

OPEN ACCESS
PEER-REVIEWED JOURNAL

SCIENCE REVIEW

Scientific Edition
Published by:



RS **Global**

Open Access Peer-reviewed Journal

Science Review

3(10), March 2018
Vol.4

Chief editor

Laputyn Roman

PhD in transport systems,
Associate Professor,
Department of Transport
Systems and Road Safety
National Transport University

Editorial board:

Lina Anastassova

Full Professor in Marketing, Burgas
Free University, Bulgaria

Mikiashvili Nino

Professor in Econometrics and
Macroeconomics, Ivane Javakhishvili
Tbilisi State University, Georgia

Alkhalwaldeh Abdullah

Professor in Financial Philosophy,
Hashemite University, Jordan

Mendebaev Toktamys

Doctor of Technical Sciences,
Professor, LLP "Scientific innovation
center "Almas", Kazakhstan

Yakovenko Nataliya

Professor, Doctor of Geography,
Ivanovo State University, Shuya

Imangazinov Sagit

Director, Ph.D, Pavlodar affiliated
branch "SMU of Semei city"

Peshcherov Georgy

Professor, Moscow State Regional
University, Russia

Mustafin Muafik

Professor, Doctor of Veterinary
Science, Kostanay State University
named after A.Baitursynov

Ovsyanik Olga

Professor, Doctor of Psychological
Science, Moscow State Regional
University

Nino Abesadze

Associate Professor Tbilisi State
University, Faculty of Economics and
Business

Sentyabrev Nikolay

Professor, Doctor of Sciences,
Volograd State Academy of Physical
Education, Russia

Harlamova Julia

Professor, Moscow State University
of Railway Transport, Russia

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

**Publisher Office's
address:**

Dolna 17,
Warsaw, Poland,
00-773

Website:

<https://rsglobal.pl/>

E-mail:

editorial_office@rsglobal.pl

Tel:

+4(822) 602 27 03

All articles are published in open-access and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0). Hence, authors retain copyright to the content of the articles. CC BY 4.0 License allows content to be copied, adapted, displayed, distributed, re-published or otherwise re- used for any purpose including for adaptation and commercial use provided the content is attributed. Detailed information at Creative Commons site: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Publisher - RS Global
Country – Poland
Format: Print and Electronic
Frequency: monthly
Content type: Scholarly

CONTENTS

MEDICINE

<i>Mitagvaria N., Davlianidze L., Devdariani M., Nebieridze M., Gumberidze L., Kvachakidze I., Sikharulidze N.</i> HYPERTHERMIA AS A TRIGGER FOR ACTIVATION OF HORMETIC MECHANISMS.....	4
<i>Kryvoruchko I. A., Honcharova N. M., Teslenko S. M., Syvozhelizov A. V., Drozdova A. G., Svirepo P. V., Prokhorov O. I., Timofeev I. M.</i> STUDY OF DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF SOME BLOOD CITOKINS IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF COMPLICATED PANCREATIC PSEUDOCYST....	11
<i>Гусейнова Н. Т.</i> СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С НЕБНО-ГЛОТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	13
<i>Калимолдаева С. Б., Калиева Л. К., Нурадилова Д. М.</i> КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ МЕТОД ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.....	16
<i>Корнейчук А. Е.</i> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	22
<i>Ольшевська О. В., Ольшевський В. С.</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ЛАКТАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ, ЇЇ ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ САМОСТІЙНО РОЗРОДЖЕНИХ ТА ШЛЯХОМ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ.....	27
<i>Оспанова Т. С., Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Авдеева Е. В., Пионова Е. Н., Трифонова Н. С.</i> ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНТРОПИИ.....	32
<i>Петрунів В. Б., Пацкань Л. О., Паласюк Б. О., Лучинська Ю. І., Лучинський М. А.</i> СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РЕГІОНАХ З РІЗНИМ ЕКОЛОГІЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ.....	39
<i>Рождко В. І., Пясецька Л. В., Антонишин І. В., Шкумбатюк О. В., Лучинський В. М.</i> ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЕМАЛІ ЗУБІВ У ДІТЕЙ.....	43
<i>Роша Л. Г.</i> КОНТРОЛЬ НЕВІДПОВІДНОЇ ПРОДУКЦІЇ / НАДАННЯ ПОСЛУГ ТА СТАНДАРТИ АКРЕДИТАЦІЇ ПІДРОЗДІЛІВ (ЗАКЛАДІВ) ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНОЇ СЛУЖБИ.....	46
<i>Хомишин О. Г., Терещенко Л. І.</i> ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИКАРОТИНОЇДІВ, ЕКСТРАКТУ ЧОРНИЦІ ТА РЕСВЕРАТРОЛУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВОЛОГОЮ ФОРМОЮ ВМД.....	50
<i>Черниловський А. В., Черниловська С. В., Росицька О. А., Туренко О. А., Яшкіна Т. О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	53
<i>Шаран М. А., Солон Л. М., Колесниченко А. В.</i> ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ СО СКОЛИОЗОМ.....	55

Яровая Елена Дмитриевна ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	58
Kerechanyn Iryna, Gagandeep Singh ULTRACHANGES OF BLOOD CAPILLARIES OF RAT'S TYMUS UNDER METHYL TERT-BUTYL ETHER.....	63
Скляр Н. И., Пономаренко С. В., Осолодченко Т. П., Маркович И. Г., Сотников Г. В., Антипов В. С., Линник А. Ф., Березная И. В. ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОННОГО ПУЧКА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ РАЗЛИЧНЫХ ТАКСОНОМИЧЕСКИХ ГРУПП.....	65
VETERINARY SCIENCE AND PHARMACY	
Berest G. G. [(3-R-2-OXO-2H-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLIN-6-YL)THIO]ACETAMIDES WITH THE FRAGMENTS OF CARCASS AMINES – EFFECTIVE SARS CORONAVIRUS INHIBITORS.....	69
Syrova G. O., Lukianova L. V., Chalenko N. M. THE EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF THE NEW PIROXICAM-CAFFEINE PHARMACEUTICAL COMPOSITION.....	72

HYPERTHERMIA AS A TRIGGER FOR ACTIVATION OF HORMETIC MECHANISMS

*Dr.Sc. Mitagvaria N.,
PhD. Davlianidze L.,
PhD. Devdariani M.,
PhD. Nebieridze M.,
Gumberidze L.,
Kvachakidze I.,
Sikharulidze N.*

Georgia, Tbilisi, I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine

Abstract. *Hyperthermia is widely used in oncology clinic. In combination with radio- and chemotherapy, it allows substantially reduce the doses of named treatment modalities and appropriately - their negative side effects. In case of metastasized tumors, the whole body hyperthermia (WBH) is used. We do not know how WBH can affect the brain functions (learning and memory), and also the rheological properties of blood. The study of these issues was our main goal. Experiments on rats have shown that WBH in the range of 38-45⁰C did not alter the temperature in the brain tissue (37⁰C) as well as memory processes. At the same time, dramatic stimulation of locomotor and searching activity of rats has been observed. Analysis of received data allows concluding that we observed the behavioral manifestation Phenomenon of Hormesis. This result makes possible to use WBH not only as temperature action on cells, but also as a very effective trigger mechanism for activation of this phenomenon.*

Keywords: *Hyperthermia, Phenomenon of Hormesis, Behavior, Rats.*

Introduction. Hyperthermia (also called thermal therapy or thermotherapy) is an acute condition which occurs when the body produces or absorbs more heat than it can dissipate. It is usually caused by prolonged exposure to high temperatures. The heat-regulating mechanisms of the body eventually become overwhelmed and unable to effectively deal with the heat, causing the body temperature to climb uncontrollably.

Hyperthermia can also be created artificially by drugs or medical devices. In these instances it may be used to treat cancer and other conditions. Cancer cells are more heat-sensitive than healthy cells and their structure reacts differently to overheating.

Three types of hyperthermic exposure are currently in use at clinics:

1. Local (superficial) hyperthermia – a variation of hyperthermic exposure which is used for locally limited and advanced tumors (for example skin cancer, recurring breast cancer or inoperable head and neck tumors) (Bicher et al., 2006; Mukhopadhaya et al., 2007).

2. Regional deep hyperthermia – which is meant for deep seated tumors or large tumor areas (rectal cancer, bladder cancer, high-risk soft tissue sarcomas, cervical cancer or pancreatic cancer etc.) (Issels et al., 2010).

3. Whole body hyperthermia (WBH) provides distribution of heat on the entire body, and is therefore primarily used in severe cases, when metastasis and systemic malignancies are present. Whole body hyperthermia is carried out under constant supervision of the functionality of all organs and systems (Vertree et al., 2002).

Research has shown that high temperatures (up to 44⁰C) can damage and kill cancer cells, usually with minimal injury to normal tissues. By killing cancer cells and damaging proteins and structures within cells, hyperthermia may shrink tumors (Dayanc et al., 2008).

It is well known that most biological tissues, with an exception of the central nervous one, are tolerant to hyperthermic exposure and can survive at temperatures of up to 44⁰C. In regards to the central nervous system (CNS), there are significant discrepancies in published data concerning irreversible damages - Sminia et al, (1994) have observed irreversible changes after treatments at 42⁰C, but Matsumi et al (1994) have showed no obvious irreversible changes even at 44⁰C.

It is an accepted fact that hyperthermia-induced damages in CNS are mostly conditioned by thrombosis and arteriolar constriction. Recently we have investigated the effect of local hyperthermic

exposure of brain tissue. We have shown that well-pronounced morphological changes take place in brain tissue even at 41°C exposure, and all these changes should be caused by the thrombosis of cerebral vessels. (Mitagvaria et al, 2010 and 2011). Such a development of events is acceptable in case of tumor tissue, but is totally unacceptable for the normal one. We do not know how a hyperthermic exposure, especially in the case of a WBH, can affect brain functions, processes of memory and learning. But what we do know exactly is that the hyperthermia causes an activation of inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), which leads to the formation of huge amounts of free radicals, the consequences of which are difficult to predict.

Taking all above-mentioned into account, we decided that study the WBH effects on the processes of learning and memory on the background of selective and nonselective inhibition of various nitric oxide synthases (NOS) will not only allow to identify possible disorders of the brain functions, but also pinpoint the physiological mechanisms of these disorders, as well as some unknown aspects of therapeutic or/and damaging effects of WBH.

The main tasks of our study can be described as follow:

1. Establishment of safety temperature range for normal tissue during WBH exposure;
2. Receiving of information concerning the role of Nitric Oxide in disturbances of the processes of learning and memory (especially the role of inhibition of inducible nitric oxide synthase). This will allow taking into account the positive or negative influences of this factor during hyperthermia therapy. However, during the experiments, besides mentioned the new, unexpected aspects of the hyperthermal effect on the organism related to the activation of the Phenomenon of Hormesis have been revealed.

Methodical Approach. The series of experiments were carried out on the groups of white rats placed in a special hyperthermia chamber (HC) for one hour, without any restrictions in freedom of movement. Three heat settings (38, 39 and 40°C) were used. Let's consider the strategy of research on the example of one temperature setting, since this strategy was not change depending on the temperature:

The first series - effect of WBH on memory:

1. A group of rats before receiving of hyperthermic exposure learns to determine the optimal path in a multi-way maze. The process of learning lasts until the development of automatism in behavior (once a rat runs from the start site to the nest-box in just a few seconds, without any mistakes.)
2. Each animal underwent a one-hour hyperthermia exposure (e.g. 38°C).
3. In order to determine the effect of WBH on memory the animals were re-tested in a maze one hour after hyperthermic exposure, then the next day and finally after one week (number of errors committed during the passage of the maze and other behavioral indices were be recorded)..
4. After the last test in the maze, the animals were euthanized, and their brains were stored for morphological examination.

Said experimental cycles were also carried out on other animal groups of these series for the remaining two temperature settings (39 and 40°C).

The second series - the study of the WBH effect on learning process. All three temperature groups of animals in this series, first of all, had to get the relevant hyperthermic exposure, and only after that (starting from the second day) they were trained in the multi-way maze. Comparison of received results with those of the first series allowed making conclusions about the effect of WBH on learning process.

Further research strategy involved identification of the role of Nitric Oxide in the behavioral effects of WBH. To this end, all the aforementioned experimental cycles for all three levels of hyperthermia were carried out on the background of:

1. Nonselective inhibition of NOS (by nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)).
2. Selective inhibition of iNOS (by Aminoguanidine).
3. Administration of L-arginine (Nitric Oxide donor).
4. Combined use of these inhibitors and L-arginine

Upon completion of each cycle, as it has been mentioned, a morphological analysis of the animals' cerebral cortex has been done. The revelation of the thrombosed vessels' quantity and neural and glial cells condition were under special attention.

Behavioral study of learning and memory processes. Variety of maze constructions are in use in experiments; those which are the most convenient and simple to use in experiments on rats, proved to be the maze consisting of platforms (multi-way maze) fixed on supports as high as 30 cm (Fig.1). This kind of maze allows it to be arbitrarily and readily modified - creating a more complex or simple tasks, and allowing observations on the animal's behavior under various experimental conditions.

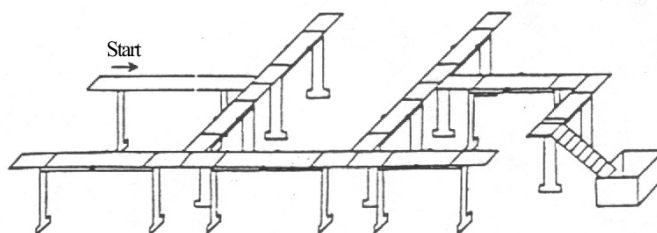


Fig. 1. Construction of the multi-way elevated maze

By the method of trial and error the rat learns to move along the optimal trajectory, depending on experimental conditions accomplishing this in several minutes to several seconds. Such a learning method was found to be most acceptable and fitting to the task at hand. In order to evaluate the process and the level of learning, as well as a memory the following parameters were usually employed: number of errors made (i.e. number of deviation from the optimal route) and time it takes to go through the maze.

We believe that this approach is the most adequate for the tasks set out in our study.

Statistical analysis. For evaluation of statistical significance of received results and differences revealed between used experimental conditions (changes in blood rheology, mistakes in maze tests and others) a one-way and two-way analysis of variance (ANOVA) were used.

Results. Realization of the first stage of this study allowed to get some important information concerning the effects of WBH on learning process in the multi-way maze after of each used temperature exposure in the special hyperthermic chamber (see Fig. 2). But before the behavioral tests, we decided to get information concerning the changes in brain temperature during the changes of temperature into the Chamber (HC).

Received results allowed revealing very interesting phenomenon of autoregulation of brain temperature. The point is that, if we increase the temperature into the HC up to 44-45⁰C the temperature in the brain tissue does not change and is maintained in average on the level of 36-36.5⁰C, but further increase of environmental (in HC) temperature leads to increase of brain temperature and when it reaches the level about 41⁰C – the animal dies.

Thus, we established that in case of 38, 39 and 40⁰C in HC the temperature in the brain of animals does not change (even if WBH exposure lasts several hours).

In the next series of experiments we tested the animals learning ability in multi-way maze after 2 and 4 hours hyperthermic exposure by the temperatures 38, 39 and 40⁰C. The most expressed results we received in case of 4 hours exposure by 40⁰C. The time of maze passing (in comparison with control animals (see Fig. 3) and with those received 38 and 39⁰C has been significantly shorten.

We consider this picture (Fig.3) as a well pronounced behavioral manifestation of WBH Hormetic effect. Roughly similar results were obtained earlier in drosophilas, flying speed of which after application of oxidative stress by Hydrogen Peroxide, was, according to the authors, "dramatically increased» (Grover et al., 2009). And two years earlier by Grover et al, again in Drosophila has been shown that hyperthermic preconditioning (36⁰C for one hour) improves the locomotor activity (Xiao et al., 2007). In addition, it was found that low dose stress increased also life expectancy of Drosophila (Butov et al., 2001).

Taking into account all aforementioned we decided to continue our study with this temperature regimen.

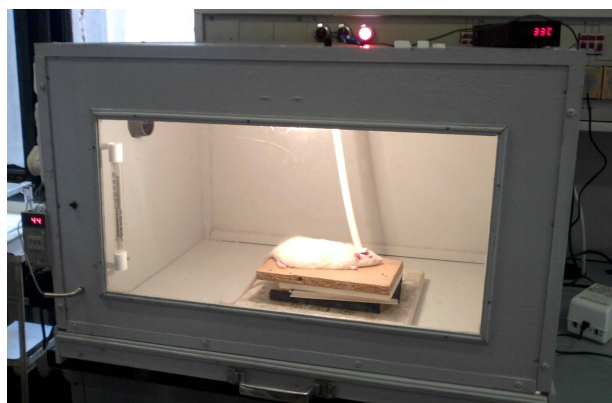


Fig. 2. The rat in Hyperthermic Chamber (HC). The temperature in HC is automatically maintained on the needed temperature. On this picture we see the measurement of changes in brain temperature (by means of thermocouple implanted into the brain tissue) during the changes the temperature in HC

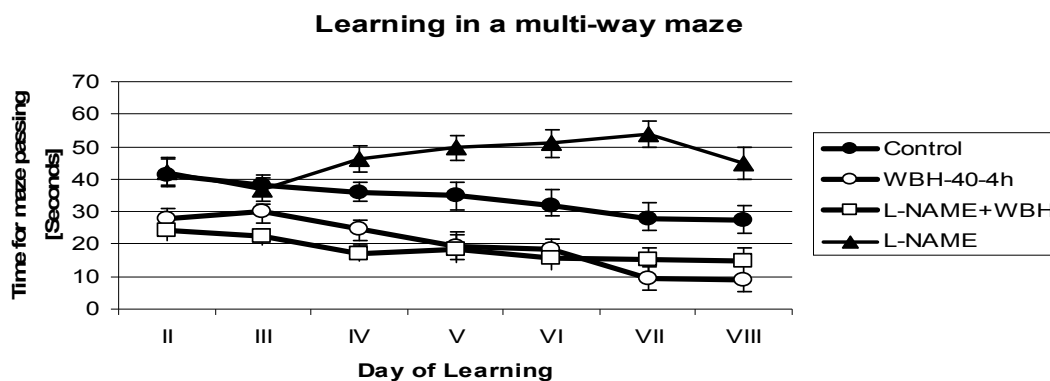


Fig. 3. Time of maze passing for control, WBH exposed (4 hours, 40°C) and for animals that undergo WBH exposure on the background of Nitric Oxide Synthases non-selective inhibition by the Nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME)

The animals of next group (12) prior to maze sessions were administered by NOS nonselective inhibitor - Nitro-L-Arginine Methyl Ester - L-NAME (30mg/kg), but did not get the hyperthermic exposure. As can be seen from Fig. 4 the motor activity of the animals in this group declined sharply and at the end of training sessions (7th day) the animals were able to reach the nest-box on average for 55 seconds, which is more than twice greater than the time spent on solving the same problem by animals of control group.

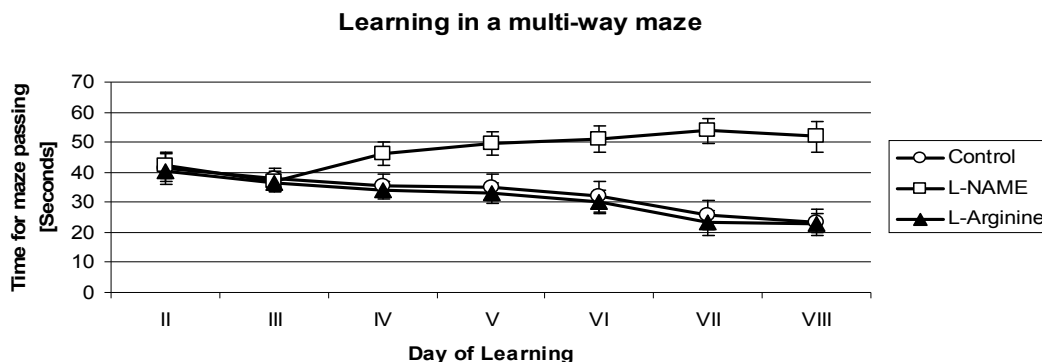


Fig. 4. Time of maze passing for control (12 rats) and for group of animals (12) administered by L-NAME (30 mg/kg) and high dosage of L-Arginine (300 mg/kg)

Administration of high dosage of L-Arginine (300 mg/kg) – precursor of Nitric Oxide, practically did not change the results received in control animals (Fig. 4).

Special interest was associated with administration of Aminoguanidine (30mg/kg), selective inhibitor of inducible NOS.

Results, presented in Fig. 5 (12 animals) clearly demonstrate that effect of L-NAME was not caused by inhibition of inducible NOS; we can conclude that the sharp decrease in locomotor activity on the background of L-NAME, was mediated by inhibition of endothelial isoform of NOS.

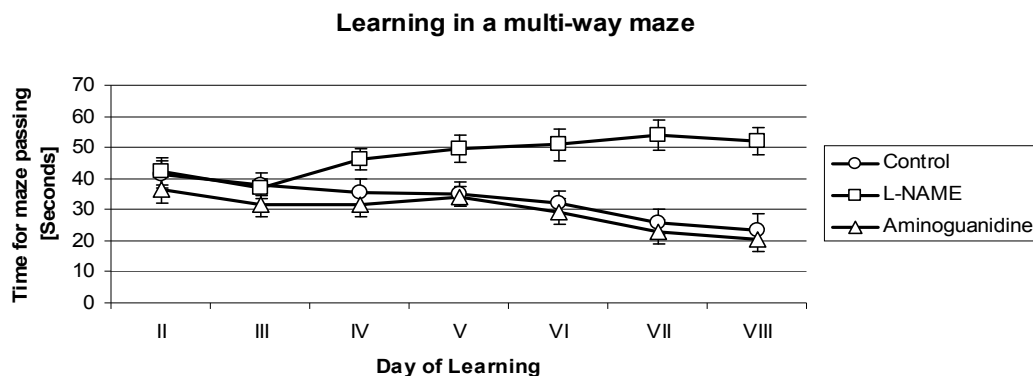


Fig. 5. Time of maze passing for control (12 rats) and for group of animals (12) administered by L-NAME (30 mg/kg) and Aminoguanidine (30mg/kg, also 12 animals)

Interesting results were received when on the background of L-NAME we used WBH exposure (Fig. 6).

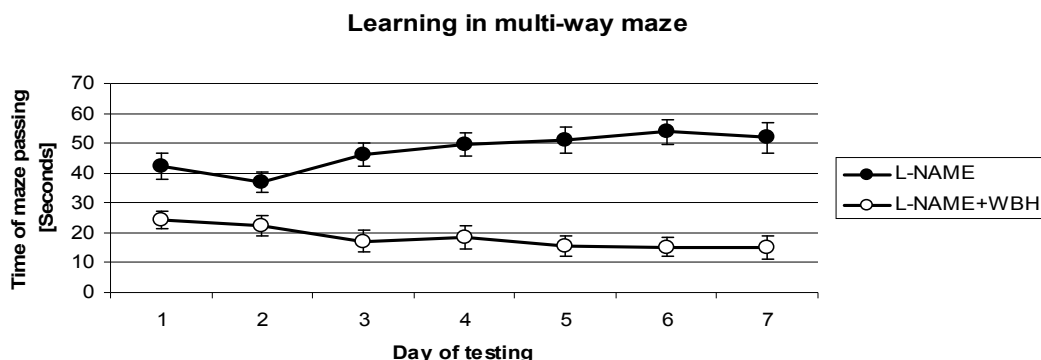


Fig. 6. Time of maze passing for L-NAME administered animals (12 rats) and for group of animals (12) exposed WBH on the background of L-NAME action

Before the analysis of the results we have to underline the following: in experiments we have established that WBH temperature-dependent facilitates the animals' maze learning processes and does not alter memory processes. This allow to conclude that in our experiments, we observed (as it was already mentioned) behavioral manifestations of the phenomenon of Hormesis. A very significant increase in behavioral activity aimed at getting rid of from non ethological conditions in response to oxidative stress, caused by hyperthermic exposure in our opinion indicates that in this case the dose of induced stress was within the range needed for stimulation of Hormetic mechanisms. Nonselective inhibition of Nitric Oxide (NO) production by L-NAME has shown that NO is involved in functioning of Hormetic mechanism, but wich isoform of NOS – endothelial or inducible one? We tried to clarify this question in the next series of experiments of our study and revealed, that the sharp decrease in locomotor activity on the background of L-NAME, was mediated by inhibition of endothelial isoform of NOS and that the selective inhibition of the inducible isoform of NOS by Aminoguanidine, almost did not has any effect on the behavior of rats in a maze - a statistically significant difference from control animals were not detected. Anyway, we think that the results of our experiments (described above) suggest that for formation of oxidative stress and accordingly, the Hormetic effect, presence of NO is not a necessary factor, at least in case of oxidative stress caused by WBH. It is possible that in the case of non-selective inhibition of NOS, hyperthermic exposure activates another source of oxygen radicals, namely NADPH oxidase (Coyle, 2004) which provides the formation of oxidative stress and induction of Hormetic effect.

Taking into account that the most expressed changes in animals' behavior we observed after their exposure to temperature 40°C, in next series of experiments we concentrate our attention on this temperature, but received results forced us to use also 45°C.

On the background of results received on control and WBH (40°C) exposed animals, Fig.7 shows the effect of increased temperature (up to 45°C) in the Hyperthermic Chamber on the behavior of next group of animals (12 rats).

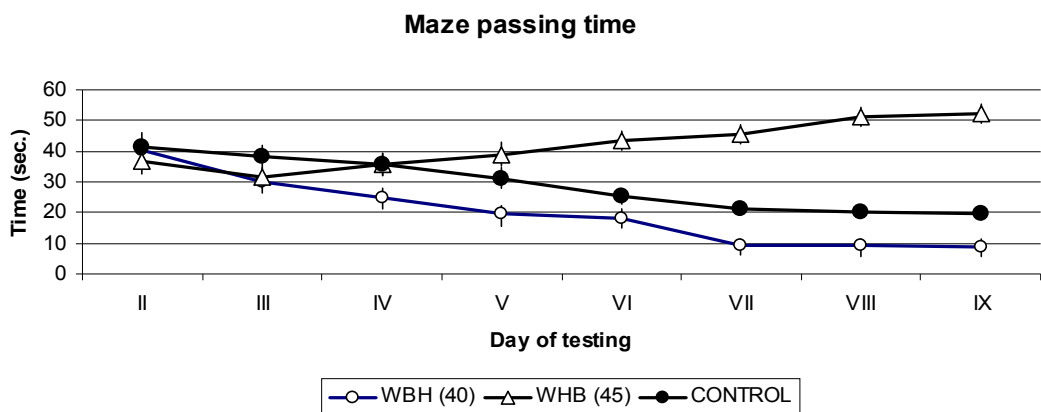


Fig. 7. Time of maze passing for control, WBH – 40°C and WBH – 45°C groups

As we see, beginning from the third day of testing, behavior of this group of animals changed drastically and instead of about 10 seconds needed to pass the maze at the end of experiments, animals from 45°C group spent more than 50 seconds (5 times more than in case of 40°C, and 2.6 times more in comparison with the control group). Differences are statistically significant ($p < 0.01$). So, since the third day of testing Hormetic effect of hyperthermic exposure was disrupted. We can see, the main idea of Hormesis (dose-depending effect of induced stress) was manifested very clearly.

We have to underline, that no one of used experimental paradigms revealed any disturbance in the process of learning. The dynamic of mistakes during performing of maze test in all experimental groups of animals statistically did not differ from the control group. But the time of maze passing, in other words the locomotor activity, underwent drastical changes from group to group.

Discussion. At the first stage of our study, the data concerning the changes in behavior have been received on control (intact) animals as well as on animals administered by nonselective inhibitor of Nitric Oxide Synthases – L-NAME. We have established that WBH temperature-dependent facilitates the animals' maze learning processes and does not alter memory processes. The phenomenon of brain temperature autoregulation also has been revealed: the used WBH exposures up to 45°C did not cause any changes in animal's brain temperature.

At the beginning of general discussion concerning the received results it should be underlined that during the formation of this study goal, we did not assume any connection with the phenomenon of "Hormesis", but the results have forced us to delve into the essence of this particular phenomenon. This term originates from the ancient Greek and means "*to bring in motion, prodding, acceleration*". From a biomedical point of view the term "Hormesis" describes phenomena, when in response to low doses of toxins or any other stressors, the body develops a positive reaction (from a biological standpoint) - an adaptive stress response, which provide stability of cells to higher (fatal) doses of stressogenic factors stimulating the response (Calabrese, 2003).

In recent years the interest to the phenomenon of Hormesis has increased enormously, because stress can have physical and chemical, as well as psychological nature. Even the radiation Hormesis, i.e. protective effect of low doses radioactive exposure is under intensive investigation.

The fundamental basis for understanding the phenomenon of Hormesis is the "dose-response" (Calabrese, 2003), which shows the process of stimulation of one of the most powerful natural defence mechanism of the organism (working with activation of the system of Heat Shock proteins) at lower doses and its inhibition – at high). Low or high doses of stress factors cause, respectively, eustress or strong distress, resulting in activation of moderate or damaging allostatic buffering capacity of the organism. This is true no matter what the nature of the stressor is - the physical, chemical or mental (Cornelius et al., 2013). These authors believe that a well-known concept of preconditioning is a classic manifestation of the phenomenon of Hormesis.

On the background of all foregoing, analysis of our results allows concluding that in our experiments with WBH, we *observed behavioral manifestations of the phenomenon of Hormesis*. What does it mean when we use WBH in cancer clinic? Hyperthermic exposure, besides of thermal effects on tumor cells, leads to formation of oxidative stress and correspondingly to activation of Hormesis Phenomenon in due of which the Heat Shock Protein (HSP) systems are getting in action with mobilization and activation of organisms endogenous protective systems (adaptive stress response).

But according to our results *the temperature of WBH should not exceed the safety level for Central Nervous System and an optimal level for activation of Phenomenon of Hormesis*.

Analysis of our experimental data and data presented in literature allow to make the following conclusions, having not only theoretical, but also significant practical meaning:

Conclusions.

1. Stimulation of hormetic mechanisms might be used not just for an adaptation to this or that kind of stressors, but also for successful treatment of many pathological processes (including cancer).
2. Whole Body Hyperthermia might be used as one of the most effective triggering factor for launching of hormetic mechanism, especially in cancer clinic.
3. In all cases when we use hormetic mechanism, both for adaptation or/and treatment, the critical is to make sure that chosen level of oxidative stress does not exceed the hormetic range.

REFERENCES

1. Bicher, James Haim, MD., Wolfstein, Ralf, M.D. Thermoradiotherapy with curative intent – breast, head and neck and prostate tumors. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie (German Journal of Oncology)* 2006, 38: 116-122.
2. Butov A., Johnson T., Cypser J., Sannikov I., Volkov M., Sehl M., Yashin A. Hormesis and debilitation effects in stress experiments using the nematode worm *Caenorhabditis elegans*: in model of balance between cell damage and HSP levels. *Experimental gerontology*, 2001, 37, 57-66.
3. Calabrese E. J. Hormesis: the dose-response revolution / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2003. — V.43. — P. 175-197.
4. Cornelius C., Perrota R., Graziano A., Calabrese E.J., Calabrese V. Stress responses, vitagenes and hormesis as critical determinants in aging and longevity: Mitochondria as a “chi”. *Immunity and Aging*, 2013, 10:15.
5. Coyle CH. Mechanisms of H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells. Theses and Dissertation. 2004, <http://ir.uiowa.edu/etd/117>
6. Dayanc BE, Beachy SH, Ostberg JR, Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses. *Int. J. Hyperthermia*, 2008, 24, 41-56.
7. Fatehi D. Technical quality of deep hyperthermia using the BSD-2000 Erasmus University, Rotterdam, 2007.
8. Grover D, Ford D, Brown C, Hoe N, Erdem A, et al. (2009). Hydrogen Peroxide Stimulates Activity and Alters Behavior in *Drosophila melanogaster*. *PloS ONE* 4(10): e7580. doi:10.1371/journal.pone.0007580
9. Issels R., Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft tissue sarcoma: a randomized phase 3 multi-centre study. *Lancet Oncol.*, 2010.
10. Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, et al., Thermal damage threshold of brain tissue: Histological study of heated normal monkey brains, *Neurol. Med. Chir.*, 1994, 34, 209-215.
11. Mitagvaria NP, Bicher J, Lazrshvili IL, et al. The role of nitric oxide in development of local hyperthermia-induced morphological changes in cerebral tissue – an experimental study on rats. XXIX Meeting of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS), Cologne, 2010
12. Mitagvaria N., I. Lazrshvili, M. Devdariani, M.Nebieridze, L. Davlianidze, T.Bikashvili, T.Lortkipanidze and N. Sikharulidze. The mechanisms involved in the therapeutic effect of hyperthermia on tumor tissue. *Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical Series*, 2011, 37, 5-6.
13. Mukhopadhyaya A., Mendecki J., Dong X., et al. Localized hyperthermia combined with intratumoral dendritic cells induces systemic anti-tumor immunity. *Cancer Research*, 2007, 67, 7798-7806.
14. Sminia P., Van der Zee J., Wondergem J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int. Hyperthermia*, 1994, 10, 1-130
15. Vertree RA, Leeth A., Girouard M., et al. Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application. *Perfusion*, 2002, 17, 4, 279-290.
16. Xiao C, Mileva-Seitz V, Seroude L, Robertson RM. Targeting HSP70 to motoneurons protects locomotor activity from hyperthermia in *Drosophila*. *Dev Neurobiol.* 2007, 67, 4, 438-455.

STUDY OF DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF SOME BLOOD CITOKINS IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF COMPLICATED PANCREATIC PSEUDOCYST

¹Docteur en Sciences Médicales, Professeur Kryvoruchko I. A.,
¹Candidat aux Sciences Médicales, Professeur Associé Honcharova N. M.,
¹Docteur en Sciences Médicales, Professeur Teslenko S. M.,
¹Candidat aux Sciences Médicales, Professeur Associé Syvozhelezov A. V.,
¹Résident clinique Drozdova A. G.,
¹Candidat des Sciences Médicales, assistant Svirepo P. V.,
¹Résident clinique Prokhorov O. I.,
²Chirurgien de la catégorie la plus élevée Timofeev I. M.

Ukraine, Kharkiv,

¹Kharkiv National Medical University,

²Communal Healthcare Establishment "Regional Clinical Hospital - Emergency Medicine Center and Disaster Medicine"

Abstract. The study of TGF- β 1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 in patients with complicated pseudocysts has been performed. The obtained data, testify to one of the leading roles of TGF- β 1 in the development of intra-and perilobular fibrosis, regardless of the trigger mechanism of pancreatitis and its complications. It has been established that the definition of circulating TGF- β 1 may reflect the different stages of pancreatitis and the severity of the complications that develop at different times from the moment of the disease. IL-10, a powerful TGF- β 1, controls the regeneration phase, reduces fibrosis and atrophy, and IL-18 stimulates apoptosis. Thus, the data obtained by us confirm the hypothesis that the activation of pro-inflammatory cytokine IL-18 and anti-inflammatory cytokine IL-10 can form a link between the risk factors for the development of complications in patients with different types of pancreatic pseudocyst.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, pseudocyst, pancreas

Introduction. Les domaines prioritaires de la recherche actuelle est d'étudier les mécanismes de perte de pancréatologie de fonctionnement du tissu pancréatique et son remplacement par du tissu conjonctif [1, 3, 6,]. Dans le développement des cellules pancréatiques acineuses de dommages définis rôle appartient au processus complexe d'interactions entre cellules qui sont activés sous l'influence de facteurs immunitaires et non immunitaires. C'est basé sur le développement de la fibrose du pancréas pancréatite chronique à la suite d'actions de la cascade dynamique des cytokines, des chemokines, des facteurs de croissance et de nombreux autres facteurs de déséquilibre sous-jacents entre les processus de synthèse des protéines et de la dégradation de l'accumulation et de la dégradation de la matrice extracellulaire [2, 4, 6, 7].

L'objectif - d'étudier les changements dans les taux sanguins de certaines cytokines chez les patients présentant différents types de pancréatique pseudocyste compliquée.

Matériaux et méthodes. Des études ont TGF- β 1, l'IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 chez des patients âgés de 47 en moyenne ($43,58 \pm 7,38$) ans, le rapport du mâle / femelle - 4: 1. Critères d'inclusion: pancréas classification pseudocyste A. D'Egidio et M. Schein [5]: Type I attribué à poster pancréatique pseudocyste nécrotique, formé après un épisode de pancréatite aiguë ou d'une blessure du pancréas; de type II - postnécrotique pancréatic pseudocyste, formé à la suite d'attaques de la pancréatite aiguë chez les patients atteints de pancréatite chronique; de type III - pseudocystes de rétention provenant d'une pancréatite chronique due à la sténose du canal pancréatique. Critères d'exclusion: l'étude n'a pas attiré les patients atteints d'une maladie du foie (le hépatite, la cirrhose, le cancer), et le cancer du pancréas, l'hypertension secondaire, le système endocrinien concomitant, auto-immune, une pathologie oncologique avec le rythme cardiaque sévère et la conduction d'un infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral insuffisance ventriculaire gauche ou droite aiguë, insuffisance cardiaque chronique, III st. à la suite d'une cardiomyopathie, d'une maladie mentale concomitante, d'une toxicomanie, d'un alcoolisme.

Les patients ont été divisés en trois groupes: un premier - les patients atteints de type I pseudocystes du pancréas compliquée par suppuration (12) et des saignements sévères dans la cavité (2); seconde - patients de type II pseudocystes du pancréas (12 - purulente, 3 - saignement dans la cavité pseudocyste, 1 - rupture de pseudocyste avec hémorragie dans la cavité abdominale); troisième - III type pseudocyste du pancréas (17 patients atteints de pseudocystes du pancréas causée par fibreuse ont une pancréatite chronique dégénérative compliquée par le développement de

l'hypertension portale secondaire, un ictère par obstruction, etc. Les groupes étaient les relations ($\chi^2=1,234$, $p > 0,05$).

Résultats et discussion. Nos études suggèrent que le TGF- β 1, qui est connu pour être une profibrotic clé de cytokines a été significativement augmenté dans tous les groupes de patients avec pseudocyste du pancréas en moyenne de 584,4 %, 476,5 % et 363,5 % comparé au groupe témoin ($p < 0,05$). Toutefois, une analyse unique facteur de variance conduit a témoigné à la présence de différences probables entre les groupes de patients analysés ($F=226,824$, $p=0,000$). Le niveau d'IL-18 était plus élevée dans le premier groupe de patients en moyenne de 86 % dans le second - de 24,1 % et dans le troisième - 27,2 % par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Une tendance similaire est également connue pour l'IL-6 et IL-8 dans le contexte de l'augmentation de l'IL-10, respectivement, en moyenne, 30,2 fois (type I pancréas pseudocyste), une fois 30,9 (II type pseudocystes du pancréas) et 23,6 fois pour le type III pseudocyste du pancréas ($p < 0,05$). Il est possible d'augmenter le niveau d'IL-10 est une tentative de compensation pour réduire le corps malade produisent des cytokines inflammatoires, qui continue à durer. Parallèlement, le taux de cette cytokine anti-inflammatoire chez les patients atteints de pseudocyst du pancréas de type III était en moyenne inférieur de 21,5 % à celui des pseudocystes de type I et de 27,1 % - à celui des pseudocystes du pancréas de type II.

L'analyse de corrélation a montré que chez les patients et les niveaux d'état de TGF- β 1, IL-6, 8, 10 et 18 dans le sérum étaient positifs liens avec tous les niveaux de performance coefficient de corrélation de Spearman ont été respectivement de 0,69, 0,68, 0,57, 0,73 et 0,82 ($p < 0,001$). Afin d'évaluer l'activation auto-immune, nous avons calculé le ratio de IL-18 / IL-10. Dans l'étude de la relation entre les indicateurs établis l'existence de corrélations fiables entre les contenus de IL-18 et IL-10. La croissance de cet indice intégral, à notre avis, montre la prévalence de l'activité inflammatoire et une diminution, respectivement, ce qui reflète principalement l'activation inflammatoire. L'analyse de cette valeur d'index de l'IL-18 / IL-10 (témoin - 81,3, et I type de pseudocystes du pancréas - 5,0; type II pseudocystes du pancréas - 3,26; type III de pseudocystes du pancréas - 4,4) montré une diminution significative (en moyenne 93,8 %, 96 % et 94,6 %, $p < 0,05$) chez tous les patients, en dépit du fait que le niveau moyen de cytokines pro-inflammatoires chez eux était significativement plus élevé que les paramètres correspondants du groupe témoin.

Conclusions. Les données que nous recevons montrent l'un des principaux rôles de TGF- β 1 dans le développement de la fibrose intra et périobulaire, indépendamment du mécanisme de déclenchement de la pancréatite et de ses complications. Cependant, l'augmentation maximale de TGF- β 1 a néanmoins été observée dans le groupe de patients atteints d'une pancréatite pseudocyst aiguë, qui s'est développée 4 semaines après le début de la pancréatite aiguë. Il a été établi que la définition du TGF- β 1 circulant peut refléter les différentes étapes de la pancréatite et la gravité des complications qui se développent à différents moments à partir du moment de la maladie. IL-10, un puissant TGF- β , contrôle la phase de régénération, réduit la fibrose et l'atrophie, et l'IL-18 seule (FasL) ou IFN- γ (Fas) stimule l'apoptose. Ainsi, les données obtenues par nos soins confirment l'hypothèse selon laquelle l'activation de la cytokine pro-inflammatoire IL-18 et de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 pourrait constituer un lien entre les facteurs de risque de complications chez les patients atteints de divers pseudocystes pancréatiques.

REFERENCES

1. Визначення активності запального процесу в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті / Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, О. М. Татарчук [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2014. – № 7. – С. 10-13.
2. Ингибирование звездчатых клеток поджелудочной железы лизиноприлом и ловастатином для предупреждения фиброза ее культи после дистальной резекции в модели хронического алкогольного панкреатита / М. Е. Ничитайло, Д. А. Кравченко, И. С. Шпонька [и др.] // Клінічна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 65-67.
3. Кравченко Д. А. Медикаментозное ингибирование панкреатических звездчатых клеток для предупреждения фиброза культи поджелудочной железы после ее дистальной резекции в модели хронического алкогольного панкреатита в эксперименте / Д. А. Кравченко, И. С. Шпонька, И. М. Савицкая // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10 (Додаток). – С.26-27.
4. Arias J.I. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow/ J. I. Arias, M. A. Aller, J. Arias // J Transl Med. – 2009. – Vol.23, № 7. – P.19.
5. D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // Br. J.Surg. – 1991. – Vol. 78, № 8. – P. 981-984.
6. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis / M. Z. da Costa, D. R. Guarita, S. K. Ono-Nita [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – Vol. 8. – P. 2747-2757.
7. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 199-210.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С НЕБНО-ГЛОТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

канд. пед. наук., доцент Гусейнова Н. Т.

Азербайджан, г. Баку, Азербайджанский Государственный Педагогический Университет, кафедра «Коррекционное обучение»

Abstract. *Velopharyngeal insufficiency is one of the main causes of speech disorders in children with congenital cleft palate, leading to social exclusion and disability of patients. This article describes an integrated approach to the treatment of velopharyngeal insufficiency, aimed in improving the anatomical and physiological function of velopharyngeal ring. Velopharyngeal ring is considered as the nervemuscle complex in the treatment of patients with this pathology. It is shown that a one-time complex treatment of velopharyngeal insufficiency, estimated with the program «Compare» in the below-described clinical example, increased velopharyngeal closure ring by 25 %, thus eliminating nasality and significantly improve the quality of speech.*

Keywords: *children, congenital cleft palate, velopharyngeal insufficiency, pharyngoplasty, nasopharyngoscopy, rhinolalia.*

Введение. Лечение детей с врожденными пороками развития, а именно с несращением неба насчитывает более 200 лет. Первые упоминания о нарушениях речи, обусловленных наличием подобного дефекта, обнаружены в древнеегипетских папирусах. Разобщающие носовую и ротовую полость ‘обтураторы’ главным образом препятствовали попаданию жидкости и пищи, способствовали некоторому улучшению речи. Ранние операции по устранению несращений неба проводились без анестезии, без контроля дыхательных путей и с опасностью развития кровотечения и асфиксии. В 1764 году французским дантистом проведено первое закрытие несращения неба. Суть ее состояла в послабляющих разрезах по краю альвеолярного отростка и за верхнечелюстной дугой, автор проводил отслойку и перемещение небных лоскутов к средней линии, чтобы преобразить мягкие ткани на любой стороне расщелины в лоскуты на ножках, а затем сшивал их между собой. В 1828 году автор дополнил к боковым послабляющим разрезам на твердом небе и остеотомию при закрытии сквозной расщелины неба. Толчком для расширения и внедрения новых способов хирургического лечения несращений неба стало применение анестезии и анестезиологического оборудования. Первым кто применил анестезию при оперативных вмешательствах на небе был М.Коллес в 1867г. Появления эндотрахеального наркоза позволили провести в 1920 году операцию в более безопасных условиях. Д.Масон (1843) сообщил об успехе в ликвидации 88 из 100 случаев несращения мягкого неба. Эти операции заключались в деэпителизации краев несращения и наложения швов. Эта техника использовалась при расщелине только мягкого неба. В 1861 году было предложено отслаивать слизисто-надкостничные лоскуты и перемещать их в область дефекта, что давало возможность восстановления не только с анатомической точки зрения, но и анатомо-функционального воссоздания небо-глоточного аппарата. С появлением и внедрением в практику методик уранопластик, произошло переосмысление роли мягкого неба в механизме небо-глоточного замыкания. Было предложено несколько видов оперативных вмешательств по удлинению укороченного мягкого неба и восстановлению функции небо-глоточного кольца. По его рекомендации свободные края задних небных дужек после препаровки сшивали на протяжении 1,5-2,5 см, затем кнаружи от дужек проводили небольшие продольные разрезы. Данный способ давал небольшое улучшение в речи, но назальность сохранялась. Тем не менее, этот способ впоследствии был использован рядом хирургов. Небно-глоточная недостаточность на сегодняшний день одна из главных причин формирования нарушения речи в виде ринолалии у детей с врожденной расщелиной неба. Нарушения речи в том или ином виде присутствуют у всех детей с расщеплением неба. Данные о частоте развития небо-глоточной недостаточности после первичной уранопластики разнятся, в частности, потому что разные специалисты по-разному определяют ее наличие. Однако практически все сходятся во мнении, что заметная гиперназальность выявляется у 20-50 % детей с незаращением неба в развитых странах, и до 50-90 % детей в развивающихся странах.

Хирургическое улучшение функции небно-глоточного клапана заключается в сужении небно-глоточного кольца и по существу в создании частичного носоглоточного сужения, достаточного, однако, для носового дыхания и сна.

Результаты исследование. Способы устранения небно-глоточной недостаточности активно обсуждаются в специальной литературе. Разработаны приводящие к восстановлению функции небно-глоточного затвора методики для обтурации среднего либо боковых участков небно-глоточного кольца. Небно-глоточная недостаточность это нарушение анатомо-физиологического взаимодействия структур небно-глоточного кольца (задней и боковых стенок глотки, небной занавески), которое характеризуется недостаточным смыканием небно-глоточных структур. Все это приводит к нарушению речи в виде ринолалии, к включению компенсаторных механизмов артикуляции. Небно-глоточная недостаточность развивается после проведения велоуранопластики по поводу врожденной расщелины неба. Одной из причин формирования небно-глоточной недостаточности в послеоперационном периоде является выбор необоснованных техник хирургического вмешательства. Ортодонтическое лечение, особенно при тяжелых формах расщелины, способствует уменьшению ширины диастаза, соответственно, уменьшает сложность проведения операции и способствует уменьшению выраженности послеоперационных осложнений, расхождению послеоперационного шва, грубому рубцеванию с укорочением мягкого неба и ограничению его подвижности. Надо отметить что, неоднократность хирургических вмешательств увеличивает риск развития небно-глоточной недостаточности и усложняет реабилитацию данной категории больных. Лечение детей с небно-глоточной недостаточностью — сложная задача реконструктивной хирургии. Целостность небно-глоточного кольца восстанавливают путем проведения различных пластических операций, однако в 15–20 % случаев они не обеспечивают полноценное восстановление анатомо-физиологической функции небно-глоточного кольца. Лечение небно-глоточной недостаточности, направленно на восстановление анатомо-физиологической функции небно-глоточного кольца именно как единого нервно-мышечного комплекса с обязательной единовременной неврологической реабилитацией, наряду с хирургическим, логопедическим лечением, с курсом массажа челюстно-лицевой области, физиотерапевтическим лечением. Немаловажная роль в оценке степени небно-глоточной недостаточности принадлежит назофарингоскопии. Идея поднятия задней стенки глотки с целью улучшения функции небно-глоточного кольца также остается в центре внимания по многим причинам. Процедуры относительно легки в выполнении и многих привлекает концепция простого выдвигания вперед задней стенки глотки. Однако на практике методики увеличения задней стенки с использованием различных имплантируемых и инъецируемых материалов оправдывают ожидания далеко не всегда. Тем не менее, поднятие задней стенки показано пациентам, имеющим относительно небольшую остаточную щель, когда закрытие небно-глоточного кольца может быть достигнуто путем простого поднятия рельефа задней стенки. Также может быть недостаточно герметичное небно-глоточное закрытие, когда стенки глотки соприкасаются, но не достигают достаточного смыкания из-за давления воздушной струи. Это состояние получило название «касательного смыкания».

При выборе оперативной тактике хирурги ссылаются на разные причины, не всегда при этом основываясь на оценке имеющихся анатомо-функциональных нарушений. Решающее значение в дифференциальной диагностике нарушений функций небно-глоточной занавески принадлежит эндоскопии и телерентгенографии в нескольких проекциях. При подозрении на наличие небно-глоточной недостаточности, независимо от ее причины, показано прямое обследование небно-глоточных структур. В соответствии с полученными данными в каждом конкретном случае определяется метод лечения, а также последовательность, объем и способ оперативного вмешательства. Назофарингоскопия с использованием гибкой волоконной оптики является наиболее эффективным способом осмотра структур небно-глоточного затвора и оценки их функционального состояния. При дисфункции небно-глоточного кольца назофарингоскопия включает дополнительное описательное исследование, т.е. определение типа смыкания и точный анализ имеющихся нарушений движения всех составляющих небно-глоточного затвора. Выделяют 4 основных типа смыкания небно-глоточного кольца, наблюдаемых, как в норме, так и в патологии.

1-ый тип смыкания — коронарный, который образуется за счет хорошей подвижности мягкого неба и минимальной подвижности боковых стенок глотки.

2-ой тип смыкания — сагиттальный, который образуется за счет хорошей подвижности боковых стенок глотки и минимальной подвижности мягкого неба.

3-ий тип смыкания — циркулярный, образующийся за счет равномерной активности мягкого неба и боковых стенок глотки.

4-ый тип смыкания — циркулярный с валиком Пассава, при котором в работу небо-глоточного кольца включаются ткани задней стенки глотки.

Дефекты речи соответствуют той или иной степени недостаточности смыкания структур небо-глоточного кольца и возникают в результате нарушения их подвижности. Следует отметить, что подвижность задней стенки глотки весьма незначительна. В то же время подвижность боковых стенок глотки и небной занавески могут широко варьировать. Установление причин возникновения небо-глоточной недостаточности и ее тип, позволяет выбрать тактику хирургического лечения, направленную на восстановление наименее подвижных структур небо-глоточного кольца. Принцип использования реконструктивно-восстановительных операции на наименее подвижных структурах небо-глоточного кольца, направленный на восстановление их функции обеспечивает довольно высокий клинической эффект. Это было бы невозможно при эмпирическом подборе оперативной техники. Таким образом, можно констатировать, что применение назофарингоскопии в практике работы челюстно-лицевого хирурга позволяет избежать составления неадекватного плана лечения и неоправданных оперативных вмешательств. Назофарингоскопия во всем мире признана стандартным методом осмотра небо-глоточного кольца при небо-глоточной недостаточности и должна выполняться при отсутствии противопоказаний в челюстно-лицевом стационаре всем больным после уранопластики при наличии жалоб на гиперназальность речи, а также для оценки эффективности оперативного пособия в определенные сроки послеоперационного периода. Исследование проводится под местной анестезией. Как правило, не требует сложной специальной подготовки больного, присутствия врача анестезиолога и хорошо переносится детьми. Трудности, возникающие при обследовании пациентов с задержкой психоречевого развития, решаются индивидуально. Эндоскопический инструмент обеспечивает довольно простой доступ для осмотра структур небо-глоточного кольца и не является препятствием для речевых тестов, позволяет вести контроль небо-глоточного смыкания, который можно многократно повторять, избегая воздействия ионизирующего излучения на организм ребенка. Широкое применение назофарингоскопии позволяет существенно улучшить результат лечения детей с расщелиной неба в виде уменьшения гиперназальности речи и в конечном итоге способствует улучшению их социальной реабилитации и интеграции в общество.

Выводы. Таким образом, выбор типа хирургического вмешательства зависит от модели смыкания и степени небо-глоточной недостаточности. Широкое применение назофарингоскопии позволяет избежать составления неадекватного плана лечения и неоправданных оперативных вмешательств. Это было бы невозможно при эмпирическом подборе оперативной техники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессонов С. Н. Хирургическое лечение врожденных и вторичных деформаций лица при расщеленах верхней губы и неба Дисс. Докт.мед.наук.– Смоленск, 2007.-270 С.
2. Давыдов Б. Н. Хирургическое лечение врожденных пороков лица – Тверь: РИО ТГМА, 2000.-160-167.
3. Соболева Е. А. Ринолалия / Е. А. Соболева. – М.: АСТ; Астрель, 2006.
4. Чуйкин С. В., Персин Л. С., Давлетшин Н. Д. Врожденная расщелина губы и неба. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 386 с.
5. Чиркина Г. В. Нарушение речи при ринолалии и пути их коррекции: автореф. дис. д-ра пед. наук. Москва, 1987. 34 с.
6. Чекусова Ю. Г. Психолого-педагогические условия коррекции звукопроизношения у детей старшего дошкольного возраста с открытой органической ринолалией.

КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ МЕТОД ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

¹д. м. н. Калимолдаева С. Б.,

²д. м. н. Калиева Л. К.,

²докторант PhD Нурадилова Д. М.

Республика Казахстан,

¹г. Алматы, Региональный диагностический центр, заведующая КДЛ;

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра акушерства и гинекологии №2

Abstract. In the clinical diagnostic laboratory of the Regional diagnostic center of Almaty 2360 samples were investigated, obtained by urethral and cervical canal scrapings of reproductive aged women with pelvic inflammatory diseases. The cultivation, identification and susceptibility testing of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas to 9 antibiotics were conducted with the use of commercial kits.

The infection rate of *Ureaplasma urealyticum* was more than 30 times higher than the prevalence of *Mycoplasma hominis* (23,0 % and 0.7 %, respectively). Mixed infection was found in 23.8 % of cases.

Total infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* was the highest in women aged 30-39 years (60,0 %), less in women in the age group of 40-45 years (31,4 %). Most active against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* were tetracycline. Indeed 94,1 % of the isolated strains of *Ureaplasma urealyticum* and 98.2 % of *Mycoplasma hominis* were sensitive to tetracycline. The doxycycline susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* was the highest (99.5 % and 98,3 %, respectively).

Keywords: pelvic inflammatory disease, sexually transmitted infections, *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Mycoplasma hominis* (MH), mixed infection, antibiotic sensitivity.

Введение. Неослабевающий интерес к проблеме воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) связан с их широкой распространенностью, влиянием на репродуктивное здоровье и плод, а также с низкой эффективностью лечения.

ВЗОМТ в настоящее время определяется как клинический синдром, проявляющийся как изолированным заболеванием, так и любой комбинацией эндометрита, сальпингита, пиосальпинкса, тубоовариального абсцесса и пельвиоперитонита [1].

Несмотря на богатый арсенал современных антимикробных препаратов, частота ВЗОМТ не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту. Так, женщины с ВЗОМТ составляют 60-65 % от общего числа женщин, обратившихся в женскую консультацию, т.е. на амбулаторном этапе медицинской помощи, и 20-30 % женщин, направленных для лечения в гинекологический стационар [2].

В мире ежегодно заболевает ВЗОМТ более 350 млн. женщин, в большинстве случаев острый эпизод ВЗОМТ перейдет в хроническую форму. Несвоевременное и неадекватное лечение ВЗОМТ приводит не только к хронизации заболевания, но и является причиной внематочной беременности (в 15 % случаев) и бесплодия (40-85 % случаев) [3]. Женщины репродуктивного возраста составляют 90 % всех женщин с ВЗОМТ, при этом на возраст 18-20 лет приходится около 30 % женщин с ВЗОМТ, на возраст 25-35 лет – 42 % и на возраст 35-45 лет – 18 % [2].

Для ВЗОМТ характерна полиэтиологичность, в ряде случаев клиническая картина может быть обусловлена комбинацией микроорганизмов или напротив один возбудитель может вызвать воспаление различной локализации. Более всего изучено этиологическое значение таких возбудителей традиционных трансмиссивных инфекций как *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*. Но с каждым годом появляется все больше данных о роли других аэробных и анаэробных бактерий [3,4,5]. Основными этиологическими факторами ВЗОМТ признавались *E. Coli*, стафилококки, бактероиды, клостридии, пептострептококки и др. [6], но в

последнее время многие исследователи отводят ведущее место возбудителям инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [6,8].

Темпы роста заболеваемости ИППП носят катастрофический характер. Так, начиная со второй половины XX века, заболеваемость ИППП в Европе выросла в целом в 3 раза, причем болеют преимущественно молодые женщины от 18 до 30 лет. Это связано, прежде всего, с изменением стандартов полового поведения – ранним началом половой жизни, беспорядочными половыми связями, проституцией, нетрадиционными формами половых контактов (орогенитальный и анальный) [10-12].

Бесплодие при урогенитальном хламидиозе встречается в 50 % случаев, при гонококковой инфекции – в 30-40 %, уреаплазмозе – в 30 %, трихомониазе – в 45-50 % случаев. Эктопическая беременность отмечена в 9-30 % случаев у женщин, инфицированных *Chlamydia trachomatis* и в 40 % случаев гонококковой инфекцией [13-16].

Основной причиной тяжелой акушерской патологии также являются ИППП. Это неразвивающаяся беременность и привычное невынашивание плода, преждевременный разрыв плодного пузыря, послеродовый эндометрит, хориоамниотит, плацентит, внутриутробное инфицирование и пороки развития плода, вплоть до внутриутробной гибели плода. Безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения во многом связаны с наличием ИППП [9-10]. Хроническое инфицирование половых путей женщин возбудителями ИППП является также фактором риска онкогинекологической патологии.

Клинико-диагностические аспекты традиционных ИППП (трихомониаз, хламидиоз, гонорея) у женщин с ВЗОМТ достаточно широко и полно освещены в медицинской литературе. Представляется актуальным обратить внимание на представителей класса Mollicutes – *Ureaplasma urealyticum* (UU) и *Mycoplasma hominis* (MH), которые, по мнению многих исследователей, связаны с повышенным риском невынашивания беременности, инфекциями мочеполового тракта (пиелонефриты и ВЗОМТ), мочекаменной болезнью, хориоамниотитами, послеродовой и послеабортной лихорадкой [17,18,19].

Наряду с традиционными возбудителями ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*) в половых путях женщин часто наблюдаются ассоциации грибов, бактерий, вирусов и простейших – *Candida albicans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis*, *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека и т.п.

Исследователи отмечают более высокую распространенность среди населения *Ureaplasma urealyticum*, чем *Mycoplasma hominis* [20,21,22]. Роль уреаплазм и микоплазм в развитии бесплодия до конца не выяснена. Известно, что в соскобах из шейки матки бесплодных женщин гораздо чаще обнаруживалась UU, чем MH [23,24]. По мнению большинства исследователей, две инфекции напрямую связаны с бесплодием, это *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [25,26].

Широкое использование в практике метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) повысило возможности лабораторной диагностики уреаплазмоза и микоплазмоза. Но в некоторых случаях, когда инфекция продолжает рецидивировать, несмотря на проводимое лечение, возникает необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Уреаплазмы чрезвычайно легко передаются половым путем, а также вертикально – от матери к плоду. При этом вероятность этого пути передачи составляет 90 % [27]. Они способны к адгезии к различным типам клеток, таким как уретральные эпителиальные клетки, сперматозоиды и эритроциты [28,29].

Микоплазмы являются атипичными бактериями, не имеющими также, как уреаплазмы собственной клеточной стенки. *Mycoplasma hominis* обычно колонизирует урогенитальный тракт бессимптомно, но может спровоцировать послеродовые и послеоперационные инфекции мочеполовой и респираторной системы [30]. Инфицирование во время беременности может привести к хориоамниотиту, осложнениям беременности и неонатальной инфекции [31].

Во многих случаях UU и MH не диагностируются из-за отсутствия симптомов, антибактериального эффекта спермы и трудностей культивирования [32,33]. В связи с этим нами было предпринято тестирование с использованием коммерческих наборов для культивирования, идентификации и определения чувствительности урогенитальных микоплазм и уреаплазм к антимикробным препаратам.

Цель исследования – исследование распространенности и антибактериальной чувствительности урогенитальных микоплазм у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

В условиях клинико-диагностической лаборатории Регионального диагностического центра г. Алматы были исследованы 2360 образцов биоматериала, полученных при помощи соскоба из цервикального канала и уретры 2360 женщин репродуктивного возраста (от 17 до 45 лет) с воспалительными заболеваниями органов малого таза, по одному образцу от каждой женщины. Биоматериал помещали в специальную транспортную среду и немедленно доставляли в лабораторию. Далее охлажденные образцы исследовались в течение 48 часов.

Набор для культивирования, идентификации и определения чувствительности *UU* и *MH* к антибиотикам представляет собой 18-луночную систему, содержащую сухие биохимические субстраты и антибиотики. Система обеспечивает полуколичественную оценку присутствия уrogenитальных микоплазм и уреоплазм.

Полуколичественный подсчет уrogenитальных *UU* и *MH* обеспечивался изменением цвета от желтого до красного в лунках: 1-GR+ (рост микроорганизма в титре от 10^2 до 10^4 CFU/ml); 2-GR++ ($10^4 < \text{титр} < 10^5$ CFU/ml); 3-GR+++ (титр $> 10^5$ CFU/ml).

Присутствие *Mycoplasma hominis* подтверждалось при помощи аргинин-теста, а присутствие *Ureaplasma urealyticum* – при помощи мочевины-теста. Микоплазма во время роста усваивает аргинин из питательной среды. При этом цвет лунки 4-ADC меняется с желтого на красный. Уреоплазмы же при культивировании потребляют мочевины, и цвет лунки 5-UR из желтого превращается в красный. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в состав системы входят 9 антибиотиков в двух концентрациях (тетрациклин 4 мг/л и 8 мг/л; пefлоксацин 8 мг/л и 16 мг/л; офлоксацин 1 мг/л и 4 мг/л, доксициклин 4 мг/л и 8 мг/л; эритромицин 8 мг/л и 16 мг/л; кларитромицин 8 мг/л и 16 мг/л; миноциклин 4 мг/л и 8 мг/л; клиндамицин 4 мг/л и 8 мг/л; азитромицин 4 мг/л и 8 мг/л). Чувствительность и резистентность микроорганизмов оценивались в трех уровнях: S - чувствительный (цвет лунки желтый); I – промежуточно-чувствительный (цвет лунки – оранжевый) и R –резистентный (цвет лунки - красный).

Перед процедурой взятия биоматериала было получено информированное согласие у всех обследуемых женщин.

Результаты. Все образцы были обследованы на наличие *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* и микст-инфекцию (*UU+MH*). В случае инфекции проводилось исследование чувствительности к антибиотикам. Из 2360 обследованных женщин у 543 была выделена *Ureaplasma urealyticum*, что составило 23,0%. Инфекция *Mycoplasma hominis* идентифицировалась реже – в 0,7% случаев (179 женщин). Микст-инфекция *Ureaplasma urealyticum* + *Mycoplasma hominis* была обнаружена у 563 женщин, что составило 23,8% от общего количества обследованных.

В целом положительные результаты на наличие инфекции показали 46,7% (1101 образец). Уровень инфицированности *UU* значительно превышал уровень инфицированности *MH* (23,0% и 0,7% соответственно). Распространенность микст-инфекции (23,8%) практически не отличалась от распространенности изолированной *UU* (23,0%).

Был также проведен анализ распространенности инфекции в различных возрастных группах женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Самый высокий общий уровень инфицированности был отмечен в возрастной группе 30-39 лет (60,0%), что значительно выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). При этом *UU* у женщин 30-39 лет обнаруживалась в 20,8% случаев; *MH* – в 0,7%. Наиболее часто в этой возрастной группе идентифицировалась микст-инфекция (38,5%). Распространенность *UU*, *MH* и микст-инфекции среди женщин до 20 лет и в возрастной группе 20-29 лет составила 48,8% и 38,4% соответственно. Уровень инфицированности *UU* у женщин моложе 20 лет (23,2%) и в возрастной группе 20-29 лет (24,6%) незначительно отличался друг от друга ($p > 0,05$). Среди 43 женщин моложе 20 лет *MH* не была обнаружена. Микст-инфекция встречалась гораздо чаще в возрастной группе до 20 лет (25,6%), чем у женщин в возрасте от 20 до 29 лет (13,0%). Но малое количество образцов в возрастной группе до 20 лет (43) по сравнению с женщинами возрастной группы от 20 до 29 лет (1245) не позволяет делать однозначных выводов. Возрастная группа женщин от 40 до 45 лет также была немногочисленной (67 чел.).

Уровень микст-инфекции в этой группе составил 6,0% и был самым низким по сравнению с другими возрастными группами ($p < 0,01$). Изолированно *UU* определялась в 25,4% образцов, *MH* в возрастной группе 40-45 лет не была обнаружена.

Наибольшую антимикробную активность изолированных *UU*, *MH* и микст-инфекция (*UU+MH*) у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза продемонстрировали антибиотики из группы тетрациклинов. Так, проявили восприимчивость к

тетрациклину выделенные у 94,1 % женщин уреоплазмы, у 98,2 % женщин - микоплазмы. При микст-инфекции антимикробная восприимчивость к тетрациклину была подтверждена у 89,2 % женщин. Еще выше была восприимчивость к доксициклину (*UU* у 99,5 %, *MH* у 98,3 %, в случае микст-инфекции у 90,6 %). Несколько ниже был уровень восприимчивости микробов к миноциклину (87,5 %, 78,4 % и 68,1 % соответственно).

Антимикробная восприимчивость возбудителей к фторхинолонам (офлоксацин, пефлоксацин) оказалась заметно ниже, особенно в случае микст-инфекции. Более половины штаммов микст-инфекции оказались нечувствительными к офлоксацину ($p < 0,01$).

Но самая низкая восприимчивость изолированных микоплазм, уреоплазм и микст-инфекции наблюдалась к макролидам. Так, половина штаммов *UU* оказалась нечувствительной к кларитромицину, в 40,6 % образцов *UU* была невосприимчивой к клиндамицину ($p < 0,01$). Несколько выше была чувствительность уреоплазм к эритромицину (61,6 %) и азитромицину (63,3 %) ($p < 0,05$).

Восприимчивость урогенитальных микоплазм к макролидам оказалась минимальной - к кларитромицину у 38,4 % ($p < 0,01$), клиндамицину у 27,9 % ($p < 0,001$), к эритромицину у 24,3 % и к азитромицину у 15,6 % ($p < 0,001$) обследованных женщин. Вызывает опасение появление штаммов с полной резистентностью ко всем 9 антибиотикам (5 женщин, что составило 0,2 % от общего количества обследованных).

Урогенитальные микоплазмы и уреоплазмы были выделены в особый класс Mollicutes благодаря уникальным свойствам, отличающим их от большинства бактерий. Это очень малые размеры, близкие к размерам вирусов, отсутствие ригидной клеточной стенки, полиморфизм клеток [33].

Наиболее часто из гениталий выделяют *UU* и *MH*, которые хорошо растут на питательных средах. Поэтому для их диагностики чаще всего используют культуральный метод, который позволяет не только оценить количество микроорганизмов в исследуемом материале, но и их восприимчивость к антибиотикам. Считается, что концентрация 10^4 микробных тел в одном грамме образца имеет диагностическое значение. Более низкие концентрации могут определяться у здоровых людей [34,35].

Урогенитальные микоплазмы и уреоплазмы передаются при половом контакте и прохождении плода через инфицированные половые пути матери.

Рост микоплазм подавляют тетрациклины, фторхинолоны и макролиды. К антибиотикам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки (пенициллины, рифампицин), микоплазмы и уреоплазмы устойчивы [36].

В настоящее время патогенная роль микоплазм и уреоплазм до конца не выяснена. Но при наличии клинических проявлений воспалительного процесса в мочеполовых органах, нарушении фертильности, самопроизвольных абортах, преждевременных родах, колонизации новорожденных назначаются антибиотики (тетрациклины, фторхинолоны, макролиды).

Целью нашего исследования было выявить региональные различия распространенности *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* и их восприимчивость к антибиотикам.

Наиболее часто встречались изолированное инфицирование *UU* (23,0 %) и микст-инфекция (23,8 %). *MH* определялась значительно реже (0,7 %). Общий уровень инфицированности, включая обе инфекции и микст-инфекцию, составил 46,7 %. Наиболее высоким он был у женщин до 20 лет (48,8 %) и у женщин в возрастной группе 30-39 лет (60,0 %). В этой группе также часто диагностировалась микст-инфекция (*UU*+*MH*) – у 38,5 % обследованных женщин. Изолированная инфекция *UU* была обнаружена примерно с одинаковой частотой в различных возрастных группах.

Исследование антибиотикочувствительности показало, что большинство штаммов *UU* и *MH* восприимчивы к трем антибиотикам тетрациклинового ряда (доксициклину, тетрациклину, миноциклину) и одному антибиотику из группы фторхинолонов – пефлоксацину. Пефлоксацин предпочтительнее назначать при изолированном инфицировании *UU* или *MH*. В случае микст-инфекции треть штаммов оказалась к нему резистентной.

Использовать макролиды для лечения *UU* и *MH* нецелесообразно, особенно это касается *MH* и микст-инфекции. К макролидам оказались невосприимчивыми около 90 % образцов, содержащих микст-инфекцию.

Таким образом, несмотря на широкий арсенал лабораторных методов выявления *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* (культуральный, выявление антигена, реакция иммунофлуоресценции, ПЦР, определение антител) мы считаем, что культивирование микоплазм и уреоплазм с определением чувствительности к антибиотикам очень важно для проведения оптимальной антибиотикотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dayan L. Pelvic inflammatory diseases // *Aust Fam Physician*. – 2006. - №35. – P. 858-862.
2. Сметник В. П., Марченко Л. А., Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Лечащий врач*. – 2005. - №2. – С. 76-78.
3. Centres for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines *Morth Mortal Wkly Rep*. – 2010. - №59. – P.63-67.
4. Cates W., Rolfs R., Aral S. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory diseases and interfility: an epidemiologic update // *Epidemic Rev*. – 1990. - №12. – P. 199-200.
5. Привалова М. А. Изменения местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. – ТХV. - №2. – С. 55-56.
6. Ross J. D. C. Pelvic inflammatory diseases // *Bacterial Infections*. - 2014. - № 42. – P. 6.
7. McCormack W. M. Pelvic inflammatory diseases // *N Engl J Med*. - 1994.-№ 380.
8. Bloom M. S., Hu L., Caydos J. C., Brundage J. F., Tobler S. K. Incidence rates of pelvic inflammatory disease diagnoses among army and navy recruits. Potential Impacts of Chlamydia screening policies // *Am. Prev Med*. - 2008. - №34 [6]. - P. 471-477.
9. Ness R. B., Soper D. E., Holley R. L., Reipert J., Randall H., Sweet R. L., Sondheimer S. J., Hendrix S. L., Amotegui A., Trucco G., Songer T., Lave J. R., Hilier S. L. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial // *Am. J. Obstet Gynecol*. - 2002. - №186. - P. 929-937.
10. Simms I, Stephenson J. M. Pelvic inflammatory disease: what do we know and what do we need to know // *Sexually transmitted infections*. – 2007. - №76. – P. 80-87.
11. Simms I, Stephenson J. M., Mallinson H. et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease // *Sexually transmitted infections*. – 2006. - №82. – P. 452-457.
12. Trigg B. G., Kerndt P. R., Aynalem G. Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women // *Med. Clin. North. Am*. – 2008. - №92. – P. 1083-1113.
13. Holmes K. K., March P. A., Sparling P. F., Lemon S. M., Stamm W. E., Piot R., Wasserheit J. N. Sexually transmitted diseases // . - 1999. - P. 532-641.
14. Arukumaran S., Simonds L. A., Fowlie A. Oxford handbook of obstetrics and gynecology. Oxford university press. 2007. - P. 571-576.
15. Gerbase A.C., Rowley J.T., Heymann D.H., Berkley S.F., Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable ST Ds. *Sexually transmitted infections* // -1998. - P. 12-16.
16. Mc Milan A., Scott G.R. Sexually transmitted infections // *Churchill Livingstone*. - 2000. - №34. - P. 123.
17. Anthony N. Imudia, Lauras Detty, Elizabeth E. Puscheck, Frank D. Yelian, Michael P. Diamond The prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeal* infections and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation // *J. Assist Reprod. Genet*. – 2008. Tan. - № 25(1). – P. 43-46.
18. Daxboeck F, Iro E, Tamussino K, et al. Bacteremia with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients undergoing hysterectomy. *Eur J Clin Mycrobiol Infect Dis*. 2003; 22:608-611.
19. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB et al. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma Urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis observations on heterosexual women and their male partners. *Int. J STD AIDS*. 2000; 130:307-311.
20. Sobouti B, Fallah S, Mobayen M, Noorbakhsh S, GhavamiY. Colonization of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women and their transmission to offspring. *Iran J microbial*. 2014; 6 (4): 219-24.
21. Zdrodowska-Stefanov B, Klosowska W, Ostarzewska-Ruchalska I, Buthak-Koziol V, Kotowitz B. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in women with urogenital diseases. *Adv Med Sci*. 2006; 51: 250-53.
22. Vertesamo R, Patella A, Calzolari E, Recine N, Marcone V, Ostbornd J, et al. An epidemiological survey of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in gynecological outpatients. Rome Italy. *Epidemiol. Infect*. 2013; 141: 2650-57
23. Pellati D, Mylonaris I, Bertodoni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrossini G, et al. Genital tract infection and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Report Biol*. 2008; 140: 3-11.
24. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroum N, Sellemi A, Znazen A, et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma partum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl*. 2008; 29: 198-206.

25. Günüeli I, Abike F, Dúnder I, Aslan C, Tapisiz OL, Temirkan O, et al. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility. *Ach Gynecol Obstet.* 2011; 283:379-385.
26. Miron ND, Socolov D, Marey M, Anton G, Nastasa V, Moraru RF, et al. Bacteriological agents which play a role in the development of infertility. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2013; 60:41-53.
27. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4): 757-789.
28. Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Molecular genotyping of human Ureaplasma species based on multiple-banded antigen (MBA) gene sequences. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2000; 50 (pt.5):1921-1929.
29. Xiao L, Glass JI, Paralanov V, Yooseph S, Cassell GH, Duffy LB, Waites KB. Detection and characterization of human Ureaplasma species and serovars by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (8): 2715-2723.
30. Miranda C, Camacho E, Reina G, Turifo J, Rodriguez-Granger J, Yeste R et al. Isolation of Mycoplasma hominis from extra genital cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis.* 2005; 24(5):334-337.
31. Mutrha AP, Edwards JM. The role of Mycoplasma and Ureaplasma in adverse pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2014; 41 (4): 615-27.
32. Günüeli I, Abike F, Dúnder I, Aslan C, Tapisiz OL, Temirkan O, et al. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility. *Ach Gynecol Obstet.* 2011; 283:379-385.
33. Gilbert GL. Chlamydial and mycoplasmal infection. *Seminar Neonatol.* 1996; 1: 119-126.
34. Daxboeck F, Iro E, Tamussino K, et al. Bacteremia with Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in patients undergoing hysterectomy. *Eur J Clin Mycrobiol Infect Dis.* 2003; 22:608-611.
35. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB et al. The association of Mycoplasma hominis, Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma genitalium with bacterial vaginosis observations on heterosexual women and their male partners. *Int. J STD AIDS.* 2000; 130:307-311.
36. Ullman U, Schubert S, Krause K. Comparative in vitro activity of levofloxacin other fluorquinolones, doxycyclin and erythromycin against Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43 (Suppl.C): 33-36

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

асистент, к. мед. н. Корнейчук А. Е.

Украина, г. Днепр, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Abstract. The article presents the results of studies of the tissues of the alveolar and femoral bone of rats and gingival tissue in experimental periodontitis and its prevention by a complex of preparations containing vitamins, minerals and adaptogens. It is proved that the proposed complex significantly inhibits resorption of the alveolar bone of rats, increases the non-specific resistance and antioxidant status of animals under conditions of an alimentary excess of lipid peroxides.

Keywords: experimental periodontitis, atrophy, prophylaxis, adaptogens, minerals, vitamins, geroprotectors.

Актуальность. По данным многих исследователей, у людей пожилого и старческого возраста распространенность заболеваний пародонта составляет около 100 % [2,4], причем поражения пародонта у них имеют более тяжелое течение по сравнению с людьми среднего возраста, характеризуются прогрессирующей деструкцией пародонта и кости, а распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний имеет прямую коррелятивную связь с возрастом пациентов [7]. Все это приводит к потере зубов, что составляет от 81,6 % в возрастной группе 60-69 лет до 95,4 % в возрастной группе 90 лет и старше [1].

У людей пожилого возраста возникновение пародонтита связано с множеством факторов, среди которых, безусловно, и сам процесс старения, который вызывает изменения как структур, так и функций [4].

Проблемам лечения и профилактики пародонтита у пациентов пожилого и старческого возраста посвящено много научных работ. Поскольку пародонтит сопровождается нарушением практически всех видов обмена веществ, возникают трудности при выборе медикаментозных средств как для ликвидации воспалительных явлений, так и для профилактики. Предложенные медикаментозные средства не всегда обеспечивают стойкую ремиссию и стабилизацию процесса в пародонте.

Все вышесказанное обусловило необходимость поиска комплекса медикаментозных средств для профилактики пародонтита у людей пожилого и старческого возраста.

Целью нашей работы стало экспериментальное обоснование применения комплекса адаптогенов, витаминов и минералов для профилактики пародонтита в пожилом возрасте.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать изменения в костной ткани и тканях десны крыс при экспериментальном пародонтите.
2. Изучить влияние комплекса адаптогенов, витаминов и минералов на биохимические показатели в сыворотке крови, тканях десны и бедренной кости.

Материалы и методы исследования. В экспериментальной работе было использовано 24 крысы линии Вистар стадного разведения самцов в возрасте 16 месяцев средней массой 456 ± 19 г. Пародонтит моделировали путём добавления в корм животных перекисленного подсолнечного масла из расчета 1,5 мл на крысу. Перекисное число использованного масла составило 44,6 ммоль/кг [9].

Экспериментальные животные были поделены на три группы по 8 крыс в каждой:

- 1 – интактная (здоровый контроль);
- 2 – модель пародонтита;
- 3 – модель пародонтита + лечебно-профилактический комплекс.

Лечебно-профилактический комплекс состоял из биоарона (производитель «Фитофарм Кленка С. А.», Польша), кальцикора (цитрат кальция, производитель НПА «Одесская биотехнология», Украина), алфавита (комплекс витаминов и минералов, производитель «ЗАТ «АКВИОН», Россия), квертулина (кверцетин, инулин, цитрат кальция, НПА «Одесская биотехнология», Украина). Препараты вводили перорально утром натощак за 2 часа до подачи корма, начиная с первого дня моделирования патологии в дозах биоарон 3,6 мл/кг, кальцикор 500 мг/кг, алфавит 150 мг/кг и квертулин 100 мг/кг. Дозы препаратов эквивалентны дозам человека.

Продолжительность эксперимента составила 30 дней, по истечении которых крыс выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путём кровопускания из сердца. Собирали кровь для получения сыворотки, выделяли десну и бедренную кость, которые замораживали при -35°C до проведения исследования. Также выделяли челюсти для подсчёта степени атрофии альвеолярной кости [12]. В сыворотке крови проводили определение активности каталазы [6], общей протеолитической активности ОПА [3], содержания ингибитора трипсина ИТ [5] и содержания малонового диальдегида МДА [13]. В гомогенатах десны (20 мг/мл 0,05 М трис-НСI, рН 7,5) определяли содержание МДА [13], активность каталазы [6], эластазы [8], щелочной (ЩФ) и кислой фосфатаз (КФ) [10]. В гомогенатах бедренной кости животных (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, рН 6,1) проводили определение активности протеолитических ферментов (ОПА и эластазы), щелочной и кислой фосфатазы [10]. Индекс ИТ/ОПА рассчитывали как отношение содержания ИТ в г/л к ОПА в нкат/л сыворотки крови. Антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) рассчитывали по формуле:

$$АПИ = \frac{A_{кат.}}{C_{МДА}} \cdot 10 \quad (1)$$

где Акат. – активность каталазы (мкат/кг); $C_{МДА}$ – концентрация МДА в ммоль/кг [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление в рацион крыс перекисленного масла в течение 1 месяца существенно не повлияло на высокую резорбцию костной ткани челюстей ($P > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Влияние перекисленного масла и профилактики комплексом препаратов на атрофию альвеолярного отростка у старых крыс

№	Группы крыс, n=8	Степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, %
1	Интактная	$58,0 \pm 2,0$
2	Модель пародонтита	$61,3 \pm 3,2$ $P > 0,05$
3	Модель пародонтита + профилактический комплекс	$53,1 \pm 1,4$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примечание. P – достоверность отличий от показателя в интактной группе;
 P_1 – достоверность отличий от показателя в группе «модель пародонтита».

Необходимо отметить, что этот показатель у животных молодого возраста в 1,5...2,5 раза ниже в зависимости от возраста. При этом, у крыс 3-ей группы, которые на фоне перекисленного масла ежедневно получали комплекс профилактических препаратов, резорбция альвеолярной кости затормозилась, поскольку степень атрофии достоверно снизилась ($P_1 < 0,05$).

На основании полученных данных можно сделать выводы об антирезорбционной эффективности разрабатываемого комплекса, содержащего витамины, минералы и адаптогены.

Подтверждением этому явились исследования активности протеиназ и фосфатаз в ткани бедренной кости. Результаты этих анализов обобщены в таблице 2. Моделирование пародонтита при помощи длительного получения крысами перекисленного масла вызывает достоверное повышение активности протеолитических ферментов ОПА и эластазы ($P < 0,001$) в ткани бедренной кости животных. Поскольку указанные ферменты принимают участие в гидролизе органической основы костной ткани, повышение их активности может свидетельствовать об интенсификации процессов резорбции костной ткани под влиянием алиментарного избытка перекисей липидов.

Воспроизведение патологии привело также к повышению активности щелочной фосфатазы (ЩФ) на 48,5 % ($P < 0,002$). При этом почти на 40 % увеличилась активность кислой фосфатазы ($0,05 < P < 0,1$), что свидетельствует об усилении процессов гидролиза минеральных компонентов костной ткани (табл. 2). Что же касается ЩФ, активность которой отражает функциональную активность остеобластов, осуществляющих синтез новой костной ткани, то интенсификацию её деятельности можно объяснить компенсаторной реакцией на активацию ферментов резорбции костной ткани.

Введение крысам профилактического комплекса полностью предотвращало повышение активности эластазы, ЩФ и ОПА, что означает способность исследуемых препаратов тормозить патологическую резорбцию костной ткани, индуцированную избытком

алиментарных перекисей. Уровень активности всех ферментов костной ткани соответствовал таковому у интактных крыс (табл. 2). Полученными результатами по активности ферментов в костной ткани можно также объяснить торможение степени атрофии альвеолярной кости у крыс, получавших профилактический комплекс на фоне моделирования пародонтита.

Таблица 2. Активность протеиназ и фосфатаз в гомогенатах бедренной кости крыс при моделировании пародонтита и его профилактики

Исследуемые показатели	Группы крыс, n=8		
	Интактная	Модель пародонтита	Модель пародонтита + профилактический комплекс
ОПА, нкат/кг	14,93 ± 1,12	24,10 ± 2,15 P < 0,001	17,35 ± 1,50 P > 0,25 P ₁ < 0,02
Активность эластазы, мк-кат/кг	10,62 ± 1,07	15,64 ± 0,55 P < 0,001	11,33 ± 0,99 P > 0,6 P ₁ < 0,01
Активность ЩФ, мкат/кг	29,0 ± 2,5	43,08 ± 3,68 P < 0,002	32,88 ± 2,74 P > 0,2 P ₁ < 0,05
Активность КФ, мкат/кг	2,13 ± 0,29	2,96 ± 0,29 0,05 < P < 0,1	2,70 ± 0,24 P > 0,2 P ₁ > 0,6

Примечание. P – достоверность отличий от показателя в интактной группе;
P₁ – достоверность отличий от показателя в группе «модель пародонтита».

Длительное потребление перекисей липидов негативно отразилось на отдельных показателях в сыворотке крови крыс (табл. 3). При воспроизведении пародонтита в сыворотке крови отмечено достоверное повышение ОПА (P < 0,002), что может свидетельствовать о развитии общей воспалительной реакции в организме животных. Содержание ингибитора трипсина (ИТ) в сыворотке крови крыс при пародонтите не изменилось (P > 0,2). Тем не менее индекс, косвенно отражающий состояние неспецифической резистентности ИТ/ОПА у крыс с пародонтитом снизился с 0,27 до 0,17. На фоне этого развитие патологии сопровождалось интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чём заключили по достоверному увеличению уровня МДА в сыворотке крови животных с пародонтитом (P < 0,001), а также снижением активности антиоксидантной защиты организма в связи с достоверным уменьшением активности основного антиоксидантного фермента каталазы (P < 0,05). В результате индекс АПИ, характеризующий состояние антиоксидантно-прооксидантной системы, снизился почти вдвое (табл. 3).

Таблица 3. Показатели антиоксидантно-прооксидантной и протеиназно-ингибиторной систем в сыворотке крови крыс при моделировании пародонтита и его профилактики

Исследуемые Показатели	Группы крыс, n=8		
	Интактная	Модель пародонтита	Модель пародонтита + профилактический комплекс
ОПА, нкат/л	1,95 ± 0,20	3,04 ± 0,23 P < 0,002	2,06 ± 0,18 P > 0,7 P ₁ < 0,002
Содержание ингибитора трипсина, г/л	0,528 ± 0,002	0,518 ± 0,007 P > 0,2	0,526 ± 0,008 P > 0,8 P ₁ > 0,5
ИТ/ОПА	0,27	0,17	0,25
Активность каталазы, мкат/л	0,231 ± 0,018	0,172 ± 0,020 P < 0,05	0,210 ± 0,22 P > 0,5 P ₁ > 0,2
Содержание МДА, ммоль/л	0,73 ± 0,06	1,06 ± 0,04 P < 0,001	0,76 ± 0,03 P > 0,7 P ₁ < 0,001
АПИ	3,16	1,62	2,76

Примечание. P – достоверность отличий от показателя в интактной группе;
P₁ – достоверность отличий от показателя в группе «модель пародонтита».

Проведение профилактики пародонтита при помощи ежедневного введения крысам комплекса (биоарон, алфавит, кальцикор и квертулин) существенно улучшало нарушенные показатели в сыворотке крови животных. Так, под влиянием профилактического комплекса нормализовались ОПА, активность каталазы и содержание МДА. Индексы ИТ/ОПА и АПИ также соответствовали уровню у здоровых крыс (табл. 3). Данные анализа сыворотки крови животных подтверждают профилактическое действие предлагаемого комплекса препаратов, проявляющего противовоспалительную и антиоксидантную эффективность в условиях длительного потребления перекисей липидов с пищей.

Проведение профилактики пародонтита при помощи ежедневного введения крысам комплекса (биоарон, алфавит, кальцикор и квертулин) существенно улучшало нарушенные показатели в сыворотке крови животных. Так, под влиянием профилактического комплекса нормализовались ОПА, активность каталазы и содержание МДА. Индексы ИТ/ОПА и АПИ также соответствовали уровню у здоровых крыс (табл. 3). Данные анализа сыворотки крови животных подтверждают профилактическое действие предлагаемого комплекса препаратов, проявляющего противовоспалительную и антиоксидантную эффективность в условиях длительного потребления перекисей липидов с пищей.

Моделирование патологии вызвало также биохимические нарушения в тканях десны животных (таблица 4). Все исследуемые маркеры воспаления достоверно увеличились в гомогенатах десны крыс, которые с рационом получали перекисленное масло в течение 1 месяца: активность эластазы – на 35,3 %, активность КФ – на 33,5 %, содержание МДА – 113,1 %. Установленные изменения свидетельствуют об активации воспалительных процессов, ПОЛ и нарушении целостности клеточных мембран ткани десны. На фоне этого незначительно снизилась активность каталазы ($P > 0,4$), а значит и антиоксидантной защиты, что подтверждает уменьшение индекса АПИ в 2,37 раза (табл. 4).

Таблица 4. Показатели воспаления и антиоксидантной системы в гомогенатах десны крыс при моделировании пародонтита и его профилактике

Исследуемые показатели	Группы крыс, n=8		
	Интактная	Модель пародонтита	Модель пародонтита + профилактический комплекс
Активность эластазы, мкат/кг	0,051 ± 0,005	0,069 ± 0,005 $P < 0,02$	0,060 ± 0,005 $P > 0,25$ $P_1 > 0,25$
Активность кислой фосфатазы, мкат/кг	12,79 ± 1,10	17,08 ± 1,57 $P < 0,05$	13,29 ± 1,41 $P > 0,8$ $0,05 < P_1 < 0,1$
Содержание МДА, ммоль/кг	13,45 ± 1,12	28,66 ± 2,74 $P < 0,001$	17,35 ± 0,98 $P < 0,02$ $P_1 < 0,001$
Активность каталазы, мкат/кг	5,47 ± 0,51	4,90 ± 0,42 $P > 0,4$	5,10 ± 0,48 $P > 0,6$ $P_1 > 0,7$
АПИ	4,06	1,71	2,94

Примечание. P – достоверность отличий от показателя в интактной группе;
P₁ – достоверность отличий от показателя в группе «модель пародонтита».

В ткани десны крыс, которым на фоне моделирования пародонтита ежедневно вводили комплекс адаптогенов, витаминов и минералов, активность эластазы и КФ в результате снижения соответствовала уровню у интактных крыс. При этом содержание МДА, несмотря на достоверное падение под влиянием профилактического комплекса ($P_1 < 0,001$), сохранялось высоким по сравнению с показателем у здоровых животных ($P < 0,02$). Индекс АПИ в ткани десны крыс, получавших комплекс препаратов, также повысился, но не достиг нормального уровня (табл. 4).

Выводы.

1. Алиментарный избыток перекисей липидов приводит к активации процессов резорбции как минеральной, так и органической части костной ткани, индуцирует воспаление и ПОЛ в ткани десны и целом организме.

2. Предлагаемый комплекс адаптогенов, витаминов и минералов (биоарон, алфавит, кальцикор и квертулин) эффективно предотвращает установленные нарушения биохимических показателей в сыворотке крови, тканях десны и бедренной кости. В результате применения препаратов значительно тормозится резорбция альвеолярной кости крыс, повышается неспецифическая резистентность и антиоксидантный статус животных в условиях алиментарного избытка перекисей липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимский А. В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста Москвы и Подмосковья / А. В. Алимский, В. С. Вусатый, В. Ф. Прикум // *Стоматология*. – 2004. – № 1. – С. 55-57.
2. Алимский А. В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста / А. В. Алимский // *Стоматология для всех*. – 2000. – № 2. – С. 46-49.
3. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
4. Борисова Е. Н. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста при различном состоянии общего здоровья / Е. Н. Борисова // *Клиническая геронтология*. – 2001. – № 5-6. – С. 21-26.
5. Веремеенко К. Н. Методы определения сывороточных ингибиторов протеолиза. В кн.: Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – С. 173-181.
6. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабор. диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
7. Иорданишвили А. К. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста / А. К. Иорданишвили, С. В. Солдатов, Л. Н. Солдатова, К. А. Заборовский, Г. А. Рыжак // *Успехи геронтологии*. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 644-651.
8. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибитора. Методические рекомендации. / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – Киев: ГФЦ, 2002. – 15 с.
9. Левицкий А. П. Перекисная модель стоматита / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, В. Н. Почтарь, В. Е. Завадский // *Вісник стоматології*. – 2005. – № 4. – С. 7-10.
10. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабор. дело*. – 1973. – № 10. – С. 624-625.
11. Левицкий А. П. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридiна // *Одеський мед. журн.* – 2006. – № 1. – С. 22-25.
12. Методичні рекомендації. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота / Терешина Т. П., Косенко К. М., Левицкий А. П., Мозгова Н. В., Близнюк Г. О. – Київ, ДФЦ МОЗ України. – 2003. – С. 22-23.
13. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
14. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] – К.: ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31-38.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛАКТАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ, ЇЇ ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ САМОСТІЙНО РОЗРОДЖЕНИХ ТА ШЛЯХОМ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

д. мед. н., професор Ольшевська О. В.,
к. мед. н. Ольшевський В. С.

Україна, м. Лиман, Донецький національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології

Abstract. Preference of the pathogenetical therapy which have been offered in complex prophylaxes and treatment of the hypogalactia (Hg) in women with uterine leiomyoma (UL) with spontaneous delivery and who have been cesarean operated was described. The quantity and the concentration of basic qualitative breast milk ingredients – proteins, lipids, carbohydrates – have been investigated in 43 women with UL spontaneous delivery, in 35 women with UL who have been cesarean operated and 30 apparently healthy women in 1-2 days and 6-7 days of the postpartum period. The effect of endocrine disorders during puerperium on the lactation function – the low quantity and qualitative milk ingredients – in women with UL has been shown. The complex of the pathogenetical therapy decrease the Hg frequency in women with UL with spontaneous delivery and who have been cesarean operated.

Keywords: breast milk, ingredients, endocrine regulation, uterine leiomyoma, correction

Вступ. Пріоритетним завданням в охороні здоров'я ХХІ століття є забезпечення «здорового старту» в житті дитини, який є неможливим без повноцінного грудного вигодовування. Це пояснюється тим, що тільки в жіночому молоці живлячі, легкозасвоювані, властиві організму дитини компоненти (білки, жири, вуглеводи) містяться урівноважено і в повному обсязі. Тому, жіноче молоко не може бути рівноцінно замінено молоком тварин або штучними сумішами [8, 13, 16].

Гіпогалактія (Гг) негативно впливає на здоров'я дитини порушенням її розвитку і підвищенням частоти захворюваності; Гг спостерігається у 26 – 80 % годуючих матерів [1, 8, 13, 16]. Серед причин її розвитку – екзо- і ендогенні фактори, захворювання матері і ускладнений перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду (у 63 % жінок), а також стан новонароджених (у 27 % випадків) [1, 5, 6, 8, 9, 10, 11]. Частота лейоміоми матки (ЛМ) у жінок репродуктивного віку зросла до 25 – 30 % і спостерігається як в 30 – 45 років, так і у жінок молодого репродуктивного віку [6, 11, 12]. У жінок з ЛМ має місце порушення функціонування ендокринної системи [7, 11, 12, 15]. Ураховуючи, що головні інгредієнти грудного молока (білки, ліпіди, вуглеводи) утворюються із крові під впливом гормонів гіпоталамо-гіпофізарної області і периферичних залоз внутрішньої секреції [14, 16], проблема Гг у жінок з ЛМ є актуальною.

В наших попередніх дослідженнях [7, 15] у породіль з ЛМ виявлена рання кількісна і якісна Гг і порушення ендокринного статусу, (а саме підвищений рівень естрадіолу (Е2) і прогестерону (П), що призводить до гальмування збільшення пролактину (ПРЛ) в пuerперії, а також дисфункціональні зміни у гіпофізарно-наднирковій системі (ГНС) і тиреоїдному статусі), які встановлено основною ланкою патогенезу Гг. Більший відсоток Гг відзначено у розроджених шляхом кесаревого розтину, ніж у тих, що мали самостійні пологи. На підставі встановлення нами у породіль з ЛМ ранньої Гг і виявлення її патогенетичних чинників, ми запропонували удосконалені лікувально-профілактичні заходи Гг жінкам з ЛМ [7], ефективність яких розглядається у цій роботі.

Мета роботи – оцінити ефективність запропонованої терапії гіпогалактії в патогенетичній оптимізації лактації – в поліпшенні гормональної регуляції становлення лактаційної функції – і в зниженні частоти Гг у жінок з ЛМ самостійно розроджених та шляхом кесаревого розтину.

Матеріали і методи дослідження. З метою порівняльної оцінки ефективності застосування загальноприйнятої терапії і запропонованого патогенетично орієнтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів Гг у жінок з ЛМ, 102 попередньо обстежені породіллі, в яких була досліджена на 1-2-гу добу пuerперію лактація і виявлена рання Гг [7], були розподілені на групи. З 63-х самостійно розроджених жінок з ЛМ у 43-х була виявлена рання Гг; ці породіллі були розподілені на групи: 20 породіль, які отримували

загальноприйнятю терапію, склали 1А групу (порівняння), 23 породіллі, які застосовували запропоновану терапію, увійшли до 2А групи (основної). З 39 жінок з ЛМ, які були розроджені шляхом кесаревого розтину у 35-ти відзначена рання Гг; ці породіллі були розподілені на наступні групи: 19 породіль на загальноприйнятій терапії склали 1Б групу (порівняння), 16 породіль на загальноприйнятому лікуванні Гг увійшли до 2Б групи (основної). Контрольну групу склали 30 практично здорових породіль. В усіх групах досліджено лактацію і ендокринний статус. Порівняльну ефективність терапії, яку застосовували з 1-2-ї доби післяпологового періоду – з моменту виявлення Гг – оцінювали на 6-7-му добу пуерперію. Оцінку проводили за показниками лактації – за добовою кількістю молока і концентрацією в такому білка, ліпідів, вуглеводів (лактози), а також за показниками функціональної можливості ендокринної системи в періоді становлення лактації: Е2, П, ПРЛ, за вмістом гормонів ГНС – адренкортикотропним гормоном (АКТГ) і кортизолом (К), за показниками тиреоїдного стану: за концентрацією тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4в.), загального тироксину (Т4заг.), загального трийодтироніну (Т3заг.).

Добову кількість молозива визначали шляхом сумації висмоктаного молозива від усіх годувань за добу (різниця в масі немовля до та після кожного годування визначала кількість молозива, висмоктаного за одне годування). Визначення необхідної кількості молозива для новонародженого здійснювалось згідно "Рекомендованих об'ємів харчування в залежності від маси тіла дитини при народженні і доби життя (ВООЗ, ІSB № 9241590351) відповідно наказам № 584 та №152 МОЗ України [3, 4]. Вміст білка в молоці визначали за методом Lowry O. H., ліпідів і вуглеводів – ферментативним методом з використанням стандартних наборів реактивів фірми "Лахема Діагностика" (м. Брно).

Концентрацію гормонів у сироватці крові породіль досліджено радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів виробництва "ХОП ІБОХ НАНБ" (Республіка Білорусь) для визначення вмісту Е2, П; наборів "IMMUNOTECH" фірми "A coulter company" (Czech Republic) – для дослідження концентрації ПРЛ, АКТГ, К, ТТГ, Т4в., Т4заг., Т3заг.

Роділлям згідно з їх поінформованою згодою відповідно наказу № 624 МОЗ України від 03.11.2008 р. згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги "Нормальні пологи" застосовувалась методика активного ведення третього періоду пологів, яка "дозволяє знизити частоту післяпологової кровотечі, зменшити кількість післяпологової крововтрати". Відповідно методики, протягом 1-ї хвилини після народження дитини роділлі вводилось 10 ОД окситоцину внутрішньом'язово. За механізмом дії, окситоцин викликає скорочення клітин альвеол, виведення молока в протоки, в цистернальний відділ молочної залози і його екскрецію, а також стимулює вивільнення з аденогіпофізу ПРЛ й інших гормонів, які забезпечують секреторні процеси в молочної залозі [14, 16]. На цій підставі, введення роділлям окситоцину було заходом загальноприйнятої терапії, спрямованим на стимуляцію становлення лактаційної функції. Заходом загальноприйнятої терапії також було дотримання основних принципів грудного вигодовування новонародженої дитини, які здійснювались згідно з наказами № 584 та № 152 МОЗ України [3, 4].

Запропоновані нами удосконалені патогенетично орієнтовані лікувально-профілактичні заходи Гг у породіль з ЛМ включали додатково до загальноприйнятих засобів фітотерапію у вигляді "Лактаційного фіточаю № 7" (компоненти якого є рослинними регуляторами активності ендокринної системи і стимуляторами процесу лактації [2]), апітерапію, біогенний препарат "Апілак", "Йодомарин-200", натуротерапію [2, 7]. Рекомендований комплекс спрямований на чинники порушень становлення функції лактації у жінок з ЛМ – на корекцію ендокринних відхилень, виявлених нами на 1-2-гу добу пуерперію у жінок з Гг [7, 15].

Результати показників лактації і гормонів оброблено методами математичного та статистичного аналізу з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel. Достовірність різниці для абсолютних величин обчислювалась з використанням "t" критерія Ст'юдента, для відносних величин – за допомогою критерія кутового перетворення Фішера. Різницю між показниками, які порівнювались, вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. За оцінкою добової секреції молока, у самостійно розроджених породіль з ЛМ і Гг на 1-2-гу добу пуерперію достатня кількість молока на 6-7-му добу (361 мл і більше) спостерігалась у 10 (50,0 %) і у 20 (86,96 %) породіль, які отримували, відповідно, запропоноване лікування і загальноприйняті заходи ($p < 0,05$). Кількісна Гг знизилась до 50,0 % і до 13,04 % ($p < 0,05$) у породіль відповідних груп (1А і 2А), що свідчить про більшу ефективність запропонованої терапії.

У породіль, розроджених шляхом кесаревого розтину, спостерігалось збільшення частоти необхідної кількості молока на 6-7-му добу пуерперію. Така відзначена у 42,10 % і у 75,0 % випадків у 1Б і 2Б групах, відповідно, $p < 0,05$. Зниження частоти кількісної Гг в групі

порівняння (1Б) і в основній (2Б) до 57,90 % і до 25,0 %, відповідно ($p < 0,05$), відкреслює більшу ефективність запропонованих заходів лікування Гг у жінок з ЛМ. Частота достатньої секреції молока у породіль, які отримували запропонований комплекс терапії (в 2А і 2Б групах) не відрізнялась від такої у здорових породіль ($p > 0,05$).

Щодо вмісту якісних інгредієнтів у молозиві і в молоці, в динаміці пуерперію спостерігається тенденція до зменшення концентрації білка, підвищення ліпідів і лактози у породіль групи здорових. Середні показники якісних інгредієнтів у молозиві і в молоці самостійно розроджених породіль з ЛМ і Гг і розроджених шляхом кесаревого розтину після різних видів лікування представлені у таблиці 1 і таблиці 2.

Таблиця 1. Середні показники якісних інгредієнтів у молозиві і в молоці самостійно розроджених породіль з ЛМ і Гг після різних видів лікування, $M \pm m$

Показники	Здорові, n=30		1А група (порівняння), n=20		2А група (основна), n=23	
	1-2-га доба	6-7-ма доба	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)
Білок, г/л	23,31±1,21	16,86±0,92	13,07±0,73*	12,75±0,67*	13,14±0,74*	14,97±0,75 [^]
Ліпіди, г/л	26,98±1,49	34,47±1,79	17,80±0,90*	27,20±1,41 ^{^*}	17,92±0,90*	32,04±1,64 [^]
Лактоза, г/л	47,79±2,38	65,61±3,35	32,08±1,56*	55,93±2,89 ^{^*}	32,20±1,56*	64,34±2,97 [^]

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою здорових на відповідну добу пуерперію ($p < 0,05$).
2. [^] – достовірність різниці до і після лікування ($p < 0,05$).
3. [^] – достовірність різниці між групами 1А і 2А на відповідну добу пуерперію (після загальноприйнятого і запропонованого лікування), $p < 0,05$.

Таблиця 2. Середні показники якісних інгредієнтів у молозиві і в молоці розроджених шляхом кесаревого розтину породіль з ЛМ і Гг після різних видів лікування, $M \pm m$

Показники	Здорові, n=30		1Б група (порівняння), n=19		2Б група (основна), n=16	
	1-2-га доба	6-7-ма доба	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)
Білок, г/л	23,31±1,21	16,86±0,92	12,80±0,85*	12,57±0,56*	12,93±0,84*	14,29±0,63 ^{*#}
Ліпіди, г/л	26,98±1,49	34,47±1,79	15,59±0,87*	27,06±1,43 ^{^*}	15,44±0,86*	31,33±1,52 ^{^#}
Лактоза, г/л	47,79±2,38	65,61±3,35	29,05±1,46*	52,67±2,41 ^{^*}	29,17±1,46*	60,38±2,88 ^{^#}

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою здорових на відповідну добу пуерперію ($p < 0,05$).
2. [^] – достовірність різниці до і після лікування ($p < 0,05$).
3. # – достовірність різниці між групами 1Б і 2Б на відповідну добу пуерперію (після загальноприйнятого і запропонованого лікування), $p < 0,05$.

Дослідження якісних показників молока на 6-7-му добу пуерперію у породіль з ЛМ і Гг, визначеною на 1-2-гу добу післяпологового періоду, виявило достатній вміст білка (22,49-13,0 г/л) і лактози (55,0 г/л і більше) у 19 (82,61 %) самостійно розроджених породіль і у 13 (81,25 %) розроджених шляхом кесаревого розтину, які були на запропонованій терапії Гг, і лише у 10 (50,0 %) та 6 (31,58 %) породіль, відповідно, які отримували загальноприйняті заходи. Якісна Гг відзначена у 10 (50,0 %) і 13 (68,42 %) породіль груп порівняння, відповідно, та у 4 (17,39 %) і 3 (18,75 %) породіль на запропонованій терапії. Вміст білка у молоці в основній (2А) групі після самостійних пологів на 6-7-му добу пуерперію дорівнював такому у здорових породіль, $p > 0,05$ (див. табл. 1). Концентрація білка у молоці після кесаревого розтину в 2Б групі мала тенденцію до підвищення, але була більшою, ніж у породіль 1Б групи, $p < 0,05$ (див. табл. 2), як результат більшої ефективності запропонованої терапії.

Вміст ліпідів у молоці на 6-7-му добу пуерперію був достатнім (28,40-40,0 г/л) у 20 (86,96 %) породіль, які мали самостійні пологі і у 13 (81,25 %) розроджених шляхом кесаревого розтину, які отримували запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів Гг (2А і 2Б групи) та тільки у 9 (45,0 %) і 6 (31,58 %) породіль, відповідно, які застосовували загальноприйнятту терапію Гг (1А і 1Б групи). Недостатня концентрація ліпідів у молоці спостерігалась у 11 (55,0 %) і 13 (68,42 %) породіль груп порівняння (1А і 1Б), відповідно, та у 3 (13,04 %) і 3 (18,75 %) породіль основних груп (2А і 2Б).

Різниця вмісту білка, ліпідів, лактози після різних видів терапії у самостійно розроджених і шляхом кесаревого розтину достовірна ($p < 0,05$). Середні показники концентрації ліпідів і лактози у молоці самостійно розроджених породіль і шляхом кесаревого розтину після запропонованих

заходів лікування Гг дорівнювали таким у здорових породіль ($p>0,05$), що свідчить про їх більшу ефективність, ніж загальноприйнятих (див. табл. 1 і табл. 2).

Функціональна активність ендокринної системи в перший тиждень післяпологового періоду має значення і дає уявлення про особливості ендокринної регуляції лактаційною функцією в періоді її становлення. Показники статевих стероїдних гормонів (Е2, П) і ПРЛ в динаміці періоду становлення функції лактації у породіль з ЛМ і Гг після застосування загальноприйнятих і запропонованих лікувально-профілактичних заходів Гг у породіль самостійно розроджених та шляхом кесаревого розтину представлені в таблиці 3 і в таблиці 4. У самостійно розроджених жінок 2А групи, порівняно з 1А групою, в динаміці пуерперію відбулося необхідне зниження Е2, П ($p<0,05$), що мало наслідком підвищення концентрації ПРЛ на 3-4-ту добу і необхідне збільшення вмісту ПРЛ на 6-7-му добу пуерперію при застосуванні запропонованих лікувально-профілактичних заходів Гг. Показники Е2, П, ПРЛ на 6-7-му добу пуерперію у самостійно розроджених породіль (2А групи) не відрізнялись від таких у здорових ($p>0,05$), у 2Б групі (після кесаревого розтину) вміст Е2, П знижувався і мав більшу тенденцію до нормалізації, порівняно з показниками в 1А групі (після загальноприйнятих заходів Гг), $p<0,05$, (див. табл. 3 і табл. 4).

Таблиця 3. Показники статевих стероїдних гормонів і пролактину у сироватці крові самостійно розроджених породіль з ЛМ і Гг після різних видів лікування, $M\pm m$

Показники	Здорові, n=30		1А група (порівняння), n=20		2А група (основна), n=23	
	1-2-га доба	6-7-ма доба	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)
Естрадіол, нмоль/л	31,25±1,62	1,27±0,07	47,56±2,45*	3,75±0,19* ^Δ	47,62±2,45*	1,48±0,08 ^{ΔΔ}
Прогестерон, нмоль/л	115,71±5,88	24,02±1,21	149,24±6,82*	41,80±2,10* ^Δ	150,58±6,92*	27,71±1,41 ^{ΔΔ}
Пролактин, нг/мл	221,72±10,97	151,35±7,49	177,42±8,13*	122,47±6,12* ^Δ	179,02±8,25*	142,89±7,02 ^{ΔΔ}

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою здорових на відповідну добу пуерперію ($p<0,05$).
2. ^Δ – достовірність різниці до і після лікування ($p<0,05$).
3. ^{ΔΔ} – достовірність різниці між групами 1А і 2А на відповідну добу пуерперію (після загальноприйнятого і запропонованого лікування), $p<0,05$.

Таблиця 4. Показники статевих стероїдних гормонів і пролактину у сироватці крові розроджених шляхом кесаревого розтину породіль з ЛМ і Гг після різних видів лікування, $M\pm m$

Показники	Здорові, n=30		1Б група (порівняння), n=19		2Б група (основна), n=16	
	1-2-га доба	6-7-ма доба	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)	1-2-га доба (до лікування)	6-7-ма доба (після лікування)
Естрадіол, нмоль/л	31,25±1,62	1,24±0,07	41,45±1,90*	4,15±0,19* ^Δ	41,74±1,87*	1,81±0,09* ^{Δ#}
Прогестерон, нмоль/л	115,71±5,88	24,02±1,21	170,29±8,38*	46,93±2,36* ^Δ	170,79±8,38*	3,14±1,68* ^{Δ#}
Пролактин, нг/мл	221,72±10,97	151,35±7,47	153,74±7,40*	103,22±5,24* ^Δ	152,89±7,33*	131,30±6,67* ^{Δ#}

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою здорових на відповідну добу пуерперію ($p<0,05$).
2. ^Δ – достовірність різниці до і після лікування ($p<0,05$).
3. [#] – достовірність різниці між групами 1Б і 2Б на відповідну добу пуерперію (після загальноприйнятого і запропонованого лікування), $p<0,05$.

На 6-7-му добу пуерперію визначена тенденція до зниження напруження у ГНС у групах на загальноприйнятій терапії (1А і 1Б), та відбулося досягнення рівня функціонування групи здорових у породіль на запропонованій терапії (2А і 2Б груп), $p>0,05$. Так, після самостійних пологів (в 2А групі) вміст АКТГ – 43,72±2,02 пг/мл, К – 584,32±29,04 нмоль/л, після кесаревого розтину (в 2Б групі) вміст АКТГ – 40,56±1,98 пг/мл, К – 569,60±28,64 нмоль/л ($p>0,05$), що достовірно нижче, ніж у 1А і 1Б групах (після загальноприйнятої терапії), $p<0,05$, і свідчить про більшу ефективність запропонованих заходів.

На 6-7-му добу пуерперію у породіль 2А і 2Б груп рівень функціонування щитовидної залози і тиреоїдний статус поліпшилися до такого у групі здорових ($p>0,05$). Так, у 2А і 2Б групах відзначалася середньонормальна концентрація Т4в. – 15,52±0,64 пмоль/л і 15,96±0,65 пмоль/л, відповідно; середньонормальний вміст ТТГ – 2,58±0,14 мМЕ/л і 2,46±0,13 мМЕ/л, та Т4заг. і Т3заг., що є наслідком застосування йодомарину-200 та зниження

концентрації E2 у породіль 2А і 2Б груп на запропонованій терапії (це сприяє зниженню рівня тироксинзв'язуючого глобуліну у печінці та підвищенню вмісту Т4в.). Крім того, зниження концентрації E2 зменшує стимулюючий вплив на ГНС, а зниження вмісту К має наслідком середньонормальний рівень Т4в. та Т4заг. і Т3заг. Отримані дані узгоджуються з такими про активацію тиреоїдної секреції під впливом зниження рівня глюкокортикоїдів [14].

Висновки. Таким чином, на підставі виявлення основної ланки патогенезу Гг у породіль з ЛМ шляхом доведення ролі порушень ендокринної регуляції становлення лактогенезу і лактопоезу, які зачіпають як центральні ланки регуляції лактації, так і функцію периферичних ендокринних залоз, запропоновано лікувально-профілактичні заходи Гг. Застосування патогенетично орієнтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів Гг у породіль з ЛМ сприяло поліпшенню функціональних можливостей ендокринної системи (концентрації пролактину, естрадіолу, прогестерону, рівня функціонування ГНС, тиреоїдного статусу) і гормональної регуляції становлення лактаційної функції, і покращенню показників лактації – зниженню частоти кількісної Гг до 13,04 % при самостійних пологах і до 25,0 % при розродженні шляхом кесаревого розтину проти 50,0 % і 57,90 % на загальноприйнятій терапії, зниженню частоти якісної Гг до 17,39 % і 18,75 %, відповідно, проти 55,0 % і 68,42 % на загальноприйнятій терапії у жінок з ЛМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакун О. В. Гіпогалактія як прояв ускладнень післяпологового періоду / О. В. Бакун, В. Г. Купчанко, А. М. Бербець, О. А. Андрієць // Збірник наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2011. – С. 21-25.
2. Виноградова Т. А. Полная энциклопедия практической фитотерапии / Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев, В. М. Виноградов, В. К. Мартынов. – М.: "Олма-пресс"; СПб.: Издательский Дом "Нева", "Валери СПД", 2008. – 640 с.
3. Наказ № 152 МОЗ України "Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною". – Київ, 2005. – 41 с.
4. Наказ № 584 МОЗ України "Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні". – Київ, 2006. – 42 с.
5. Ольшевський В. С. Перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан новонароджених у жінок з лейоміомою матки / В. С. Ольшевський // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2011. — Т. 20, № 2. — С. 171—174.
6. Ольшевський В. С. Фактори ризику, які сприяють розвитку гіпогалакції у жінок з лейоміомою матки / В. С. Ольшевський // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, №3, ч. 2 (55). – С.277.
7. Ольшевський В. С. Клініко-гормональні аспекти гіпогалакції, оптимізація її профілактики і лікування у жінок з лейоміомою матки / В.С. Ольшевський // Архив клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 87-92.
8. Отт В. Д. Гипогалактия, ее причины и профилактика / В. Д. Отт, Т. Л. Марушко // Здоров'я України. — 2007. — № 5. — С. 60—61.
9. Паєнок О. С. Особливості клінічного перебігу післяполового періоду і порушень лактаційної функції у жінок з дифузним нетоксичним зобом / О. С. Паєнок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 1. — С. 70—74.
10. Петрова В. Н. Факторы риска развития гипогалактии у женщин / В. Н. Петрова, Н. К. Никифоровский, Е. И. Виноградова // Здоров'я України. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 61-63.
11. Скрипченко Н. Я. Лейоміома матки при вагітності і після пологів (патогенез ускладнень, профілактика, лікування у вагітних і породіль): автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 «ІПАГ» / Н. Я. Скрипченко // – К., 2007. – 35 с.
12. Татарчук Т. Ф. Сучасні принципи лікування лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей // Лікування та діагностика. – 2004. – № 4. – С. 37-45.
13. Cunningham A. S. Breast-feeding, bottle-feeding and illness / A. S. Cunningham. — Oxford : Oxford University Press, 2008. — 480 p.
14. Neily A. S. Endocrine control of lactation / A. S. Neily. — New York : Raven Press, 2010. — 298 p.
15. Olshevskiy V. S. Concentration of prolactin, estradiol, progesterone in women with uterine leiomyoma in postpartum period / V. S. Olshevskiy // Actual problems of clinical, experimental, preventive medicine, stomatology and pharmacy : 73rd International theoretical and practical Conference for Young Scientists, April 13—15, 2011 : mater / Donetsk, 2011. — P. 107.
16. Prentice A. Human lactation / A. Prentice. – New York: Plenum Press, 2009. – 126 p.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНТРОПИИ

*д. мед. н., проф. Оспанова Т. С.,
д. мед. н., проф. Семидоцкая Ж. Д.,
к. мед. н. Чернякова И. А.,
к. мед. н. Авдеева Е. В.,
к. мед. н. Пионова Е. Н.,
к. мед. н. Трифонова Н. С.*

Украина, Харьков, Харьковский национальный медицинский университет

Abstract. *The aim of the work was to study the relationship between lipid profile parameters and parameters of external respiratory function and indices of proinflammatory markers in conditions of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease, arterial hypertension, and diabetes mellitus.*

37 patients with a prolonged history of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid pathology were examined in our study. In the course of the study, lipid profile, external respiration function, and systemic inflammation parameters were determined.

Progressive increase of correlation interrelations in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease depending on comorbidity and severity of the course of the disease is proved. The presence of synthropy in the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease with ischemic heart disease and hypertension has been proved.

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, lipid profile, synthropy*

Проблема коморбидности и синтропии в последнее время актуальна [1-7]. Постоянно обновляются данные о взаимосвязях генома и фенома, которые имеют способность изменяться в зависимости от условий внешней среды. Введено понятие дизисом (diseasome), обозначающее комплекс наследуемых болезней, включая их гены и способность выражения этих генов [8]. Наряду с выделенными синтропными генами, отвечающими за развитие коморбидных болезней, выявлены нейтральные генетические маркеры, определяющие предрасположенность к болезням. По данным исследований, развитие кардиореспираторной патологии, особенно при хронической obstructивной болезни лёгких (ХОЗЛ), обусловлено наличием конкретных аллелей генов [9].

Достижения молекулярной биологии, геномики, молекулярной генетики углубили наши представления о болезнях человека с позиций сетевого подхода к ассоциациям генома, фенома и дизисома с учётом всех факторов, способствующих развитию болезни [10]. Именно коморбидные состояния явились стимулом для изучения общих механизмов патогенеза различных болезней [6]. Синтропия создаёт особый фенотип болезни и отражает тенденцию функционирования живых организмов к достижению более высоких уровней организации жизнедеятельности в новых условиях. С позиций синтропии такой подход может обеспечить развитие «сетевой» фармакотерапии с учётом важнейшей характеристики коморбидных болезней, эмерджентности, постоянно возникающих новых патогенетических свойств и связей на определённых этапах эволюции болезней [11].

Цель исследования: изучить взаимосвязь показателей липидного профиля с параметрами функции внешнего дыхания и провоспалительных маркеров в условиях коморбидности ХОЗЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД).

Результаты исследования и их обсуждение. Нами было обследовано 37 больных ХОЗЛ с коморбидной патологией, 56,17 % мужчин и 43,83 % женщин, возрастом от 42 до 82 лет, средний возраст пациентов составил 57,0 [54,0-67,0]. Средняя продолжительность ХОЗЛ составила 10,02 [5,0 – 15,0] лет. У 25 пациентов отмечена коморбидность с ИБС и ГБ, у 11 больных констатирован СД типа 2, у 8 – ИБС (кардиосклероз, стабильная стенокардия), у 4 – ГБ II ст. ДиГБноз ХОЗЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD 2017. Больные обследовались в стадии обострения болезни. Всем больным проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД).

Пациенты были обследованы и получали терапию в соответствии стандартизированным протоколам оказания медицинской помощи. Принцип интегративности использован при создании дизайна исследования. В статье приводятся результаты исследования показателей липидного спектра: общий холестерин сыворотки крови (ОХС), триглицериды (ТГ),

липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА) и их корреляции с другими изученными показателями.

Использовались непараметрические методы статистической обработки (Statistica 10). Данные выражены медианой Ме с межквартильным диапазоном (Ме [25 %-75 %]), если не указано другое. Зависимость между переменными оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, кластерный анализ - с полной связью, приведенные данные достоверные ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей липидного профиля (табл. 1) отображает тенденцию к повышению ЛПНП и КА при коморбидности с ИБС (по сравнению с группой без ИБС). Особенно выражены эти различия для ОХС и ТГ ($p < 0,05$). Из общей тенденции выпадает снижение ЛПОНП в группе с ИБС. Коморбидность с ГБ также сопровождается повышением уровней ОХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и снижением ЛПВП.

Таблица 1. Показатели липидограммы в группах сравнения при наличии коморбидной патологии и без нее

	ХОЗЛ	ХОЗЛ с ИБС	ХОЗЛ без ИБС	ХОЗЛ с ГБ	ХОЗЛ без ГБ
ОХС, ммоль/л	6,20 [4,80–6,45]	6,34 [5,3–6,7]	5,70* [4,80–6,40]	6,34 [4,80–6,34]	6,13 [5,45–6,78]
ЛПВП, ммоль/л	1,21 [1,12–1,37]	1,33 [1,15–1,39]	1,14 [1,12–1,18]	1,23 [1,12–1,37]	1,30 [1,15–1,40]
ТГ, ммоль/л	2,76 [1,47–3,22]	2,82 [1,46–3,26]	1,69* [1,55–2,70]	2,80 [1,46–3,24]	2,12 [1,53–2,99]
ЛПНП, ммоль/л	3,70 [3,0–4,22]	3,97 [3,20–4,24]	3,45 [2,44–3,68]	4,20 [2,44–4,22]	3,96 [3,21–4,39]
ЛПОНП, ммоль/л	0,85 [0,48–1,13]	0,86 [0,53–1,19]	0,94 [0,48–1,10]	1,10 [0,53–1,10]	0,94 [0,30–1,45]
КА	3,47 [2,86–4,50]	3,56 [3,03–4,52]	3,55 [2,55–4,43]	3,55 [2,60–4,50]	3,35 [3,04–4,58]

Примечание: * - достоверное отличие между показателями в группе ХОЗЛ с ИБС и без ИБС ($p < 0,05$).

Отмечалось достоверное повышение уровней ОХС и ТГ во всех исследуемых группах по сравнению с «идеальными» (согласно понятиям В. Дж. Маршалла) [12]. Уровень ТГ в целом по группе пациентов с ХОЗЛ при коморбидности с ГБ, ИБС был «аномально» высоким (более 2,5 ммоль/л): 2,8 ммоль/л; 2,82 ммоль/л соответственно. Обнаружено достоверные изменения количества корреляционных связей различных показателей гомеостаза в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности с ИБС (в группе с ИБС обнаружено большее количество корреляций, чем в группе без ИБС) и при изолированной ГБ, чем без наличия ГБ. Анализ достоверных корреляций с показателями липидного спектра в целом по группе обследованных больных с ХОЗЛ выявил умеренную положительную связь между ОХС и СРБ ($R=0,55$), что свидетельствует об участии липидов в развитии системного воспаления. В целом по группе обследованных больных с ХОЗЛ выявлено 14 корреляций с липидами.

Анализ корреляционных связей в группе больных без коморбидности с ИБС выявил положительные корреляции ЛПВП с SpO_2 и с обратимостью бронхиальной обструкции ($R=0,94$ и $R=0,92$ соответственно). Количество корреляционных достоверных связей увеличивается при коморбидности с ИБС: появляются корреляции ОХС с СРБ ($R=0,50$), что свидетельствует об участии липидов в системном воспалении, положительные корреляции ОХС с индексом Тиффно ($R=0,39$). У больных ХОЗЛ без ГБ выявлено 6 достоверных корреляций различных показателей с липидами: ОХС с СРБ ($R=0,75$), СКФ ($R=0,70$), Ig E ($R=0,61$). Имеется положительная корреляция ЛПВП с HbA_1C ($R=0,76$). Отмечена положительная связь ЛПНП и СКФ ($R=0,88$), отрицательная между ЛПОНП и SpO_2 ($R=-0,65$). При коморбидности ХОЗЛ и ГБ общее количество корреляций сохраняется. Исчезает связь ОХС с СРБ, Ig E, появляется зависимость между ЛПВП и ОТ ($R=0,42$), ЛПОНП и HbA_1C ($R=0,50$); ЛПВП и СКФ ($R=0,57$), ОХС и индексом Тиффно ($R=0,42$).

Таким образом, липиды при ХОЗЛ образуют большое количество корреляционных связей с различными показателями: СРБ, индексом Тиффно, обратимостью бронхиальной обструкции, SpO_2 , Ig E, HbA_1C . Всего выявлено 75 коррелятивных связей липидов: в целом по группе обследованных пациентов с ХОЗЛ 14 связей, у пациентов с ИБС - 8, без ИБС - 4, в группе с ГБ - 9 связей и без ГБ также 9. В группе ХОЗЛ в целом нет корреляций с ЛПВП, все связи отмечены с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, КА, всего одна связь для ТГ. Нарастание тяжести ХОЗЛ и коморбидность с ГБ не приводят к увеличению количества корреляций, ИБС

увеличивает количество корреляций в два раза. При коморбидности с ИБС обнаружены 5 связей с ОХС, 4 связи с атерогенными фракциями липопротеинов, отсутствие связей с ЛПВП, характерных для пациентов без ИБС. При ГБ 7 связей образуют атерогенные фракции, в группе без ГБ корреляции представлены ОХС(3), ЛПНП и ЛПОНП (2 связи) и ТГ (2), 2 связи с ЛПВП.

Следует отметить разнообразие, лабильность, противоположную направленность корреляционных связей, которые трудно объяснить, и на первый взгляд, с учётом современных представлений о роли и функциях липидов, эти корреляции представляются парадоксальными. К таким корреляциям относится положительная умеренная связь ОХС с ЛПНП ($R=0,41$) и СКФ ($R=0,40$), негативная связь ОХС и ОТ ($R=-0,36$); из 15 корреляций 3 могут считаться неожиданными.

Мы приводим данные о количестве корреляций в различных подгруппах пациентов, поскольку патогенез коморбидных состояний рассматривается в настоящее время с позиций системной биологии и общей патологии, как изменение универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном, молекулярном и клеточном уровнях. Большое число парных ассоциаций может возникать косвенно через другие ассоциации сопутствующих болезней, причём их количество может возрастать экспоненциально с увеличением коморбидностей [6]. Ошибки в оценке результатов исследования могут быть также связаны с неправильным кодированием болезней, неточностями в сборе информации, влияниями терапии, и, что парадоксально, самих генетических факторов. В сетевой науке используются математические решения для ослабления влияния косвенных отношений между показателями, однако, они не учитывают сложную систему вероятностных зависимостей между болезнями. Метаболические сети, которые образуются группами взаимодействующих белков, углеводов, липидов и пр., функционируют совместно, координированно и контролируют взаимосвязанные процессы в организме. Сети представляются в виде совокупности «узлов», связанных ориентированными и неориентированными «рёбрами». Различают центральные узлы, имеющие большее количество связей, и периферические, количество связей которых значительно меньше. Изменение активности центральных узлов способствует развитию коморбидной патологии, при этом сложные биологические системы приобретают «эмерджентные» свойства, которые невозможно объяснить с точки зрения составляющих их отдельных болезней. Возможно, именно этими положениями, которые считаются фундаментальной основой понимания развития синтропий [3], объясняются вышеописанные «парадоксальные» корреляции, обнаруженные нами у пациентов с ХОЗЛ.

Если рассматривать развитие корреляций как проявление синтропии, т.е. стремления живых организмов к упорядоченности функционирования систем, органов, тканей, клеток, к уменьшению процессов энтропии, то появление большого количества корреляций можно расценивать как проявление адаптации в условиях выраженной прогрессирующей гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии за счёт вовлечения липидов в поддержание гомеостаза. Наличие большого количества корреляций липидов у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ и коморбидной патологией, вероятно, отражают неизвестные нам процессы адаптации организма в условиях тяжёлого течения болезни через вовлечение в этот процесс липидов.

Роль липидов в адаптационных реакциях связывается с состоянием структур клеточных мембран в условиях патологии, возникающей при срыве системы защитных, компенсаторных и восстановительных механизмов, т.н. мембранная адаптация, связанная с изменением состава липидов и функционирования транспортных систем. Важная роль при этом отводится синдрому пероксидации клеточных мембран [13], пусковым фактором при котором является пероксисомный пролифератор – активированный рецептор, относящийся к центральным узлам метаболической сети и вызывающий образование большого количества связей с различными гомеостатическими системами. Изменение фазового состояния липидного матрикса биомембран определяет их устойчивость, если повреждающие факторы выходят за диапазоны саморегуляции, развивается патологический процесс. Это определяет липидную стратегию биохимической адаптации к экстремальным воздействиям, в частности, при ХОЗЛ – это курение, воздействие других повреждающих факторов внешней среды [14]. Возможными клиническими проявлениями такой адаптации могут быть изменения липидного спектра, атеросклероз, ГБ, поражения ЖКТ и др.

Поскольку у всех обследованных пациентов ФВД была сниженной, можно объяснить полученные результаты влиянием гипоксии на местное и системное воспаление, усиливающие системный оксидативный стресс. Активные формы кислорода запускают процессы окисления липидов и липопротеинов, накопления холестерина, усиливают системный воспалительный ответ (повышение СРБ).

Неожиданные корреляции обнаружены между липидами и IgE в группе без ГБ между ОХС и IgE ($R=0,61$). Развитие гиперчувствительности немедленного типа у больных ХОЗЛ связывается с сенсибилизирующим влиянием табачного дыма и факторов внешней среды

[15,16]. Исследованиями доказаны проатерогенные свойства Ig E (при нестабильной стенокардии и дислипидемиях) [17-21]. Высказывается мнение, что тучным клеткам принадлежит ключевая роль в развитии атеросклероза, мастоциты секретируют проатерогенные липиды в бляшках [21]. Подчёркивается, что эти процессы могут не сопровождаться системными проявлениями, общие уровни Ig E не коррелируют с прогрессированием атеросклероза.

Обнаружены связь ЛПВП с НвА₁С (R=0,76) в группе пациентов без ГБ и ЛПОНП с НвА₁С (R=0,50) в группе с ГБ, что подтверждает связь липидного и углеводного обмена у пациентов с ХОЗЛ. Коморбидность ХОЗЛ и СД типа 2 приводит к тяжёлому течению ХОЗЛ, частыми обострениями, прогрессирующему снижению ФВД, ухудшению качества жизни пациентов [22 -25], возможна синтропия ХОЗЛ и с этой болезнью.

Кластерный анализ 12 показателей (рис.1) показал, что НвА₁С образует подкластер с ОХС и входит в кластер, включающий липидный спектр, СРБ и на большом расстоянии ИМТ. Таким образом, НвА₁С тесно связан с показателями липидного обмена, СРБ и индексом Тиффно, формируя фенотип ХОЗЛ с МС. Отдельный кластер образуют ОФВ₁ и Ig E. Это позволяет предположить, что IgE, входящий в кластер с ОФВ₁ может являться одним из маркеров фенотипа ХОЗЛ, называемого эозинофильным.

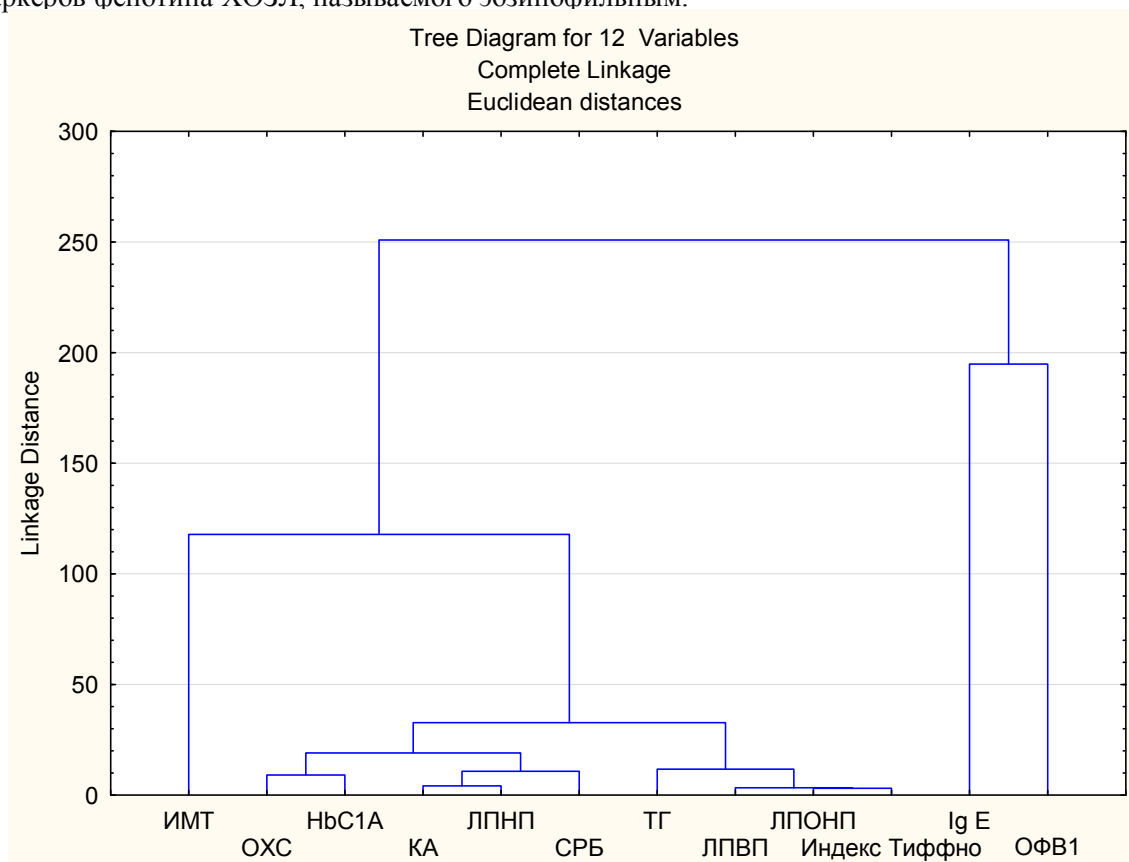


Рис. 1. Дендрограмма взаимосвязей системного воспаления, ФВД, ИМТ и липидограммы

Опубликованы результаты исследований коморбидности ХОЗЛ с МС [25-29]. Абдоминально-висцеральная жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, поддерживающий хронический системный воспалительный процесс. Гипоксия при ХОЗЛ в зоне крупных адипоцитов нарушает баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами, активируя сигнальные пути воспалительных реакций [30]. У лиц с МС при ХОЗЛ уровни СРБ и ИЛ-6 оказались более высокими, чем у пациентов без МС. Снижение адипонектина усиливает воспаление в лёгочной ткани. В наших исследованиях корреляционные связи липидов, ОТ, ИМТ оказались неожиданными: выявились позитивные связи ЛПВП с ИМТ и ОТ (R=0,69 и R=0,58 соответственно) и негативные связи ОХС и ОТ (R=-0,36). Согласно результатам испанского исследования ожирение отмечено у 25 % пациентов с ХОЗЛ и у 35 % выявлены нарушения липидного обмена. Среди критериев МС более низкая частота центрального ожирения и дислипидемий отмечена у больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением ХОЗЛ: ожирение отмечено у 18 % лиц от общего

количества обследованных с ХОЗЛ, при средней тяжести болезни у 25 %, и при тяжёлом течении всего у 6 %. [31].

Сложность изучаемой проблемы состоит в том, что в настоящее время у 80 % пожилых больных с хроническими мультифакториальными болезнями типично развитие полипатии (коморбидности) из 3-х и более заболеваний [3]. Согласно представлениям об энтропии и синтропии [2,32], жизнь представляет собой упорядоченное и закономерное поведение материи, основанное не только на энтропии, но и синтропии. Организм производит энтропию, приближаясь к смерти. Этому процессу препятствует метаболизм, освобождающий жизнь от энтропии путём организации и упорядочения ее [33,34].

В настоящее время понятие синтропии широко используется в медицине при изучении сочетанной патологии наряду с такими родственными понятиями как коморбидность, мультиморбидность, полипатия. Несмотря на это, нет однозначности и чёткости в понимании синтропии, коморбидности, полипатии, полиморбидности [35-38]. Г.Д. Фадеевко [39] рассматривая роль метаболитов мелатонина и оксида азота в патогенезе гастроэзофагальной болезни в сочетании с ХОЗЛ, приходит к выводу о том, что сочетанная патология - синоним синтропии. Необходимо дальнейшее обсуждение этих насущных проблем и принятие определённых на этом этапе развития медицины решений. Представляется актуальным использование термина «полипатия» в общей патологии, термина «коморбидность» в клинической практике и выделение «синтропии» как генетически обусловленного сочетания нескольких болезней. Понятия «мультиморбидность», «полиморбидность» в дальнейшем также необходимо уточнить с позиций генетики и эпигенетики.

Морфологической основой полипатии при ХОЗЛ является хроническое системное воспаление, в котором важная роль принадлежит липидам. Поскольку имеются исследования, которые подтверждают наличие общих аллелей генов для ХОЗЛ и ИБС, можно согласиться с мнением о том, что ХОЗЛ и ИБС являются синтропными болезнями. При таком подходе, в условиях дальнейшей генетической идентификации, в перспективе можно ожидать появления диагноза генетической болезни, обусловленной группой синтропных генов и характерных её клинических фенотипов (синдромов) в виде синдрома прогрессирующей необратимой бронхиальной обструкции, синдрома ишемии миокарда, синдрома ГБ, синдрома нарушенного метаболизма (углеводного, липидного и пр.).

Анализ полученных нами данных свидетельствует о нарастании корреляций между различными показателями гомеостаза по мере прогрессирования ХОЗЛ в условиях коморбидности, что свидетельствует о нарастании синтропии, попыток урегулирования, упорядочения гомеостаза, поиске путей адаптации к существованию в условиях тяжёлой болезни.

Парадигма редукционизма, доминировавшая в биологии и медицине в XX веке, сменилась сетевым подходом к изучению общих закономерностей и принципов болезней человека. Однако, и в настоящее время врачи на основе редукционистского подхода, развития «узких» специальностей, вынуждены прибегать к полипрагмазии [40].

На современном этапе, основываясь на сетевой модели болезни, синтропии, холистическом подходе к проблемам болезни, пациента, ведутся поиски препаратов, которые смогут влиять одновременно на все звенья нарушенного гомеостаза [41-46]. В качестве такой группы препаратов предлагается использовать плеiotропные холестериннезависимые свойства статинов [41-46] в основе эффектов которых находится снижение синтеза промежуточных продуктов обмена холестерина. Описано противовоспалительное действие статинов, сопровождающееся повышением содержания антиатерогенных субфракций ЛП и уменьшением проатерогенных субфракций ОХС. Назначение статинов при коморбидности ХОЗЛ признаётся предметом дискуссий. По данным [43,46] при включении статинов в комплексную терапию пациентов с ХОЗЛ реже отмечаются обострения и снижается смертность от лёгочной недостаточности.

Дальнейшее изучение проблемы коморбидности и синтропии при ХОЗЛ может открыть новые пути к диагностике, лечению и профилактике этой тяжёлой болезни.

Выводы. 1. Достоверные корреляционные связи между содержанием СРБ и показателями липидного спектра свидетельствуют об участии липидов в системном воспалении при ХОЗЛ.

2. Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями липидограммы и уровнем сывороточного Ig E может отражать гиперчувствительность немедленного типа у пациентов ХОЗЛ при коморбидности.

3. Кластерный анализ исследованных показателей подтверждает наличие сродства между липидным профилем, системным воспалением, гиперчувствительностью немедленного типа, выраженностью нарушений ФВД у больных ХОЗЛ.

4. Нарастающее количество разнонаправленных связей при прогрессировании заболевания и коморбидности с ИБС между изученными показателями у пациентов с ХОЗЛ указывает на процессы синтропии, адаптации и дезадаптации в условиях гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырёв В. П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырёв // Генетика.- 2015. - №4.- С. 491 – 495.
2. Вяткин В. П. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях. Научное обозрение // Реферативный журнал.- 2016.- №3.- С.81 – 84.
3. Ширинский В. С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины./ В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский мед. журнал.-2014.- 29(1)- С.7-12.
4. Вильясов В. Б. Генетическая синтропия или коморбидность? Клинико-генетический анализ результатов исследования пациента с моносомией 18Р / В. Б. Вильясов, Н. В. Соловьёва, С. А. Креницкая, Я. В. Кувшинова // Совр. проблемы науки и образования. Электронный научный журнал - 2017.-№4.URL; <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26660>
5. Куценко М. А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС/ М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. - 2014.- Т.22, №5. - С.389 - 392.
6. Marx P. Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: what Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression / P. Marx, P. Antal, B. Bolgar, G. Bagdy, B. Deakin, G. Juhász// PLoS Comput Biol. – 2017.- Jun 23. V.13 (6): e1005487.
7. Vanfleteren L. E. Clusters of comorbidities based on validation objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ L. E. Vanfleteren, M. F. Spruit, M. Groenen [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2013.- V.187.-P. 728-735.
8. Barabasi A. L. Network Medicine – from Obesity to the «Diseasome» // N. Engl. J. Med.- 2007.- 357.-P. 404- 407.
9. Калмиков О. О. Механізми реалізації кардіореспіраторних розладів за професійних захворювань бронхолегеневої системи із супутньою ішемічною хворобою серця: діагностичні та профілактичні аспекти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутр. хвороби/ Калмиков О. О. ХНМУ.-Харків, 2016.- 40 с.
10. Goh K. I. Exploring the human diseasome: the human disease network / K. I. Goh, I. G. Choi // Briefings in Functional Genomics -2012.- V.11, issue 6.-P. 533-542.
11. COPD and Comorbidity. Ed. by K. F. Rabe, J. A. Wedzicha, and E.F.M. Wouters. European Respiratory Monograph 59, 2013.- p.225.
12. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ. под ред. д. мед. н. Н. И. Новикова / В. Дж. Маршалл.- М.- СПб: «Изд. Бином» - «Невский диалект», 1999. - С. 245-261.
13. Кнышова В. В. Фенотипы дислипидемий у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы / В. В. Кнышова, Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк, Т. П. Новгородцева // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. - 2014. - 51. - С. 20 - 27.
14. Христич Т. Н. Коморбидность хронического обструктивного заболевания лёгких и ишемической болезни сердца: особенности патогенеза и ведения больных (обзор литературы и собственные данные)/ Т. Н. Христич, Е. Г. Шестакова, Я. М. Телеки, Д. А. Гонцарюк, Л. Д. Кушнир, И. Н. Красс // Укр. терапевт. журнал.-2013.- №2.- С.101 – 108.
15. Slepchenko N. Is high level of IgE an additional problem in smoking patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease / N. Slepchenko, Y. Mostovoy, A. Sidorov // Europ.Respir. Journ. -2012.- V.40, issue suppl 56. – P. 34-41.
16. Renkema T. The importance of serum IgE for level and longitudinal change in airways hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary diseases / T. Renkema, H. Kerstjens, J. Schouten, J. Vonk, G. Koster, D. Postma // Clin. Exper. Allergy.-1998.-V.28.-P. 1210 -1219.
17. Кукшекбаева А. С. IgE у больных ишемической болезнью сердца / А. Е. Кукшекбаева, Е. Л. Насонов, В. П. Масаб // Клини. Мед. -1990.-№1.-С. 36-38.
18. Korkmaz V. E. Levels IgE in the serum of patients with coronary arterial disease / M. E. Korkmaz, A. Oto, G. Saraclar, E. Oram, A. Oram, S. Ugurlu, A. Karamehmetoglu, E. Karamehmetoglu // Inf. J. Cardiol. – 1991.-31.-P. 199-204.
19. Wang J. IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherosclerosis in Apoe mice/ J. Wang, X. Cheng, M. X. Xiang [at al] // J. Clin. Inves. – 2011.-121.-P. 3564-3577.
20. Samaha H. M. S. Total serum IgE in COPD patients // Egyptian Journ. of Chest Diseases and Tuberculosis.-2015.-v. 64, Iss.3.-P. 573 – 577.

21. Bot L. Mast cells as effectors in atherosclerosis / L. Bot, G. P. Shi, P. Covanen // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2015.- 35(2).-P. 265 – 271.
22. Rana J. COPD, asthma and risk of type 2 diabetes in women / J. Rana, M. Mittelman, J. Sheikh, F. Hu // *Diabetes care.*-2014.-27.- P. 2478 – 2484.
23. Mannino D. M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Houlquin // *Lancet.*-2007.-370.- P. 765 – 773.
24. Титова Е. А. Особенности течения хронической обструктивной болезни лёгких у больных сахарным диабетом / Е. А. Титова, А. И. Алгазин, Т. А. Корнилова и др. // *Пульмонология.* - 2008.- 5.- С. 60-65.
25. Poulain M. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with COPD / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau [et al] // *Chron. Respir. Dis.* - 2008.-5. –P. 35-41.
26. Рязанов А. С. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни лёгких при метаболическом синдроме: роль системного воспаления / А. С. Рязанов, С. А. Киреев, Н. Н. Ерёмченко // *Ожирение и метаболизм.*-2010.-2.- С. 49-51.
27. Lin W. Y. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults / W. Y. Lin, C. A. Yao, H. C. Wang [at al.] // *Obesity (Silver Spring).*-2006.-14.-P. 1654 – 1661.
28. Marquis K. The metabolic syndrome in patient with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, F. Maltais, V. Duquay, [at al]// *J. Cardiopulm. Rehabil.* – 2005.- 25.- P. 226 – 232.
29. Park S. K. Metabolic syndrome and associated factors in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. K. Park, J. L. Larson // *Western Journal of Nursing Research.* -2013 –P.
30. Eisner M. D. Body composition and functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner, P. D. Blanc, S. Sidney [et al.] // *Respir. Res.* -2000. - 7.- P.1-10
31. Steuten L. M. COPD as a multicomponent disease: Inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care./ L. M. Steuten, E. C. Creutzberg, H. J. Vrijioef, F. F. Wouters // *Prim. Care Respir. J.* - 2006.-15.-P. 84-91.
32. Шредингер Э. Что такое жизнь с точки зрения физики? Пер. с англ. А. А. Малиновского / Э. Шредингер. М.: РИМИС, 2009.-176 с.
33. Малинецкий Г. Г. Теория самоорганизации. На пороге 1У парадигмы / Г. Г. Малинецкий // *Компьютерные исследования и моделирование* -2013.-Т. %, №3.-С.315 -366.
34. Чернавский Д. С. Синергетика и информация (динамическая теория информации). Изд.2-е / Д. С. Чернавский. - UPSS, 2017.-304с.
35. von Seht L. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande / L. von Seht // *Zeitschrift fur Kinderheilkunde.*-1922.- v.31, issue 5. -S.208 - 213
36. van Eeden S. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease / S. Van Eeden, S. J. Leipsi, S. F. P., sin D. D. // *Am. J. Respir. Crit.CareMed.* – 2012.-V.186, 1.-P11-16.
37. Sin D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D. D. Sin, S. F. Man, // *Proc. Am. Thorac.Soc.*- 2005.- v.2 (1)P.8 - 11
38. van den Akken M. Comorbidity or multimorbidity: what s a name? A review of literature / M. van den Akken, Buntix T., S. Roos, J. A. Knotnerus // *Eur. J. Gen. Pract.*.-1996.-2(2).-P.65 -70.
39. Фадеенко Г. Д. Связь метаболитов мелатонина и оксида азота в патогенезе ГЭР в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Г. Д. Фадеенко, В. М. Каменир // *Укр. тер. Журнал.*-2009.-№4.-С. 78-87.
40. Wong C. Y. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure / C. Y. Wong, S. I. Chandry, M. M. Desai [at al] // *Am. J. Med.*- 2011.- V.124.-P.136 – 143.
41. Ширинский В. С. Узловая терапия—новая возможность лечения коморбидных заболеваний / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // *Сиб. мед. журнал.*-2014.- Т.29, №4.-С.13-21.
42. Герасимова Е. Б. Эффект гиполипидемической терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / Е. Б. Герасимова, Е. Д. Баздырев, С. А. Смакотина, О. Н. Хрячкова, Н. В. Солдатова // *Медицина и образование в Сибири.* – 2014. - №2. - URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1304.
43. Lahousse L. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study/ L. Lahousse, D. Loth, G. Joos,[at al]// *Pulm. Pharmacol. Ther.*- 2013.-26.-P.212 – 217.
44. Liao H. K. Pleotropic effects of statin / J. K. Liao, U. Laufs // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxic.*-2005.- 45.-P.89 – 118.
45. Tandon V. Pleotropic effects of statins / V. Tandon, G. Bano, V. Khagjuria [et al] // *Indian J. Pharmacol.*-2005.- V.2 (37) –P.77-85.
46. Yong R. P. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD / R. P. Yong, R. Hopkins, T. E. Eaton // *Eur. Respir. Rev.*- 2009.-v. 18.-P.1-11.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РЕГІОНАХ З РІЗНИМ ЕКОЛОГІЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

¹к. мед. н. Петрунів В. Б.,
²к. мед. н. Пацкань Л. О.,
²к. мед. н. Паласюк Б. О.,
²к. мед. н. Лучинська Ю. І.,
²д. мед. н. Лучинський М. А.

¹Україна, Івано-Франківськ, Івано-Франківський національний медичний університет

²Україна, Тернопіль, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Abstract. According to the research of the 328 children that live in bad environmental areas affected by chemical and radiological influence in has been establish the decrease of mineral density of the bone system comparing with children from environmentally good areas and with the healthy wellbeing scholars. The article also demonstrates the effect of gene's vitamin D receptor and its aleley.

Keywords: children, ecology, bone system.

Вступ. Вплив на стан здоров'я дітей здійснюється одночасно багатьма факторами (антропогенними, медико-біологічними, соціальними), а ступінь їх дії залежить від індивідуальних особливостей організму, спадкових адаптаційних факторів [1, 2, 5, 6, 7, 9, 15]. За даними наукових досліджень, несприятливі екологічні фактори негативно впливають на метаболічні процеси в організмі, в тому числі і кістковій системі. У зонах екологічної небезпеки спостерігаються антропометричні відхилення у розвитку дітей: виявлено 24,9 % дітей зі зменшеною масою тіла та окружністю грудної клітки при нормальних показниках росту; 39 % школярів мають дисгармонічний фізичний розвиток [4, 11, 13].

Невпинне зростання забруднення навколишнього середовища призвело до значного порушення екологічної рівноваги у системі «людина-довкілля». Очевидним є суттєвий вплив природних і техногенних чинників і на стоматологічне здоров'я дитячого населення. Досліджено, що вплив шкідливих факторів довкілля, зумовлює неповноцінність структури твердих тканин зубів та патологічні зміни у пародонті [3, 8, 10, 12].

Мета дослідження. Вивчити стан кісткової тканини у дітей зі стоматологічною патологією, які проживають на екологічно несприятливій території.

Матеріал і методи. Для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) було обстежено 198 дітей основної (100 хлопців та 98 дівчат) та 100 порівняльної (50 хлопців та 50 дівчат) груп. Контрольну групу складало 30 дітей без стоматологічної та соматичної патології. Дослідження проводили на ультразвуковому денситометрі «Achilles+», за допомогою якого визначали наступні параметри: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) та широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ). Індекс міцності кісткової тканини (ІМ КТ) розраховували за допомогою комп'ютера на основі вище отриманих показників. Визначення алелей рецептора вітаміну D проводили по методиці Grant S.F. (14). Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням пакету «Microsoft Excel 2000».

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення СФСКТ у дітей обстежених регіонів встановило (табл. 1), що середнє значення індексу міцності кісткової тканини у хлопців, що мешкають у екологічно небезпечному Галицькому районі був на 2,38 % менше, відносно даних групи порівняння. Аналіз отриманих даних показав, що у хлопців обох порівняльних груп з карієсом зубів показники ШПУ, ШОУ та ІМ кісткової тканини у цифровому еквівалентності дорівнювали даним дітей контрольної групи, у яких не виявлено соматичних та стоматологічних захворювань ($p \leq 0,05$).

Аналіз СФСКТ у хлопців основної групи з захворюваннями пародонта, виявив тенденцію зменшення показників швидкості поширення ультразвуку ($1532 \pm 4,05$ м/с) та широкосмугового ослаблення ультразвуку ($107,16 \pm 3,11$ дБ/МГц) проти аналогічних показників ($1563 \pm 4,12$ м/с та $109,87 \pm 4,11$ дБ/МГц відповідно) у хлопців порівняльної групи. Індекс міцності КТ у хлопців з захворюванням пародонта був на 21,24 % нижче стосовно даних

контрольної групи та на 11,27 % - стосовно даних ІМ порівняльної групи. У хлопців з поєднаною патологією основної групи ШПУ складало $1511 \pm 4,09$ м/с проти $1559 \pm 4,11$ м/с у групі порівняння; ШОУ – $101,21 \pm 3,12$ дБ/МГц у основній групі проти $104,98 \pm 3,12$ дБ/МГц у порівнянні. Відповідно, спостерігали значне зменшення індексу міцності КТ у хлопців основної групи на 28,19 % стосовно даних контрольної групи та на 13,14 % стосовно показників в порівняльної групи. Отже, у хлопців, що проживають в умовах забрудненого середовища, при наявності захворювань пародонта та поєднаної патології, показники ультразвукової денситометрії значно нижче даних контрольної групи та відрізняються у негативному плані від цифрових значень хлопців, що проживають в умовно чистому регіоні.

Таблиця 1. Характеристика СФСКТ за даними ультразвукової денситометрії у хлопців досліджених груп з стоматологічними захворюваннями

Показники ультразвукової денситометрії	Групи дослідження						Контрольна група
	З карієсом зубів		З захворюванням пародонта		Поєднана патологія		
	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	
ШПУ, м/с	$1580 \pm 4,12$ р, р ₁	$1582 \pm 4,11$ Р	$1532 \pm 4,05$ р, р ₁	$1563 \pm 4,12$ р	$1511 \pm 4,09$ р, р ₁	$1559 \pm 4,11$ р	$1581 \pm 4,12$
ШОУ, дБ/МГц	$119,3 \pm 3,08$ р, р ₁	$120,05 \pm 3,12$ Р	$107,16 \pm 3,11$ р, р ₁	$109,87 \pm 4,11$ р	$101,21 \pm 3,12$ р, р ₁	$104,98 \pm 3,12$ р	$115,6 \pm 3,13$
ІМ, (%)	$101,75 \pm 3,14$ р, р ₁	$102,8 \pm 3,13$ р	$80,52$ р, р ₁	$90,74$ р	$72,77 \pm 3,08$ р, р ₁	$83,83 \pm 3,11$ р	$102,23 \pm 3,14$

р ≤ 0,05 – достовірність різниці стосовно даних контрольної групи

р₁ ≤ 0,05 – достовірність різниці стосовно даних порівняльної групи

У дівчат з карієсом зубів (табл. 2), індекс міцності КТ був на 6,7 % нижче, стосовно даних контрольної групи та на 4,34 % менше показників дівчат з карієсом зубів порівняльної групи. Слід зазначити, що ІМ КТ у дівчат основної групи з карієсом зубів на 8,96 % був нижчим стосовно аналогічного показника хлопців з карієсом зубів основної групи.

У дівчат основної групи з захворюваннями пародонта індекс міцності КТ був на 21,83 % менше стосовно даних контрольної групи та на 3,79 % нижче відповідних показників порівняльної групи. У дівчат основної групи з ЗП зафіксовано зменшення ІМ на 3,59 % стосовно даних хлопців основної групи з захворюваннями пародонта. При поєднаної патології у дівчат основної групи досліджували достовірне зменшення ІМ КТ на 30,86 % стосовно даних контрольної групи та на 7,93 % відносно показників порівняльної групи. У хлопців основної групи, при наявності поєднаної патології ІМ був на 5,65 % більше відповідно до аналогічного показника дівчат з поєднаною патологією основної групи.

Таблиця 2. Характеристика СФСКТ за даними ультразвукової денситометрії у дівчат досліджених груп з стоматологічними захворюваннями

Показники ультразвукової денситометрії	Групи дослідження						Контрольна група
	З карієсом зубів		З захворюванням пародонта		Поєднана патологія		
	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	
ШПУ, м/с	$1552 \pm 4,22$	$1569 \pm 4,11$	$1499 \pm 4,21$	$1511 \pm 4,21$	$1471 \pm 4,21$	$1490 \pm 4,21$	$1569 \pm 4,12$
ШОУ, дБ/МГц	$117 \pm 3,16$	$116,21 \pm 3,12$	$116,87 \pm 3,11$	$116,78 \pm 3,18$	$175,08 \pm 3,18$	$116,03 \pm 3,12$	$120,21 \pm 3,16$
ІМ, (%)	$92,64 \pm 3,12$	$96,64 \pm 3,11$	$77,63 \pm 3,14$	$80,68 \pm 3,14$	$68,66 \pm 3,14$	$74,57 \pm 3,16$	$99,30 \pm 3,12$

р ≤ 0,05 – достовірність різниці стосовно даних контрольної групи

р₁ ≤ 0,05 – достовірність різниці стосовно даних порівняльної групи

Отже, втрата мінеральної щільності кісткової тканини, у дітей основної групи, логічно пов'язати з негативним впливом ксенобіотиків довкілля. Прискорені темпи втрати КТ у дівчат,

можуть бути обумовлені гормональним фоном (недостатня кількість естрогенів), а у дівчат основної групи – усугубляються негативними факторами довкілля.

Виходячи з положення, що зменшення формування кісткової тканини залежить від абсорбції кальцію включно із зменшенням споживання і синтезу вітаміну Д і зменшенням рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, фізіологічного метаболіту вітаміну Д в сироватці крові, були вивчені взаємозв'язки молекулярно-генетичних маркерів кісткового метаболізму у досліджуваних групах дітей.

За даними таблиці 3, у дітей екологічно «чистого» Городенківського району частота зустрічальності Т-алеля гена VDR складає 100 %, тоді як у забрудненому Галицькому районі, дана алель зустрічається у 85,91 % та значно збільшується генотипи, що містять рестрикований алель t гена VDR – 14,29 % проти 0 % - у порівняльній групі. У дітей порівняльній групі частота рестрикованого b-алеля гена VDR складала 100 % проти 89,28 % у основній групі. У дітей основної групи достовірно збільшувалась доля осіб, які мали не рестрикований алель В гена VDR (16,07 %), за відсутності його у порівняльній групі. При вивченні розподілу Aral поліморфізму гена VDR виявлено, що доля зустрічальності γ -алеля у дітей порівняльній групі становить 66,67 %, проти 19,64 % у основної групи. Встановлено, що достовірно збільшується доля генотипів у дітей основної групи, які мають не рестрикований алель А 71,42 % проти 30,56 % у порівняльній.

Таблиця 3. Особливості розподілу гена VDR у дітей дослідних груп

Розподіл алелів	Галицький район		Городенківський район	
	n=56	%	n=36	%
ТТ	8	14,29	25	69,44
Tt	40	71,42	11	30,56
Tt	8	14,29	0	0
ВВ	9	16,07	0	0
Bb	41	73,21	14	38,89
Bb	6	10,71	22	61,11
АА	40	71,42	11	30,56
Aa	5	8,93	1	2,78
Aa	11	19,64	24	66,67

Аналіз розподілу генотипів і алельних варіантів вивчених генів, оперуючих у кістковому метаболізмі, у дітей забрудненого Галицького району з стоматологічною патологією показав, що для поєднаної патології та захворювань пародонта у дітей основної групи характерні генотипи, які містили рестрикований алель t гена VDR у відмінності у дітей з карієсом: 83,3 % (поєднана патологія), 46,7 % (захворювання пародонта) проти 27,8 % - при карієсі зубів (табл. 4).

Таблиця 4. Розподіл частоти розповсюдженості поліморфних генотипів TagI, Bsml, Aral гена VDR у дітей з різними стоматологічними захворюваннями

Генотип	З карієсом зубів		З захворюваннями пародонта		Поєднана патологія	
	або	%	або	%	або	%
ТТ	26	72,2	16	53,3	9	16,7
Tt	10	27,8	12	40,0	39	72,2
Tt	0	0	2	6,7	6	11,1
ВВ	0	0	5	16,7	8	15,4
Bb	12	33,3	7	22,6	38	71,2
Bb	24	66,7	18	60,7	8	13,5
АА	10	27,8	12	40,0	29	53,7
Aa	2	5,6	9	30,0	18	33,33
Aa	24	66,7	9	30,0	7	11,5

Алель В гена VDR також частіше зустрічалась у дітей захворюваннями пародонта (43,3 %) та з поєднаною патологією (86,6 %) проти 33,3 % - при карієсі зубів. При вивченні розподілу Aral поліморфізму гена VDR з'ясовано, що частота зустрічальності гетерозигот Аа при наявності захворювань пародонта та поєднаної патології достовірно частіше, ніж при карієсі зубів: 33,3 % та 30 % проти 5,6 %.

Висновки. Таким чином, отримані дані переконливо засвідчують, що:

– у дітей основної групи, незалежно від статі, простежується більш виражена рарефікація кісткової тканини за даними ШПУ, ШОУ та ІМ

– наявність алелей В, А, t в значній мірі можуть вказувати на прогресуючий характер демінералізації кісткової тканини у дітей, а присутність алелей b, T свідчить про їх протекторне значення у процесах остесинтезу.

Перспективи подальших досліджень. В результаті даного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової системи у дітей, які проживають в екологічно несприятливих територіях та вплив на її формування рецептора вітаміну Д. В зв'язку з цим, потребують подальшого вивчення і інші маркери, які беруть участь в кістковому метаболізмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю. Г. Антипкін // Мистецтво лікування.– 2005.– № 2.– С. 16–23.
2. Атаніязова Р. А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровье детей дошкольного возраста / Р. А. Атаніязова // Гигиена и санитария.– 2008.– № 2.– С. 87–89.
3. Безвушко Е. В. Стоматологічний рівень здоров'я у дітей, які проживають у різній за екологічною ситуацією місцевості / Е. В. Безвушко, Т. Г. Гутор // Новини стоматології.– 2005.– № 3.– С. 42–48.
4. Воронов М. В. Динаміка фізичного розвитку дітей дошкільного віку, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні / М. В. Воронов, С. Г. Петрова, Л. М. Осичнюк // Перинатология и педиатрия.– № 2.– С. 116 – 119.
5. Зербіно Д. Д. Екологічні хвороби: постановка проблеми (Д. Д. Зербіно // Мистецтво лікування.– 2009.– № 1.– С. 65–68.
6. Климчук М. А. Стан навколишнього середовища та його вплив на здоров'я населення Львівської області / М. А. Климчук // Довкілля та здоров'я.– 2005.– № 3.– С. 43–45.
7. Кундиев Ю. И. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологически неблагоприятных условиях / Ю. И. Кундиев, А. М. Нагорная, В. В. Кальниш // Журнал АМН України.– 2003, т. 9.- № 1.– С.93–104.
8. Лучинський М. А. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які проживають на екологічно несприятливих територіях / М. А. Лучинський, В. М. Лучинський // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 1 (65). – С. 55-59.
9. Михайлова Е. В. Состояние здоровья детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха / Е.В.Михайлова // Гигиена и санитария.– 2005.– № 2.– С.49–51.
10. Навколишнє середовище і стоматологічне здоров'я дітей України / Л. О. Хоменко, Н. В. Біденко, О. І. Остапко, Г. В. Сороченко // Вісник стоматології. – 2004, -№ 1. – С. 82–85.
11. Особенности физического развития подростков в зоне экологического неблагополучия / А. П. Узунов, И. П. Цветова, С. В. Неряхина и др.// Гигиена и санитария.– 2008.– № 2.– С. 8–91.
12. Смоляр Н. І. Тенденція та прогноз ураження зубів карієсом у дітей м. Львова у світі глобальних цілей ВООЗ / Н. І. Смоляр, Е. В. Безвушко // Новини стоматології. – 2009. – № 3. – С. 90–94.
13. Фізичний розвиток у дітей різних регіонів України / під ред. А. М. Сердюка, Н. С. Польки. – К. : Деркул, 2003. – Вип. 2. – С. 136–161.
14. Grant S. F. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene / S. F. Grant, D. M. Reid, G. Blake // Nat Genet. – 1996. –V.14, № 2. – P. 48–52.
15. Luchynskyy M. A. Molecular genetic variants of the vitamin D receptor gene in the children from different regions of Carpathians in the presence of teeth and jaw anomalies and deformities / M. A. Luchynskyy // Journal of Health Sciences. 2014; 04 (02):. Retrieved from <http://journal.rsw.edu>.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЕМАЛІ ЗУБІВ У ДІТЕЙ

¹к. мед. н. Рожко В. І.,

²Пясецька Л. В.,

²к. мед. н. Антонишин І. В.,

²к. мед. н. Шкумбатюк О. В.,

²к. мед. н. Лучинський В. М.

Україна,

¹Чернівці, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»;

²Тернопіль, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Abstract. 46 patients with multiple caries (main group) and 46 children with intact teeth (comparative group) were examined. As a result of the conducted research installed that in children with multiple caries solubility of enamel on calcium and phosphorus was on average 23,8 and 28,3 % higher; the value of TER-test - on 2,91 % more with a decrease of the ratio Ca / P by 12,7 %, and with a decrease in the conductivity of enamel of teeth by 23.6 %, in accordance to similar indices in children who had intact teeth. The decrease in the data of structural and functional parameters of bone tissue in children with caries with age increase, is probably related to the duration of general-somatic diseases, which cause more significant changes in the bone structure of the body and, in particular, in teeth and jaw bone tissues.

Keywords: children, bone system, multiple caries, general somatic diseases, enamel.

Вступ. Важливою проблемою в стоматології є карієс зубів та захворювання тканин пародонта. Активність карієсу залежить більшою мірою від резистентності організму і твердих тканин зубів. На думку В. К. Леонтьєва (2002) карієсрезистентність – широке поняття, що характеризує стан порожнини рота, яке відображає загальний стан організму. Перебіг карієсу у підлітків з множинним карієсом на тлі загальносоматичних захворювань відрізняється швидким, злоякісним перебігом і найбільш часто призводить до ускладнень, зокрема, до виникнення вторинного та рецидивуючого карієсу. У таких пацієнтів частіше спостерігається випадання і порушення крайового прилягання пломб, що диктує необхідність проведення заходів, спрямованих на удосконалення лікування та профілактики карієсу, особливо його декомпенсованої форми [5, 8, 11, 13].

При дослідженні загальносоматичного статусу пацієнтів з декомпенсованою формою карієсу виявляється, що вони, як правило, мають в анамнезі хронічні захворювання. Найчастіше зустрічаються захворювання шлунково-кишкового тракту, верхніх дихальних шляхів, ендокринної системи, серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату. Як правило, слина таких пацієнтів в'язка, швидкість секреції низька. Визначається збільшений вміст іонізованого та загального Са, фосфатів, зменшується мінералізуючий потенціал слини, збільшена загальна концентрація і кількість активних іонів натрію і калію. У літературі зустрічаються суперечливі дані – деякі автори відзначають збільшення Са²⁺ в слині у осіб з декомпенсованою формою карієсу, а інші відзначають зниження Са²⁺ в слині [1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12].

Мета дослідження. Вивчити структурно-функціональний стан емалі зубів та кісткової тканини у дітей з множинним карієсом зубів.

Матеріал і методи. Для досягнення мети роботи обстежено 46 осіб з множинним карієсом (основна група) та у 46 дітей з інтактними зубами (порівняльна група). Функціональну резистентність емалі визначали за допомогою ТЕР-тесту (Окушко В. Р., Косарева Л. І., 1983), розчинність емалі по кальцію та фосфору (В. К. Леонт'єв (1983) та електропровідності емалі. У дітей з'ясовували електропровідність емалі у ділянках візуально інтактних фісур 46 і 47 зубів, а у разі їх відсутності – у інтактних фісурах 36 і 37 зубів за допомогою електрометричного приладу типу «Элос-1» (з навантаженням струму 100 мкА при напрузі 3В). Структурно-функціональний стан кісткової тканини досліджували за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI) на п'ятковій кістці. Визначали такі параметри: швидкість поширення ультразвуку через кістку (ШПУ, м/с), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), індекс міцності кісткової тканини (%) [2].

Активність лужної фосфатази у крові визначали за допомогою спектрофотометрії. Вміст у сироватці крові (Са²⁺) визначався за допомогою арсеназо-III методу, неорганічного фосфору (Р⁺⁺⁺) – ультрафіолетовою детекцією фосфомолібдатного комплексу.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакета статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2007».

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що найбільша розчинність емалі по кальцію та фосфору визначалась у 6–9 річних дітей з множинним карієсом та складала: по кальцію – $6,05 \pm 0,04$ мкг/хв та по фосфору – $5,30 \pm 0,02$ мкг/хв. При цьому, співвідношення Ca/P у дітей основної групи було на 11,4 % нижче, стосовно даних у порівнянні ($p > 0,05$). Електропровідність емалі зубів у 6–9 річних дітей з множинним карієсом була у 1,2 рази менше стосовно даних у порівнянні $16,10 \pm 0,84$ МкА проти $20,04 \pm 1,23$ МкА, $p < 0,05$. У той же час, нами встановлено, що значення ТЕР-тесту у дітей груп дослідження суттєво не відрізнялись та становили $52,47 \pm 0,64$ у основній та $51,96 \pm 0,62$ у порівняльній групах ($p > 0,05$).

У дітей груп дослідження віком 10–12 років, розчинність емалі по кальцію та фосфору знижувалась. Однак, у досліджуваних з множинним карієсом розчинність емалі по Ca^{2+} була на 19,0 % та по P^+ – на 26,3 % вище, ніж у дітей з інтактними зубами ($p < 0,01$). При цьому, у дітей з множинним карієсом співвідношення Ca/P було на 10,0 % нижче, стосовно даних у порівнянні ($p > 0,05$).

Електропровідність емалі зубів у 10–12 річних дітей була у 1,2 рази нижче стосовно даних у порівнянні $18,22 \pm 0,95$ МкА проти $22,25 \pm 0,98$ МкА, $p < 0,05$. Значення ТЕР-тесту у дітей основної групи, у даній віковій категорії, було вище стосовно значень у порівнянні $48,96 \pm 0,60$ МкА проти $47,05 \pm 0,61$ МкА, відповідно, $p < 0,05$.

Найменша розчинність емалі по кальцію та фосфору була досліджена нами у 13–15 річних підлітків. Однак, у дітей з множинним карієсом розчинність емалі по Ca^{2+} та по P^+ була на 32,6 % та на 29,9 % вище, ніж у осіб з інтактними зубами ($p < 0,01$). У той же час, співвідношення Ca/P у дітей з множинним карієсом було на 16,7 % нижче, ніж у досліджуваних порівняльної групи ($p < 0,05$). Електропровідність емалі зубів у дітей основної групи, у віці 13–15 років була у 1,2 рази нижче стосовно даних у порівнянні $19,42 \pm 0,96$ МкА проти $24,15 \pm 1,28$ МкА, відповідно, $p < 0,05$. Звертало увагу, що значення ТЕР-тесту у дітей основної групи були вище стосовно даних у порівнянні $45,12 \pm 0,63$ проти $43,28 \pm 0,62$, відповідно, $p < 0,05$.

У результаті досліджень нами встановлено, що з віком, швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) збільшувалась в обох групах дослідження. Так, у 6–9 річних дітей з множинним карієсом основної групи, ШПУ становила $1537 \pm 4,15$ м/с. У 10–12 річних дітей ШПУ збільшувалась до $1493 \pm 4,12$ м/с, досягаючи максимальних значень у віковій групі 13–15 років – $1460 \pm 4,22$ м/с. У той же час, у дітей з інтактними зубами порівняльної групи, дані ШПУ були дещо більшими, що свідчило про більш виражену щільність кісткової тканини у даній групі дітей.

Широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) у дітей груп дослідження, у вікових групах 6–9 років та 10–12 років, було однаковим та становило $119,83 \pm 2,41$ та $117,24 \pm 2,40$ дБ/МГц відповідно у дітей з множинним карієсом основної групи та $122,44 \pm 2,47$ і $120,60 \pm 2,39$ дБ/МГц відповідно у осіб з інтактними зубами порівняльної групи ($p > 0,05$). У 13–15 річних підлітків груп дослідження визначали суттєве зниження ШОУ, що свідчило не тільки про зниження щільності КТ, але й про втрату еластичності кісткових структур.

Максимальні значення індексу міцності (ІМ) кісткової тканини визначались у 6–9 річних дітей груп дослідження: $89,50 \pm 1,57$ % у основній групі та $100,80 \pm 1,59$ % у порівняльній групі ($p < 0,001$). Зі збільшенням віку досліджуваних, ІМ кісткової тканини знижувався та у 10–12 річних дітей основної групи становив $76,23 \pm 1,54$ проти $85,96 \pm 1,56$ % у їх однолітків у групі порівняння ($p < 0,001$). У 13–15 річних підлітків груп спостереження визначали мінімальні значення ІМ кісткової тканини: $61,25 \pm 1,55$ % у дітей основної групи проти $75,97 \pm 1,54$ % у осіб групи порівняння. Звертало увагу, що у всіх вікових категоріях у дітей з множинним карієсом основної групи, індекс міцності кісткової тканини був нижче, стосовно даних у порівнянні.

Аналіз змін маркерів кісткового метаболізму у сироватці крові обстежених довів, що у дітей з множинним карієсом основної групи вміст кальцію у сироватці крові зростає від $2,18 \pm 0,05$ ммоль/л у 6–9 річних дітей до $2,50 \pm 0,03$ ммоль/л у 10–12 річних дітей. Максимальні значення вмісту Са у сироватці крові відзначені у 13–15 річних підлітків основної групи – $2,72 \pm 0,06$ ммоль/л. У середньому, у дітей з множинним карієсом основної групи вміст кальцію у сироватці крові був вище, ніж у досліджуваних з інтактними зубами групи порівняння $2,47 \pm 0,04$ ммоль/л проти $2,28 \pm 0,05$ ммоль/л, ($p < 0,05$). Концентрація фосфору у сироватці крові дітей груп спостережень зростала зі збільшенням віку. Відзначали збільшення концентрації P^+ у сироватці крові дітей основної групи від $1,35 \pm 0,05$ ммоль/л у дітей віком 6–9 років до $1,87 \pm 0,04$ ммоль/л у 10–12 річних досліджуваних. Максимальний рівень фосфору у сироватці крові $2,02 \pm 0,03$ ммоль/л був у 13–15 річних дітей з множинним карієсом. У середньому, у дітей

з множинним карієсом вміст фосфору у сироватці крові був вищим, ніж у дітей з інтактними зубами порівняльної групи $2,20 \pm 0,03$ ммоль/л проти $1,58 \pm 0,04$ ммоль/л, ($p < 0,01$).

У результаті проведених досліджень нами встановлено, що вміст лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові 6–9 річних дітей основної групи був на 6,84 % менше, ніж у їх однолітків порівняльної групи $56,17 \pm 2,26$ Од./л проти $60,31 \pm 2,24$ Од./л, ($p > 0,05$). У 10–12 річних дітей відзначали зростання рівня ЛФ у сироватці крові до $57,88 \pm 2,20$ Од./л у основній групі та до $63,30 \pm 2,21$ Од./л – у групі порівняння, при цьому рівень ЛФ у сироватці крові дітей з множинним карієсом був на 8,75 % нижче, ніж у дітей з інтактними зубами ($p > 0,05$). У 13–15 річних дітей основної групи рівень ЛФ у сироватці крові був на 7,45 % нижче, ніж у їх однолітків у групі порівняння $59,19 \pm 2,25$ Од./л.

У дітей з інтактними зубами порівняльної групи зміни маркерів кісткового метаболізму носили аналогічний характер.

Висновки. Встановлено, що у дітей з множинним карієсом знижена функціональна резистентність емалі та структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними ШПУ, ШОУ, ІМКТ та маркерів кісткового ремоделювання (кальцій, фосфор, лужна фосфатаза).

ЛІТЕРАТУРА

1. Каськова Л. Ф., Курдиш Л. Ф., Марченко К. В. Зміна показників тесту емалевої резистентності та мікрокристалізації ротової рідини в дітей із зубоцелепними аномаліями під впливом профілактичного комплексу в процесі профілактичних заходів. Український стоматологічний альманах. 2012. №2. С. 75–77.
2. Кеч Н. Р. Денситометрія як сучасний метод діагностики та визначення ефективності лікування екозумовленої патології кісткової системи у дітей. Перинатологія і педіатрія. 2010. №1. С. 168-170.
3. Ковач І. В., Дычко Е. Н., Макаренко О. А. Динамика изменений биохимических показателей ротовой жидкости у детей с кариесом зубов / И. В. Ковач и др. Современная стоматология. 2005. №4. С. 68-72.
4. Кулигіна В. М., Курдиш Л. Ф. Динаміка змін показників біофізичного дослідження ротової рідини та рівня гігієни порожнини рота у підлітків з множинним карієсом зубів після лікування та проведення вторинної профілактики. Современная стоматология. 2010. №4. С. 162-164.
5. Леонтьев В. К. Кариес зубов – сложные и нерешенные проблемы. Новое в стоматологии. 2003. №6. С. 6-7.
6. Лучинський М. А., Рожко В. І., Басіста А.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей при множинному карієсі на тлі уражень шлунково-кишкового тракту. «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 22-23 грудня 2017 р.). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2017. С. 7-9.
7. Лучинський М. А., Рожко В. І., Лучинський В. М. Особливості структурної організації емалі зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль : ТДМУ, 2017. С.202-204.
8. Поворознюк В. В., Задорожна І. В., Павлюк Т. Д. Структурно-функціональний стан зубів і пародонта у дітей, що проживають у різних регіонах України (клініко-епідеміологічне дослідження). Вісник стоматології. 2011. №4. С. 105.
9. Показники обміну кальцію, як маркери маніфестації та важкості перебігу стоматологічних захворювань у дітей із екологічно забруднених районів Івано-Франківської області / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко, М. А. Лучинський та ін. // «Стоматологія – вчора, сьогодні і завтра, перспективні напрямки розвитку»: матеріали ювілейної міжнар. наук.-прак. конф. Івано-Франківськ, 2009. С. 73.
10. Смоляр Н. І., Дубецька-Грабоус І. С. Вікові особливості ротової рідини у дітей дошкільного віку. Вісник стоматології. 2011. №3. С. 73-73.
11. Солонько Г. М. Показатели кальций-фосфорного обмена у детей с множественным кариесом. Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы II Российского Регионального конгресса Международной ассоциации стоматологии IAPD, (Москва, 29 сентября –1 октября 2014 г.). Москва, 2014. С. 154-156.
12. Ouryouji K., Imamura Y., Fujigaki Y. Analysis of mutations in the amelogenin and the enamelin genes in severe caries in Japanese pediatric patients / K. Ouryouji et al. Pediatric Dent. 2008. J.18. P. 79-85.
13. Swinson B., Witherow H., Norris P. Oral manifestations of systemic diseases / B. Swinson et al. Hosp. Med. 2004. N 65. P.92-99.

КОНТРОЛЬ НЕВІДПОВІДНОЇ ПРОДУКЦІЇ / НАДАННЯ ПОСЛУГ ТА СТАНДАРТИ АКРЕДИТАЦІЇ ПІДРОЗДІЛІВ (ЗАКЛАДІВ) ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНОЇ СЛУЖБИ

к. мед. н. Роша Л. Г.

Україна, м. Одеса, Центр реконструктивної та відновної медицини
(Університетська клініка) Одеського національного медичного університету

Abstract. Results: High-tech processes can be only in the institutions (units) of the highest-level pathoanatomical service.

The system of evaluation and accreditation of pathoanatomical bureaus does not evaluate the functions declared and delegated by the bureau: organizational and methodological, scientific work, education of new cadres.

During the accreditation of the bureau, the sample offices, usually located in the city, are actually assessed, have the best support indicators and tertiary level service institutions. Therefore, the definition of a single level for the pathoanatomical bureau is not weighted and justified.

Conclusion: determining the level of assistance provided and the level of accreditation for each department separately, or evaluating all structural divisions of the bureau and issuing a single bureau certificate, listing all units and the overall average score (tertiary level when assessing more than 50 % of offices as tertiary, secondary level in other cases).

Keywords: accreditation, pathoanatomical service, pathoanatomical bureau, state standard, accreditation requirements.

Раніше, в рамках нашого наукового дослідження, нами проведена спроба наукового осмислення проблем облігатних стандартів акредитації підрозділів (закладів) патологоанатомічної служби та показники їх ресурсного забезпечення. Крім цього, визначалася необхідність теоретичного та практичного визначення показників прижиттєвої та посмертної патологоанатомічної діагностики. Наразі вважаємо за необхідне дослідити проблеми контролю відповідної продукції/надання послуг та стандартів акредитації підрозділів (закладів) ПАС, факультативні для вторинної рівня медичної допомоги і облігатні для третинного рівня.

В системі охорони здоров'я України відбувається поступове формування якісно нової системи стандартизації медичної допомоги на основі міжнародних стандартів ISO і IWA [1]. Патологоанатомічна служба (ПАС) є важливим підрозділом медичної галузі. Наказ МОЗ України від 12.05.1992 N81 [2] в даний час скасований [3], в попередньому наказі від 1983р. [4] також не було значної частини необхідних положень та вимог щодо якості патогістологічних досліджень та аутопсій.

Вітчизняні стандарти і протоколи щодо проведення патогістологічних досліджень і технологій відсутні. Численні закордонні розробки [5-9] не актуалізовано ні на державному рівні, ні на професійних форумах. Діюча система державної акредитації лікувально-профілактичних закладів [10, 11] передбачає оцінку патологоанатомічної служби закладу. Проте методика акредитації ПАС в Україні не має цілісного характеру в зв'язку з недосконалістю нормативно-правової бази, відсутністю стандартів надання послуг ПАС і критеріїв їх оцінки, відсутністю впровадження системи управління якістю відповідно до вимог стандартів ISO 9001 / ДСТУ ISO 9001: 2009 [12, 13]. Наукові публікації вітчизняних дослідників з даного питання відсутні.

Галузеве реформування ПАС в Україні повинне здійснюватись з належним науковим обґрунтуванням, використанням досвіду реформування аналогічних систем зарубіжних країн, а також з урахуванням наукових розробок [14].

Мета дослідження: проаналізувати стандарти державної акредитації патологоанатомічної служби в Україні, надати пропозиції щодо поліпшення системи акредитації.

Об'єктом даного дослідження була організація акредитації патологоанатомічної служби в Україні, тому нами було проаналізовано нормативно-правові основи державної акредитації закладів (підрозділів) патологоанатомічної служби.

Дотримання стандартів патологоанатомічних досліджень - не вирішене питання в країні. Загальновідомо, що стандарти допомагають забезпечувати однакову якість медичних послуг. У всьому світі стандартизація медичної допомоги - це динамічна сфера. І патологічна анатомія не є винятком, існують розроблені вимоги до патологоанатомічних досліджень, прийнятих у провідних з цих питань країнах, і міжнародних. Загальноприйнятими і визнаними є збірники World Health Organization Classification of Tumors, що формуються групами експертів і періодично оновлюються [15]. У США College of American Pathologists (CAP) розробив стандарти патогістологічних

досліджень для окремих локалізацій, які переглядаються кожні два роки [16]. Цим же шляхом пішла Великобританія, де законотворцем в сфері патологічної анатомії є The Royal College of Pathologists [17]. Ряд країн (Ізраїль, Франція, Польща) запозичили ці стандарти для своїх потреб і законодавчо закріпили. Підкреслимо, що в країнах з розвинутою ПАС і високим рівнем якості патологоанатомічних послуг важливу роль в оцінці роботи підрозділів ПАС, розробці стандартів, протоколів, класифікацій, удосконалення лікарів і впровадженню нових методик і технологій, захисту прав патологоанатомів відіграють асоціації патологоанатомів (патологів). В Україні заснована в 1993, а в 1995 році зареєстрована асоціація патологів України [18], однак діяльнісного підходу в роботі асоціації в даний час не спостерігається.

У діючих вимогах, що висуваються при сертифікації в установі (установ) ПАС, відсутні питання контролю невідповідної продукції / наданих послуг патогістологічних досліджень і аутопсій. Існуючі показники не можуть відображати якість патологоанатомічних досліджень. Зате вкрай важливими показниками професіоналізму, якості наданої допомоги і безпеки є такі індикатори: відмінності первинного та повторного патогістологічного дослідження в прижиттєвій діагностиці, відсоток і причини відмінності інтраопераційного дослідження і заключного патогістологічного висновку, частка описових висновків. Експерти свідчать, що якість патогістологічних досліджень неможлива без достатнього забезпечення реактивами, витратними матеріалами, а при високій інтенсивності праці і в обсягах, що перевищують певну межу, - без автоматизації певних ділянок процесу [5-7, 19]. Впровадження високотехнологічних процесів (імуногістохімічних і молекулярно-генетичних досліджень) вимагає необхідного рівня підготовки персоналу, матеріально-технічного оснащення, якості реактивів, визначеного мінімуму необхідних досліджень).

При детальному перегляді акредитаційних вимог ПАС, позначимо ряд питань. Взагалі не оцінюються дотримання технологічних процесів, не оцінюються якість патогістологічних препаратів, якість і завершеність висновків досліджень, немає вимог щодо екологічної безпеки. Окремі пункти акредитаційних вимог в Україні (своєчасне завершення оформлення протоколу патологоанатомічного розтину, термін виготовлення гістологічних препаратів аутопсійного матеріалу, облік гістологічних препаратів аутопсійного матеріалу, облік проведення додаткових гістохімічних, імуногістохімічних методів дослідження) неможливо оцінити, оскільки не розроблено і не закріплено законодавчо документальне підтвердження.

Наголосимо, що високотехнологічні процеси можуть бути тільки в установах (підрозділах) ПАС найвищого рівня. Це загальноприйнятий світовий досвід та обумовлено декількома причинами: концентрація кадрів експертного рівня, наявність необхідної кількості досліджень для економічної обґрунтованості щодо утримання та проведення закупівель, матеріальна спроможність відкриття та утримання закладу / підрозділу. Як правило, такі установи/підрозділи ПАС виконують й функції референсного центру.

Підкреслимо, що в системі оцінки та акредитації патологоанатомічних бюро (ПАБ) зовсім не оцінюються функції, декларовані та делеговані бюро: організаційно-методична, наукова робота, виховання нових кадрів. При проведенні акредитації ПАБ фактично оцінюються вибірково відділення, як правило, розташовані в місті, мають найкращі показники забезпечення та обслуговують заклади третинного рівня. Тому визначення єдиного рівня для патологоанатомічного бюро не є зваженим і обґрунтованим.

Можливими варіантами вирішення питання є: визначення рівня допомоги, що надається, та рівня акредитації для кожного відділення окремо, або оцінка всіх структурних підрозділів бюро і видача єдиного сертифіката бюро з перерахуванням всіх підрозділів і загальної середньої оцінкою (третинного рівня при оцінці понад 70 % відділень як третинного, а вторинного рівня в інших випадках). Пропозиції та зауваження підсумовано в наступних положеннях.

Крім цього, зазначається необхідним наукове осмислення наступних напрямків управління в галузі медицини, які є предметом нашого дослідження, а саме: раніше нами досліджені проблеми облігатних стандартів акредитації підрозділів (закладів) патологоанатомічної служби та показники ресурсного забезпечення, та за необхідністю вважаємо розкрити практичне уявлення показників. Вказані дослідження презентуються щодо обговорення.

Контроль невідповідної продукції / надання послуг

Таблиця 1. Наявність обґрунтованих скарг в керуючі і контролюючі органи

0 балів	15 балів	Вид медичної допомоги					
		первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Є скарги	Скарги відсутні	-	+	+	-	-	-

Таблиця 2. Дотримання умов зберігання реактивів, терміну придатності реактивів, наявність сертифікатів відповідності реактивів та витратних матеріалів

0 балів	8 балів	15 балів	Вид медичної допомоги					
			первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Невідповідність	часткова невідповідність	Відповідність	-	+	+	-	-	-

Стандарти акредитації підрозділів (закладів) нас, факультативні для вторинної рівня медичної допомоги і облігатні для третинного рівня

Таблиця 3. Атестація ПАВ (лабораторії, центру)

0 балів	10 балів	Вид медичної допомоги					
		первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Невідповідність	Відповідність	-	+	+	-	-	-

Таблиця 4. Наявність розробленої та впровадженої системи менеджменту якості (положення про внутрішній аудит, затверджені політика і цілі, керівництво за якістю, методики і протоколи, політика в області якості)

0 балів	5 балів	10 балів	Вид медичної допомоги					
			первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Невідповідність	часткова невідповідність	Відповідність	-	+	+	-	-	-

Таблиця 5. Використання сучасних технологічних прийомів морфологічного дослідження (імуногістохімічні, генетичні, в т.ч. FISH, методи)

0 балів	4 бали	10 балів	Вид медичної допомоги					
			Первинна	Вторинна	Третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Не проводяться	Обмежена панель ІГХД (до 40 антитіл)	ІГХД, генетичні дослідження	-	+	+	-	-	-

Таблиця 6. Дотримання вимог проведення консультативних досліджень (експертних висновків) - наявність затвердженого положення про повторне (експертне, консультативне) дослідження, дотримання його правил, облік та зворотній зв'язок з авторами первинного дослідження

0 балів	5 балів	10 балів	Вид медичної допомоги					
			первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Невідповідність	Часткова невідповідність	Відповідність	-	+	+	-	-	-

Таблиця 7. Виконання організаційно-методичної роботи, наукових досліджень, моніторинг, розробка і впровадження передових методик, навчання молодих фахівців на місцях

0 балів	5 балів	10 балів	Вид медичної допомоги					
			первинна	вторинна	третинна	екстрена	паліативна	медична реабілітація
Невідповідність	часткова невідповідність	Відповідність	-	+	+	-	-	-

Запропоновані вимоги до установ (підрозділам) ПАС деталізовані не тільки змістовно, але і з критеріями оцінки і для рівнів.

Висновки. 1. Існуюча система акредитації установ (підрозділів) ПАС недосконала і потребує змін.

2. Акредитація патологоанатомічних бюро повинна проводитися після оцінки всіх структурних підрозділів (відділень) бюро, завершуватися видачею сертифікату єдиного на бюро із загальною середньою оцінкою, або для кожного відділення окремо.

3. Розроблені вимоги до системи акредитації підрозділів (закладів) ПАС, факультативні для вторинного та облігатні для третинного рівнів надання допомоги, рекомендується застосовувати при оцінці закладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко О. О. Сучасний стан адаптації міжнародних стандартів у систему охорони здоров'я України - Україна. Здоров'я нації. – 2015. – №3 (Спецвипуск). С. 54–58

2. Наказ МОЗ України від 12.05.1992 N81 [Електронний ресурс] «Про розвиток та удосконалення патологоанатомічної служби в Україні». - Режим доступу до ресурсу: http://uazakon.com/documents/date_3z/pg_gmcwxj/index.htm

3. Наказ МОЗ України від 25 вересня 2015 р. N 628 [Електронний ресурс] «Про визнання такими, що втратили чинність, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 травня 1992 року N 81 та постанови першого заступника Головного державного санітарного лікаря України від 26 грудня 2008 року N25». - Режим доступу до ресурсу: http://www.mdoffice.com.ua/ru/aMDODOc.html?p_file=11&p_page=9882&context=

4. Приказ МЗ СССР от 04.04.1983 N 375 [Електронний ресурс] «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране». - Режим доступу до ресурсу: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc7516.html>

5. Коваленко В. Л. Материалы к разработке целевых индикаторов качества патологоанатомических исследований. В. Л. Коваленко, В. Н. Кокшаров, Л. В. Кактурский, О. Д. Мишнев, В. З. Терехов. Арх. Патологи. – 2012. - Т.74, Вып.1. - С.56-59.

6. Пальцев М. А. Стандарты патологоанатомических исследований и услуг - новая нормативная база патолого-анатомической службы Пальцев М. А., Кактурский Л. В., Зайратьянц О. В. // Архив патологии. – 2007. – № 1. - С.3-9.

7. Мальков П. Г. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике. П. Г. Мальков, Г. А. Франк. – 2-е изд., - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 176 с.

8. KPI (Key performance indicators) [Електронний ресурс] How to Assess the Quality of a Pathology Service. Report of a meeting to discuss the evaluation of medical laboratories in the context of health service reform. - Режим доступу до ресурсу: <http://www.rcpath.org/clinical-effectiveness/kpi/KPI.htm>

9. Эмануэль А. В. Применение менеджмента рисков на основе стандарта ИСО 14971: методические подходы. А. В. Эмануэль, Г. А. Иванов, М. Д. Гейне. – Вестник Росздравнадзора. - 2013. - № 3. – С.45 – 59.

10. Постанова КМУ від 15.07.1997р. № 765 [Електронний ресурс] "Про затвердження Порядку акредитації закладу охорони здоров'я" - Режим доступу до ресурсу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/765-97-%D0%BF>

11. Наказ МОЗ України від 14.03.2011 № 142 [Електронний ресурс] "Про вдосконалення державної акредитації закладів охорони здоров'я" - Режим доступу до ресурсу: https://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110314_142.html

12. ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT) Системи управління якістю. Вимоги. - Київ, ДП «УкрНДНЦ». – 2016, - 33с.

13. Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності. ДСТУ EN ISO 15189:2015, - Киев, ДП «УкрНДНЦ», - 2016.- 53с.

14. Дейкун Н. П. Из опыта логико-математического обоснования выбора варианта модели системы здравоохранения крупного города / М. П. Дейкун // Лікарська справа. – 2000. – № 6. – С. 117–120.

15. World Health Organization Classification of Tumors [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: http://apps.who.int/bookorders/anglais/catalog_suj1.jsp?hidsbjct=90004

16. College of American Pathologists (CAP) [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <http://www.cap.org/web/home/lab/accreditation/laboratory-accreditation-program>

17. The Royal College of Pathologists [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <https://www.rcpath.org/>

18. Ассоциация патологов Украины [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: http://ddr.minjust.gov.ua/uk/4fb589488a61b230c242f6ff843ca1ab/asociaciya_patologiv_ukrayiny/

19. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники. // Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. - СПб., 2010, -95с.

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИКАРОТИНОЇДІВ, ЕКСТРАКТУ ЧОРНИЦІ ТА РЕСВЕРАТРОЛУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВОЛОГОЮ ФОРМОЮ ВМД

¹Хомишин О. Г.,

²Терещенко Л. І.

Україна, Тернопіль,

¹ТОВ «Медичний центр «Віасан»,

²TRTMO

Abstract. An increase in the incidence of age-related macular degeneration (AMD) is an acute public health problem. The effect of oxycarotenoids, anthocyanins, and also a number of vitamins, minerals and resveratrol on the pathogenetic links in the development and progression of age-related macular degeneration led to the study of the clinical efficacy of the use of combined nutraceutical medications in combination with intravitreal injections of anti-VEGF. That is why this work is supposed to evaluate the effectiveness of using nutraceuticals in complex therapy of wet form of AMD in order to prevent the progression of age-related macular degeneration. The results of the study indicate a significantly better stabilization effect of treatment in the patients of the main group who received the drug «Slezavit» and «Veratrol» as a dietary supplement to the dietary structure as an additional source of oxycarotenoids (lutein, zeaxanthin), anthocyanins and resveratrol, as well as water and fat-soluble vitamins and micro-elements in the complex therapy of patients with a wet form of age-related macular degeneration.

Keywords: age-related macular degeneration, oxycarotenoids, blueberry extract, anthocyanins, resveratrol, nutraceuticals.

Актуальність. Згідно останніх даних, віковою макулярною дегенерацією (ВМД) страждають близько 20 % жителів країн Західної Європи у віці старше 65 років [1,5,6,11,23]. Основними патогенетичними ланками пошкодження пігментного епітелію сітківки є мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, активація комплементу, запалення та аномальна структура міжклітинного матриксу. Такі зміни призводять до збільшення продукції факторів росту і матричних металопротеїназ. Фактори росту сприяють росту новоутворених судин, а металопротеїнази викликають появу дефектів у мембрані Бруха. Внаслідок цього хоріоїдальна неоваскуляризація поширюється під пігментний епітелій та нейросенсорну сітківку. Кінцевим етапом розвитку процесу є формування субретинального дисковидного фіброзного рубця в центральному відділі сітківки та значна втрата зорових функцій [1,5,11,17,18,20,22]. Система антиоксидантного захисту сітківки включає в себе неферментні системи (вітаміни А, С, Е та глутатіон), ферментні системи (альфа-ліпоєва кислота, змішані каротиноїди, коензим Q10, біофлавоноїди), мікроелементи (мідь, цинк, марганець, селен) і кофактори (вітаміни В1, В2, В6, В10, В12)[3,4,9,10,20-23]. Особливе значення в реалізації антиоксидантного захисту відводиться оксикаротиноїдам – лютеїну і зеаксантину, надходження яких в організм напряму пов'язане з харчуванням, оскільки в організмі вони не синтезуються [5,17,22]. Так як розвиток ВМД в значній мірі пов'язаний з фототоксичною дією короткохвильового світла, а також накопиченням в пігментному епітелії ліпофусцину і фототоксичних сполук, прийом лютеїну і зеаксантину при даному захворюванні є патогенетично виправданий [5,10,17,20-23]. Важливо, що оксикаротиноїди сконцентровані в центрі сітківки, куди припадає максимальне світлове навантаження. Вони відповідають за фільтрацію синьої частини спектру та зв'язування радикалів кисню, що утворюються в результаті фото окислення [5,9-11,17,18,23]. За даними різних авторів, антоціани чорниці, окрім вираженого антиоксидантного ефекту, сприяють поліпшенню реологічних властивостей крові, оскільки знижують тонус судинної стінки і сприяють її зміцненню (ефект обумовлений участю даних речовин у регуляції біосинтезу колагену), зменшують тромбоутворення, прискорюють регенерацію родопсину і активацію ферментів сітківки, тим самим знижуючи ризик розвитку та прогресування дистрофії сітківки [6,10-12,14,18].

Потужним антиоксидантом, який обумовлює зниження оксидативного стресу, збільшення утворення і біодоступність оксиду азоту, пригнічує агрегацію тромбоцитів, стимулює синтез колагенових волокон, позитивно впливає на метаболічні процеси, за рахунок підвищення рівня сіртуїнів, так званих гормонів молодості, є ресвератрол [7]. J.C.Nwachukwu і співав. з'ясували, що ресвератрол знижує синтез основних прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6), які відіграють ключову роль у патогенезі вологої форми ВМД [15]. Виявлені ефекти ресвератролу багатокомпонентні і визначаються, з одного боку, його поліфенольною природою, здатністю зв'язувати і нейтралізувати вільні радикали, зменшуючи концентрацію пероксиду водню, гідроксильних і супероксиданіон-радикалів, знижуючи інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, посилюючи дію антиоксидантних ферментів; з другого боку, стабілізуючий ефект ресвератролу може бути пов'язаний з інактивацією мембранозв'язаних ферментів. Цілком можливо, що інгібування даних ферментів під дією ресвератролу супроводжується зміною внутрішньо молекулярного порядку ліпідів [2, 13].

Мета. Дослідження доцільності використання оксикаротиноїдів, екстракту чорниці та ресвератролу в комплексній терапії пацієнтів з вологою формою ВМД у поєднанні з інтравітреальними ін'єкціями анти-VEGF.

Матеріали та методи. У дослідженні приймають участь 12 пацієнтів (18 очей) з вологою формою ВМД у віці 60-80 років. Спостереження проводиться протягом 1 року. Основну групу складають 7 чоловік (11 очей), контрольну – 5 чоловік (7 очей). Усім пацієнтам проведено загальне офтальмологічне обстеження: візометрію, авторефкератометрію, біомікроскопію, пряму офтальмоскопію, оцінку центрального поля зору (тест Амслера), статичну периметрію, ОСТ, ФАГ; дано рекомендації щодо раціонального харчування та ведення здорового способу життя. Пацієнти основної групи поряд з антиангіальною терапією приймають препарат «Слезавіт» (вітамін С - 60,0 мг, екстракт чорниці - 60,0 мг, вітамін Е - 10,0 мг, лютеїн - 10,0 мг, цинку оксид - 10,0 мг, вітамін В2 - 3,0 мг, вітамін В6 - 2,0 мг, вітамін В1 - 1,5 мг, зеаксантин - 1,0 мг, вітамін А - 1,0 мг, сульфат міді - 1,0 мг, хром -50,0 мкг, селен -25,0 мкг) по 1 капсулі в день протягом тривалого часу (4-6 місяців) з перервами від 1 до 3 місяців та «Вератрол» (ресвератрол – 200 мг) по 1 капсулі в день, 3 місяці. Критеріями оцінки ефективності лікування була позитивна динаміка та стабільність гостроти зору, офтальмоскопічної картини, статичної периметрії, даних ОСТ. Пацієнти контрольної групи приймали оксикаротиноїди в різних дозуваннях або антоціани протягом періоду спостереження тривалими курсами (2-6 місяців) з 1-3 місячними перервами та отримували антиангіальну терапію.

Результати. Серед пацієнтів основної групи позитивна динаміка гостроти зору, офтальмоскопічної картини, статичної периметрії, даних ОСТ станом на січень 2018 року спостерігається у 63,6 % пацієнтів (7 очей) зі стабілізацією клінічних показників протягом всього періоду спостереження, відсутня динаміка у 36,4 % (4 ока). У пацієнтів контрольної групи на даному етапі дослідження виявлено покращення показників візометрії, офтальмоскопії, статичної периметрії, даних ОСТ у 57,1 % чоловік (4 ока), відсутність погіршення без явної позитивної динаміки у 28,6 % пацієнтів (2 ока) та негативну динаміку за даними ОСТ, офтальмоскопічної картини та скарг у 14,3 % пацієнтів (1 око).

Висновки. Проміжні результати дослідження дозволяють звернути увагу на комбінацію препаратів «Слезавіт» і «Вератрол» та рекомендувати їх в якості дієтичних добавок до раціону харчування як додаткове джерело природних фармакологічно активних сполук: оксикаротиноїдів, антоціанів, водо- і жиророзчинних вітамінів, мікроелементів та ресвератролу; включаючи у комплексну терапію пацієнтів з вологою формою ВМД. Беручи до уваги збільшення захворюваності ВМД населення повинно бути проінформоване про важливість не лише правильного харчування та здорового способу життя, а також можливості періодичного прийому нутріцевтиків з метою профілактики розвитку та прогресування ВМД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Akuffo K. O., Nolan J. M., Howard A. N.(2015) Sustained supplementation and monitored response with differing carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye*, vol. 29, p. 902-912.
2. Dominique Bonnefont-Rousselot Resveratrol and Cardiovascular Diseases *Nutrients*, 2016; 8: 1-24.
3. Evans J., Lawrenson J., (2017) Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 5, pp. 32-4.

4. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, et al.(2008) Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr. Neurosci.*, vol. 11, no 2, p. 75–83.
5. Garther D.C. (2005) Lutein and zeaxanthin – new perspectives for preservation of eye health. *Clinical Ophthalmology.*, vol. 1, p. 13-21.
6. Kiselyova T.M., Lagutina Yu.M., Kravchuk O.A. (2007) Influence of anthocyanosides on visual functions and hemodynamics of patients with non-exudative age-related macular degeneration. VI All-Russian. school of ophthalmology. SB science. tr M., pp. 452-454.
7. Kislichenko V.S.,Kuznietsova V.Y. (2017) The properties of resveratrol are obscure. *The health of Ukrain*, vol. 7, p. 12-14.
8. Klein R.J., Meuer S.M., Myers C.E. (2014) Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium. *Ophthalm. Epidemiol.*, vol. 21, no 1, pp. 14-23.
9. Kon J.Y. (2008) Modern ideas about the role of lutein carotenoid in the nutrition of young children. *Pediatrics*, vol. 91, no 1, p. 96-102.
10. Kumari N., Ruth E., Michael R. (2008) Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: Design and Methods. *Ophthalm. Epidemiol.*, vol. 15, pp. 389-401.
11. Latalska M., Matysik-Wouniak A., Bylina J. (2013) Wet age-related macular degeneration (wet AMD) in rural and urban inhabitants in south-eastern Poland. *Ann. Agric Environ Med.* vol.19, pp. 726-30.
12. Matsunaga N., Chikaraishi Y., Shimazawa M. et al. (2010) *Vacciniummyrtillus* (Bilberry) Extracts Reduce Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, vol. 7, no 1, p. 47-56.
13. Petrovskiy G., Narasimman G., Dipak K. D. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 1215 (2011); 22-23: 1377-1382.
14. *Novosti MOZ Ukraini.* (2016) Available at: <http://www.moz.gov.ua>.
15. Nwachukwu J. C., Srinivasan S., Bruno N. E. et al. Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network // *Elife.* – 2014. – № 3
16. Romanenko I.A. (2011) Effectiveness of Bilberry Preparations in Ophthalmology: Clinical Observations. *Clinical Ophthalmology*, vol. 1, pp. 32-38.
17. Saksonova E.O. (2005) Lutein and zeaxanthin are the main components of the antioxidant eye protection system. *Clinical Ophthalmology.*, vol. 2, p. 124-138.
18. Schmier J.K., Covert D.W., Lau E.C. (2012) Patterns and costs associated with progression of age-related macular degeneration. *Am. J.Ophthalmol.*, vol. 154, no 4, pp. 675-81.
19. Stavitskay T.V. (2002) Extracts of *Vaccinium myrtillus* in the ophthalmology. *Clinical Ophthalmology.*, vol. 3, p. 86-88.
20. Sun X.D., Wang F.H. (2012) Optimizing the individual treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, vol.48, no 10, pp. 867-69.
21. Trieschmann M., Beatty S., Nolan J. (2007) Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the Luna study. *Experimental Eye Reseach*, vol. 84, pp. 718-28.
22. Wang H., Barteselli G., Freeman W.R. (2013) Temporal pattern of resolution/recurrence of choroidal neovascularization during bevacizumab therapy for wet age-related macular degeneration. *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 6, no 5, pp. 600-5.
23. Yang-Mu H., Hong-Liong D., Fei-Fei H. (2014) Changes following supplementation with lutein and zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJO.*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

¹Черниловський А. В.,

²Черниловська С. В.,

³Росицька О. А.,

¹Туренко О. А.,

³Яшкіна Т. О.

Україна, Дніпро,

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;

²Дніпропетровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини;

³Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4 ДОР

Abstract. The results of 50 patients having a chronic glomerulonephritis with different stages of arterial hypertension and treatment alongside with the results reached with the control group of patients control examinations were carried out after 3 weeks and 1 months later. It was stated that with the patients treated with IACE and the arterial pressure was normalized in all the groups in 1 months time.

The changes in AP are especially clearly seen with the patients of group 2. In this connection the conclusion that a combination of Lace preparations (medicines) and can be most expediently used. The conclusion of high expediency of a combination of IAPF and in treatment of the patient suffering with the Chr.Kidn.Insuff can be drawn.

Keywords: hypertension, chronic glomerulonephritis, renal hypertension, inhibitory adenizine converting enzyme, a block calcium channels of the Torah.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найпоширеніших та характерних ознак первинних та вторинних захворювань нирок. Ниркова артеріальна гіпертензія (НАГ) обумовлена органічними захворюваннями нирок або ниркових судин. Вони посідають одне з перших місць серед симптоматичних артеріальних гіпертензій і зустрічаються у 6 – 20 % хворих з підвищеним артеріальним тиском (АТ). В останнє десятиріччя зростає їх частота, що пояснюється насамперед удосконаленням діагностики [1,2].

Артеріальні гіпертензії спостерігають за наявності практично всіх захворювань, що супроводжуються втягненням у процес паренхіми нирок. До ренопаренхімних належить від 5 – 15 % усіх ниркових артеріальних гіпертензій. Найчастіше гіпертензивний синдром виникає у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) – 50-60 %, хронічний пієлонефрит (ХП)–50-70 %, системні захворювання сполученої тканини - 40-50 %, діабетичний гломерулонефритом 30-60 % [2,4].

Хронічний гломерулонефрит супроводжується розвитком артеріальної гіпертензії у 50-60 % хворих. Дуже часто різні прояви артеріальної гіпертензії можуть бути першими проявами захворювання нирок. [3,5].

При диференціації з гіпертонічною хворобою слід ретельно проаналізувати час виникнення сечового синдрому і першого підвищення артеріального тиску. У належності від розміру зростання діастолічного тиску, артеріальну гіпертензію розрізняють: на м'яку (90-104 мм.рт.ст.), помірну (105-114 мм.рт. ст.) та виражену (понад 115 мм.рт.ст.) [6].

Матеріали та методи дослідження. Нами на базі нефрологічного відділення Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4 ДОР м. Дніпро було обстежено 50 хворих на хронічний гломерулонефрит. Вік хворих коливався від 30 до 65 років, тривалість основного захворювання від 6 місяців до 2 років. Підвищення артеріального тиску було визначено вже після верифікації клінічного діагнозу хронічний гломерулонефрит. Хронічної ниркової недостатності у пацієнтів не було.

Усі хворі мали однакове обстеження: загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, за Земницьким, добова протеїнурія, біохімічний аналіз крові (сечовина крові, азот сечовини, креатинін крові, електроліти (калій, натрій, загальний білок та білкові фракції та ін.). Пацієнти за рівнем АТ були розподілені на 3 групи: перша група АТ –до 140/90 мм.рт.ст. (24 хворих), друга група АТ від 140/90-160/100 мм.рт.ст. (16 хворих), третя група АТ більш 160/100 мм.рт.ст.(10 хворих). Відсоткове розподілення по групах було наступним: перша група - (64 %), друга група - (22 %), третя група – (14 %) усіх хворих. Усі пацієнти отримували стандартне лікування: дієта №7, антибіотикотерапія, уроантисептики, сечогінні препарати, а також гіпертензивну терапію інгібіторами аденізин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), та блокаторами кальцієвих каналів (БКК), у середніх терапевтичних дозах. Контрольні огляди проводились через 3 тижні та 1 місяць після початку лікування.

Була також і контрольна група хворих у якої було 15 хворих які отримували також стандартне обстеження та лікування, окрім гіпертензивної терапії, яку пацієнти получали різноманітну і пацієнтів які приймали інгібітори аденілін-перетворюючого ферменту або блокаторів кальцієвих каналів склав лише 1 % усіх хворих контрольної групи.

Результати та їх обговорення. Через 3 тижні після початку лікування хворих було відмічено покращення їх стану, а також клініко-лабораторних показників. Також була зафіксована динаміка артеріального тиску. Так через 3 тижні після початку лікування кількість хворих першої групи склало 69,2 %, кількість хворих другої групи склало 21,5 %, кількість хворих третьої групи склало 9,3 %.

Основними критеріями для виписки з стаціонару була клініко-лабораторна ремісія, а також нормалізація артеріального тиску в порівнянні з ти-ми цифрами артеріального тиску, що були зафіксовані при госпіталізації у нефрологічне та урологічне відділення. Це можна обґрунтувати тим, що була підібрана нова гіпертензивна терапія, яка включала в себе лікування ІАПФ та блокаторами кальцієвих каналів у нових індивідуально підібраних терапевтичних дозах. Також було проведено лікування загострення основного захворювання. Це теж має важливе значення при коливанні артеріального тиску.

У контрольній групі особливих змін не відбулося. Покращився об'єктивний стан хворих, клініко-лабораторні дані. Що відносно цифр артеріального тиску то артеріальна гіпертензія зменшується не рівномірно: у хворих, які лікувалися ІАПФ або блокаторами кальцієвих каналів артеріальний тиск зменшився на 5 – 10 % від початкового. У інших хворих артеріальний тиск особливо не зменшився.

При контрольному огляді, який проводився через місяць, після початку лікування були отримані наступні дані: кількість хворих першої групи склало 65,3 %, кількість хворих другої групи склало 26,1 %, кількість хворих третьої групи склало 8,6 %.

Ці зміни можна обґрунтувати тим, що крім гіпертензивної терапії ІАПФ та БКК (у індивідуально підібраних середніх терапевтичних дозах), хворі застосовували профілактичні засоби основного захворювання (рослинні протизапальні та діуретичні засоби), що сприяло зниженню артеріального тиску та можливого загострення хронічного гломерулонефриту.

У хворих контрольної групи були зафіксовані наступні дані: артеріальний тиск у цих хворих знижувався (але не так швидко, як у хворих основної групи), у цих хворих були відмічені гіпертонічні кризи у середньому 1–2 рази на місяць. Тоді як у хворих основної групи гіпертонічних кризів майже не відмічалось, але вони мали місце у хворих старше 50 років.

Висновки. Дослідив зміни артеріального тиску у хворих на хронічний гломерулонефрит без хронічної ниркової недостатності можна зробити наступні висновки:

1. Хворі які отримували індивідуально підібрану гіпертензивну терапію препаратами ІАПФ та БКК у порівнянні з хворими контрольної групи зниження артеріального тиску було більш швидким та стійким.

2. Адекватне лікування хронічного гломерулонефриту також мало дію на лікування та динаміку розвитку артеріальної гіпертензії та зниження артеріального тиску.

3. Прийом інгібіторів аденозин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), та блокаторів кальцієвих каналів (БКК) є доцільним при лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією, особливо нефрогенного генезу.

4. Прийом цих груп препаратів повинен бути постійним з обов'язково індивідуальним підбором дози лікарського засобу для кожного хворого, а також обов'язкова кореляція дози препаратів в разі неефективності або мало ефективності дії останніх.

5. Після закінчення курсу лікування ці хворі продовжують профілактичне лікування у практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря з обов'язковими контрольними оглядами лікарем-нефрологом 1 раз на 3 місяця).

6. Необхідно проводити постійний контроль рівня артеріального тиску та в разі необхідності проводити корекцію доз гіпотензивних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тареева Е. М. Руководство по нефрологии в 2-х томах.- М.: Медицина, 2005- 415 с.
2. Иванов Д. Д. Нефрология в практике семейного врача. – Київ: Здоров'я, 2014 – 479 с.
3. Пиріг Л. А. Нефрология.- К.: Здоров'я, 2010 – 275 с.
4. Шулуток Б. И. Руководство по внутренней медицине в 2-х томах - Спб.: Левша 2009 – 511 с.
5. Сіренко Ю. М. Ангіотензивна система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал. –2014. - №2. – С.17-19.
6. Кэри Ч. (ред.) Терапевтический справочник. – М.: Практика, 2010–879 с.

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ СО СКОЛИОЗОМ

Шаран М. А.,
Солоп Л. М.,
к. мед. н., доцент Колесниченко А. В.

Украина, г. Львов, Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Abstract. Indicators of prevalence and intensity of caries are significantly higher in children with scoliosis than in healthy children in all age groups. However, there is a significant reduction of acid resistance of enamel and mineralizing potential of oral fluid. Growth of the indicators of prevalence and intensity of caries is higher in children with severe stage of scoliosis

Keywords: scoliosis, caries, osteoporoses.

Ухудшение социально-экономических условий и экологии в Украине приводит к распространенности стоматологической патологии у детей и подростков. По статистике, на каждого ребенка 12 лет приходится 3-3,5 % - кариозные зубы, у 80 % - 15-летних подростков диагностируют болезни тканей пародонта [1, 5].

В то же время эти показатели растут у детей, имеющих сопутствующие соматические заболевания, в том числе сколиоз, при котором имеющиеся нарушения гормонального баланса, аминокислотного и минерального обмена, снижение активности энзимных систем, что, безусловно, отражается на резистентности твердых тканей зубов и состоянии тканей пародонта [1 2, 5].

В частности, распространение кариеса в 11-12-летних детей со сколиозом достигает 80 % а интенсивность кариеса зубов выше, чем у здоровых детей в 1,2-3,1 раза, вдвое чаще встречается флюороз зубов. Вместе с тем, у этой группы детей присутствует значительное распространение зубочелюстной патологии, в большинстве случаев сопровождается гингивитом [3, 4, 6].

Доказано, что на фоне неудовлетворительного состояния гигиены полости рта, снижения структурно-функциональной резистентности эмали, низкого минерализующий потенциала ротовой жидкости (слюны) (МПС), наблюдается активное поражения кариесом зубов у этой категории детей [6, 7].

Цель работы - прогнозирование на основе данных, что является свидетельством активного течения кариеса у детей со сколиозом, развития кариеса в них. Это в будущем может стать фактором для разработки профилактического комплекса профилактики кариеса зубов у детей со сколиозом.

Материалы и методы. Для изучения особенностей стоматологического статуса и гомеостаза ротовой полости было обследовано 137 детей со сколиозом и 127 их сверстников - практически здоровых детей. Степень пораженности зубов кариесом оценивали по показателю интенсивности, который определяли подсчетом пораженных кариесом, вылеченных кариозных зубов и удаленных зубов по поводу осложненных форм кариеса (индекс кп + КПУ зубов). Для определения факторов риска, обуславливающих развитие кариесогенной ситуации, нами исследовано рН ротовой жидкости, тип ее микрокристаллизации, что позволяет определить реминерализующий потенциал ротовой жидкости. Для определения кислотостойкости эмали были применены ТЕР-тест (тест эмалевой резистентности).

Статистическую обработку результатов проведено с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали методом вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверной считалась разница при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют, что величины основных показателей, характеризующих кариозный процесс, значительно отличаются у детей со сколиозом с показателями кариеса у здоровых детей.

Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей с диспластическим сколиозом выше, чем у практически здоровых детей, особенно в возрасте 6 и 9 лет (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Распространенность кариеса зубов у детей со сколиозом

возраст (в годах)	Основная группа			Контрольная группа			p
	Количество обследованных детей (n)	Среди них с кариесом		Количество обследованных детей (n)	Среди них с кариесом		
		абс. коли- чество (n)	%		абс. коли- чество (n)	%	
6	45	42	93,33±3,72	41	31	75,61±6,71	<0,05
9	49	42	85,71±5,0	43	33	76,74±6,04	<0,05
12	43	22	51,16±7,62	43	31	72,09±6,84	<0,05
Среднее	43,6	35,3	76,73±5,44	42,3	31,66	74,81±6,54	<0,05

Примечание: p – показатель достоверности расхождения между основной и контрольной группой.

Таблица 2. Интенсивность кариеса зубов у детей со сколиозом

возраст (в годах)	Основная группа		Контрольная группа		p ₁	p ₂
	КП+КПУ (M±m)	КПП+КПУ _п (M±m)	КП+КПУ (M±m)	КПП+КПУ _п (M±m)		
6	7,64±0,52	9,73±0,48	5,92±0,59	6,13±0,60	< 0,05	< 0,01
9	4,86±0,64	5,12±0,71	4,93±0,51	5,04±0,14	< 0,05	< 0,01
12	3,37±0,38	4,82±0,64	3,60±0,32	5,01±0,13	< 0,001	< 0,001
Среднее	5,29±0,51	6,5±0,61	4,81±0,47	5,4±0,29	< 0,020	< 0,001

Примечание: p₁ – показатель достоверности расхождения между значениями КП + КПУ зубов в основной и контрольной группе; p₂ – показатель достоверности расхождения между значениями КП + КПУ полости в основной и контрольной группе.

У детей с диспластическим сколиозом выявлено снижение структурно-функциональной кислотостойкости эмали: 4,91 ± 0,15 балла при I степени сколиоза и 7,54 ± 0,28 балла при II степени, что соответствует средней и низкой резистентности. У здоровых детей ТЕР-тест был достоверно лучшим - 3,23 ± 0,16 балла. Самые низкие показатели выявлены у детей со сколиозом, что имели множественные кариозные поражения зубов - 6,18 ± 0,16 балла, а у детей с интактными зубами ТЕР-тест составил 3,41 ± 0,15 балла; величина показателя ТЭР-теста у практически здоровых детей с множественным кариесом составляла 3,81 ± 0,11 балла, а в случае интактных зубов - 2,17 ± 0,12 балла (p < 0,05). В ротовой жидкости детей со сколиозом преобладал II тип кристаллообразования, минерализующий потенциал колебался от 1,91 ± 0,12 до 2,94 ± 0,07, что соответствует низкому и удовлетворительному состоянию этого показателя. У здоровых детей средний показатель составил 3,08 ± 0,09 (p < 0,05). Даже в группе больных сколиозом детей с интактными зубами минерализующий потенциал был ниже (2,70 ± 0,09), чем у практически здоровых детей с кариесом (2,87 ± 0,39).

Анализируя средние значения МПС в зависимости от возраста, доказано, что минерализующий потенциал ротовой жидкости является самым низким у детей шестилетнего возраста в основной группе - 1,91 ± 0,11 балла и шестилетнего возраста в контрольной группе - 2,96 ± 0,1 балла (табл. 3).

Таблица 3. Минерализующий потенциал ротовой жидкости у обследованных детей

возраст (в годах)	Основная группа		Контрольная группа		p
	Количество детей	МПС(в баллах)	Количество детей	МПС (в баллах)	
6	45	1.91±0.11	41	2.96±0.1	P<0.01
9	49	2.16±0.1	43	3.06±0.12	P<0.01
12	43	2.94±0.07	43	3.23±0.13	P<0.01
среднее	137	2.33±0.1	127	3.08±0.09	P<0.01

Примечание: p – вероятность расхождения между значениями МПС в основной и контрольной группе.

Скорость слюноотделения была пониженной у детей со сколиозом (51,45 ± 4,25 % детей) и в среднем составляла 0,33 ± 0,01 мл / мин против 0,44 ± 0,01 мл / мин у детей контрольной группы (p < 0,001). Ухудшению самоочищения полости рта способствовала также повышенная вязкость слюны: 2,82 ± 0,11 отн. Ед. против 1,97 ± 0,12 отн. Ед. у здоровых детей (p < 0,001).

Выводы. 1. У детей 7-15 лет, страдающих диспластическим сколиозом, неудовлетворительное и плохое состояние гигиены рта наблюдается в 48,9 %, распространенность и интенсивность кариеса в 1,2-2 раза выше, хронический катаральный

гингивит был вдвое, а зубочелюстные аномалии - в 1,7 раза чаще, чем у здоровых детей. Распространённость и степень тяжести стоматологических заболеваний растут с повышением степени тяжести сколиоза.

2. У детей с диспластическим сколиозом наблюдается снижение кислотостойкости эмали в 1,7 раза, минерализующего потенциала ротовой жидкости - в 1,4 раза, скорости слюноотделение - в 1,3 раза, повышение вязкости ротовой жидкости - в 1,4 раза.

Знание этих закономерностей позволяют в перспективе проводить раннюю профилактику стоматологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкіна О. П. Особливості клініки та лікування генералізованого пародонтита у підлітків зі сколіозом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22 «Стоматологія» / О. П. Галкіна. — Одеса, 2011. — 20 с.

2. Коваленко В. Н. Остеоартроз: практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К.: Морион, 2003. — 448 с.

3. Михайлова Т. В. Вплив екологічних і соціально-гігієнічних факторів на захворюваність карієсом зубів у дітей та обґрунтування методів профілактики в різних клімато-географічних районах Криму: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22 «Стоматологія» / Т. В. Михайлова. — Одеса, 2010. — 19 с.

4. Поворознюк В. В. Остеопороз / В. В. Поворознюк // Лікування і діагностика. — 1997. — № 3. — С. 20–26.

5. Поворознюк В. В. Остеопороз і вік / В. В. Поворознюк // Проблеми остеології. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 12–27.

6. Рейзвих О. Э. Взаимосвязь частоты стоматологических заболеваний с уровнем соматического здоровья детей / О. Э. Рейзвих, С. А. Шнайдер, Н. О. Нонева // Інновації в стоматології. — 2014. — № 3 — С. 125–133.

7. Смоляр Н. І. Особливості мікрокристалізації ротової рідини у дітей дошкільного віку / Н. І. Смоляр, І. С. Дубецька // Вісник стоматології. — 2005. — № 4. — С. 70–73.

ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Яровая Елена Дмитриевна

Украина, г. Сумы, Сумской областной кардиологический диспансер, врач-кардиолог, Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра Кардиологии и функциональной диагностики, аспирант

Abstract. *The purpose of research. To evaluate the peculiarities of echocardiographic parameters in patients with atherosclerosis of peripheral arteries of lower extremities (APALE), depending on the presence of diabetes mellitus (DM) type II.*

Results. 100 male patients were examined, they had a relationship with burden of heredity in cardiovascular diseases (CVD), ischemic heart disease (IHD), repeated myocardial infarctions (MI). There were no significant differences between groups in the frequency of dyslipidemia, obesity, tobacco smoking.

Conclusions. The patients with APALE and DM type 2 had association with a hereditary burden of early development of CVD ($p=0.02$), IHD ($p=0.006$) and repeated MI ($p=0.02$) and more often had an increase in the size of the left atrium ($p=0.049$) and the right atrium ($p=0.02$) and left ventricle end-diastolic diameter ($p=0.01$), systolic left ventricle dysfunction ($p=0.03$) is not dependent on the presence of IHD.

Keywords: *peripheral artery disease, echocardiography, diabetes mellitus type II.*

Введение. Атеросклероз периферических артерий нижних конечностей (АПАНК) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения, оказывая внушительное влияние на качество и продолжительность жизни. Согласно статистическим данным АПАНК встречается у 13 % - 28 % населения [3]. Среди них у большей половины определяется вовлечение в патологический процесс более одного сосудистого бассейна [10]: цереброваскулярный атеросклероз выявляется у 32 % пациентов [17], а поражение венечных артерий - у 62 % [17] - 65 % случаев [9]. В связи с этим АПАНК выделяют как независимый предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений, который повышает риск смерти в 6 раз [9]. Так, в реестре REACH было отображено вовлечение в патологический процесс нескольких сосудистых бассейнов, что достоверно повышало частоту развития сердечно-сосудистых событий (40,5 против 25,5 %, $p < 0,001$) [1].

Современное учение об атеросклерозе выделяет так называемые «традиционные» кардио-васкулярные факторы риска (ФР): сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛ), табакокурение, отягощенная по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваниям (ССЗ) наследственность, изучение которых проводилось в Фремингемском исследовании и используются в современной шкале SCORE [4; 15]. По данным литературы более 90 % пациентов с АПАНК имеют 1 из «традиционных кардио-васкулярных ФР», а 2 и более таких фактора выявляются у 70 % больных [13].

Согласно Эдинбургскому исследованию установлена прямая связь между уровнем систолического артериального давления, СД 2 типа, уровнем общего холестерина у ухудшении прогноза у больных с АПАНК [2]. Особое внимание вызывает изучение роли СД 2 типа и его влияния на характер течения и прогноз ССЗ. Согласно источникам литературы исследование взаимосвязи между СД 2 типа и АПАНК проводилось в 19 исследованиях [3]. СД 2 типа рассматривают как независимый прогностический ФГ кардиоваскулярной патологии. По данным различных авторов частота выявления СД 2 типа среди больных АПАНК колеблется от 26 % [13] до 34,7 % [7]. Пациенты с АПАНК и сопутствующим СД 2 типа имеют более высокий уровень смертности по данным 5-летнего наблюдения. Так у больных в возрасте до 75 лет смертность составляет 23 %, а в более пожилом возрасте - 52 %, а среди пациентов с АПАНК без сопутствующего СД смертность составляет 10 % в возрасте до 75 лет и 38 % в более пожилом возрасте [7; 12]. Так как в основном причинами смертности при этом являются

кардиоваскулярные события, то исследование характера изменения эхокардиографических данных у таких больных представляет особый интерес у современных ученых.

Цель. Оценить особенности эхокардиографических показателей у больных с АПАНК в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 пациентов с АПАНК, все мужчины, которые лечились в хирургическом отделении Сумской городской клинической больницы №5 (Украина). Средний возраст составил $60,7 \pm 0,9$ лет.

Критериями исключения были: тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, хронические заболевания печени, острые и хронические паренхиматозные заболевания почек, в том числе хронические заболевания почек IV и V выше стадии (скорость клубочковой фильтрации менее $30 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$), перенесенное в течение последних 3 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и острый коронарный синдром или оперативные вмешательства.

Кроме общеклинического обследования, было выполнено доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий (СА) с количественной оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) на аппарате «Toshiba Aplio» (Япония), трансторакальную эхо-кардиографию (Эхо-КГ) на аппарате «Alpinion E-CUBE-15» (Корея) с использованием SPI-5X датчика с частотой ультразвука 3,5 МГц с изучением размеров правого и левого предсердий (ПП и ЛП), конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) с расчетом фракции выброса ЛЖ (ФВ) по методу Симпсона [7]. Всем больным рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ (по формуле $\text{ОТС} = (\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДРЛЖ}$) для выявления ремоделирования ЛЖ [11]. Критериями увеличения массы миокарда ЛЖ у мужчин считали ИММ ЛЖ больше $125 \text{ г}/\text{м}^2$ и ОТС более 0,45 [8]. Согласно данным медицинской документации 18 (18 %) больным было проведено селективную коронарную ангиографию (СКГ) методом селективной катетеризации коронарных артерий (КА). Оценивали количество КА со стенозом $>50 \%$, локализацию стеноза в проксимальном или дистальном сегментах КА по классификации АНА [15]. Верификацию ИБС осуществляли при наличии фиксированного стеноза $>50 \%$ КА по данным СКГ или перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) по критериям ESC/ACCF/АНА/WHF, 2012, регистрации смещений сегмента ST ишемического характера при мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) во время ангинозного приступа, зон локальной асинергии миокарда ЛЖ по данным Эхо-КГ, с которыми совпадает локализация патологических зубцов Q на ЭКГ [16]. Объективным критерием атеросклеротического поражения сосудов было выявление атеросклеротических бляшек и/или значение ТКИМ больше 0,9 мм для СА и/или уменьшение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,9.

Средний возраст клинической манифестации заболевания у обследуемых больных с АПАНК составил $53,76 \pm 0,67$ года. У 8 (8 %) больных было диагностировано IIa стадию хронической ишемии нижних конечностей по классификации Покровского-Фонтейна, у 14 (14 %) - IIb стадию, 44 (44 %) - III стадию и 34 (34 %) - IV стадию. ИБС была верифицирована у 37 (37 %) больных с АПАНК. Среди них у 20 (54,1 %) была диагностирована стабильная стенокардия II функционального класса (ФК) и у 17 (45,9 %) - III ФК. В анамнезе ИМ перенесли 16 (43,3 %) больных (повторные ИМ имели место у 2 (5,4 %)): 11 (29,7 %) с патологическим зубцом Q и 5 (13,6 %) - без зубца Q. Основываясь на данные медицинской документации СКГ была проведена 18 больным, при этом однососудистое поражения КА имели 4 (22,2 %) больных, поражение двух сосудов - 10 (55,6 %) и трех КА - 4 (22,2 %). Среди больных было выявлено следующие факторы риска: артериальную гипертензию (АГ) имели 55 (55 %) пациентов, СД 2 типа - 28 (28 %), ожирение - 42 (42 %), табакокурение - 54 (54 %), ДЛ (до назначения липидснижающей терапии) выявлено у 73 (73 %), отягощенную наследственность по раннему развитию ССЗ - 60 (60 %). ОНМК в анамнезе зарегистрировано у 13 (13 %) больных, атеросклероз СА был обнаружен у 34 (34 %) обследованных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Количественные признаки при нормальном распределении величин было представлено в виде ($M \pm m$). Межгрупповую разницу качественных признаков оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса для малых выборок. Для выявления связи между показателями проводили многофакторный регрессионный анализ с расчетом обычных (B) и стандартизированных (бета) регрессионных коэффициентов, который позволяет сравнивать

относительный вклад каждой независимой переменной. Коэффициенты регрессии считали статистически достоверными при $p < 0,05$ [5]. Влияние изучаемых показателей на вероятность развития событий определяли по отношению шансов (OR, odds ratio) с доверительным интервалом (СИ) 95 %.

Все пациенты получили информацию о клиническом исследовании и подписали согласие на участие в нем, руководствуясь Хельсинкской декларацией.

Результаты исследования. В зависимости от наличия СД 2 типа все пациенты с АПАНК были разделены на 2 группы (табл. 1). В I клиническую группу вошли 72 пациента без СД, средний возраст составил $60,89 \pm 8,83$ года. Во II группу были включены 28 пациентов с СД 2 типа, средний возраст - $60,36 \pm 6,72$ года. Средний возраст клинической манифестации АПАНК в обеих группах был сопоставим и составил $54,11 \pm 7,40$ года в I группе и $52,86 \pm 4,32$ года во II группе. По степени выраженности ишемического поражения нижних конечностей обе группы статистически не отличались. Так, согласно классификации Покровского-Фонтейна в I группе 4 (5,6 %) пациентов имели ПА стадию ишемии нижних конечностей, 12 (16,7 %) – ПБ стадию, 35 (48,6 %) – III стадию, 21 (29,1 %) – IV стадию. Во II клинической группе распределение больных было следующее: ПА стадия АПАНК выявлена у 4 (14,3 %) пациентов, ПБ - у 2 (7,1 %), III - у 9 (32,2 %), IV - у 13 (46,4 %).

Таблица 1. Стадия ишемического поражения нижних конечностей у пациентов с АПАНК согласно классификации Покровского-Фонтейна

	I группа (n=72)	II группа (n=28)	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Средний возраст, года (M±m)	60,89±8,83	60,36±6,72		0,77	
Средний возраст манифестации АПАНК, года (M±m)	54,11±7,40	52,86±4,32		0,40	
ПА Стадия АПАНК, n (%)	4 (5,6)	4 (14,3)	2,09	0,15	0,35 [0,09-1,43] p=0,30
ПБ Стадия АПАНК, n (%)	12 (16,7)	2 (7,1)	1,52	0,22	2,60 [0,52-9,18] p=0,36
III Стадия АПАНК, n (%)	35 (48,6)	9 (32,2)	2,22	0,14	2,00 [0,79-4,78] p=0,21
IV Стадия АПАНК, n (%)	21 (29,1)	13 (46,4)	2,68	0,10	0,48 [0,20-1,16] p=0,16

Нами была установлена прямая связь между наличием СД 2 типа и отягощенной наследственностью по ССЗ ($p=0,02$), наличием ИБС ($p=0,006$), повторными ИМ ($p=0,02$) (табл. 2). Не было выявлено достоверных различий между двумя клиническими группами по частоте регистрации ДЛ, ожирения, табакокурения и ОНМК. Согласно источникам литературы 55 % больных с СД 2 типа страдают АГ [14]. В нашем исследовании обе группы не отличались по частоте регистрации АГ и ГЛЖ. Среди пациентов, которым выполнено СКГ, было 7 больных с СД 2 типа, однако выявленный характер поражения сосудов был сопоставим в обеих группах.

Таблица 2. Клинико-анамнестические и некоторые лабораторные показатели у пациентов с АПАНК в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

	I группа (n=72)	II группа (n=28)	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Отягощенная наследственность с ранним развитием ССЗ, n (%)	38 (52,8)	22 (78,6)	5,90	0,02	0,30 [0,12-0,86] p=0,03
Дислипидемия, n (%)	53 (73,6)	20 (71,4)	0,05	0,83	1,12 [0,44-2,95] p=0,98
Табакокурение, n (%)	38 (52,8)	16 (57,2)	0,15	0,69	0,84 [0,36-2,01] p=0,87
Ожирение, n (%)	29 (40,3)	13 (46,4)	0,31	0,58	0,78 [0,33-1,85] p=0,74
ИМТ, кг/м ² (M±m)	28,4±0,57	28,8±0,71		0,17	
АГ, n (%)	39 (54,2)	16 (57,2)	0,07	0,79	0,89 [0,38-2,13] p=0,96
ИБС, n (%)	14 (19,5)	13 (46,4)	7,45	0,006	0,28 [0,11-0,72] p=0,01
Стенокардия 2ФК, n (%)	14 (19,5)	6 (21,4)	0,05	0,82	0,89 [0,30-2,44] p=0,96
Стенокардия 3ФК, n (%)	10 (13,9)	7 (25)	1,76	0,18	0,48 [0,17-1,39] p=0,30
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (12,5)	7 (25)	2,34	0,13	0,43 [0,15-1,26] p=0,22
- из них повторный ИМ, n (%)	0	2 (7,1)	5,25	0,02	
- с патологическим зубцом Q, n (%)	6 (8,3)	5 (17,9)	1,87	0,17	0,42 [0,12-1,43] p=0,31
- без патологического зубца Q, n (%)	3 (4,2)	2 (7,1)	0,38	0,53	0,57 [0,10-2,87] p=0,92
ОПМК в анамнезе, n (%)	9 (12,5)	4 (14,3)	0,06	0,81	0,86 [0,24-2,74] p=0,93

У пациентов с СД 2 типа при проведении Эхо-КГ (табл.3) чаще выявлялось увеличение размеров ЛП ($p=0,049$) и ПП ($p=0,02$), а также средние значения КДР были выше ($p=0,01$). По литературным данным систолическая дисфункция миокарда левого желудочка регистрируется в 14,2 % больных АПАНК [18]. Среди обследованных нами больных у 6 (6 %) было зарегистрировано нарушение систолической функции левого желудочка, при этом достоверно выше частота ее выявления была среди пациентов с СД 2 типа ($p=0,03$). Диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ выявлено в 58 (58 %) больных АПАНК, и обе клинические группы не имели различия между собой по этому показателю. Признаки ГЛЖ были выявлены у 54 (54 %) пациентов, но не было обнаружено достоверной разницы в частоте регистрации ГЛЖ в обеих группах.

Таблица 3. Показатели ультразвукового исследования сосудов и сердца у пациентов с АПАНК

	I группа (n=72)	II группа (n=28)	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Атеросклероз СА, n(%)	21 (29,2)	13 (46,3)	2,68	0,10	0,48 [0,20-1,16] p=0,16
ТКИМ, (M±m)	1,03±0,40	1,17±0,45		0,13	
ТКИМ≥0,9, n (%)	21 (29,2)	13 (46,3)	2,68	0,10	0,48 [0,20-1,16] p=0,16
ЛПИ, мм, (M±m)	0,61±0,14	0,56±0,17		0,18	
Средние размеры ЛП, мм, (M±m)	39,79±3,09	41,36±4,49		0,049	
Увеличение ПП, n (%)	0	2 (7,1)	5,25	0,02	
Средние значения КДР, мм, (M±m)	52,28±3,38	54,75±5,92		0,01	
ЗСЛЖ, мм, (M±m)	11,76±1,75	11,64±1,75		0,76	
МЖП, мм, (M±m)	11,76±1,62	11,86±1,48		0,79	
ГЛЖ, n (%)	39 (54,2)	15 (53,6)	0,0	0,96	1,02 [0,43-2,43] p=0,87
ФВ, %, (M±m)	60,67±4,59	58,54±9,26		0,13	
Систолическая дисфункция, n (%)	2 (2,8)	4 (14,3)	4,73	0,03	0,17 [0,04-0,97] p=0,09
Диастолическая дисфункция, n (%)	40 (55,6)	18 (64,3)	0,63	0,43	0,69 [0,29-1,72] p=0,57

Выводы. 1. Сахарный диабет 2 типа у пациентов с АПАНК ассоциируется с отягощенной наследственностью по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,02$) и наличием ишемической болезни сердца ($p=0,006$). У таких больных чаще имеют место повторные инфаркты миокарда ($p=0,02$).

2. У пациентов с АПАНК и сахарным диабетом 2 типа не зависимо от наличия ишемической болезни сердца чаще выявляется увеличение размеров левого предсердия ($p=0,049$), правого предсердия ($p=0,02$), КДР ЛЖ ($p=0,01$) и нарушение систолической функции ЛЖ ($p=0,03$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM [et al.]. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350–1357.
2. Fowkes F, Housley E, Riemersma R [et al.]. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with Ischemic heart disease in the Edinburgh artery study. Am. J. Epidemiol. 1992;135(4):331-340.
3. Fowkes F, Rudan P, Aboyans V [et al.]. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. The Lancet. 2013; 382(9901):1329–1340.
4. Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. J.Am.Coll.Cardiol. 2014;63(25).
5. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP [et al.]. Metodyi statisticheskoy obrabotki meditsinskih dannyih: Metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskih uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov. Moscow: RKNPK Publ., 2012. 42p.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // European Heart Journal. 2015; (16):233–271.

7. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C [et al.]. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg.* 2014;59(5):1291–1299.
8. Nechesova TA, Korobko IYu, Kuznetsova NI. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogenez i metody otsenki. *Meditzinskie novosti* 2008; 11:7-13 (in Russ.)
9. Peach G, Griffin M, Jones K. [et al.]. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *The British Medical Journal.* 2012; (345):36-41.
10. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // *The Journal of the American Medical Association.* 2010; 304 (12):1350–1357.
11. Rekomendatsii z ekhokardiohrafichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka. Rekomendatsii robochoi hrupy z funktsionalnoi diahnozyky Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ekhokardiohrafii. 2016./ webcardio.org. (in Ukr.).
12. Schaper N, Andros G, Apelqvist J, Bakker [et al.]. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes metabolism research and reviews.* 2012; 28(Suppl 1): 236–237.
13. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and risk factors for Peripheral arterial disease in the United States. *Circulation.* 2004;(110):738-743.
14. Soriano L, Johansson S, Stefansson B [et al.]. Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57,946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology.* 2015. doi:10.1186/s12933-015-0204-5
15. Svishchenko EP, Mishchenko LA. Nova kontseptsiya otsinki sertsevo-sudinnogo riziku za fremingems'kimi kriteriyami – viznachennya viku sudin. Pershii dosvid vikoristannya v ukrains'kii populyatsii khvorikh na arterial'nu gipertenziyu. *Ukrains'kii kardiologichnii zhurnal.* 2015;(5):95-103. (in Ukr.).
16. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A. [et al.] Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012; (126): 2020-2031.
17. Tosaka A., Ishihara T., Iida O. [et al.]. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63(12).
18. Ward P, Goonewardena S, Lammertin G. et al. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *American Journal of Cardiology.* 2007; 99 (4): 499-503.

ULTRACHANGES OF BLOOD CAPILLARIES OF RAT'S TYMUS UNDER METHYL TERT-BUTYL ETHER

¹Kerechanyn Iryna,
²Gagandeep Singh

*Ukraine, Kyiv, Private Higher Educational Establishment "Kyiv medical university",
¹Department of Human anatomy, operative surgery and topographical anatomy, as-prof;
²student*

Abstract. *The scientific value of this study is explained with the necessity of a comprehensive studying of changes in the hemomicrocirculatory bed of rat's thymus. This is important for elucidating the morphological conditions of possible occurrence of diseases of the immune system, with the aim of improving existing and developing new, more efficient methods of their treatment.*

The aim of this research is studying the structure of the hemomicrocirculatory bed of rat's thymus in norm and under action of methyl tert-butyl ether in the experiment due to electronic microscopy.

For the first time it was determined «apopto-necrotic clusters», which are manifestation of the high grade of the stage of exhaustion of studied pathological process as evidence of the excess level of apoptosis of lymphocytes and phagocyte incapable of macrophages of thymus under methyl tertiary-butyl ether effect.

Keywords: *thymus, hemomicrocirculatory bed, methyl tertiary butyl ether, dystrophy, alternation.*

Introduction. Methyl tert-butyl ether (MTBE) is an additive used to oxygenate gasoline to improve air quality by reducing tailpipe emissions of carbon monoxide and ozone precursors.

The relevance of this study is conditioned by the fact that the study of the influence of components of gasoline, namely methyl tertiary butyl ether on the human body is necessary to prevent contamination of the soil and as a result the water as factor of vital activity of the organism. It is known that thymus is the central organ of the immune system, which plays an important role in the formation of immune responses to endo and exogenous antigens. In connection with growing pollution significantly increased the number of diseases that are associated with the pathology of the immune system [1-3].

Results of the research. In accordance with the aims and tasks of this research the natural condition of water polluted with methyl tertiary butyl ether using was modulated in an experiment. The minimum level of such pollution is considered 1/1000-1/2000 middle toxic dose [4].

For the research the thymus of white rats was chosen as an experimental model. This is due to the fact that thymus of rats is well developed and has similar morphofunctional parameters to the human thymus [3]. All tested animals were divided into 5 groups: one group was used as a control group for studying the structure of vascular wall of the parts of the hemomicrocirculatory bed of thymus white rats in norm. Other animals from experimental group received methyl tertiary butyl ether in different doses 0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg and 500 mg/kg. During the research we analysed the results under of the methyl tertiary butyl ether to 90 white rats-weight 200-220 grams, aged 7-8 months (4 groups and control group: 18 rats in each group).

Thymus was taken in 3, 8, 15, 22 and 60 day after action of methyl tertiary butyl ether. The ultrastructural changes of the thymic microcirculatory bed dependence on dose and time of action of polluted substance.

The most visible changes were noted on 60 days of the experiment. We found out the spasm of arteriolas of rat's thymus with apoptotic changes of endotheliocytes in it. The most prominent changes of ultrastructure are next: condensation of cytoplasm and the nucleus, chromatin's aggregation, fragmentation of supercondensated cytoplasm. These changes of endotheliocytes were accompanied by changes of myocytic layer such as enlarging. Mitochondria of myocytes of arterioles were degraded. At same time we observed the appearance of lysosome and phagocytes, which look as vacuoles filled with disparate content medium electronic density. Describes changes in the vessel wall of the microvascular are accompanied by the degradation of mitochondria of epithelioreticulocytes, apoptosis of lymphocytes and appirients of plasmatic cells in the thymus substance.

Apoptosis is a biochemically specific type of cell death, which is characterized by nonlysosomal activation of endogenous endonucleases that break down nuclear DNA into small

fragments. Morphologically apoptosis is evident by losing of single chaotically located cells, accompanied by the formation, surrounded by a membrane cells. "Apoptotic bodies" are result of changes. Apoptotic bodies are absorbed (phagocytosis) immediately by surrounding cells. This process of liquidation of defective cells plays an important role in morphogenesis and is a mechanism of permanent control the sizes of organs. Decreasing of apoptosis leads to the accumulation of cells, for example, tumor growth. The increasing of apoptosis observed progressive reduction of the number of cells in the tissue and leads to atrophy [5-8].

The prolonged action of methyl tertiary-butyl ether leads to the accumulation of endothelial cells in the vascular bed of the hemomicrocirculatory links of the thymus typical changes that, in general lead to destabilization of endothelial monolayer and cause in animals on 15 days of the experiment. After 60 day action of methyl tertiary butyl ether the ultrastructural changes such as delamination of endothelial cells is visible. The consequence of these changes is the formation of point haemorrhages and the emergence in the thymus of plasma cells, suggesting a substantial violation of the vascular wall barrier. It is shown that in phase of adaptation study of pathological process thymic macrophages of rats which received 500 mg/kg dose fail to uninstall apoptosis cells and apoptosis by bodies full of phagocytosis. About depletion of thymic macrophages showed the appearance for the first time "-necrotic - apoptotic clusters".

Summary. We studied endotelicytes of hemomicrocirculatory bed of rat's thymus after methyl tertiary-butyl ether effect after 3, 8, 15, 22, 60 days by transmission electron microscopy method. Experimental animals have received methyl tertiary-butyl ether 0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg и 500 mg/kg. Our studying have shown that due to increase of methyl tertiary-butyl ether dose the diameter of blood vessels decrease, «black» endotheliocytes with initial apoptosis appear, perivascular fibrosis are express.

REFERENCES

1. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implication for immunoprotection and immunopathology // *Neuroimmunomodulation*, 2009 – 16 (5) 17. doi: 10.1159/000216188.
2. Мороз Г. А. Строение тимуса инактивных крыс-самов линии вистар разновозраста // *Мир медицины и биологии*, 2009. – №3 – 2 (5). – 98 – 102.
3. Парахин А. А. Кровоносні капіляри кори лобових часток півкуль великого мозку в нормі і під дією метилтретбутилового ефіру в експерименті у щурів // Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.03.01 – Київ, 2010. – 19 с.
4. Керечанин І. В. Структурні зміни судин гемомікроциркуляторного русла та клітин тимуса під дією метилтретбутилового ефіру в експерименті у щурів / Керечанин І. В. // Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.03.01 – Київ, 2010. – 20 с.
5. Roos WP, Thomas AD, Kaina B DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology // *Nat Rev Cancer*. – 2016 – №16(1) – 20-33. doi: 10.1038/nrc.2015.2.
6. M. Keck, D. Herdon, L.- P. Komolz [et al.] Pathophysiology of burns // *Wien Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 159. – P. 327-336. doi: 10.1007/s103554-009-0651-2
7. Valkifahmetoglu H. Death through a tragedy: mitotic catastrophe / H. Valkifahmetoglu, M. Olsson, B. Zhivotovsky // *Cell Death Differ.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1153-1162. Doi:10.1038/ccd.2008.47
8. Vitale J. Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability / J. Vitale, L. Galluzzi, M. Castedo et al. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* - 2011. - Vol. 12. - P. 385-392. Doi:10/1038/nrm3115

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОННОГО ПУЧКА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ РАЗЛИЧНЫХ ТАКСОНОМИЧЕСКИХ ГРУПП

¹к. мед. н., с. н. с. Скляр Н. И.,
¹к. мед. н., с. н. с. Пономаренко С. В.,
¹к. биол. н., с. н. с. Осолодченко Т. П.,
²к. мед. н., с. н. с. Маркович И. Г.,
³д. физ-мат. н., профессор Сотников Г. В.,
³к. физ-мат. н., с. н. с. Антипов В. С.,
³к. физ-мат. н. Линник А. Ф.,
³инженер-исследователь Бережная И. В.

г. Харьков, Украина,

¹Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины»;

²Национальная академия медицинских наук Украины;

³Национальный научный центр "Харьковский физико-технический институт" Национальной академии наук Украины

Abstract. The modes of the linear accelerator work, which provide the bactericidal and bacteriostatic effect in relation to the test strains of the reference and circulating microorganisms of different taxonomic groups in the model samples, were determined. Almost linear dependence dose-reducing the amount of viable bacteria for prokaryotic test strains was detected. Representatives of eukaryotes were susceptible to bacteriostatic aftereffects of an electron beam at a dose of 2,4 kGy (a decrease in the number of colony forming units by 6 orders), but the bactericidal effect was observed only at doses ranging from 5,6 kGy. Doses of irradiation, starting with 9,6 kGy, cause bactericidal effect on representatives of spore-forming bacteria.

Keywords: electron beam, test-strains, bactericidal effect, bacteriostatic effect. colony forming units, linear accelerator

Введение. За последнее время наметился новый подход к решению задачи микробной деконтаминации различных объектов. Он включает использование физических методов (влияние γ -излучения, электронных пучков, ультрафиолета, ультразвука). Особенно перспективным является использование электронных пучков для стерилизации и очистки природных и сточных вод, пищевых продуктов, медицинских материалов, оборудования и др. Обработка электронными пучками промышленных и коммунальных сбросов не только обеззараживает воду, но и очищает стоки от биологических и синтетических примесей. Привлекательность такого метода очистки воды заключается в использовании на 100 % энергии пучка благодаря свойствам потока электронов, эффективность которого не зависит от прозрачности и цветности воды (в отличие от, например, ультрафиолета) и отсутствии ионизирующего последствие - продукты радиолиза воды благодаря их высокой реактогенности длительно не существуют и дополнительно не загрязняют воду. Следовательно, электронно-пучковая обработка контаминированных микроорганизмами материалов является перспективным направлением научных исследований и стремительно развивается благодаря ряду преимуществ перед традиционными технологиями - мгновенность действия, отсутствие расходных материалов, безопасность, низкие энергозатраты, универсальность, отсутствие теплового эффекта [1, 2].

Электронный пучок - это поток электронов, которые двигаются за близкими траекториями в одном направлении, и имеет размеры, значительно больше в направлении движения, чем в поперечной плоскости. Создание потока релятивистских электронов (частиц, которые двигаются со скоростями, близкими к скорости света в вакууме, $c' = 3 \cdot 10^8$ м/с) возможно в электронных ускорителях. Одним из вариантов современных ускорителей есть линейные резонансные ускорители, в которых частицы разгоняются прямолинейно переменным электрическим полем. Преимуществами линейных резонансных ускорителей являются достаточно большой ток и простота инжекции (впускания) и выпуска частиц.

Кроме того, в линейных ускорителях частицы пучка практически не выпускают электромагнитного излучения через прямолинейность их траекторий [3].

Актуальным остается контроль за адаптивными изменениями биологических свойств, которые вероятно могут возникать в мишенях применения потока релятивистских электронов - микроорганизмах, которые при условии недостаточно эффективных режимов обеззараживания останутся жизнеспособными. Угроза распространения микробных популяций с измененными в сторону усиления персистентными свойствами и повышенной резистентностью к противомикробным средствам определяет необходимость проведения экспериментальных исследований относительно безопасности технологии и определения наиболее результативных режимов работы ускорителя электронов.

Целью работы является определение режимов работы линейного ускорителя, обеспечивающие бактерицидный и бактериостатический эффект в отношении тест-штаммов референтных и циркулирующих микроорганизмов различных таксономических групп в модельных образцах.

Материалы и методы исследования. В качестве тест-штаммов в исследовании были использованы референтные штаммы: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida pseudotropicalis* ВКПГУ 5601/33 и 121 циркулирующий штамм, выделенный из объектов внешней среды.

Физическая часть работы (облучение объектов потоком релятивистских электронов) проведена на базе ННЦ "Харьковский физико-технический институт" НАН Украины. Было использовано линейный резонансный импульсный ускоритель электронов с измерительной системой параметров пучка, на бегущей волне с частотой 2850 МГц, собранный по традиционной схеме. Параметры формирующего ним пучка такие: энергия пучка электронов - от 3 до 5 МэВ; импульс тока электронов - 0,5 А; продолжительность токового импульса - 2 мкс, угол расхождения пучка 10-12°; диаметр пучка 1,5 см; частота импульсов от 2 до 5 Гц. Облучения объектов потоком релятивистских электронов проводилось на расстоянии до 30 см от выпускного окна ускорителя.

Приготовление модельных образцов микроорганизмов с определенной концентрацией микробных клеток проводили с использованием электронного прибора Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema A.S., Чехия) по шкале McFarland в соответствии с инструкцией к прибору и Информационным письмом «Стандартизация приготовления микробных суспензий» [4]. С поверхности агаровых сред стерильным физиологическим раствором смывали тест-культуры и доводили до необходимого для проведения опытов количества единиц оптического стандарта плотности по McFarland. Число живых микроорганизмов – колониеобразующие единицы (КОЕ) определяли методом серийных разведений с последующим посевом на соответствующие питательные среды.

Синхронизация культур перед проведением опытов достигалась одноразовым действием низкой температуры (4 °С) в течение 30 минут [5].

Облучения электронным пучком различных тест-культур в модельных растворах проведено в 12 режимах, которые отличались по величине энергетической нагрузки. Бактерицидное и бактериостатическое действие электронного пучка оценивали после бактериологического исследования облученных образцов в течение шести дней. Опыты проводили в трех-, четырех- повторениях. Результаты анализировали статистически с помощью компьютерных программ.

Результаты и обсуждение. Выбор микробиологических объектов для исследования был проведен в рамках таксономических групп санитарно-показательной микрофлоры воды (выделенной из сети централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения), пищевых продуктов, контаминантов, выделенных методом смывов с поверхностей оборудования и объектов внутренней среды, и контаминантов производственного сырья фармацевтического предприятия.

По результатам изучения противомикробного последствия 12 энергетических режимов применения электронного пучка определено, что дозы до 0,8 кГр не имели статистически значимого влияния на тестовые штаммы референтных и циркулирующих микроорганизмов разных таксономических групп в модельных образцах. Установлено, что бактериостатическое последствие электронного пучка для представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) и энтеробактерий, кроме клебсиелл, наблюдалось при энергетических нагрузках от 0,8 до 3,8 кГр (таблица 1).

Низкоинтенсивное (до 3,0 кГр) облучение модельных образцов указанных тестовых культур в 33,4 % случаев хотя и уменьшало количество жизнеспособных клеток на 3,0-6,0 lg, но через 6 дней исходная концентрация (на уровне контроля 9,0 lg КОЕ/мл) колониеобразующих единиц в субпопуляциях возобновлялась. Бактерицидный эффект наблюдался после облучения тестовых штаммов дозами, начиная с 4,0 кГр. Субпопуляции клебсиелл среди грамотрицательных бактерий оказались наиболее стойкими к действию облучения. Так, дозы облучения до 1,6 кГр не влияли на жизнеспособность бактерий, которую определяли в первые сутки наблюдения. Возобновления количества КОЕ до исходного уровня наблюдали на шестые сутки наблюдения после облучения дозами до 4,0 кГр. Только облучение в дозе 7,2 кГр сопровождалось бактерицидным эффектом.

Кокковая грамположительная микрофлора наоборот оказалась чувствительнее к последствию потока релятивистских электронов. Облучение дозой 0,8 кГр на первые сутки наблюдения в среднем снижало количество жизнеспособных бактерий до lg (7,5±0,4) КОЕ/мл (p<0,01), а на шестые сутки в этих же пробах способность к размножению определена лишь у lg (3,6±0,6) микробных клеток (p<0,0000.) (таблица 1). Облучение дозой 3,0 кГр модельных образцов грамположительных кокков вызывало на шестой день исследования полную гибель жизнеспособных микробных клеток, а режим работы электронного ускорителя 3,6 кГр влиял бактерицидно на указанные тестовые штаммы в первый день наблюдения.

Таблица 1. Жизнеспособность тестовых штаммов неспорообразующих бактерий в модельных образцах после облучения электронным пучком

Тест-культуры	Дни наблюдения	Средние показатели lg КОЕ/мл тест-культур при разных режимах облучения (кГр), (M±m)								
		0,8	1,6	2,4	3,0	3,6	3,8	4,0	4,8	7,2
Энтеробактерии (n=86)	I	7,2±0,4*	5,5±0,1*	2,2±0,1*	1,2±0,1*	0,5±0,1*	0	0	0	0
	III	9,0±0,2	8,0±0,3*	6,2±0,5*	4,1±0,1*	3,3±0,5*	2,0±0,2*	0	0	0
	VI	9,1±0,3	9,0±0,2	9,1±0,2	6,6±0,3*	5,2±0,3*	5,0±0,1*	0	0	0
НФГОБ (n=9)	I	7,6±0,5*	4,7±0,4*	3,0±0,2*	0,9±0,2*	0,2±0,1*	0	0	0	0
	III	8,4±0,4	7,0±0,4*	5,8±0,4*	3,1±0,3*	1,8±0,4*	0	0	0	0
	VI	9,4±0,2	8,8±0,2	8,1±0,3*	5,5±0,5*	3,9±0,3*	1,1±0,1*	0	0	0
Клебсиеллы (n=16)	I	9,0±0,2	8,0±0,4*	5,0±0,3*	4,0±0,1*	3,2±0,2*	2,1±0,2*	1,3±0,1*	0,3±0,1*	0
	III	9,3±0,3	9,1±0,2	9,0±0,6	8,3±0,2	6,5±0,1*	5,8±0,5*	4,2±0,3*	3,3±0,2*	0
	VI	9,3±0,1	9,2±0,3	9,1±0,2	9,2±0,5	9,1±0,2	9,3±0,1	9,0±0,5	8,0±0,1*	0
Грампозитивные кокки (n=12)	I	7,5±0,4*	5,5±0,1*	3,5±0,2*	1,5±0,1*	0	0	0	0	0
	III	5,9±0,2*	3,8±0,2*	1,8±0,1*	0,3±0,1*	0	0	0	0	0
	VI	3,6±0,6*	2,8±0,5*	0,6±0,3*	0	0	0	0	0	0

Примечание: * – разница достоверна (p<0,05) относительно исходной концентрации тест-штаммов lg 9,0 КОЕ/мл

Таблица 2. Жизнеспособность тест-штаммов спорообразующих бактерий и грибов в модельных образцах после облучения электронным пучком

Тест-культуры	Дни наблюдения	Средние показатели lg КОЕ/мл тест-культур при разных режимах облучения (кГр), (M±m)								
		2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4	7,2	8,4	9,6
<i>Bacillus spp</i> (n=4)	I	9,2±0,2	9,0±0,1	8,9±0,3	8,8±0,3	8,6±0,2	8,0±0,2*	6,1±1,3*	3,3±0,4*	0
	III	9,0±0,3	9,1±0,2	9,0±0,4	9,2±0,3	8,7±0,4	8,1±0,2*	6,0±0,8*	2,7±0,5*	0
	VI	8,9±0,3	9,2±0,3	8,9±0,2	9,2±0,4	8,9±0,2	8,8±0,3	6,8±0,3*	2,6±0,6*	0
<i>Candida spp</i> (n=3)	I	3,6±0,4*	2,1±0,2*	0	0	0	0	0	0	0
	III	8,6±0,4	7,3±0,3*	6,8±1,1*	3,1±0,3*	3,0±0,4*	0	0	0	0
	VI	9,2±0,2	8,8±0,2	8,1±1,3	4,5±1,5*	3,9±0,8*	0	0	0	0

Примечание: * – разница достоверная (p<0,05) относительно исходной концентрации тест-штаммов lg 9,0 КОЕ/мл

Бактерицидный эффект относительно спорообразующих бактерий рода *Bacillus* определен при облучении в дозе от 6,4 кГр до 9,6 кГр (таблица 2). Не выявлено значимой разницы между количеством жизнеспособных микробных клеток в первый день после облучения и на шестой день наблюдения. Представители эукариотов были чувствительными к действию физического фактора в дозе 2,4 кГр сразу после облучения (количество

колониеобразующих единиц уменьшались в сравнении с контролем на 6 десятичных логарифмов), но возобновление роста наблюдалось на 2-3 сутки исследования (таблица 2). Временный бактерицидный эффект в первые сутки после облучения наблюдался в дозах, начиная с 4,0 кГр, но достичь полного обеззараживания модельных образцов дрожжеподобных грибов позволил лишь режим работы ускорителя 6,4 кГр. Приведенные данные свидетельствуют, что при радиационном влиянии до 6,4 кГр представители рода *Candida* частично переходят в некультурабельное состояние, которое является временным. Приведенные материалы получены при облучении малых объемов модельных образцов тестовых культур. Для изучения характера влияния данного физического фактора на микрофлору в условиях облучения модельных образцов, которые превышают в 100 раз объем начальных проб, использовались специальные кюветы. Стенки их изготовлены из материала, который способствует отражению электронов, что, по мнению конструкторов, может усиливать противомикробное действие пучка. Определено, что конечные показатели бактерицидного действия электронного пучка в малых и больших кюветах статистически не отличались.

Следует отметить, что ускорительный комплекс на основе технологических модулей высокоэнергетического линейного индукционного ускорителя электронов и окон вывода из углерод-углеродного композита, который использован в исследованиях, является оптимальным по стоимости и эксплуатации для радиационных технологий, отличается простотой, надежностью и технологичностью изготовления и эксплуатации ускорителя [3].

Заслуживает внимания выбор технических параметров ускорителя - энергия электронов от 3 до 5 МеВ; импульс тока электронов - 0,5 А; длительность токового импульса - 2 мкс. Ведь использование электронов с энергией до 1 МеВ является невыгодным для радиационных технологий по той причине, что они при выходе испытывают большие потери энергии и обычно приобретают большие углы рассеивания, которое сильно утрудняет управление траекториями движения электронов в атмосфере. При энергии выше 6-10 МеВ появляется вероятность протекания фотоядерных реакций и как следствие окончательной радиации в объектах, которые облучаются.

Выводы. 1. По результатам изучения противомикробного последствия 12 энергетических режимов применения электронного пучка определено, что дозы до 0,8 кГр не имеют статистически значимого влияния на тест-штаммы референтных и циркулирующих микроорганизмов различных таксономических групп в модельных образцах.

2. Прокариотические тест-штаммы проявили практически линейную зависимость дозаснижение количества жизнеспособных бактерий. Представители эукариот были чувствительными к бактериостатическому последствию электронного пучка в дозе 2,4 кГр (снижение количества КОЕ на 6 порядков), но бактерицидный эффект наблюдался только в дозах, начиная с 5,6 кГр.

3. Дозы облучения, начиная с 9,6 кГр, оказывают бактерицидный эффект на наиболее устойчивые (среди всех взятых в исследование тест-культур) представителей спорообразующих бактерий.

4. Механизм противомикробного действия электронного пучка практически не зависит от кубатуры облучаемого объекта, однако связан с биологическими свойствами бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chmielewski A. G. Radiation technologies: past, present and future / A. G. Chmielewski, M. Haji-Saeid // Radiat. Phys. and Chem. – 2004. – Vol. 71. – № 1-2. – P. 17-21.
2. Алимов А. С. Практическое применение электронных ускорителей. / А. С. Алимов // Москва. – 2011. – 40с.
3. Hamm Robert W Industrial Accelerators and Their Applications Edited by: Robert W Hamm (R & M Technical Enterprises, California, USA), Marianne E Hamm (R & M Technical Enterprises, California, USA) / London : World Scientific Pub Co Inc – 2012. – P. 436.
4. Стандартизація приготування мікробних суспензій : Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006 К. : (Укрмедпатентінформ), 2006. – 10 с. – (Нормативний документ. МОЗ України; Укрмедпатентінформ. Інформаційний лист).
5. Баснакьян, И. А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами / Баснакьян И. А. – М.: Медицина, 1992. – С.29-59.

[(3-R-2-OXO-2H-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLIN-6-YL)THIO]ACETAMIDES WITH THE FRAGMENTS OF CARCASE AMINES – EFFECTIVE SARS CORONAVIRUS INHIBITORS

Ph.D Berest G. G.

Ukraine, Zaporizhzhia, Zaporizhzhya State Medical University

Abstract. It was shown, that *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides revealed antiviral activity against SARS Coronavirus in visual test for *V* (inhibition of viral cytopathic effect) and *NR* (increase in *NR* dye uptake). Results for each tested compound were reported as virus-inhibitory concentration, 50 % endpoint (EC_{50} $\mu\text{g/ml}$), or 90 % effective concentration (EC_{90} $\mu\text{g/ml}$) and cell-inhibitory concentration, 50 % endpoint (CC_{50} $\mu\text{g/ml}$) were determined. The high inhibiting activity of compounds (EC_{50} 1.0-33.0 $\mu\text{g/ml}$) was estimated. It was noted, that antiviral effect of compound 1.4 was comparable with test drug. It was shown, that planar [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline system caused antiviral activity, additionally established by carcass amines fragment and depend on the nature of substituent in 3rd position.

Keywords: [(3-*R*-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides, carcass amines, SARS Coronavirus, antiviral activity, virus-inhibitory concentration, cell-inhibitory concentration

Introduction. To date, there are more than 2000 types of viruses, but it is assumed that there are millions of them. Many viruses are infectious agents. That may strike human cells to cause different diseases, such as encephalitis, hepatitis, influenza, herpes, poliomyelitis, AIDS (HIV), etc.

Recent publication describe the strategies of antiviral drug creation based on chemical modification of aliphatic polycyclic systems (adamantane, norborane, bicyclo[2.2.0]hexane, bicyclo[2.2.1]heptane, pentacycloundecane, etc) by introduction of pharmacophore groups or their combinations with cyclic, aromatic or heterocyclic fragments [1-8]. Following to the mentioned strategy, we decided to combine carcass amine fragment with planar [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline system, what, as we consider, yielded the compounds with high antiviral activity. To evaluate antiviral activity, we selected compounds with known "pharmacophoric" fragments – *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides.

Experimental part. The [(3-*R*-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides derivatives with the fragments of carcass amines (1.1-1.10) were previously discussed for structure and high antiviral activity against Flu A H₁N₁, Flu A H₃N₂, Flu A H₅N₁, Flu B strains [9].

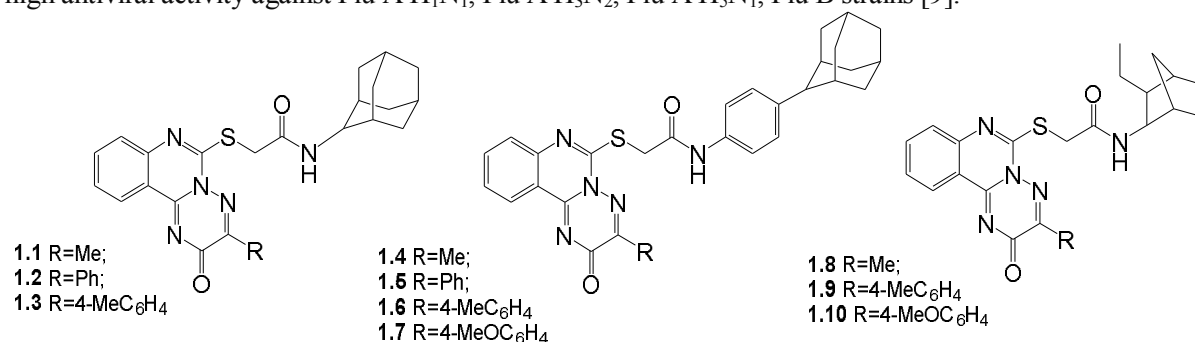


Fig. 1. General structure of [(3-*R*-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides with the fragments of carcass amines (1.1-1.10)

Methods for assay of antiviral activity. Primary antiviral assay was performed at a SARS Coronavirus (Urbani/Vero 76) with a protocol of the NIAID's Antimicrobial Acquisition and Coordinating [10, 11]. Results for each tested compound were reported as virus-inhibitory concentration, 50 % endpoint (EC_{50} $\mu\text{g/ml}$), or 90 % effective concentration (EC_{90} $\mu\text{g/ml}$) and cell-inhibitory concentration, 50 % endpoint (CC_{50} $\mu\text{g/ml}$) were determined. A general selectivity index (SI_{50}) was calculated as a ration of (EC_{50})/(CC_{50}). An SI_{50} of 3 or greater indicates that confirmatory testing is needed.

Inhibition of Viral Cytopathic Effect (CPE). This test, run in 96 well flat-bottomed microplates, was used for the initial antiviral evaluation of compounds. In this CPE inhibition test,

four log₁₀ dilutions of each test compound (e.g. 1000, 100, 10, 1 µg/ml) were added to 3 cups containing the cell monolayer; within 5 min. On the next step, the virus was added and the plate was sealed and incubated at 37°C. CPE read microscopically when untreated infected controls develop a 3 to 4+ CPE (approximately 72 to 120 hr). A known positive control drug was evaluated in parallel with test drugs in each test. This drug was «M₁₂₈₅₃₃» for SARS Coronavirus virus [11]. The data are expressed as 50 % effective concentrations (EC₅₀).

Increase in Neutral Red (NR) Dye Uptake. This test was run to validate the CPE inhibition seen in the initial test, and utilized the same 96-well micro plates after the CPE has been read. When neutral red was added to the medium cells that were not damaged by virus take up a greater amount of dye, which is displayed on a computerized microplate autoreader. An EC₅₀ was determined from this dye uptake.

Decrease in Virus Yield Assay (VYR-test). Compounds considered active by CPE inhibition and by NR dye uptake were re-tested on reduction of virus yield by assaying frozen and thawed eluates from each cup for virus titer by serial dilution onto monolayers of susceptible cells. Development of CPE in these cells is the indication of presence of infectious virus. The same as in the initial tests, a known active drug were run in parallel as a positive control. The 90 % effective concentration (EC₉₀), which is drug concentration that inhibits virus yield by 1 log₁₀, was determined from these data.

Results and discussion. Mean values of antiviral activity basic parameters, namely EC₅₀, µg/ml, CC₅₀, µg/ml and SI₅₀ are presented in the Table.

Table 1. Antiviral activity of synthesized compounds against SARS Coronavirus (Urbani/Vero 76)

Compd.	Conc. Range, (µg/ml)	Assay	EC ₅₀ , µg/ml	EC ₉₀	CC ₅₀ , µg/ml	SI ₅₀	SI ₉₀
1.1	0.1-100	PV	2.8		32	11	
	0.1-100	PNR	1.8		49	27	
	0.032-100	SV	>49		49	0	
	0.032-100	SNR	>13		13	0	
1.2	0.1-100	PV	6.8		32	4.7	
	0.1-100	PNR	3		>100	>33	
	0.032-100	SV	>49		49	0	
	0.032-100	SNR	96		>100	>1	
1.3	0.1-100	PV	8.1		32	4	
	0.1-100	PNR	23		49	2.1	
1.4	0.1-100	PV	2.8		24	8.6	
	0.1-100	PNR	1.6		37	23	
	0.032-100	SV	8.3		39	4.7	
	0.032-100	SNR	6.9		42	6.1	
	0.032-100	TNR	6.9		42	6.1	
	0.032-100	TVYR/NR		11.5	42		>3.7
1.5	0.1-100	PV	>28		28	0	
	0.1-100	PNR	65		>100	1.5	
1.6	0.1-100	PV	23		28	1.2	
	0.1-100	PNR	19		>100	>5.3	
1.7	0.1-100	PV	6.1		28	4.6	
	0.1-100	PNR	11		58	5.3	
1.8	0.1-100	PV	13		28	2.2	
	0.1-100	PNR	>54		54	0	
1.9	0.1-100	PV	>28		28	0	
	0.1-100	PNR	26		37	1.4	
1.10	0.1-100	PV	22		24	1.1	
	0.1-100	PNR	12		39	3.3	
M ₁₂₈₅₃₃	0.1-100	PV	<0.1		>100	>1000	
	0.1-100	PNR	<0.13		>100	>770	
	0.032-100	SV	1.7		>100	>59	
	0.032-100	SNR	0.38		>100	>260	
	0.032-100	TNR	1.7		>100	>59	
	0.032-100	TVYR/NR		12.6	>100		>7.9

N-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]-acetamides (11.1-11.10) show significant antiviral activity. The general index of selectivity (SI₅₀) of compounds 11.1-11.10 is from 1.0 to 33. The highest antiviral activity in relation to the SARS

Coronavirus in the primary visual test (PV) showed compounds 1.1, 1.2 and 1.4. Additional tests (SV, SNR and TNR) and VYR-test (decrease in virus yield assay) showed that «M₁₂₈₅₃₃» is more effective antiviral agent. So, EC₉₀ for «M₁₂₈₅₃₃» was 12.6 µg/ml (SI₉₀>7.9), while EC₉₀ level for most active among studied compound 1.4 was 11.5 µg/ml (SI₉₀>3.7, Table).

Thus, the presented results allowed to suggest, that presence of planar 3-R-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazoline system determined the antiviral activity against SARS Coronavirus. Conducted SAR-analysis showed, that it was also influenced by the presence of lipophilic carcase amines fragment and the nature of substituents in the 3rd position. The most active were compounds in the next series: 4-MeC₆H₄<Ph<Me. To our mind, the promising approaches for further modification of planar *as*-triazino[2,3-*c*]quinazoline system, for purposeful synthesis of novel antiviral agents are: functionalization of substituent in position 3 and introduction of halogens, trifluoromethyl- and alkoxy- groups to positions 8, 9, 10, 11, aimed to increase the lipophilicity.

Conclusions. In this paper, the results of the study of the antiviral activity of the synthesized compounds are presented. Antiviral activity against SARS Coronavirus in visual test for V (inhibition of viral cytopathic effect) and NR (increase in NR dye uptake) is revealed. Ten compounds (1.1-1.10) were tested for antiviral activity against SARS Coronavirus (Urbani/Vero 76). Results for each tested compound were reported as virus-inhibitory concentration, 50 % endpoint (EC₅₀ µg/ml), or 90 % effective concentration (EC₉₀ µg/ml) and cell-inhibitory concentration, 50 % endpoint (CC₅₀ µg/ml) were determined. The high inhibiting activity of compounds (EC₅₀ 1.0-33.0 µg/ml) was estimated. The most potent antiviral compound appeared to be 1.4. Antiviral effect of compound 1.4 was found to be comparable to the test drug.

So, the planar [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline system caused antiviral activity, additionally established by carcase amines fragment and depend on the nature of substituent in 3rd position.

REFERENCES

1. Morozov I. S., Petrov V. I., Sergeev S. A. Farmakologiya adamantanov, (Pharmacology of adamantines). Volgograd, 2001, pp 320
2. Geldenhuys, W. J., Malan, S. F., Bloomquist, J. R., Marchand, A. P. and Van der Schyf, C. J. (2005), Med. Res. Rev., 25, 21–48. doi: 10.1002/med.20013
3. Pat. US 20130231391 A1 Adamantane derivatives possessing anti-viral and anti-microbial activity, B.Vithal Shetty; Vymed Corporation (USA); Application Date. 15.02.2013, Publication Date. 05.08.2013
4. Geldenhuys, W. J., Malan, S. F., Bloomquist, J. R., Marchand, A. P. and Van der Schyf, C. J. (2005), Med. Res. Rev., 25, pp 21–48 doi: 10.1002/med.20013.
5. Leonova M.V., Golovin E.V., Shiriaev A.K., Savinova O.V., Klimochkin Yu. V., Skomorohov M. Yu. Kuznetsov S.A. “Aminoderivatives of adamantine with antiviral activity against influenza viruses” Patent of Russian Federation № 2401263.
6. Buagergen R., Burry B., Burry M., Kazella P., Erber J.M., Ler P., Nizato P., Raymon P., Verner J. “Benzene derivatives, methods of their preparation and pharmaceutical composition with their content”, Patent of Russian Federation № 2248964 Application Date 08.06.2000; Publication Date. 10.09.2003.
7. Bernardon J.-M. “Bicyclic aromatic compounds and based on them composition” Patent of Russian Federation №:2188190 Application Date 30.03.1999, Publication Date 27.02.2002.
8. Синтез, протівірусна й інтерфероніндукуюча активність карбоксіпохідних планарних поліциклічних сполук / Карпенко О.С., Доровських І.В., Шибинська М.О., Мальцев Г.В., Ляхова О.А., Гусєва Ю.О., Жолобак Н.М., Спивак М.Я., Ляхов С.А., Андронаті С.А. // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – Vol.2. – P. 65-72.
9. Synthesis and antiviral activity [9-R¹-10-R²-3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides derivatives with the fragments of carcase amines / I. S. Nosulenko, O. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest, S.L. Safronyuk, S. I. Kovalenko, An. V.Katsev, R. S. Sinyak // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2014. – Vol. 12, Iss. 1 (45). – P. 17-27.
10. Niaid Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility [Електронний ресурс] / <http://www.niaid-aacf.org/>.
11. Development and validation of a high-throughput screen for inhibition of SARS CoV and its application in screening of a 100,000-compounds library / W. E. Severson, N. Shindo, M. Sosa [et al.] // J. Biomol. Screen. – 2007. – Vol. 1. – P. 33-40.

THE EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF THE NEW PIROXICAM-CAFFEINE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

*Pharm. D. Professor Syrova G. O.,
PhD Lukianova L. V.,
Chalenko N. M.*

Ukraine, Kharkiv, Kharkiv National Medical University

Abstract. *Conducting an experimental research on laboratory rats subjected to endogastric injections, our scientists have explored the influence of the non-steroid anti-inflammatory drug from the oxicam group piroxicam (4-hydroxo-2-methyl-N-pyridine-2-il)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide1,1-dioxyde), a well-known adjuvant of non-narcotic analgetics and non-steroid anti-inflammatory drugs such as caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) and the two-component piroxicam-caffeine pharmaceutical composition on the rats' anti-exudative activity under formalin edema.*

The analysis of the results of the experimental researches points to the fact that caffeine promotes the anti-exudative action of piroxicam in the rats under formalin edema. The above-mentioned experimental researches allow us to come to the conclusion that due to its vasoconstrictive effect caffeine performs as an adjuvant to piroxicam (a non-steroid anti-inflammatory drug from the oxicam group) concerning the anti-exudative activity.

The results of the research can become a basis for the development of new combined drugs in Ukraine.

Keywords: *piroxicam, caffeine, pharmaceutical composition, anti-inflammatory effect, formalin edema.*

Introduction. The pharmacological action of a drug is determined by the nature and strength of its bond with the structure of the target in a body, which, in turn, depends on the molecular parameters. Therefore, our previous researches, first of all, were focused on studying the quantum chemical properties of such well-known non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-narcotic analgetics (NNA) of the different chemical structure as: paracetamol, ibuprofen, diclofenac, piroxicam and others [1-6]. Our previous researches on caffeine, a famous adjuvant of NSAIDs [7-9], determined its properties as an adjuvant [10-30].

According to the quantum chemical researches on caffeine, oxygen and nitrogen atoms are the basic reaction centers of its molecule, tinting and building hydrogen bonds. A caffeine molecule is a soft reagent, actively interacting with lye amino acids, non-saturated and aromatic compounds [8, 9]. The quantum chemical researches of caffeine allow us to make an assumption that its potentiating action towards NSAIDs and NNA is predetermined by the molecular geometric and electronic characteristics, promoting the bioavailability of anti-inflammatory drugs and analgetics [10, 11, 16-30].

The previous experimental researches, conducted at the Department of Medical and Bioorganic Chemistry studying the anti-exudative, analgetic, antipyretic action of the well-known NSAIDs of the different chemical structure (paracetamol, diclofenac sodium, ibuprofen) with caffeine, have shown that the latter potentiates the anti-exudative, analgetic activity of the NSAIDs under study [11, 19-30]. Moreover, it has been found that caffeine increases and prolongs the anti-exudative effect of paracetamol [11-30].

Caffeine is known to potentiate the pharmaceutical action of NSAIDs and NNA in combined drugs [10-16]. However, there are no oxicam-caffeine compositions in the world practice. Therefore, piroxicam as a representative of this pharmaceutical group has been chosen by us as an object of future researches. Deriving from pyridine-2-ilamid, this medicament, apart from its anti-inflammatory action, is characterized by a rather distinctive analgetic activity and used to treat rheumatic diseases, nerve pains, a post-traumatic pain syndrome and other diseases [31-36].

Taking into consideration the above-stated information, we find it appropriate to pursue a research on the anti-exudative effect of the caffeine-piroxicam pharmaceutical composition comparing to their mono-injections.

Materials and methods. An experimental research has been conducted to study the specific action of oxicam (piroxicam), caffeine and their two-component pharmaceutical composition. Diclofenac sodium, a well-known NSAID, has been chosen as a reference agent.

The anti-exudative action of the drugs under research and their pharmaceutical composition has been studied on white male rats of the WAG line with an average weight of 200-240g by means of the formalin edema experimental pattern as compared to the diclofenac sodium reference agent [37]. The edema was designed by giving the 0,1 ml 2 % formalin solution sub-plantar injection to the hinder limb of the animal. The volume of the limb was measured by the IITS Life Science (USA) plethysmometer (prior to the formalin modeling injection and 4 hours after injecting phlogogen (formalin) at the peak of the edema [37].

The animals were divided into 6 groups with 6 animals in each group. The animals of the 1st group as a control group were administered a single oral endogastric injection of 3 % starch mucus (2 ml per 200g of the animals' weight). Formalin edema was modeled in the animals of group 2 by giving them a 2 % formalin sub-plantar injection and a 3 % starch mucus endogastric injection into their hinder limbs [37]. As a 3 % starch mucus suspension, single endogastric injections of the above-mentioned drugs under research and their compositions were given to the specimens from groups 3th through 6 in the following way: the animals from group 3th were injected with piroxicam, dosing 1,3mg per 1kg of the animals' weight, group 4th was injected with caffeine (0,6 mg/kg), the 5th group was injected with the piroxicam (1,3mg/kg)-caffeine (0,6mg per 1kg of the animals' weight) combination and the 6th group was injected with diclofenac sodium (8mg/kg). The peak of formalin edema being observed 4 hours after its modeling [37], the drugs, as well as 3 % starch mucus, were injected an hour before that. Doses for human beings were recalculated into those for the rats by applying the species sensitivity coefficient according to Rybolovlev Y.R. [38].

The edema enlarging was determined with the help of milliliters (ml). The percentage of inflammation suppression was calculated by the following formula:

$$\% \text{ inflammation suppression} = \frac{V_c - V_e}{V_c} \cdot 100\% , \tag{1}$$

with V_c – the volume of the limb in the control specimen minus the initial volume of this limb prior to edema, ml;

V_e – the volume of the limb, swollen during the experiment, minus the initial volume of this limb, ml.

Results and discussions. Modelling formalin edema enlarged the volume of the animals' limbs by 34 %. Piroxicam injection under formalin edema suppressed the edema by 44,44 %, making no statistically relevant difference from the reference agent (44,00 %). Caffeine mono-injection suppressed the edema by 18,33 %. The application of caffeine to the oxicam under research promoted the anti-exudative activity by 61,11 %.

The results of the research on the anti-exudative action of the medicaments and their pharmaceutical compositions are given in table 1.

Table 1. The experimental research on the anti-exudative action of piroxicam, caffeine and its pharmaceutical composition in rats under formalin edema (n=6)

№	Animals' groups	The volume of a rat's limb at the onset of the experiment, ml	The volume of a rat's limb after 4 hours the experiment, ml	Anti-exudative activity, %
1.	Control	0,57±0,01	0,57±0,01	
2.	Formalin edema (f. e.)	0,58±0,01	0,76±0,03*/***/*****/*****	
3.	Piroxicam (f. e.)	0,55±0,03	0,65±0,02*/**/*	44,44
4.	Caffeine (f. e.)	0,58±0,01	0,73±0,01*/***/*****/*****	18,33
5.	Piroxicam + caffeine (f. e.)	0,56±0,02	0,63±0,01*/**/*	61,11
6.	Diclofenac sodium (f. e.)	0,57±0,01	0,67±0,01*/**/*	44,00

Remarks (average ± error of mean):

* - the results validity as related to the control group, P < 0,05;

** -the results validity as related to f. e., P < 0,05;

*** - the results validity as related to piroxicam mono-injection, P < 0,05;

**** - the results validity as related to caffeine mono-injection, P < 0,05;

***** - the results validity as related to composition caffeine-piroxicam injection, P < 0,05;

***** - the results validity as related to diclofenac sodium mono-injection, P < 0,05;

The piroxicam-caffeine composition demonstrated the suppression of the edema by 61,11 %, thus considerably surpassing the anti-exudative activity of diclofenac sodium as a reference medical agent. It means, caffeine effectively potentiated the anti-exudative activity of piroxicam, probably, due to its vasoconstrictive effect, observed by us in our previous researches on the NSAIDs of the different chemical structure [12, 17, 23, 29].

Conclusions. 1. The medical agents under research, piroxicam, caffeine and their pharmaceutical composition showed a distinctive anti-exudative action in the rats under formalin edema. Piroxicam injection under formalin edema suppressed the edema by 44,44 %, thus equalling the injection of diclofenac sodium as a reference agent. Caffeine application to the oxycam under research boosted the anti-exudative action in piroxicam by 61,11 %.

2. The experimental and biochemical researches, conducted by us, allow us to conclude that caffeine due to its vasoconstrictive effect, observed by us in our previous researches on NSAIDs of the different chemical structure, serves as an adjuvant to the oxycam concerning the anti-exudative action.

REFERENCES

1. Kozub S. N., Levashova O. L., Zemlianytsyna L. V. The Research on the Quantum Chemical Properties of Acetylsalicylic Acid // The 21st Century Medical Students Science and the 1st Forum of Youth Scientific Societies: the Materials of the 16th Students and Young Scientists International Conference and the 1st Forum of Youth Scientific Societies, Vitebsk, November 2-3, 2016 / VSMU. Vitebsk, 2016. P. 596-597.

2. Syrovaya A. O., Levashova O. L., Andreeva S. V. The Research on the Quantum Chemical Properties of Paracetamol // The Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. Vol. 7, N 1. P. 307-311.

3. Tishakova T. S., Levashova O. L., Suchdeep Singh et al. The Research on the Quantum Chemical Properties of Ibuprofen // European Applied Sciences. 2015. № 5. P. 82-85.

4. Non-Steroid anti-Inflammatory Drugs in Quantum Chemistry: Monograph / I. S. Chekman et al. Kiev, Kharkov, 2016. 84 p.

5. G. O. Syrova, I. S. Chekman, O. L. Levashova et al. Quantum-Chemical properties of Diclofenac // NAS of Ukraine. 2016. № 9. P. 94-98.

6. Syrova G. O. The Experimental and Quantum Chemical Grounds for Producing a Combined Anti-Inflammatory Medicament: the author's abstract of the dissertation at the postgraduate studies, pharmaceutical sciences: 14.03.05 / H. O. Syrova; NPhaU, Kharkiv, 2011. 42 p.

7. Methodological Grounds for the Application of Quantum Pharmacological Factors to Determine Pharmacokinetic Properties of Medicaments: methodological guidelines / compiled by I.S. Chekman et al., Kyiv, 2011. 12 p.

8. Chekman I., Horchakova N., Zviahintseva T., Syrova H., Nebesna N. Caffeine: Physiological, Biochemical and Quantum Pharmacological Properties of Caffeine // Visnyk farmakolohiyi ta farmatsiyi (The Herald of Pharmacology and Pharmacy). 2009. № 6. P. 2-7.

9. Chekman I. S., Nebesna T. Y., Zviahintseva T. V., Syrova H. O. Kvantovo-khimichne doslidzhennia kofeinu (The Quantum Chemical Research of Caffeine) // Topical Issues on Theoretical and Applied Biophysics, Physics and Chemistry: the Materials from the 6th International Scientific and Technical Conference, Sevastopol, 2010. V. 1. P. 174-176.

10. Syrova H. O., Bachynskyi R. O., Lukianova L. V., Shaposhnyk V. S. The Method of Increasing the Analgetic Action of Carbamazepine Peripheral Genesis: patent 59253, Kharkiv National Medical University as an applicant and patent holder, Ukraine. № 201408577; applied on July 28, 2014; published on December 10, 2014, Bulletin № 23. 6 p.

11. Syrova H. O., Bachynskyi R. O., Lukianova L. V., Shaposhnyk V. S. The Method of Increasing the Analgetic Action of Paracetamol Peripheral Genesis: patent 59254, Kharkiv National Medical University as an applicant and patent holder, Ukraine. № 201408579; applied on July 28, 2014; published on December 10, 2014, Bulletin № 23. 4 p.

12. Syrova H. O., Grabovetska Ye. R., Shapoval L. H., Vakulenko N. V., Boyko Ye. P. Application of Non-Steroid Anti-Inflammatory drugs Compositions with Caffeine as Drugs with Anti-exudative Activity: patent 59396, Kharkiv National Medical University as an applicant and patent holder, Ukraine. № 201013704; applied on November 18, 2010; published on May 10, 2011, Bulletin № 1. 3 p.

13. Lukianova L. V. The Study on the Behavioral Reactions in Rats, Injected with Caffeine, Carbamazepine and Their Compositions under Formalin Edema / *Biopharmaceutical Journal of Ukraine*. 2016. № 1. P. 22-26.
14. Savelieva E. V., Levashova O. L., Masih T. The Influence of Caffeine, Acetaminophen, Carbamazepine and Their Compositions on the Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in the rats' blood serum: Current Issues on Clinical and Theoretical Medicine // *The Author's Abstract on the 9th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and Medical Students (the International Scientific Interdisciplinary Conference – ISIC), Kharkiv, May 19-20 2016 / KhNMU. Kharkiv, 2016. P. 53–54.*
15. Syrova H. O., Bachynsky R. O., Vakulenko N. V. et al. The experimental Research on the Influence of Caffeine on the Analgetic Action of Well-Known Non-Steroid Anti-Inflammatory Medicaments of the Different Chemical Structure // *The Medical Journal of Zaporizhzhia*. V. 13. №5. 2011. P. 60-62.
16. Boyko Ye. P., Lymanska H. O., Petiunin P. O., Bachynsky R. O. The Research on the Influence of the Caffeine-Ibuprofen Composition on the Basic Component of the Nociceptive Response in Rats // *Current Theoretical and Practical Aspects of Clinical Medicine: the Materials from the International Students and Young Scientists Conference, Dedicated to the 155th Anniversary of the Day of V. V. Pidvysotsky's Birth, Odessa, April 19-20, 2012. Odessa, 2012. P. 116.*
17. Syrovaya A. O. The Experimental Grounds for Producing New Medical Compositions/ *European Applied Sciences*, 2016. № 1. P. 6-9.
18. Syrova H. O., Zviahintseva T. V., Chekman I. S. et al. The Quantum Pharmacological Grounds for the Potentiating Analgetic Properties of Caffeine // *Pharmaceutical Journal*. 2008. № 6. P. 85-91.
19. Syrova H. O., Zviahintseva T. V. The Experimental Research on the Potentiating Analgetic Properties of Caffeine // *the 12th Congress of the World Ukrainian Doctors' Societies Federation: complemented theses, Ivano-Frankivsk, September 25-28, 2008. Ivano-Frankivsk, 2008. P. 454.*
20. Boiko I., Syrova G., Yermolenko T. The Experimental Confirmation for Potentiation of Analgetic Properties by Caffeine/ *the 3rd International Scientific Interdisciplinary Congress of Medical Students and Young Doctors. Kharkiv, April 14-16, 2010. Kharkiv, 2010. P. 14.*
21. Syrova H. O., Bachynsky R. O. The Experimental Research on the Analgetic Action of Carbamazepine, Paracetamol and Caffeine and Their Compositions. *The Biopharmaceutical Journal of Ukraine*. 2014. № 6. P. 8-12.
22. Nakonechna S. A., Honcharenko M. M., Aleksieieva T. M. et al. The Experimental Research on the Antipyretic Action of the Paracetamol-Caffeine Composition // *Experimental and Clinical Medicine*. 2015. № 1 (66). P. 47-49.
23. Syrovaya A. O., Bachinskiy R. O., Grabovetskaya E. R. Production of New Medical Compositions and Pharmacological Substantiation on Their Expediency in Case of Pain Syndromes and Inflammations in the Experimental Rats // *Inter collegae*. 2014. Vol. 1. P. 13–24.
24. Syrova H. O. The Experimental Research on the Analgetic Action of Carbamazepine, Paracetamol and Caffeine and their Compositions / *Biopharmaceutical Journal of Ukraine, Kharkiv Pharmaceutical University. Kharkiv, 2014. № 6. P. 8-12.*
25. Zinoviev I. Ye., Fedko K. O., Lukianova L. V. et al. The Influence of Nitrogen-Comprising Organic Compounds and Their Medical Compositions on the Basic Component of the Pain Reaction in Rats // *Medicine in the 3rd Millennium: a Collection of Theses from the Inter-University Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, January 14, 2014. Kharkiv National Medical University. Kharkiv: KhNMU, 2013. P. 19-20.*
26. Nemidko V. V., Bachynsky R. O., Lukianova L. V. The Experimental Research on the Analgetic Action of the Peripheral Genesis of Nitrogen-Comprising Organic Compounds and Their Pharmacological Compositions) // *Medicine in the 3rd Millennium: a Collection of Theses from the Inter-University Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, January 14, 2014. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2014. P. 34-35.*
27. Honcharenko M. N., Nakonechnaya S. A. The Experimental Research on the Analgetic and Antipyretic Action of the Paracetamol-Caffeine Composition // *the 7th International Scientific Interdisciplinary Conference of Medical Students and Young Doctors : a collection of abstracts, Kharkiv, 15th-16th May, 2014 / KhNMU. Kharkiv, 2014. P. 17–18.*
28. Fedko K. O., Bachinsky R. O., Lukyanova L. V. et al. The Experimental Research on the Analgesic Influence of Carbamazepine, Paracetamol, Caffeine and Their Compositions on the Basic Component in the Rats' Pain Reactions // *Modern Aspects of Medicine and Pharmacy – 2014: a Collection*

of Theses from the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students International Participants, Zaporizhzhia, May 15-16, 2014 / ZSMU. Zaporizhzhia, 2014. P.43.

29. Syrova H. O., Hrabovetska Ye. R., Bachynsky R. O. et al. The Experimental Research on the Specific Action of Ibuprofen and Its Composition with Caffeine // *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*. 2013. № 1(11). P. 34-37.

30. Bachynsky R. O., Pautina O. I., Lukianova L. V., Syrova H. O. The Study of the Influence of the Ibuprofen-Caffeine Pharmacological Composition on the Basic Component of the Rats' Pain Reactions // *Modern Achievements in Medical and Pharmaceutical Science: the Materials from the 1st International Internet Conference of Young Scientists and Students, Zaporozhie, October 23-25, 2012, Zaporizhzhia, 2012. P. 5.*

31. Bertram H. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology* (translated by Doctor of Medical Sciences Professor E. E. Zwartau). Saint-Petersburg, 1998. 1043 p.

32. Winkelmeier W. C., Waikar S. S., Mogun H. et al. Non-Selective and Cyclo-Oxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury // *Am. J. Med*, 2008. V. 121. P. 1092–1098.

33. Kozachok N. N., Seliuk M. N., Bychkova S. A. et al. Optimally Choosing a Non-Steroid Anti-Inflammatory Medicament in Modern Clinical Practice // *News in Medicine and Pharmacy*. 2007. № 8 (218). P. 3-4.

34. R. Altman, H. L. Luciarci, J. Muntaner et al. Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation: The Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Instable Angina Treatment – 2 (NUT-2) Pilot Study / *Circulation*, 2002. V. 196. P. 191–195.

35. Shchokina K. H. Achievements and Prospects in Studying Modern Non-Steroid Anti-Inflammatory Medicaments / *Clinical Pharmacy*, 2009. V. 13, № 2. P. 14-19.

36. Usenko L. V., Kobeliatsky Yu. Yu., Tiutiunnyk A. H. Optimized Pharmacotherapy of Pain Syndromes in Modern Medicine (over-the-counter drugs) [Electronic resource] / *Apothecary*, 2001, 2001, № 318 (47). The access mode: <http://www.apteka.ua/archives/318/16655.html>.

37. *Pre-Clinical Researches on Medicaments: methodological guidelines* / edited by O. V. Stefanov. Kyiv, 2001. 527 p.

38. Rybolovlev Yu. R., Rybolovlev R. S. Dosing Substances for Mammals with the Help of Biological Activity Constants // *Reports from the Academy of Sciences of the USSR*. 1979. № 6. P. 1513-1516.

Open Access Peer-reviewed Journal

Science Review

**3(10), March 2018
Vol.4**

SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



RS Global

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL



Academia.edu
share research

Passed for printing 22.03.2018. Appearance 29.03.2018.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

Publisher RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2018

Numer KRS: 0000672864

REGON: 367026200

NIP: 5213776394

<https://rsglobal.pl/>