку

**Таблиця 1.** Зміни мозкової гемодинаміки за даними транскраніальної доплерографії до і після вертебрологічного лікування.

Показники	n	Права хребтова артерія		p(t)	Ліва хребтова артерія		p(t)	Базиллярна артерія		p(t)
		До лікування M±m	Після лікування M±m		До лікування M±m	Після лікування M±m		До лікування M±m	Після лікування M±m	
$V_{max}$ (см/сек)	25	52,59±4,5	63,50±1,27	<0,001	58,65±12,32	63,51±3,14	<0,05	61,97±12,84	65,56±3,24	>0,05
$V_{сер.}$ (см/сек)	25	33,27±2,50	38,00±1,09	<0,001	37,68±7,35	39,51±1,39	>0,05	39,62±8,28	39,20±1,53	>0,05
PI	25	0,84±0,07	0,99±0,06	<0,001	0,83±0,06	0,92±0,08	<0,001	0,83±0,09	0,97±0,06	<0,001
RI	25	0,53±0,03	0,59±0,02	<0,001	0,53±0,03	0,56±0,04	<0,01	0,53±0,03	0,58±0,03	<0,001
$V_{min}$ (см/сек)	25	24,48±1,87	26,14±1,75	<0,05	27,16±4,92	27,74±1,34	>0,05	29,88±5,53	27,66±1,37	>0,05

**Таблиця 2.** Стан мозкової гемодинаміки до і після вертебологічного лікування за даними РЕГ.

Показники	До лікування		Після лікування	p(t)
	n	M±m	M±m	
A1 (0м)	114	0,06±0,02	0,08±0,01	>0,05
A2 (0м)	114	0,07±0,01	0,12±0,01	<0,05
A4 (0м)	114	0,05±0,01	0,07±0,02	>0,05
A2/A4	114	1,45±0,09	2,00±0,11	<0,05
T1(сек)	114	0,04±0,00	0,04±0,00	>0,05
T2(сек)	114	0,12±0,02	0,06±0,01	<0,05
Vмакс.(0м/с)	114	1,05±0,10	1,98±0,14	<0,05
Vсер.(0м/с)	114	0,23±0,05	0,78±0,10	<0,01

**Таблиця 3.** Динаміка показників кон'юнктивальної мікроциркуляції під впливом вертебротерапії.

Показники	До лікування		Після лікування	p(t)
	n	M±m	M±m	
Співвідношення діаметрів артеріол і венул (бали)	25	2,60±0,32	0,04±0,08	<0,001
Кількість функціонуючих капілярів (бали)	25	3,00±0,00	1,00±0,00	<0,001
Функціонуючі артеріоло-венулярні анастомози (бали)	25	2,13±0,14	1,53±0,30	<0,001
Набряк (бали)	22	1,00±0,00	0,25±0,49	<0,01
Сладж-синдром (бали)	25	5,20±0,59	2,74±0,25	<0,001
Мікротромби (бали)	15	2,68±0,43	1,63±0,90	<0,05
Сумарний показник (бали)	25	15,64±1,01	6,12±0,64	<0,001

(табл. 2).

Підтвердженням позитивного впливу вертебротерапії на мікрогемодинамічні процеси у тканинах головного мозку стали результати кон'юнктивальної біомікроскопії. Обов'язковою умовою при виборі пацієнтів для дослідження кон'юнктивальної мікроциркуляції була відсутність патологічних змін кон'юнктиви та системних порушень в мікросудинах. Отримані резуль-

тати подані в таблиці 3. У пацієнтів з ознаками подразнення сегментарних вегетативних структур виявляли спазм артеріол, збільшення кількості артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення кількості функціонуючих капілярів. У хворих з ознаками компресії вегетативних структур спостерігали периваскулярний набряк, зменшення кількості функціонуючих капілярів, сладж-синдром, мікротромби.

Після вертебологічного лікування достовірно зросла кількість функціонуючих капілярів, зменшувався периваскулярний набряк, зникав сладж-синдром.

Результати статистичного аналізу динамічних мікроциркуляторних показників підтверджують значний вплив шийних сегментарних вегетативних структур на мікрогемодинамічні процеси в тканинах головного мозку, отже, і на їх трофіку та функціональний стан, адже мікроциркуляція кон'юнктиви та головного мозку залежить від стану одних і тих же артеріальних судин. Саме тому покращення мікроциркуляції кон'юнктиви під впливом вертебротерапевтичного лікування свідчить про покращення мозкової мікрогемодинаміки.

Суб'єктивно пацієнти відмічали покращення розумової та фізичної активності, концентрації уваги, пам'яті, когнітивних функцій.

Також, після курсу вертебологічного лікування відбувалось достовірне зниження артеріального тиску (АТ): систолічний АТ зменшився з 167,00±1,81 мм рт.ст. до 123,32±1,53 мм рт.ст. (p<0,001), діастолічний - з 103,68±1,15 мм рт.ст. до 78,44±0,94 мм рт.ст. (p<0,001).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вертебологічне лікування сприяє нормалізації АТ, покращенню церебрального кровотоку та мікрогемодинамічних процесів в структурах головного мозку, що може сприяти оптимізації метаболічних процесів у тканинах мозку.

Для профілактики цереброваскулярних ускладнень АГ доцільно включити до комплексу лікувальних та реабілітаційних заходів вертебротерапевтичні методи.

### Список літератури

- Визир В.А. Оптимизация неотложной помощи при лечении церебральных гипертонических кризов /В.А.Визир, И.Н.Волошина, И.В.Визир // Практична ангіологія.- 2007.- №2 (7).- С.62-66.
- Колісник П.Ф. Патологія хребта як ланка патогенетичних захворювань внутрішніх органів та фактор їх резистентності до лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.02 "Терапія".- Вінниця, 2002.- 308с.
- Мурашко Н.К. Аналіз клінічних варіантів та форм синдрому хребтової артерії у хворих із поєднаним інтра- та екстракраніальним ураженням хребтових артерій / Н.К.Мурашко, Р.В.Сулік //Практикуючий лікар.- 2012.- №1.- С.40-45.
- Настанова з артеріальної гіпертензії / [В.М.Коваленко, Є.П.Свіщенко, Ю.М.Сиренко].- К.: МОПІОН, 2010.- С.262-269.
- Путилина М.В. Гипертоническая энцефалопатия. Возможности применения кавинтона /М.В.Путилина, Д.В.Гришин //Укр. мед. часопис.- 2009.- №4 (72).- С.49-53.
- Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии /Сиренко Ю.Н.- Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011.- 288с.
- Суслина З.А. Артериальная гипертония, сосудистая патология головного мозга и антигипертензивное лечение /З.А.Суслина, Л.А.Гераскина, А.В.Фонякин.- М., 2006.- 200с.
- Сучасні уявлення про механізми розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії /М.Я.Доценко, В.О.Дедова, С.С.Боев [та ін.] //Артеріальна гіпертензія.- 2011.- №6 (20).- С.83-86.



---

*Хомовский В.В.*

**ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Резюме.** В статье отображено положительное влияние вертебротерапевтических методов на состояние церебральной микрогемодинамики при артериальной гипертензии и целесообразность их использования в лечении и реабилитации больных с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, церебральная гемодинамика, вертебротерапия.

*Homovskiy V.V.*

**VERTEBROTHERAPIUTIC METHODS AS THE MEANS OF PREVENTION OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION**

**Summary.** This article shows a positive effect of vertebrology therapy on the state of cerebral mikrohemodynamics in patients with arterial hypertension and the feasibility of using these techniques in treatment and rehabilitation of the patients with arterial hypertension.

**Key words:** hypertension, cerebral hemodynamics, vertebrology therapy.

*Стаття надійшла до редакції 02.12.2013 р.*

*Хомовський Віктор Васильович* - к. мед. н., асистент кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0382 55-91-15

---

© Левицька У.С.

УДК: 616.71-018-07

Левицька У.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, медичний факультет №1, кафедра нормальної анатомії (вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна)

## РОЛЬ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ВИВЧЕННІ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН

**Резюме.** Вивчення структури кісткової тканини є надзвичайно актуальним питанням сучасної медицини, оскільки зміни в кістці на ранніх етапах не завжди супроводжуються клінічними проявами і надалі призводять до розвитку остеопенії, остеопорозу та інших патологічних станів. Сучасні променеві методи дослідження (кількісна комп'ютерна томографія, ультразвукова денситометрія) дають змогу не тільки діагностувати певні захворювання кісткової тканини але й вивчати особливості стану кісткової тканини в осіб різних вікових груп в залежності від статевих та конституційних особливостей.

**Ключові слова:** кісткова тканина, рентгенографія, ультразвукова денситометрія, кількісна комп'ютерна томографія, остеопороз.

На сьогоднішній день все більше авторів звертає свою увагу на омолодження патології кісткової тканини. При цьому зміни у структурі кістки незавжди супроводжуються клінічними проявами [Беневоленская, Лесняк, 2005].

Остеопороз - це одна з найважливіших соціально-медичних проблем сучасності поряд із серцево-судинними, онкологічними захворюваннями і цукровим діабетом [Беневоленская, Лесняк, 2005; Генік, Тріль, 2006]. Прояви остеопорозу вперше були описані в наукових медичних виданнях в 60-ті роки XIX ст., а ознаки остеопорозу зафіксовані археологами ще у північноамериканських індіанців, які жили за 2-2,5 тис. років до н. е. Оскільки кісткова тканина є тканиною мінералізованою, то для всебічного її вивчення необхідним є проведення глибоких морфологічних, фізіологічних, а також біохімічних досліджень.

Мета роботи: проаналізувати новітні методи променевої діагностики для вивчення вікових змін кісткової тканини.

Сьогодні ми є свідками того, як ера класичної рентгенодіагностики поступово перейшла в період комплексної променевої діагностики. Променеві методи обстеження займають особливе місце в клініці і є невід'ємною частиною діагностичного дослідження багатьох органів, а найперше - мінералізованих тканин, зокрема - кісткової системи, при вивченні їх патологічних змін [Эседова, 2005; Масна та ін., 2008; Бугера, 2010]. Проте не менш важливим для клініки є знання структурних особливостей досліджуваних тканин у віковій динаміці [Эседова, 2005; Масна та ін., 2008; Бугера, 2010; Кеч, 2010]. Нині це особливо актуально у зв'язку зі значним омолодженням кісткової патології, зокрема - остеопорозу під впливом низки чинників зовнішнього середовища [Беневоленская, Лесняк, 2005; Поворознюк та ін., 2005]. Саме можливість повторних обстежень пацієнтів у різні періоди життя з використанням сучасних променевих методів дозволяє детально проаналізувати та вивчити індивідуальні та статеві вікові особливості перебудови кісткової тканини [Масна, 2003;

Матешук-Вацеба та ін., 2003; Ковешников и др., 2004; Терновой, Сеницын, 2005; Kozlowski, 2002]. Методи променевої діагностики останнього покоління мають значні переваги у порівнянні з традиційними методами променевого обстеження, оскільки дозволяють при відносно невеликому променевому навантаженні отримати не лише якісне цифрове зображення об'єкта вивчення, але й інформацію щодо щільності досліджуваних тканин, оскільки саме щільність кісткової тканини є універсальним кількісним показником, що перебуває у постійній динаміці, пов'язаній з неперервністю процесів ремоделювання кістки [Эседова, 2005; Сміян, 2009; Voivin, Meunier, 2003]. За визначенням Є.П.Подрушняк, остеопороз - це біологічно зумовлене процесом старіння розрідження кісткової тканини зі зменшенням кісткової речовини в одиниці об'єму і змінами її якісного складу - співвідношенням у ній органічного і мінерального компонентів. І тому з метою прогнозування ризику переломів, виявлення доклінічних стадій остеопорозу, впливає необхідність використання об'єктивних кількісних методик оцінки втрати кісткової тканини.

Вперше для діагностики остеопорозу був застосований рентгенографічний метод, проте рентгенологічні зміни при остеопорозі з'являються лише після втрати 25-30% кісткової маси і тому рентгенографія є досить неточним методом оцінки втрати кісткової тканини. В подальшому для визначення остеопоротичних деформацій застосовувався метод рентгеноморфометрії, який передбачає вимірювання трьох висот і довжини тіла хребця, а також визначення їх співвідношення у вигляді морфометричних індексів.

Для діагностики остеопорозу почали також використовувати еталонну денситометрію. Цей метод базується на оцінці поглинання рентгенівських променів кісткою при проведенні рентгенографії з використанням стандартизованої плівки. Застосування денситометричного еталона дало змогу мінімізувати варіації при визначеннях щільності кортикальної та трабекулярної кісткової тканини.

Кількісна комп'ютерна томографія (ККТ) дає можливість визначити в трьох вимірах справжню об'ємну щільність ( $\text{мг}/\text{см}^3$ ) губчастої або компактної кісткової тканини в будь-якій частині скелета. При ККТ отримують зображення тонкого поперечного зрізу тіла хребця, що дає змогу визначити об'ємну щільність мінеральних речовин кістки порівняно з еталоном, незалежно від навколишнього кортикального шару та наявності кальцинозу аорти. Таким чином, ККТ дає можливість визначити щільність тільки губчастої тканини тіл хребців, що привертає все більшу увагу дослідників до методу. Це ще використовується для визначення щільності губчастої кісткової тканини центральної частини хребта. ККТ також використовувалася для оцінки ризику переломів хребта, вимірювання втрати кісткової маси з віком і спостереження за перебігом остеопорозу та інших метаболічних захворювань кісток [Терновой, Синицын, 2005; Kozłowski, 2002]. Оскільки даний метод обстеження являється високоартісним, то на сьогоднішній день інтенсивно ведеться пошук нових методів, які можуть бути корисними в оцінці скелетного статусу. Ідеальний інструмент для скринінгу повинен бути недорогим, виявляти крихкість кісткової тканини будь-якого походження, а не тільки внаслідок зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. При цьому наявність будь-якого ризику або дискомфорту при дослідженні має бути мінімальною для пацієнта. Можливо, поєднання інформації про еластичність, структуру та щільність кісткової тканини при визначенні ризику перелому забезпечить більшу чутливість, ніж методи, які відображають тільки її щільність. У зв'язку з цим значний інтерес викликають методи оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини та діагностики остеопорозу, в яких не використовується джерело іонізуючого випромінювання.

Доступним та високочутливим методом діагностики остеопорозу є кількісна ультразвукова денситометрія (QUS) [Поворознюк, 1997; Смирнов, 2002; Кеч, 2010а]. Сьогодні ультразвукова денситометрія, або ультрасонометрія, - загальноприйнятий метод оцінки кісткової тканини *in vivo*, який клінічно еквівалентний аксіальній рентгеноденситометрії і кращий за периферичну денситометрію. На початок 1999 року в усьому світі нараховувалось близько 5000 ультрасонометрів, які використовувалися для вимірювання щільності трабекулярної кісткової тканини п'яtkової кістки. Інші прилади знайшли широке використання для вимірювання швидкості поширення ультразвуку (ШПУ) у компактній кістковій тканині великогомілкової кістки, фаланги пальця та кісток передпліччя. Даний метод обстеження має ряд переваг порівняно з іншими методами оцінки стану кісткової тканини: ультразвукова оцінка може бути проведена неінвазивним шляхом; пацієнт при цьому не зазнає іонізуючого опромінення, що збільшує його бажання брати участь у дослідженні; ультразвукова апаратура дешевша порівняно з приладами для рентгені-

вської денситометрії; розроблені пристрої портативні. Тому ультразвукова діагностика має ширше застосування ніж звичайна рентгеновська денситометрія й може використовуватися в епідеміологічних дослідженнях. Відсутність іонізуючого випромінювання полегшує розміщення, ліцензування та використання обладнання в зв'язку з меншою кількістю необхідних інструкцій для персоналу та особливого приміщення для розміщення апарата. Проте мають бути забезпечені відповідне навчання персоналу й необхідні заходи щодо гарантії якості. Все це дозволяє широко використовувати ультразвукову денситометрію не тільки для первинної діагностики стану мінералізації кісткової системи і ризику виникнення переломів, але і для оцінки ефективності проведеної терапії остеопорозу та її корекції. Крім того, цей метод широко використовується в скринінг-дослідженнях для виявлення ризику розвитку остеопорозу [Смирнов, 2002; Беневоленская, Лесняк, 2005; Поворознюк та ін., 2005; Генік, 2010]. А оскільки він абсолютно нешкідливий, то його може пройти будь-який бажачий без направлення лікаря.

У зв'язку з високими показниками ендокринної захворюваності, що спричинює численні порушення обмінних процесів, зокрема - мінерального обміну та мінералізації кісткової тканини у осіб не лише похилого, але й зрілого і навіть юнацького, підліткового віку, досконале вивчення їх структурної перебудови у віковій динаміці за умов фізіологічної норми є безумовно актуальним і необхідним для розуміння патогенезу численних і різноманітних патологій, передусім - остеопенії та остеопорозу. Особливо актуальною є проблема для ендемічних регіонів України, до яких належить Прикарпаття, де гіпотиреоз, як прояв йододефіцитної патології, має тенденцію до зростання поширеності [Сміян та ін., 2003; Фабрі, Фера, 2004; Эседова, 2005; Генік, Тріль, 2006; Масна та ін., 2008; Бугера, 2010; Генік, 2010]. Сучасні методи дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ) дали змогу виявити зв'язок між кістковою масою, ризиком виникнення переломів кісток і рівнем тиреоїдних гормонів в організмі. Оскільки ЩЗ відповідає за регуляцію обміну в організмі, в першу чергу кальцію і фосфору, то, очевидно, що будь-які зміни в її структурі та її функції матимуть вплив на стан мінералізованих тканин, кісток і зубів. Результати численних досліджень свідчать про порушення фосфорно-кальцієвого обміну й зміни мінеральної щільності кісткової тканини як при надлишку тиреоїдних гормонів, так і при їх нестачі [Мота, 2003; Эседова, 2006; Бугера, 2010]. У літературі є дані як про ущільнення структури кісткової системи, особливо в дитячому віці, так і про демінералізацію кісткової тканини, що виникає на тлі замісної терапії тиреоїдними гормонами [Эседова, 2006; Гнатейко та ін., 2007]. Також літературні джерела свідчать про вивчення окремими авторами вікових змін кісткової тканини в осіб Прикарпатського регіону. Однак ці дослідження стосувалися окремих вікових груп [Эседова,

2005; Кеч, 2010а; 2010б].

Дослідження поширеності захворювань ЩЗ, впливу йодного дефіциту на дітей та жінок у західних областях України стосуються переважно населення Карпатського регіону. За даними проведених досліджень, частота випадків ендемічного зобу серед дітей у різних клімато-географічних ярусах українських Карпат становила 41,8-77,5% [Сміян та ін., 2003; Гнатейко та ін., 2007; Бугера, 2010]. Подібні результати були отримані при обстеженні школярів Закарпатської області та гірських районів Львівської та Чернівецької областей [Олійник та ін., 2002; Терновой, Синицын, 2005].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, на сьогоднішній день назріла нагальна необхідність у вивченні вікових змін кісткової тканини новітніми методами променевої діагностики з урахуванням морфофункціонального стану ЩЗ.

2. Методи дослідження останнього покоління мають значні переваги у порівнянні з традиційними методами

променевого обстеження, оскільки дозволяють при відносно невеликому променевому навантаженні отримати не лише якісне цифрове зображення об'єкта вивчення, але й інформацію щодо щільності досліджуваних тканин, оскільки саме щільність кісткової тканини є універсальним кількісним показником, що перебуває у постійній динаміці, пов'язаній з неперервністю процесів ремоделювання кістки.

3. Дане питання залишається актуальним для регіонів, ендемічних щодо зобу.

Описані сучасні методи дослідження структури кісткової тканини мають важливе значення при діагностиці захворювань на доклінічних етапах та дають можливість попередити розвиток остеопатій, а в подальшому й остеопорозу у осіб, які проживають у йододефіцитній місцевості. Оскільки на сьогоднішній день назріла нагальна необхідність у вивченні вікових змін кісткової тканини з урахуванням морфофункціонального стану щитоподібної залози, то ультразвукова денситометрія повинна бути включена як скринінговий метод обстеження.

### Список літератури

- Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /Л.И.-Беневоленская, О.М.Лесняк.- М.: ГЭОТАР Медиа, 2005.- С.8-9.
- Бугера О.П. Стан мінерального обміну у дітей із дифузним ендемічним зобом I ступеня на фоні супутньої патології /О.П.Бугера //Вісник наукових досліджень.- 2010.- №1.- С.38-40.
- Геник І.Д. Дослідження кореляційної залежності показників щільності кісткової тканини від вікових, антропометричних та біохімічних чинників у осіб чоловічої та жіночої статі зрілого віку Прикарпатського регіону /І.Д.Геник //Укр. морфол. альманах.- 2010.- №3.- С.11-12.
- Геник І.Д. Рання діагностика остеопорозу в осіб зрілого віку Прикарпатського регіону в сучасних умовах /І.Д.Геник, Н.В.Тріль //Укр. морфол. альманах.- 2006.- Т.4, №2.- С.124-125.
- Кеч Н.Р. Денситометрія як сучасний метод діагностики та визначення ефективності лікування екозумовленої патології кісткової системи у дітей /Н.Р.Кеч //Перинатологія і педіатрія.- 2010а.- №1(41).- С.168-170.
- Кеч Н.Р. Порушення кальцієвого обміну як фактор ризику розвитку остеопорозу в дітей з екопатологією /Н.Р.Кеч //Проблеми остеології.- 2010б.- Т.13, №2-3.- С.6-8.
- Ковешников В.Г. Метод морфометричного дослідження та оцінки структурно-функціонального стану кісток /В.Г.Ковешников, С.А.Кашченко, В.В.Маврич //Клін. анатомія та опер. хірургія.- 2004.- Т.3, №2.- С.59-62.
- Масна З.З. Особливості вікової динаміки мінерального складу кісткової тканини в осіб зрілого віку Прикарпатського регіону /З.З.Масна, О.О.Адамович, І.Д.Геник //Укр. морфол. альманах.- 2008.- Т.6, №2.- С.86-87.
- Масна З.З. Визначення динаміки щільності кісткової тканини щелеп у дітей різного віку методом радіовізіографії /З.З.Масна //Вісник морфології.- 2003.- Т.9, №2.- С.420-421.
- Матешук-Вацеба Л.Р. Застосування комп'ютерної томографії для дослідження розвитку щелепових кісток і зубів на різних етапах остогенезу /Л.Р.Матешук-Вацеба, З.З.Масна, Ю.П.Милян //Вісник проблем біол. і мед.- 2003.- №3.- С.92-95.
- Мота О.М. Зв'язок лінійних і об'ємних показників щитоподібної залози зі статтю та конституцією людини /О.М.Мота //Практична медицина.- 2003.- Т.ІХ, №2.- С.68-71.
- Олійник В.А. Системна патологія кісткової тканини при захворюваннях щитовидної залози: клініка, діагностика, профілактика і лікування (огляд літератури) /В.А.Олійник, В.В.Поворознюк, Г.М.Тернова //Ендокринологія.- 2002.- №2.- С.257-273.
- Перші результати організації масового скринінгу на вроджений гіпотиреоз у Західному регіоні України /О.З.-Гнатейко, Г.Р.Акопян, З.В.Осадчук [та ін.] //Одеський мед. журнал.- 2007.- Т.6, №104.- С.42-44.
- Поворознюк В.В. Роль харчування в профілактиці захворювань опорно-рухового апарату /В.В.Поворознюк, Ю.Г.Григоров, Н.В.Григор'єва //Метод. реком.- К., 2005.- С.24.
- Смирнов А. Денситометрия как метод оценки минеральной плотности костной ткани /А.Смирнов //Врач.- 2002.- №8.- С.31-32.
- Сміян І.С. Остеопенічний синдром при ендемічному дифузному зобі у дітей /І.С.Сміян, Л.Б.Романюк, В.О.Синицька //Проблеми остеології.- 2003.- Т.6, №4.- С.87-88.
- Сміян І.С. Комплексне лікування порушень мінеральної щільності кісткової тканини у дітей, хворих на ендемічний дифузний зоб /І.С.Сміян //ПАГ.- 2009.- Т.71, №2.- С.24-25.
- Терновой С.К. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики /С.К.Терновой, В.Е.Синицын //Радиология-практика.- 2005.- №4.- С.17-22.
- Эседова А.Э. Минеральная плотность костной ткани и показатели ее метаболизма у женщин в постменопаузе в йододефицитном регионе /А.Э.Эседова //Акуш. и гинекол.- 2005.- №1.- С.25-29.
- Эседова А.Э. Реакция костной ткани на заместительную гормональную терапию у женщин в постменопаузе при тиреоидной дисфункции, обусловленной дефицитом йода /А.Э.Эседова //Акуш. и гинекол.- 2006.- №2.- С.51-54.

- Фабрі А.З Медико-соціальні особливості розповсюдження захворювань щитоподібної залози в Закарпатті /А.З. Фабрі, О.В.Фера //Буковинський мед. вісник.- 2004.- Т.8, №3-4.- С.248-251.
- Boivin G. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research /G.Boivin, P.J.Meunier // Osteoporosis Int.- 2003.- Vol.14, (Suppl. 3).- P.19-24.
- Kozłowski A. Tomographic evaluation of mastication in women with osteoporosis /A.Kozłowski //Ann. Acad. Med. Stetin.- 2002.- Vol.48.- P.243-254.

**Левицкая У.С.**

### РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ИЗУЧЕНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

**Резюме.** Изучение структуры костной ткани является актуальнейшим вопросом современной медицины, так как изменения в кости на ранних этапах не всегда сопровождаются клиническими проявлениями и в дальнейшем приводят к развитию остеопении, остеопорозу и другим патологическим состояниям. Современные лучевые методы диагностики (количественная компьютерная томография, ультразвуковая денситометрия) дают возможность не только диагностировать определенные заболевания костной ткани, но и изучить особенности состояния костной ткани у лиц разных возрастных групп в зависимости от половых и конституциональных особенностей.

**Ключевые слова:** костная ткань, рентгенография, ультразвуковая денситометрия, количественная компьютерная томография, остеопороз.

**Levytska U.S.**

### ROLE OF MODERN METHODS OF RESEARCH IN STUDYING MORPHOLOGICAL FEATURES AND BONE EARLY DIAGNOSIS OF PATHOLOGICAL CHANGES

**Summary.** Studying the structure of bone is extremely important issues in modern medicine, because changes in bone in the early stages is not always accompanied by clinical signs and further lead to the development of osteopenia, osteoporosis, and other pathological conditions. Modern beam methods (quantitative computed tomography, ultrasound densitometry) allow not only to diagnose certain diseases of bone but also to study the peculiarities of bone status in patients of different age groups according to sex and constitutional features.

**Key words:** bone, radiography, ultrasound densitometry, quantitative computed tomography, osteoporosis.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2013 р.

Левицька Уляна Стефанівна - заочний аспірант кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; uljasja@ukr.net

© Палапа В.В.

УДК: 618.17-008.8-084

**Палапа В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ НАБРЯКОВОЇ ФОРМИ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ(ПМС)

**Резюме.** На теперішній час однією з найактуальніших проблем гінекології є передменструальний синдром, який відноситься до найбільш поширених та найменш вивчених станів жіночого організму. У публікаціях можна зустріти різні назви, та різні механізми виникнення цієї патології. Усі перераховані гіпотези пояснюють у більшості випадків патофізіологічні механізми формування окремих клінічних симптомів передменструального синдрому, але мало які з цих теорій розкривають патогенез, сучасні, економічно обґрунтовані та малоінвазивні методи діагностики та лікувальну тактику набрякової форми ПМС.

**Ключові слова:** передменструальний синдром, патогенез, набряк, діагностика, дроспіренон.

ПМС це не просто погіршення самопочуття перед місячними, а багатогранний патологічний симптомокомплекс, який проявляється у лютеїнову фазу менструального циклу, і характеризується психоемоційними, вегетосудинними і метаболічними розладами частота якого варіабельна і в середньому становить 25-75% [Манухин і др., 2001]. За даними інших авторів, ті чи інші прояви відмічаються у 95% менструюючих жінок, більше 35% з яких використовують медикаментозне лікування для полегшення свого стану або звертаються за допомогою лікарів, 4-5% жінок страждають від гострих проявів ПМС, які призводять до втрати працездатності [Лин-

де, Татарова, 2005; Freeman 2005; Zukov et al., 2010].

**Мета** - вивчити доцільність диференційованого підходу до встановлення діагностичних критеріїв, вибору тактики лікування, зважаючи на тривалість захворювання, вираженість клінічної симптоматики та вікову категорію пацієнток з набряковою формою ПМС.

Дані літератури, в основному, стосуються особливостей перебігу та терапії ПМС у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. При більш детальному вивченні вікової градації ПМС виявлено, що у віці 19-29 років ця патологія зустрічається у 20% жінок, в 30-39 років - у 47%, після 40 років до 55% жінок з

регулярними місячними [Серова, 2000].

Однак в останні роки стали з'являтися відомості про збільшення частоти синдрому у жінок більш молодого віку - 20-30 років. Так набрякова форма найбільш поширена серед жінок раннього репродуктивного віку (46,4%), а найменш схильні до неї пацієнтки активного репродуктивного віку (6,3%). В середньому ж, вона зустрічається у 20,0% хворих з ПМС, тобто по поширеності займає третє місце після нейропсихічної і цефалгічної форми [Сметник, Тумилович, 2003].

У 1931 році Роберт Франк вперше систематизував та сформував деякі причини цього патологічного стану, описав циклічні емоційні розлади, збільшення маси тіла, геморагії, набряки та приступи епілепсії, які були запропоновані автором як "передменструальне напруження". Системне вивчення передменструальних розладів, та їх комплексне узагальнення, як окремої нозологічної форми "передменструальний синдром", належить Катарині Дальтон, яка в 1953 році опублікувала статтю присвячену проблемі ПМС.

На сьогоднішній день, частоту захворювання на передменструальний синдром, нарівні з атеросклерозом, хворобою Альцгеймера, ожирінням, синдромом хронічної втоми, багато авторів зв'язують з активною урбанізацією, збільшенням інтелектуальної та зменшення фізичної праці, частими стресовими ситуаціями, пізньою та ускладненою першою вагітністю, гінекологічною захворюваністю та гормональною контрацепцією, нейроендокринними захворюваннями, нейроінфекціями та черепно-мозковими травмами, недостатнім та незбалансованим харчуванням. ПМС є поліетіологічним та полісимптомним захворюванням, в виникненні якого значну роль відіграє вплив факторів зовнішнього середовища на фоні вродженої або набутої недостатності гормональної регуляції гіпоталамо-оваріальної системи, що значно знижує якість життя хворих, їх професійну та побутову працездатність, рівень соціальної адаптації та міжособисті відносини [Татарчук, Сольський, 2003].

В основі гормональної теорії розвитку ПМС є порушення співвідношення естрогенів та прогестерону, на користь перших. Естрогени визивають затримку натрію та рідини в міжклітинному просторі та викликають набряк, який проявляється пастозністю кінцівок, нагруданням та болючістю молочних залоз, вздуттям живота, головним болем. Окрім того, під дією естрогенів печінка збільшує продукцію ангіотензиногену, як наслідок збільшується ангіотензин II, який сприяє підвищенні продукції альдостерону. Естрогени також стимулюють клубочкову зону наднирників, що також сприяє підвищенні продукції альдостерону та затримці рідини. Прогестерону присутня значна спорідненість до мінералокортикоїдних рецепторів, що пояснює його натрійдіуретичний ефект за рахунок зниження каналцевої реабсорбції та підвищенні клубочкової фільтрації. Гіпопрогестеронемія, навіть відносна, призводить до затримки рідини в організмі та появи набряків [Anderson, Hait, 2003].

Однією з поширених теорій патогенезу ПМС є теорія "водної інтоксикації", в основі якої лежить порушення водно-сольового обміну, з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, типовими проявами якої є набряк кінцівок, підвищення маси тіла, метеоризм, масталгія. Але до сьогоднішнього часу дискутується питання про те, чи ці симптоми як наслідок затримки рідини в організмі, чи її перерозподілу між клітинною та позаклітинною рідинами [Манухин и др., 2001].

В організмі людини вода перебуває позаклітинно, та внутрішньоклітинно і становить 55%. Позаклітинна вода входить до складу крові, інтерстиціальної і трансклітинної рідини. Вода циркулюючої плазми становить в середньому близько 4% від маси тіла або 2-2,5 літра. Міжклітинна (інтерстиціальна) рідина становить в середньому 18% від маси тіла, тобто приблизно 12 літрів. Трансклітинна рідина (близько 1,5% від маси тіла) знаходиться в різних просторах організму: спинномозкова рідина, синовіальна рідина (суглобів, сухожилів та ін), шлунковий і кишковий соки, рідина порожнини капсули клубочка і каналців нирок (первинна сеча), рідина серозних порожнин (плевральної, перикарда, черевної та ін), волога камера ока [Литвицкий, 2002].

При ПМС найчастіше розвивається гіперосмолярна гіпергідратація, що характеризується підвищеною осмолярністю позаклітинної рідини, по відношенню до клітинної. Останнє веде до гіпогідратації клітин (в результаті виходу з них рідини в позаклітинний простір по градієнту осмотичного тиску). Таким чином, при ПМС розвивається змішана дисгідрія: позаклітинна гіпергідратація і внутрішньоклітинна гіпогідратація. Окрім цього, позаклітинна гіпергідратація і внутрішньоклітинна гіпогідратація призводять до гіперволемії, збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), збільшення серцевого викиду, підвищення артеріального і центрального венозного тиску, набряку мозку, підвищення внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску, гіпоксії клітин, головного болю, сонливості, дратівливості, агресивності, депресії, безсонні, порушенні харчової поведінки, зниження лібідо та іншим нервово-психічним розладам. Сильна спрага, що розвивається у зв'язку з гіперосмолярністю плазми крові і гіпогідратацією клітин, призводить до додаткового надходження води, що погіршує стан пацієнтки і може привести у важких випадках до гіперосмолярного синдрому. Таким чином, при набрякової формі ПМС відбувається зворотнє всмоктування натрію в ниркових каналцях, з втратою калію, кальцію і накопиченням рідини в тканинах [Прилепская, Межевитанова, 2007].

Протягом останніх років велика роль в патогенезі ПМС відводиться пролактину. Відмічається або підвищений рівень пролактину в лютеїнову фазу циклу, або збільшена тканинна чутливість до нормального рівня пролактину. Вважають, що гіперпролактинемія сприяє порушенні психіки та затримці рідини в організмі, шляхом сприянні дії альдостерону в затримці натрію, та ан-

тидіуретичному впливу вазопресину [Потин, 2006].

Розвиток ПМС може бути зв'язаний з наявністю авітамінозу вітаміну В6, який часто виникає при надлишку в організмі естрогенів. Недостатність вітаміну В6 призводить до зниження синтезу серотоніну з триптофану, що часто проявляється депресивними станами пацієнток. Нарівні з недостатністю вітамінів, знижене надходження мікроелементів кальцію, магнію, цинку, ненасичених жирних кислот також відіграє значну роль в патогенезі ПМС. [Межевитинова, Акоюн, 2007; Лебедев і др., 2008]. Естрогени впливають на активність моноамінооксидази, яка приймає участь в окисленні біогенних амінів (норепінефрин, епінефрин, серотонін, дофамін). Підвищення або зниження рівня серотоніну, може призводити до агресії або до депресії. Затримка рідини в організмі, також пов'язана з коливанням рівня серотоніну [Brown et al., 2009].

Порушення синтезу простагландинів в організмі жінок, може сприяти прояві таких симптомів, як депресія, дратливість, нервозність, масталгія, метеоризм, підвищення температури тіла. [Тихомиров, Лубнин, 2004].

Таким чином, ПМС є наслідком дисфункції різних відділів ЦНС і виникає в результаті дії несприятливих факторів у жінок з вродженою чи набутою неповноцінністю гіпоталамо-гіпофізарної системи. Поява різних форм ПМС пояснюється залученням в патологічний процес різних структур гіпоталамуса та лімбіко-ретикюлярного комплексу, а також різним характером порушення біохімічних процесів в цих ділянках [Татарчук, Сольський, 2003].

Клінічна характеристика ступеня тяжкості ПМС оцінюється згідно класифікації Н.Н.Кузнецової (1970), в якій враховується кількість симптомів, їх тривалість і інтенсивність, і на основі отриманих даних виділяється легка і важка форми захворювання:

легка форма ПМС - поява 3-4-х симптомів за 2-10 днів перед початком місячних при значній вираженості 1-2-х з них;

важка форма ПМС - поява 5-12-ти симптомів за 3-14 днів до початку місячних за значної вираженості 2-5 з них.

Відповідно до цієї класифікації розрізняють також три стадії розвитку ПМС: компенсована стадія - симптоми ПМС з роками не прогресують, з'являються у II фазі МЦ і з настанням менструації припиняються;

субкомпенсована стадія - симптоми ПМС зникають тільки з припиненням місячних;

декомпенсована стадія - прояви ПМС тривають протягом декількох днів після закінчення менструації.

У залежності від переваг у клінічній картині тих чи інших симптомів в країнах пострадянського простору традиційно за класифікацією В.П.Сметник (1987) виділяють 4 форми ПМС: нейропсихічна, набрякова, цефалгічна, кризова.

Окрім чотирьох основних форм ПМС, існують так звані

атипові форми, до яких відносяться: вегетативно-дизоваріальна міокардіодистрофічна, гіпертермічна, офтальмоплегічна, алергічні реакції аж до набряку Квінке, виразковий гінгівіт та стоматит, "бронхіальна" астма, та ін.

Reid R. и Yen S. виділяють чотири варіанти захворювання в залежності від фази менструального циклу:

Симптоми що з'являються на кінець лютеїнової фази, значно зменшуються з початком місячних.

Симптоми з'являються зразу після овуляції та зникають з початком місячних.

Симптоми з'являються після овуляції, потім їх вираженість затишає на 1-2 дні, і знову посилюються в середині або наприкінці другої фази та зникають з початком місячних.

Симптоми з'являються зразу після овуляції, тривають на протязі всієї лютеїнової фази, і зникають лише по закінченні місячних.

У клінічній картині набрякової форми ПМС домінують симптоми, пов'язані із затримкою або перерозподілом рідини в організмі: периферичні набряки, набряклість обличчя, здуття живота, порушення дефекації, пітливість, свербіж, нагубання молочних залоз, масталгія, збільшення маси тіла, артралгії. Наявні при цій формі психоневрологічні симптоми також певною мірою обумовлені підвищенням гідрофільності тканини головного мозку. Це перш за все, головний біль, запаморочення, дратівливість, ступорозний стан, порушення сну, слабкість, нудота, блювота. У переважній більшості пацієнток (до 75%) при набряковій формі ПМС у II фазі менструального циклу відзначається від'ємний діурез із затримкою до 500-700 мл рідини [Лекарева, 2008].

Характеризуючи клінічну картину передменструального синдрому, слід відмітити, що вона настільки насичена і різнобарвна, що не дивлячись на велику кількість наукових досліджень, на сьогоднішній день не існує універсальної методики діагностики, використовуючи малоінвазивні, економічно обгрунтовані, проспективні методи, та ефективної, патогенетично обгрунтованої терапії.

Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду (МКБ-10), розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я, характеризує два основних аспекти ПМС - зв'язок з менструальним циклом і циклічність виникнення симптомів захворювання в передменструальний період та зникнення їх до закінчення менструації.

У правильній діагностиці ПМС велику роль відіграє простий, але дуже ефективний метод - самоспостереження. Бажано ведення щоденника протягом двох-трьох менструальних циклів, де пацієнтка відзначає свої скарги та інтенсивність їх прояву. Діагноз ПМС є діагнозом-винятком, тобто в процесі діагностичного пошуку завданням клініциста є виключення соматичних і психічних захворювань, які можуть загострюватися перед менструацією. Проспективний метод дослідження симптомів, що реєструються протягом декількох циклів,

дозволяє виявити їх перебіг, характер, важкість та мінливість.

Budeiri зі співавторами наполягають на використанні існуючих шкал, наприклад "Опитувальника для оцінки менструального дистресу" (47 пунктів), "Оцінки передменструальних переживань" (88 пунктів) і "Форми передменструальної оцінки" (95 пунктів), особливо при оцінці ефективності лікування в умовах дослідження [Татарчук, Сольський, 2003]. Оцінку психоемоційного статусу хворих доцільно проводити в обидві фази менструального циклу. Також може бути корисним використання психологічних шкал, що дозволяють визначити рівень тривоги (Спілберга-Ханіна), депресії (тест Бека) і види психологічного захисту (тест Лазаруса).

Сьогодні велике значення в діагностиці ПМС приділяється лабораторним методам визначенні гормонального статусу, ультразвукового дослідження геніталій, а також додаткових методів дослідження, що призначається в залежності від клінічних проявів. Гормональне обстеження (визначення рівня естрадіолу, прогестерону і пролактину в крові на 20-23 день менструального циклу) дозволяє оцінити функцію жовтого тіла і виключити гіперпролактинемію [Потин, 2007; Ford et al., 2009].

Гормональними маркерами набрякової форми ПМС є: підвищення вмісту альдостерону, кортизолу, тестостерону, серотоніну і гістаміну на тлі гестагенної недостатності в лютеїновій фазі менструального циклу.

Ультразвукове дослідження органів малого таза необхідне для уточнення характеру менструального циклу (при ПМС зазвичай овуляторний) і виключення супутньої гінекологічної патології.

Ультразвукове дослідження молочних залоз проводиться до і після менструації для проведення диференційної діагностики з фіброаденоматозом молочних залоз.

При інтенсивному головному болю, запамороченні, шумі у вухах, порушенні зору, показано проведення МРТ головного мозку, оцінка стану очного дна і полів зору.

При набряковій формі ПМС, що супроводжується нагрубанням і болючістю молочних залоз, проводиться диференціальна діагностика з патологією нирок, з нецукровим діабетом, обумовленим гіперсекрецією вазопресину, з епізодичною, що виникає в лютеїнову фазу циклу, гіперпролактинемією (загальний аналіз сечі, добовий діурез, проба Зимницького, електроліти і пролактин крові) [Серова, 2000].

У даний час в клінічній практиці стали широко використовуватися неінвазивні методи дослідження багатьох параметрів життєдіяльності організму. Більшість сучасних неінвазивних методів дозволяє проводити динамічний контроль за станом функціональних систем організму в режимі реального часу. Така цікавість клініцистів в першу чергу обумовлена високою роздільною можливістю апаратно-програмних систем, безпекою для хворого, розгорнутою інформацією з інтерпретацією отриманих даних Одним з таких методів є

метод біоімпедансометрії, що використовується в клінічній практиці для неінвазивної оцінки динаміки вмісту клітинної та позаклітинної рідини, що є дуже актуально при набряковій формі ПМС [Николаев, 2004].

Лікування. Не викликає сумніву твердження багатьох фахівців, що пріоритет в лікуванні повинен належати психотерапії - щирій бесіді пацієнтки з лікарем і поясненні механізму захворювання, аутогенного тренування та психотерапії. Необхідна порада про режим праці та відпочинку, дотримання дієти, особливо в II фазі менструального циклу, обмеження вживання кави, чаю, солі, рідини, тваринних жирів, молока. Рекомендуються загальний масаж, масаж комірцевої зони, бальнеотерапія [Боброва и др., 2006].

При емоційній лабільності з 10 дня менструального циклу призначають психотропні препарати: нейролептики (сонапакс) та транквілізатори (седуксен, рудотель). Серед психотропних препаратів необхідно виділити групу ноотропів (пірацетам, інстенон). Слід зазначити особливе значення цереброактивних препаратів при лікуванні ПМС як нейро-ендокринної патології, а саме їх опосередкований вплив на гормоногенез у периферичних ендокринних залозах шляхом нормалізації метаболічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарної області [Baehr et al., 2004].

Застосування препаратів, що впливають на тканинний метаболізм, зважаючи на їх різноманітну і різноспрямовану дію, доцільно практично при всіх варіантах перебігу ПМС. Серед них у першу чергу слід виділити вазоактивні препарати (пентоксифілін), який, завдяки своїй ангіопротекторній дії, поліпшенню мікроциркуляції, позитивному іонотропному впливу на міокард, стабілізує регіонарну гемодинаміку. Близькими до них за механізмом дії є венотоники, які впливають на реологію крові (екстракт гінґко білоба і троксерутин), які мають комплексну ангіопротекторну дію. Ці препарати підвищують тонус вен, дрібних артерій і артеріол, знижують проникність судин, запобігаючи фільтрацію низькомолекулярних білків, електролітів і води у міжклітинний простір.

Серед засобів, що беруть участь в регуляції тканинного метаболізму, найважливіше місце займають антиоксиданти (АО) (вітаміни С, А, Е, мікроелементи цинк, мідь і селен), які контролюють рівень вільно-радикальних реакцій окислення і запобігають накопиченню в організмі їх токсичних продуктів [Татарчук, Сольський, 2003; Боброва и др., 2006].

Лікування даної патології своє місце знаходить і препарат "Магне В6". Магній є фізіологічним регулятором продукції альдостерону. Його недостатність викликає гіпертрофію гломерулярної зони кори надниркових залоз, веде до збільшення секреції альдостерону і затримці рідини в організмі. При недостатності магнію розвивається відносна гіперестрогенія. Магній блокує кальцеві канали і одночасно діє на всі першопричини гіпертензії, надлишок інсуліну в крові, низький рівень



калію, гіпертонус і спазм кровноносних судин, розслабляючи судини і знижуючи кров'яний тиск в них [Анарачкова, 2007; Межевитинова, Акоюн, 2007].

У зв'язку з частим підвищенням рівнів гістаміну у хворих з ПМС, особливо при алергічних реакціях, використовують антигістамінні препарати. Призначають антигістамінні препарати (тавегіл, діазолін чи терален) на ніч щоденно за 2 дні до погіршення стану, включаючи і 1-й день менструації. Інгібітори простагландинсинтези знижують вміст простагландинів у крові і знімають багато симптомів ПМС. Антипростагландинові препарати швидко всмоктуються і діють протягом 2-6 год, мають анальгезуючу дію. Інгібітори, простагландинсинтези вважаються препаратами вибору для жінок при лікуванні ПМС з наявністю больового синдрому [Тихомиров, Лубнин, 2004].

При гіперпролактинемії в комплекс лікування необхідно включати інгібітори секреції пролактину - ерголінових похідних - бромкриптин, каберголін і препарати, що містять екстракт *Agnus Castus* (мастодинон і циклодинон), розроблені відповідно до концепції фітоні ринг. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну звичайно є першою групою препаратів, що призначаються хворим при переважанні психічних симптомів ПМС, а також при встановленому діагнозі передменструальних дисфоричних розладів [Лекарева, 2008].

Різноманітні симптоми ПМС, пов'язані із затримкою рідини (збільшення маси тіла, набряки, масталгія, психоемоційні прояви), корелюють з порушеннями в системі ренін - ангіотензин - альдостерон. Тому специфічний антагоніст альдостерону - спіронолактон в даному випадку має не тільки симптоматичне, чисто сечогінну дію, а й патогенетичний ефект. Крім цього, спіронолактон в дозі 50,0-100,0 мг / добу блокує рецептори андрогенів, пригнічує синтез останніх у яєчниках, підсилює периферичний синтез їх в естрон, що визначає доцільність його призначення при гіперандрогенних станах ПМС [Манухин и др., 2001].

Агоністи гонадотропін-рилізінг гормону (аГРГ) зарекомендували себе як ще одна група препаратів, ефективних при ПМС. Пригнічуючи циклічну активність яєчників, вони призводять до значного зменшення або навіть зникнення багатьох симптомів. Препарати цієї групи призначають на термін не більше 6 міс. Тривале використання аГРГ обмежено можливими побічними ефектами, схожими на прояви клімактеричного синдрому, а також розвитком остеопороз [Татарчук, Сольский, 2003].

В останні роки значна кількість робіт присвячена застосуванню гормональних контрацептивів при лікуванні ПМС як найбільш ефективних методів. R.Rendas-Baum і співав. провели велике дослідження з метою оцінки та порівняння економічної ефективності цього методу терапії. Показано, що використання комбінованих гормональних контрацептивів з дроспіреноном економічно вигідніше, ніж використання будь-яких інших

гормональних засобів [Rendas-Baum et. al., 2010].

В даний час FDA (США) затверджено чотири лікарських препарати, показаних для лікування ПМС, три з яких - антидепресанти і один - низькодозований гормональний контрацептив, що містить 20 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) і 3 мг дроспіренону з новим режимом прийому (24 + 4), це новий гормональний препарат - дарілія, виробництва Гедеон Ріхтер (Угорщина). Сприятливий ефект на перебіг ПМС має і інший контрацептив, який містить дроспіренон (30 мкг ЕЕ і 3 мг дроспіренону), що було продемонстровано в різних дослідженнях [Muhn et. al., 1995; Лекарева, 2008]. Ці препарати відрізняються дозуванням ЕЕ і режимом прийому (традиційний режим - 21 +7 і новий режим - 24 +4). З даною комбінацією компонентів в 2010 році, на фармацевтичному ринку України зареєстрований препарат фірми Гедеон Ріхтер - мідіана. В упаковці 21 таблетка білого кольору, круглої, двоякої випуклої форми з надписом G 63. У дослідженні, присвяченому ефективності КОК, що містить 30 мкг ЕЕ, відзначено загострення симптомів під час 7-денного безгормонального інтервалу. Скорочення безгормонального інтервалу до 4 днів передбачає багато переваг і скорочує частоту виникнення побічних ефектів, які зазвичай спостерігаються при прийомі КОК в традиційному режимі 21 +7. Ці переваги в першу чергу пов'язані зі зменшенням росту фолікулів і синтезом ендогенних стероїдів [Klipping et. al., 2008].

A.Rapkin (2008 р.) у своєму дослідженні показав високу ефективність КОК, що містить 20 мкг ЕЕ і 3 мг дроспіренону, в режимі 24 +4 щодо психоемоційних і фізичних симптомів ПМС. Дроспіренон являє собою похідне 17-альфа-спіролактона. Це обумовлює наявність у нього антимінералкортикоїдної і антиандрогенної активності, характерної для ендогенного прогестерону, але відсутньої у інших синтетичних гестагенів. Вплив препарату на ренін - ангіотензин - альдостеронову систему перешкоджає затримці рідини в організмі жінки і, таким чином, має лікувальний ефект при ПМС, особливо при набряковій формі. Антиандрогенна активність дроспіренону виражена у 5-10 разів сильніше, ніж у прогестерону. Відомо, що багато КОК пригнічують секрецію андрогенів яєчниками, надаючи таким чином позитивний вплив на вугреве висипання і себорею, які також можуть бути проявами ПМС. Нерідко вугрі виникають перед менструацією, в цей період може збільшуватися і кількість висипань. Крім того, етинілестрадіол викликає підвищення концентрації глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, які зв'язують вільну фракцію андрогенів у плазмі крові. Незважаючи на це деякі гестагени мають здатність блокувати викликане етинілестрадіолом підвищення глобуліну. Дроспіренон, на відміну від інших гестагенів, не знижує рівень цього білка та блокує рецептори до андрогенів і знижує секрецію сальних залоз. Ще раз необхідно зазначити, що цей ефект розвивається завдяки пригніченню овуляції, антиандрогенної активності дроспіренону і відсутності зни-

ження вмісту глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, в крові. Таким чином, застосування КОК, що містять прогестаген дроспіренон, є методом вибору в терапії передменструального синдрому як за показником ефективності, так і у зв'язку з хорошою переносимістю і мінімальною кількістю можливих побічних ефектів, більшість з яких самостійно проходить через 1-2 цикли прийому препарату.

Незважаючи на те, що прийом КОК, особливо які містять в своєму складі дроспіренон, призводять до зникнення або значного зменшення проявів ПМС, протягом семиденної перерви у деяких жінок знову з'являються головний біль, набухання і болючість молочних залоз, здуття живота, набряки. В даному випадку показано застосування пролонгованого режиму прийому препарату, тобто прийом його протягом декількох 21-денних циклів без перерви. У разі недостатньої ефективності монотерапії дроспіренон-вмістимим контрацептивом, доцільно поєднане його застосування з препаратами, що впливають на обмін серотоніну [Боброва і др., 2006; Лекарева, 2008; Parkin, 2008].

Враховуючи, що ПМС є хронічним захворюванням з тривалим перебігом і циклічними клінічними проявами, першочергове значення в лікувальному комплексі має не тільки правильний вибір препаратів та їх адекватної дози, але і режим дозування. Як правило, курс лікування ПМС досить тривалий і може займати три менструальні цикли і більше. У випадках рецидиву або з метою профілактики терапія може повторюватися через певний час. Під час розробки лікувальних заходів для досягнення максимального ефекту необхідно звертати увагу на фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості лікувальних засобів (час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові, період напіввиведення, час реалізації дії, тощо), у зв'язку з чим деякі засоби раціонально призначати безпосередньо напередодні проявів симптоматики, а інші - починаючи з першої фази.

Набрякова форма ПМС зустрічається у 40% жінок [Аганезова, 2008], незважаючи на зростаючу цікавість

до вивчення даної патології та чисельні дослідження, присвячені різноманітним аспектам проблеми, однак, стійкості щодо патогенезу набрякової форми ПМС у жінок раннього репродуктивного віку на сьогодні немає.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Залишаються дискусійними питання щодо використання сучасних, малоінвазивних, економічно обґрунтованих та об'єктивних методів діагностики, трактування їхніх результатів, інтерпретації клінічних проявів та особливостей протікання набрякової форми ПМС.

2. У лікувальній тактиці набрякової форми ПМС необхідно враховувати індивідуальні особливості, патогенетичний варіант, ступінь важкості та супутню патологію. Використання комбінованих гормональних контрацептивів з дроспіреноном, який володіє антімінералкортикоїдною і антиандроногенною активністю, є сучасним, патогенетично обґрунтованим, ефективним та економічно прийнятним.

3. Вищесказане підтверджує актуальність даної проблеми і запевняє в необхідності удосконалення методів діагностики, пошуку оптимальних діагностичних критеріїв, які дозволять виділити патогенетичні варіанти, що безумовно є важливим при призначенні ефективної терапії жінкам раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому.

При набряковій формі ПМС, що виникає внаслідок абсолютної чи відносної гіперестрогенії та проявляється переважно симптомами, зв'язаними з затримкою рідини в міжклітинному просторі (нагрудання та болючість молочних залоз, збільшення маси тіла в другу половину менструального циклу), які об'єктивно діагностуються шляхом біоімпедансометрії, патогенетично обґрунтованим та доцільним є використання препарату дроспіренону, з антімінералокортикоїдною та антиандроногенною властивістю, притаманній натуральному прогестерону.

### Список літератури

- Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: уч. пособие [для врачей] /Н.В.Аганезова, В.А. Линде.- СПб: СПбМАПО, 2008.- 44 с.
- Анарчкова Е.С. Применение Магне В6 в терапевтической практике /Е.С.- Анарчкова //Трудный пациент.- 2007.- №5.- С. 36-42.
- Боброва С.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактики /С.В.Боброва, М.С.Любарский, Т.В.Овсянникова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2006.- Т.6, №6.- С. 45-49.
- Лекарева Т.М. Гормональные методы терапии предменструального синдрома /Т.М.Лекарева //Гинекология.- 2008.- Т.7, №4.- С. 214-219.
- Линде В.А. Предменструальный синдром /В.А.Линде, Н.А.Татарова.- С.-Пб.: Гиппократ, 2005.- С. 216.
- Лебедев В.А. Клиническая оценка дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом /В.А.Лебедев, В.М.Пашков, П.В.Буданов //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2008.- Т.7, №1.- С. 20-25.
- Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: учебник / Литвицкий П.Ф.- М., 2002.- 752 с.
- Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумилевич Л.Г., Геворкян М.А.- М.: МИА.- 2001.- 118 с.
- Межевитинова Е.А. Дефицит пиридоксина и магния при предменструальном синдроме: клиническая оценка и методы их коррекции / Е.А.Межевитинова, А.Н.Акопян // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2007.- Т.4, №6.- С. 20-25.
- Полисегментные методы в БИА /Николаев Д.В., Пушкин С.В., Гвоздикова Е.А. [и др.].- //Главный клинический госпиталь МВД России. Шестая научно-практ. конф.- М., 2004.- С. 115-127.
- Потин В.В. Гормональная функция яичников у женщин с предменструальным синдромом /В.В.Потин // Материалы V Всеросс. конгресса эндокринологов ["Высокие медицинские технологии в эндокринологии"].- М, 2006.- С. 596.
- Прилепская В.Н., Предменструальный

- синдром /В.Н.Прилепская, Е.А.Межевитинова //Гинекол. эндокринология. - 2007.- 210 с.
- Серова Т.А. Здоровье женщины: менструальный цикл и гормоны в классической и нетрадиционной медицине: рук-во [для врачей] /Серова Т.А.- Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.- 123 с.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология /В.П.Сметник, В.Г.Тумилович.- [3-е изд.]- М., 2003.- 560 с.
- Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология /Т.Ф.Татарчук, Я.П.Сольский.- К.: Заповіт, 2003.- 200 с.
- Тихомиров А.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в гинекологической практике /А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин //Лечащий врач.- 2004.- №10.- С. 80-81.
- Abraham S. Oral contraception and cyclic changes in premenstrual and menstrual experiences /S.Abraham, G.Luscombe, I.Soo //J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.- 2003.- Vol.24, №3.- P. 185-189.
- Anderson F.D. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive /F.D.Anderson, H.Hait //Contraception.- 2003.- Vol.68.- P. 89-96.
- Cost-effectiveness analysis of treatments for premenstrual dysphoric disorder /R.Rendas-Baum, M.Yang, J.Gricar [et al.] //Appl Health Econ Health Policy.- 2010.- Vol.8, №2.- P. 129-140.
- Drospirenone: a novel progestogen with antiminerocorticoid and antiandrogenic activity /P.Muhn, U.Fuhrmann, K.H.Fritzemeier [et al.] //Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1995.- №761.- P. 311-335.
- Freeman E.W. Effects of antidepressants on quality of life in women with premenstrual dysphoric disorder /E.W.Freeman //Pharmacoeconomics.- 2005.- Vol.23, №5.- P.433-444.
- Klipping C. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen /C.Klipping, I.Duijkers, D.Trummer, J.Marr //Contraception.- 2008.- Vol.78, №1.- P. 16-25.
- Premenstrual dysphoric disorder - review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy /I.Zukov, R.Ptacek, J.Raboch [et al.] //Prague Med. Rep.- 2010.-Vol. 111, №1.- P.12-24.
- Premenstrual dysphoric disorder and changes in frontal alpha asymmetry /E.Baehr, P.Rosenfeld, L.Miller [et al.] //Int. J. Psychophysiol.- 2004.- Vol.52 (2).- P. 159-167.
- Progesterone for premenstrual syndrome /O.Ford, A.Lethaby, H.Roberts [et al.] //Cochrane Database Syst Rev.- 2009.- Vol.2.- P. 3415.
- Rapkin A.J. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder /A.J.Rapkin //J. Reprod. Med.- 2008.- Vol.53 (Suppl. 9).- P. 729-741.
- Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome /J.Brown, P.M.O'Brien, J.Marjoribanks [et al.] //Cochrane Database Syst. Rev.- 2009.- №2.- P. 1396.

**Палapa В.В.**

#### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ОТЕЧНОЙ ФОРМЫ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА (ПМС)

**Резюме.** В настоящее время одной из актуальных проблем гинекологии является предменструальный синдром, который относится к наиболее распространенным и наименее изученным состояниям женского организма. В публикациях можно встретить различные названия, и различные механизмы возникновения этой патологии. Все перечисленные гипотезы объясняют в большинстве случаев патофизиологические механизмы формирования отдельных клинических симптомов предменструального синдрома, но мало какие из этих теорий раскрывают патогенез, современные, экономически обоснованные и малоинвазивные методы диагностики и лечебную тактику при отечной форме ПМС.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, патогенез, отек, диагностика, дроспиренон.

**Palapa V.V.**

#### MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC TACTICS EDEMA FORMS OF PREMENSTRUAL SYNDROME (PMS)

**Summary.** At present one of the most pressing problems of gynecology is premenstrual syndrome, which refers to the most common and least conditions of the female body. In publications the different names and different mechanisms of occurrence this pathology can be found. All the above hypotheses explain most of the pathophysiological mechanisms of formation specific clinical symptoms of premenstrual syndrome, but few of these theories reveal the pathogenesis, modern, economically feasible and minimally invasive methods of diagnosis and treatment policy edematous forms of PMS.

**Key words:** premenstrual syndrome, pathogenesis, swelling, diagnosis, drospirenone.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2013р.

Палapa Василь Васильович - здобувач кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, завідувач відділення, викладач акушерства та гінекології Рівненського базового медичного коледжу; +38 097 047-04-99; vpalapa@rambler.ru

© Голубовський І.А.

УДК: 616-07:616-091.8

**Голубовський І.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

#### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ОЖИРІННІ, СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** За сучасними даними ВООЗ поширеність ожиріння складає 56% у чоловіків і 62% - у жінок. Наявність зайвих кілограмів примушує організм працювати у стресовому режимі, що призводить до ризику розвитку багатьох серйозних захворювань. Зокрема виникають захворювання нирок та сечовидільної системи, що обумовлені порушенням водно-сольо-

вого обміну. В статті проведено аналіз патогенетичних механізмів та морфологічних змін в нирках при ожирінні та основних методів лікування та профілактики надлишкової ваги.

**Ключові слова:** ожиріння, надлишкова вага, захворювання нирок, хронічна ниркова недостатність, методи лікування.

В останні роки стає очевидним те, що в загальній популяції ожиріння є одним із найсуттєвіших факторів ризику погіршення функції внутрішніх органів, у тому числі нирок, а ймовірність зниження швидкості клубочкової фільтрації до рівня, що дозволяє діагностувати хронічну ниркову недостатність, збільшується в 1,3 рази.

Механізми розвитку і прогресування патологічного процесу в нирках під впливом надлишку маси тіла мало вивчені і відомі лише поодинокі експериментальні роботи по дослідженнях в цій області [Бутрова, Дзгоева, 2004]. Однак, зібрані в теперішній час данні дозволяють скласти уявлення про значення ожиріння і супроводжуваних його метаболічних, гормональних і гемодинамічних порушень у формуванні патологічних змін функцій і структури нирок.

*Мета роботи:* проаналізувати патогенетичні механізми та морфологічні зміни в нирках при ожирінні та основні методи лікування та профілактики надлишкової ваги.

Перші уявлення про асоційовану з ожирінням нефропатію почали формуватися на основі результатів спостережень за групами пацієнтів без цукрового діабету з протеїнурією [Дедов і др., 2003]. Морфологічне дослідження тканини нирки, отриманої при біопсії, виявило ознаки фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС). Характерною морфологічною ознакою вважають значне збільшення петель гломерулярних капілярів і як наслідок - ураження самого клубочка, - так звану гломеруломегалію [Дедов, Шестакова, 2000; Brenner, 2002]. Клінічними особливостями ФСГС при ожирінні є відсутність ознак нефротичного синдрому (набряки, гіпоальбумінемія) навіть при дуже великій екскреції білка, а також сприятливий довгостроковий клінічний прогноз. При асоціації з ожирінням ФСГС артеріальний тиск часто залишається нормальним чи незначно підвищується.

Формування і прогресування асоційованої з ожирінням нефропатії визначається в першу чергу пошкоджуючою дією на структури ниркової тканини адипокінів - медіаторів, які активно продукуються і секретуються адипоцитами. Особливе значення в ураженні органів-мішеней при ожирінні надають лептинам. Лептин - це гормон пептидної природи, який виконує головну роль в гомеостазі енергії, сигналізує головному мозку про запаси жирової тканини, що знижують апетит [Бутрова, Дзгоева, 2004].

У хворих з ожирінням розвивається резистентність до лептину, що супроводжується його гіперпродукцією. Надлишок лептину в свою чергу починає чинити пошкоджуючу дію на міокард, судинну стінку, а також ниркову тканину. Лептин індукує нирковий фіброгенез перш за все шляхом активації експресії трансформуючого фактора росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) і рецепторів до нього на мем-

бранах мезангіоцитів і ендотеліоцитів. Отримання останніми властивостей експресувати ТФР- $\beta$  є однією із складових індукуючої лептином ендотеліальної дисфункції, яка носить у хворих з ожирінням генералізований характер і яка має важливе значення в патогенезі ниркового ураження [Дедов, 1999]. Важливим компонентом дисфункції ендотеліоцитів при гіперлептинемії вважають також збільшення продукції цими клітинами ендотеліну-1, ангіотензину-II, у поєднанні з депресією ендотеліозалежних каскадів вазодилатації. В якості маркера порушення ендотеліальної функції розглядають мікроальбумінурію, яка є ранньою ознакою потенційно зворотної стадії нефропатії, що асоційована з ожирінням. Наслідком дисфункції ендотеліоцитів ниркового клубочка також є порушення внутрішньо-ниркової гемодинаміки, що проявляється виснаженням функціонального ниркового резерву [Диденко, 1999]. Таким чином, зниження ниркового функціонального резерву і мікроальбумінурія можуть розглядатися як ознака ранньої, попередньої ФСГС, стадії асоційованої з ожирінням нефропатії.

Поряд з лептином функцію ендотелію здатний порушувати гормон резистин, що продукується при ожирінні в надлишковій кількості. Стимуляція резистином ендотеліоцитів супроводжується значним зниженням експресії ними ендотеліальної NO-синтази. При хронічній хворобі нирок ріст концентрації резистину в плазмі чітко залежний зі зниженням СКФ [Гинзбург, Козлупица, 1996]. Як гіперлептинемія так і підвищення рівня резистину в плазмі у хворих з ожирінням поєднується з підвищенням вмісту в сироватці крові розчинних рецепторів до  $\alpha$ -фактору некрозу пухлини і інтерлейкіну-6. Названі маркери запальної відповіді також продукуються бурими адипоцитами. Експресія генів  $\alpha$ -ФНО і рецепторів до нього, а також трансдуктора інтерлейкіну-6 і рецепторів до лептину при нефропатії, асоційованої з ожирінням, на стадії протеїнурії підтверджена результатами аналізу зразків тканини нирок, отриманих при біопсії [Дедов, Шестакова, 2000]. Згідно сучасним уявленням, процес пошкодження мезенгіальних клітин ниркових клубочків в умовах гіперліпідемії аналогічний механізму формування атеросклеротичної бляшки в судинах [Дедов і др., 2004]. Мезенгіальні клітини ниркових клубочків мають структурну подібність із гладком'язовими клітинами судин. Крім того, на своїй поверхні клітини мезангія мають рецептори до ЛПНЩ, які в умовах гіперліпідемії здатні захоплювати і накопичувати ЛПНЩ, в тому числі і окислену, більш токсичну їх форму. Окиснені ЛПНЩ здатні індукувати розвиток структурних змін білків клітинних мембран, що веде до пошкодження клітин за рахунок активації внутрішньоклітинних протеолітичних систем. В результаті виділяється цілий ряд хемотоксичних факторів, що тягнуть

за собою інфільтрацію мезангія мононуклеарами і макрофагами. Синтезовані ними фактори росту і цитокіни викликають збільшення синтезу компонентів мезангіального матриксу і речовини базальної мембрани клубочків (БМК), прискорюючи склерозування клубочків [Бутрова, Дзгоева, 2004].

Більше того, інфільтровані в нирковій тканині ліпопротеїни можуть зв'язувати негативно заряджені глікозаміноглікани в БМК, тим самим нейтралізуючи її заряд і підвищуючи її проникність. В умовах підвищеного гемодинамічного навантаження і пошкодження БМК ліпиди, профільтровані в первинну сечу, інтенсивно реабсорбуються і метаболізуються нефроцитами. Перенавантаження і дисфункція останніх веде до викиду лізосомальних ферментів і посиленню цитотоксичного ефекту в інтерстиції нирок [Оганов, Александров, 2001].

Крім того, підвищується рівень  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  в гладком'язових клітинних стінках судин за рахунок зниження активності  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -залежної АТФ-ази і  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -залежної АТФ-ази, що підвищує чутливість цих клітин до дії судинних агентів (катехоламінів, АТ II та ін.) і веде до посилення гемодинамічних порушень [Оконова, 2001].

Основу роль в формуванні АГ при ожирінні відводять гіперволемії, яка розвивається в результаті підвищеної ретенції натрія і води в умовах гіперінсулінемії. Вищевказані механізми сприяють все більшій стимуляції ренін-ангіотензин-альдостероновій системі і замиканню всього ланцюга, беруть участь у підвищенні АТ в порочному колі. В результаті розвиваються зміни центральної гемодинаміки: збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, загального периферичного опору судин.

Серед механізмів, під впливом яких АГ вносить свій внесок в прогресування пошкодження нирок, розглядають як враження прегломерулярних артерій з наступним звуженням просвіту судин та ішемії тканини нирок, так і безперешкодну передачу (трансмісію) високого системного АТ на судини клубочків в умовах порушеної ауторегуляції тонуусу артеріол, що робить внесок в підтриманні і посиленні внутрішньоклубочкової гіпертензії.

Роль АГ в пошкодженні ниркової тканини при ожирінні побічно підтверджується тим, що лікувальні заходи, спрямовані на нормалізацію АТ та зменшення маси тіла, значно покращують функцію нирок і зменшують вираженість склеротичних змін [Оганов, Александров, 2001].

Високий рівень ліпідів крові, особливо при наявності дисліпідемії являється фактором ризику атеросклеротичного ураження судин [Диденко и др., 2001]. Також в розвитку цього процесу певне значення мають фактори росту, цитокіни, що утворюються клітинами жирової тканини (ФНО- $\alpha$ , АТ II, ИАП 1 та ін.). Вони, стимулюють проліферацію гладком'язових клітин, фіброblastів і підвищуючи синтез колагену і ендогенного холестерину в клітинах судинної стінки, сприяють форму-

ванню атеросклеротичного ураження судин [Дедов, 2003] і ішемії тканини нирок. Більше того, порушення кровопостачання клубочків розвивається внаслідок спазму прегломерулярних артерій як механізм ауторегуляції в умовах АГ. Показано, що зниження перфузії нирок сприяє розвитку запального процесу і фіброзу в інтерстеціальній тканині нирок, атрофії каналців нирок. Є дані, що в умовах погіршення кровопостачання нирок відбувається порушення процесу апоптозу клітин каналцевого епітелію і клубочків. При гіпоксії активуються фактори росту, вазоактивні фактори, в тому числі ендотелін 1, цитокіни, які сприяють посиленню інтерстеціального фіброзу [Тареева, 1996]. Показано, що ішемія являється фактором прогресування ураження нирок і сприяє розвитку дифузного гломерулосклерозу. Так, в експерименті на тваринах з цукровим діабетом першого типу достатнім було навіть короточасного періоду ішемії для запуску необоротного запального і фіброзного процесу в тканині нирок, в той час як у тварин без діабету постішемичні зміни в тканині нирок були повністю оборотні [Мухин и др., 2004].

*Ауто- і паракринна дія гормонів і цитокінів жирової тканини*

В дослідженнях останніх років показано, що клітини жирової тканини виділяють більшу кількість БАР (лептин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену 1, які можуть сприяти розвитку супутніх ожирінню ускладнень [Дедов и др., 2004]. Вісцеральна жирова тканина добре іннервована, має велику сітку капілярів і безпосередньо з'єднується з системою ворітної вени. Звідси продуковані клітинами жирової тканини - адипоцити - БАР здатні надати не тільки локальну, але і системну дію на організм, в тому числі на тканину нирок.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що при ожирінні лептин може індукувати продукцію колагену I типу мезангіальними клітинами і фіброгенез в нирковій тканині, стимулює проліферацію ендотеліоцитів і гладком'язових клітин судин, опосередковано викликає гіпертрофію клубочків [Мухин и др., 2004].

Вісцеральна жирова тканина синтезує і секретує ангіотензиноген (АТ I) [Медведева, 2001], перетворюється під впливом місцевосинтезуючого реніну і АПФ в ангіотензин II (АТ II). Останній приймає участь у диференціюванні жирової тканини. АТ II сприяє збільшенню вмісту тригліцеридів, збільшенню швидкості транскрипції синтетази жирних кислот і лептину. Ряд авторів вважають, що викликаючи вазоконстрикцію, АТ II сприяє зниженню перфузії жирової тканини, що в свою чергу веде до порушення обміну глюкози і вільних жирних кислот в адипоцитах, тим самим ще більше посилюючи ІР при ожирінні [Медведева, 2001]. АТ II, маючи властивості фактора росту, стимулює проліферацію мезангіальних клітин і продукцію ними колагенів, факторів хемотаксису і трансформуючого фактора росту- $\beta_1$ , які провокують макрофагальну інфільтрацію, ту-

булоінтерстиціальне запалення і сприяють прогресуванню нефросклерозу [Кобалава, Дмитрова, 2003]. Показано, що АТ II стимулює секрецію ендотеліну-1, який регулює перетворення АТ I в АТ II.

Цей гормон є головним фактором регуляції ниркової гемодинаміки, викликаючи спазм переважно вищої артеріоли, АТ II сприяє підвищенню внутрішньоклубочкового тиску і збільшення градієнта ниркового транскапілярного тиску. Деякі автори вважають, що АТ II спроможний збільшити проникність БМК, з чим пов'язують його протеїнуретичний ефект [Оконова, 2001]. Локальна продукція в нирках АТ II і наступний спазм клубочкових артерій як прояв ауторегуляції ниркових судин в умовах АГ можуть призвести до перерозподілу крові в нирці, відбувається порушення її циркуляції в сторону юкстагломерулярного шляху, по якому кров скидається в піраміди, що збільшує ішемію кори.

Однотимчасний вплив гормональних (гіперлептинемія, гіперінсулінемія), метаболічних (гіперліпідемія, гіперурікемія, гіперглікемія) та гемодинамічних (АГ, активація РААС і СНС) факторів, а також пошкоджуюча дія вироблених адипоцитами біологічно активних речовин сприяють порушенню ниркової гемодинаміки у вигляді розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії, яка вважається одним з основних факторів прогресуючого ураження нирок. Довготривала дія підвищеного гідродинамічного тиску викликає механічне подразнення прилеглих структур клубочка і сприяє проліферації клітин клубочка, гіперпродукції ними компонентів міжклітинного матрикса (колаген IV і I типів, ламінін колагену) і накопичення його в області мезангіума, збільшення продукції речовини БМК і її потовщення [Оганов, Александров, 2001]. Тривала внутрішньоклубочкова гіпертензія сприяє порушенню архітектоники і проникності БМК за рахунок втрати негативного заряду, викликаючи проникність через неї білків, ліпідів та інших компонентів плазми, що веде до перенапруження мезангіальних клітин та епітеліальних клітин каналців, розвитку їх дисфункції та в кінцевому результаті - до гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу [Мухин і др., 2004]. Підвищена інфільтрація інтерстицію клітин запаленням в поєднанні з протеїнуриєю погіршує формування тубулоінтерстиціального фіброзу.

Крім цього, в умовах порушення метаболізму, системної і ниркової гемодинаміки епітеліальні клітини клубочків, ниркових каналців і мезангіальні клітини клубочків виробляють ще більш активний, чим АТ II, вазоконстриктор - ендотелін-1 (ЕТ1) [Шилов і др., 2003], який володіє властивостями як вазоактивного фактора, так і фактора росту, стимулюючи проліферацію мезан-

гіальних клітин, гладком'язових клітин судин, фібробластів і ендотеліальних клітин. Крім того, ЕТ1 посилює дію різних цитокінів [Мухин і др., 2004], вироблення фібронектину і колагену IV типу мезангіальними клітинами, стимулює синтез розчинного та нерозчинного фібрину гладком'язовими клітинами судин.

Лікування асоційованої з ожирінням нефропатії часто потребує впливу на інші фактори, що збільшують ниркове пошкодження, - порушення обміну ліпопротеїдів, гіперурікемію. У хворих з артеріальною гіпертензією обов'язково досягнення цільових величин АТ. Обов'язкова компенсація параметрів, що характеризують вуглеводний обмін.

Дуже важливим є раннє призначення інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів, нормалізація маси тіла, що дозволить попередити подальше погіршення функції нирок.

Зміна способу життя та обмеження калорійності їжі, дозовані фізичні навантаження та оптимізацію режиму праці та відпочинку, сприяють підвищенню ефективності лікарських препаратів, що використовуються для лікування ожиріння.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, у прогресуванні патології нирок при ожирінні мають значення цілий комплекс метаболічних, судинних і гормональних порушень, а також пошкодження структур нирок під впливом біологічно активних сполук, що виділяються адипоцитами. Ці фактори взаємопов'язані один з одним і запускають цілий каскад запальних, проліферативних і гемодинамічних змін в нирках.

2. Кінцевим результатом впливу на нирки цього каскаду порушень є розвиток гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу тканини нирок. Переривання цього порочного кола і зворотній розвиток змін можливий тільки на ранніх етапах формування патологічного процесу в нирках.

3. Основною рекомендацією хворим з ожирінням слід вважати зниження маси тіла. На більш пізніх етапах, крім цього, лікування повинно бути спрямоване на зменшення впливу факторів, асоційованих з ожирінням, що приймають участь у прогресуванні пошкодження нирок.

Вплив лікарських засобів, ефективних в лікуванні ожиріння, на клінічні ознаки і перебіг нефропатій асоційованих з ожирінням достатньо не вивчені, і в подальшому це буде предметом нашого наукового дослідження.

### Список літератури

Артериальная гипертензия и метаболический синдром /А.М.Шилов, М.В.Чубаров, М.В.Мельник [и др.] //Русск. мед. журнал.- 2003.- №11.- С. 1145-1150.  
Бутрова С.А. Висцеральное ожирение -

ключевое звено метаболического синдрома /С.А.Бутрова, Ф.Х.Дзгоева //Ожирение и метаболизм.- 2004.- №1-С.10-16.  
Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические

показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертонии /И.И.Дедов, С.А.Бутрова, А.В.Воронцов [и др.] //Ожирение и метаболизм.- 2004.- №1.- С.26-29.

Гинзбург М.М. Значение распределения

- жира при ожирении. Проблемы эндокринологии /М.М.Гинзбург., Г.С.Козлупица //Проблемы эндокринологии.- 1996.- №3.- С.42-46.
- Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета /И.И.Дедов, Ю.И.Сунцов, С.В.Кудрякова //В кн.: Сахарный диабет: Рук-во для врачей.- М.: Универсум паблишинг, 2003.- С.75-93.
- Дедов И.И. Диабетическая нефропатия /И.И.Дедов, М.В.Шестакова.- М., 2000.- С.34-43.
- Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез /В.А.Диденко //Лабораторная мед.- 1999.- №2.- С.49-56.
- Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек /Н.А.Мухин, В.С.Моисеев, Ж.Д. Кобалава [и др.] //Тер. архив.- 2004.- №6.- С.39-47.
- Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром /Ж.Д.Кобалава, Т.Б.Дмитрова / //Русский мед. журнал.- 2003.- №1.- С.699-703.
- Медведева Т.Ю. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте: Дис. ... канд. мед. наук /Медведева Т.Ю.- М., 2001.- С.43-52.
- Оганов Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study /Р.Г.Оганов, А.А.Александров //Русский мед. журнал.- 2001.- №7.- С.6-10.
- Оконова Е.Б. Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита: Дис. ... канд. мед. наук /Е.Б.Оконова.- М., 2001.- С.54-63.
- Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита /И.Е.Тареева //Тер. Архив.- 1996.- №6.- С.5-10.
- Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека /Н.А.Мухин, И.М.Балкаров, С.В.Моисеев [и др.] /Тер. архив.- 2004.- №9.- С.5-11.
- Brenner B.M. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal /B.M.Brenner //J. Clin. Invest.- 2002.- Vol.110.- P.1753-1758.

**Голубовский И.А.**

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ, СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** По современным данным ВОЗ распространенность ожирения составляет 56 % у мужчин и 62 % - у женщин. Избыточный вес уменьшает продолжительность жизни от 3 до 15 лет. Только 60 % людей, страдающих ожирением, могут дожить до 60 лет, и только треть - до 70. Проблему избыточного веса сейчас называют настоящей эпидемией. Наличие лишних килограммов заставляет организм работать в стрессовом режиме, что приводит к риску развития многих серьезных заболеваний. В частности, сердечно - сосудистая система страдает при ожирении в 80 % случаев, увеличивается риск развития артериальной гипертензии в 3 раза, ишемической болезни сердца - в 2 раза, возникают заболевания почек и мочевыделительной системы, обусловленные нарушением водно-солевого обмена. В статье проведен анализ патогенетических механизмов и морфологических изменений в почках при ожирении и основных методов лечения и профилактики избыточного веса.

**Ключевые слова:** ожирение, избыточный вес, заболевания почек, хроническая почечная недостаточность, методы лечения.

**Golubovskiy I.A.**

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE KIDNEYS IN OBESITY, AREAS OF TREATMENT

**Summary.** According to current data, WHO prevalence of obesity is 56 % among the men and 62 % - women. The overweight reduces life expectancy 3 to 15 years. Only 60 % of people who are obese can live up to 60 years old, and only one-third - 70 years old. The problem of excess weight is called a real epidemic. Having extra pounds make the body work in stress mode, leading to the risk of many serious diseases. In particular, the cardiovascular system suffers from obesity in 80 % of cases, increasing the risk of hypertension in 3 times, coronary heart disease - a factor of 2, there are diseases of the kidneys and urinary tract due to violation of water- salt metabolism. This paper analyzes the pathogenic mechanisms and morphological changes in the kidney in obesity and the main methods of treatment and prevention of excess weight.

**Key words:** obesity, obesity, kidney disease, chronic renal failure, treatment.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013р.

Голубовський Ігор Анатолійович - к.мед.н., доцент каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-37-18

© Маевский А.Е.

УДК: 618.11: 616-08-07

**Маевский А.Е.**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21018, Украина)

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

**Резюме.** В настоящее время проблема эндометриоза яичников является одной из ведущих в гинекологии, поскольку частота встречаемости данного заболевания с каждым годом непрерывно растет и встречается в основном у женщин репродуктивного возраста с частотой 15-20%. Несмотря на большое число клинических и морфологических исследований, посвященных данной патологии, многие аспекты этой проблемы еще остаются неразрешенными. Был проведен анализ клинических случаев эндометриоза с целью определения четких клинических и патоморфологических критериев диагно-

стики, методов лечения и профилактики этого заболевания.

**Ключевые слова:** эндометриоз, аденомиоз, диагностика, морфологические критерии, локализация, методы лечения.

В настоящее время проблема эндометриоза яичников является одной из ведущих в гинекологии, поскольку частота встречаемости данного заболевания с каждым годом непрерывно растет и встречается в основном у женщин репродуктивного возраста с частотой 15-20% [Адамян и др., 2006]. Несмотря на большое число клинических и морфологических исследований, посвященных данной патологии, многие аспекты этой проблемы еще остаются неразрешенными [Аничков и др., 2011]. Был проведен анализ клинических случаев эндометриоза на основании литературных данных и собственных исследований с целью определения четких клинических и патоморфологических критериев диагностики, методов лечения и профилактики этого заболевания.

*Цель исследования:* комплексный анализ клинических, морфологических, иммуногистохимических исследований различных морфофункциональных вариантов эндометриоза яичников и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения.

В проведенном клинико-морфологическом обследовании женщин с внутренним эндометриозом (аденомиозом) [Баскаков и др., 1998] установлено, что аденомиоз развивается преимущественно у женщин в перименопаузальном периоде (после 40 лет) на фоне многократных прерываний беременности. У 90% пациенток аденомиоз сопровождается развитием множественных лейомиоматозных узлов, в 60% - железистой гиперплазией эндометрия, в 100% случаев - фиброзно-кистозной трансформацией или фиброзной дегенерацией яичников. Выделены два морфогенетических варианта аденомиоза: инвазия цитогенной стромы в подлежащий миометрий с образованием эндометриальных желез и инвазия цитогенной стромы по соединительнотканым прослойкам без образования эндометриальных желез с выраженным неоангиогенезом [Баскаков и др., 1998].

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты наружного генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости, от 12 до 60% женщин репродуктивного возраста страдают от этого заболевания.

Молодой возраст больных эндометриозом, длительное и прогрессирующее течение заболевания, тяжесть клинических проявлений (упорный болевой синдром, маточные кровотечения, хроническая анемия, бесплодие, нейроэндокринные расстройства) стойкое нарушение репродуктивной функции, снижение трудоспособности и качества жизни определяют как медицинское, так и социальное значение этой распространенной патологии.

Ведущая роль принадлежит эндометриозу яичников, характеризующемуся рецидивирующим течением

и сопровождающемуся бесплодием в репродуктивном возрасте. Частота этого заболевания составляет 10 - 37% [Борисова, 2004].

Ранняя диагностика эндометриоза яичников чрезвычайно сложна в связи со значительной вариабельностью проявления, отсутствием патогномичных симптомов, многогранным характером нарушений, связанных с субъективной интерпретацией данных, получаемых при оценке инструментальных методов обследования.

Анализ последних литературных данных о методах лечения эндометриоза показывает, что не существует "золотого стандарта", более того, ни один медикаментозный препарат не обеспечивает стойкого клинического эффекта [Горохов, Лазарев, 2001; Венцківський та ін., 2012].

В то же время, изучение гистологического строения, а также морфофункциональных особенностей удаленных макропрепаратов имеет большое значение для разработки методов лечения в послеоперационном периоде.

Аденомиоз, эндометриоз яичников и экстрагенитальный эндометриоз представляют собой клинико-морфологические виды одной нозологической формы - эндометриозной болезни (ЭБ). Сравнительный клинико-морфологический анализ аденомиоза, эндометриоза яичников и экстрагенитального эндометриоза позволяет считать, что их клиническое течение, выраженность и характер симптомов, формообразовательные процессы во многом определяются органной локализацией. Топография очагов, их органная локализация, морфологические и морфофункциональные особенности широко варьируют в пределах одного вида ЭБ и даже в пределах одного органа, что определяет необходимость выделения различных морфофункциональных форм и вариантов, отражающих клинико-морфологические особенности процесса и степень его морфофункциональной активности [Борисова, 2004].

При всех формах ЭБ характерна типовая картина морфогенеза с соответствующими направлениями эволюции в виде пролиферации, секреции, регрессии, с волнообразным течением этих дисгормональных морфогенетических проявлений в разном количественном соотношении в пределах одного органа. Патологический синтез ароматазы цитохрома P-450 характерен для всех форм ЭБ. Он способствует локальному синтезу эстрогенов путем конверсии из андрогенов, переходу эндометриозных гетеротопий на совершенно другой уровень существования и саморегуляции, способствуя автономному волнообразному, хроническому течению процесса.

Вопрос о генезе наружного генитального эндометриоза до настоящего времени остается предметом дис-



кусий и в особенности это касается эндометриоза яичников. Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен для разработки патогенетических методов лечения эндометриоза вообще, эндометриодных образований яичника в особенности, как формы заболевания практически не поддающейся консервативному лечению.

Недостаточно изучены молекулярно-биологические аспекты эндометриоза, которые по патогенетическим особенностям приближаются к опухолевым процессам [Давыдов и др., 2004].

За несколько последних десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Стали известны многие механизмы контроля клеточного деления и смерти, механизмов ангиогенеза и строомообразования, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т.д. Выявлено, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в пролиферативных процессах, могут приводить к трансформации клеток. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, получили название молекулярно-биологических маркеров опухоли. Все они участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировке, морфогенетических реакциях клетки [Демидов и др., 1999].

Определение сущности процессов ангиогенеза, строомообразования, запрограммированной смерти клеток (апоптоза), нарушение их регуляции и соотношения указывает на возможность принципиально нового направления в лечении многих заболеваний. Имеется в виду применение препаратов ингибирующих ангиогенез, пролиферацию и индуцирующих апоптоз. Изучение генов пролиферации и супрессии открывает новые возможности функциональной оценки структурных изменений при различных патологических процессах.

Многофакторность патогенеза эндометриоза и многочисленность теорий развития свидетельствуют об отсутствии истинного представления об этом заболевании. До настоящего времени не известно, почему часть отторгнутых клеток эндометрия сохраняет не только жизнеспособность, активность, но и способность к имплантации в атипичных местах, к дальнейшему развитию и, в ряде случаев, к сохранению функциональной активности. При этом ни возраст, ни время становления менархе, ни другие факторы не играют значимой роли в развитии эндометриоза [Дурасова, 2009].

До настоящего времени неясны механизмы развития эндометриоза яичников, причины частого рецидива заболевания, отсутствие эффективности медикаментозной терапии, в том числе и гормональной.

По данным [Ищенко, Кудрина, 2002], купирование болевого синдрома после лапароскопии и коагуляции эндометриодных очагов наступает у 55% пациенток. Через 7 месяцев боли возобновляются у 18%, а через 18 месяцев вновь у 55%. При проведении послеоперационной гормонотерапии в течение 6 месяцев болевой синдром купирован у 82,6%, но возобновление

болевого синдрома возникает через год у 50% пациенток. Таким образом, эффект от гормонотерапии временный и симптомы заболевания возобновляются через 6-12 месяцев.

Оперативное удаление очагов эндометриоза или деструкция его с помощью одного из видов энергией (лазеро-, электро-, криовоздействия) является единственным методом ликвидации патологического процесса [Кира и др., 2004].

У пациенток с рецидивирующей формой эндометриодных кист по сравнению с нерезидивирующим типом имеют место: более выраженная клиническая симптоматика; отягощенно-наследственный анамнез опухолевыми заболеваниями; высокий процент соматической отягощенности; высокая частота проведенных оперативных вмешательств; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; частое сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия, аденомиозом и миомой матки [Коновалов и др., 2001].

В диагностике эндометриодных кист яичников ведущее значение имеет трансвагинальная эхография, цветное доплеровское картирование, лапароскопия. При ЦДК регистрируется умеренный и выраженный периферический кровоток в образовании (особенно характерный для пациенток с рецидивирующим типом эндометриоза яичников) [Краснопольский, Горский, 2009].

Клинические особенности проявления эндометриодных кист яичников коррелируют с данными морфологических исследований, подтверждающих 2 варианта течения эндометриоза яичников: рецидивирующий и нерезидивирующий. При рецидивирующем типе имеет место сочетание эндометриодной кисты с микроочагами эндометриоза яичников, а также высокий процент железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. При нерезидивирующем варианте - наличие только эндометриодной кисты. Микроочаги эндометриоза яичников являются, по-видимому, предшествующей формой эндометриодных кист, то есть представляют собой непосредственную причину возникновения рецидивов.

Молекулярно-биологическими особенностями эндометриодных кист яичников являются: снижение процессов апоптоза (CD-95), относительно высокая пролиферативная активность (Ki-67), интенсивный процесс неоангиогенеза (CD-34) и экспрессии факторов роста (FGF, EGF и рецептор к нему - EGER) по сравнению с аутологичным эндометрием и микроочагами эндометриоза яичников [Кузнецова, 2008].

Рецидивирующие эндометриодные кисты, в свою очередь, по молекулярно-биологическим показателям отличаются от нерезидивирующего типа более низким уровнем апоптоза, высоким уровнем ангиогенеза, пролиферации, строомообразования и экспрессии факторов роста.

Усиление процесса неоангиогенеза в очаге эндометриоза яичника, а также повышение концентрации

факторов роста, с учетом их гепарин-связывающей и стромаактивирующей способности приводят к возникновению микрокровоизлияний с формированием полости эндометриоидной кисты.

Одним из доминирующих клинических симптомов наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является хроническая тазовая боль. Частота встречаемости тазовой боли, связанной с эндометриозом, составляет от 26 до 80%. Распространенность резидуального и рецидивирующего болевого синдрома после комбинированного лечения НГЭ составляет 18-80%. Трудности терапии тазовой боли при НГЭ связаны с полиморфизмом болевых механизмов, а также запоздалой диагностикой и лечением эндометриоза [Куценко, 2005].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития тазовой боли при НГЭ, на сегодняшний день недостаточно понятны. Возникновение боли связывают с феноменом микроменструаций, проаллогенным воздействием медиаторов воспаления, рубцово-спаечным процессом в малом тазу и поражением нервных волокон. Однако неэффективность реконструктивных и денервирующих операций, а так же терапии, направленной на снижение продукции аллогенных веществ, позволяют предполагать, что определенные механизмы генерации и персистенции болевого синдрома при НГЭ лежат вне спектра данных лечебных воздействий [Михалева и др., 2006].

В результате немногочисленных исследований по изучению морфогенеза боли при НГЭ, было установлено, что эктопический эндометрий имеет собственный сенсорный потенциал. Было высказано предположение, что патологическая иннервация эктопических очагов эндометрия является причиной генерации тазовой боли. Однако остается нерешенным вопрос о связи иннервации эктопического эндометрия с клиническими проявлениями болевого синдрома. Перспективным подходом к изучению боли является анализ ее молекулярных основ. В настоящее время активно исследуются функции полимодальных ваниллоидных рецепторов 1 типа (TRPV1), ответственных за мониторинг ноцицептивной информации. На сегодняшний день получены первые результаты, свидетельствующие о возможной роли TRPV1 в развитии хронических тазовых болей при НГЭ и дисменорее при аденомиозе. Оценка экспрессии TRPV1 в эктопическом эндометрии позволит определить перспективы применения агонистов/антагонистов TRPV1, как принципиально нового класса анальгетиков для лечения тазовой боли у пациенток с эндометриозом [Непомнящих и др., 2012].

### Список литературы

Адамян Л.В. Эндометриозы /Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева.- Рук-во для врачей.- М: Медицина.- 2006.- 416с.  
Аничков Н.М. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза

яичников, экстрагенитального эндометриоза /Н.М. Аничков, В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек //Архив патологии.- 2011.- №4.- С.5-10.  
Баскаков В.П. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе /В.П. Баскаков., Ю.В. Цвелев.,

Е.Ф. Кира.- С-Пб, 1998.- С.33.

Борисова Е.А. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук /Е.А. Борисова.- М., 2004.- 24с.

Гінекологія /[Венцківський Б.М., Бонда-

Миграционная и митогенная активность клеток эндометриальной стромы индуцирует также лейомиоматозную трансформацию миометрия, наиболее выраженную вблизи очагов аденомиоза. Установлено одновременное присутствие в образцах матки активных и неактивных очагов аденомиоза и лейомиоматозных узлов, свидетельствующее о метахронности их развития.

Эндометриоз относится к хроническим заболеваниям, консервативное лечение которого (преимущественно супрессивная гормональная терапия) обуславливает непродолжительный клинический эффект, поскольку не устраняет структурно-функциональные изменения в матке и яичниках (эктопию эндометрия) и вызывающие их причины [Запорожан, 2011].

В то же время ЭМ обуславливает часто значительные нарушения репродуктивной функции женщин, может быть причиной бесплодия и потери трудоспособности. Некоторые авторы рассматривают возможность опухолевой трансформации при эндометриозе [Венцківський та ін., 2012].

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Ведущими клиническими симптомами эндометриоза яичников являются болевой синдром (альгодисменорея, латерализация боли, диспареуния, постоянные тазовые боли), бесплодие, что является показанием к проведению диагностической лапароскопии.

2. Основными критериями диагностики эндометриоза являются: снижение процессов апоптоза (CD-95), относительно высокая пролиферативная активность (Ki-67), интенсивный процесс неоангиогенеза (CD-34) и экспрессии факторов роста (FGF, EGF и рецептор к нему - EGFR) по сравнению с аутологичным эндометрием и микроочагами эндометриоза яичников.

3. Одновременно с деструкцией очагов эндометриоза или резекцией яичников необходимо лечение гиперпластических процессов эндометрия (термо- или лазероабляция эндометрия), так как ретроградный заброс менструальной крови, а с ней и клеток гиперплазированного эндометрия, может поддерживать прогрессирование и образование новых эндометриоидных кист яичников.

В перспективе дальнейших разработок необходимо изучить основные морфологические критерии диагностики эндометриоза яичников позволить усовершенствовать методы лечения данной патологии, что послужит предметом наших научных исследований в будущем.

- ренко Н.П., Степанківська Г.К. та ін.]. - К.: Медицина, 2012- 674 с.
- Горохов А.П. Эндометриозидные кисты яичников, частота, особенности оперативного лечения /А.П.Горохов., И.П.Лазарев //Научный вестник Тюмень. Мед. Акад. Тюмень.- 2001.- №1.- С.108-109.
- Давыдов А.И. Аспирационное лечение эндометриозидных кист яичников: за и против /А.И.Давыдов., М.А.Стрижакова., В.М.Пашков //Вопросы гинекол., акушерства и перинатол.- 2004.- №3.- С.88-90.
- Демидов В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Вып.2. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников /В.Н.Демидов., А.И.Гус, Л.В.Адамян .- Практич. пособие.- М.: РАМН.- 1999.- 100с.
- Дурасова Е.Н. К вопросу о клинко-морфологических особенностях эндометриоза яичников /Е.Н.Дурасова /Акт. вопр. клин. и эксперим. медицины: сборник тезисов к научно-практ. конф. молодых ученых.- СПб МАПО, 2009.- С.172-173.
- Запорожан В.М. Эндометриоз яичников /В.М.Запорожан.- Альманах репродуктивного здоровья.- ООО "Трилист".- 2011.- С.11-15.
- Ищенко А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение /А.И.Ищенко., Е.А.Кудрина.- М.:ГЭОТАР-МЕД.- 2002.- 104 с.
- Кира Е.Ф; Эндометриозидная болезнь. Современные принципы лечения /Е.Ф.Кира., И.И.Ермолинский., А.И.Мелько //Гинекология.- 2004.- №5.- С.231-237.
- Коновалов В.И. Оценка гормонального статуса больных эндометриозом без лечения и после гормональной терапии: /В.И.Коновалов, Е.Ю.Орлов, А.Е.Мазур //Гинекология.- 2001.- Т.3, №4.- С.144-150.
- Краснопольский В.И. Влияние хирургического лечения эндометриозидных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии /В.И.Краснопольский, С.Л.Горский //Росс вестник: акушер-гинеколога.- 2009.- Т.9, №5.- С.60-64.
- Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики /И.В.Кузнецова //Гинекология.- 2008.- Т.10, №5.- С.74-79.
- Куценко И.И. Кпинико-морфологическая диагностика и особенности лечения различных по активности форм генитального эндометриоза: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук /И.И.Куценко.- М., 2005.- 52с.
- Михалева Л.М. Эндометриоз яичника: характеристика гемомикроциркуляторного русла /Л.М.Михалева, Н.Н.Воробьева, М.В.Самсонова //Архив патол.- 2006.- №4.- С.20-22.
- Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза /Л.М.Непомнящих, Е.Л.Лушникова, О.Г.Пекарев [и др.] /Сибирский онкологический журнал.- 2012.- №2 (50).- С.11-15.

**Маевський О.Є.**

#### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНДОМЕТРІОЗУ ЯЄЧНИКІВ, ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

**Резюме.** В теперішній час проблема ендометріозу яєчників являє собою одну з провідних у гінекології, оскільки частота виявлення даного захворювання з кожним роком невпинно зростає і зустрічається в основному у жінок репродуктивного віку з частотою 15-20%. Не дивлячись на велику кількість клінічних та морфологічних досліджень, присвячених даній патології, багато аспектів цієї проблеми ще залишаються невирішеними. Був проведений аналіз клінічних випадків ендометріозу з метою визначення чітких клінічних і патоморфологічних критеріїв діагностики, методів лікування та профілактики даного захворювання.

**Ключові слова:** ендометріоз, аденоміоз, діагностика, морфологічні критерії, локалізація, методи лікування.

**Mayevsky O.Ye.**

#### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF OVARIAN ENDOMETRIOSIS, THE PROBLEM OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

**Summary.** Currently, the problem of ovarian endometriosis is one of the leading in gynecology, since the frequency of occurrence of the disease each year is continuously growing and is mostly found in women of reproductive age with a frequency of 15-20%. Despite the large number of clinical and morphological studies of this disease, many aspects of the problem remain unresolved. The clinical cases of endometriosis on the basis of published data and our own research were analyzed to determine the precise clinical and pathological criteria for the diagnosis, treatment and prevention of this disease.

**Key words:** endometriosis, adenomyosis diagnosis, morphological criteria, localization, treatment.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2013р.

Маевський Олександр Євгенійович - д. мед. н., доцент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-35-50