



RS Global

ISSN 2413-1032



WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition



RS Global

WORLD SCIENCE

№ 7(35)
Vol.4, July 2018

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

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 Sp. z O.O.,
Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:
Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

Website: <https://rsglobal.pl>
E-mail: editorial_office@rsglobal.pl
Tel: +48 226 0 227 03

DOI: 10.31435/rsglobal_ws
OCLC Number: 1051262033
Publisher - RS Global Sp. z O.O.
Country - Poland
Format: Print and Electronic version
Frequency: monthly
Content type: Academic/Scholarly

CHIEF EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

Nobanee Haitham Associate Professor of Finance, Abu Dhabi University, United Arab Emirates

Almazari Ahmad Professor in Financial Management, King Saud University-Kingdom of Saudi Arabia, Saudi Arabia

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

Mazbayev Ordenbek Doctor of Geographical Sciences, Professor of Tourism, Eurasian National University named after L.N.Gumilev, Kazakhstan

Sentyabrev Nikolay Professor, Doctor of Sciences, Volgograd State Academy of Physical Education, Russia

Ustenova Gulbaram Director of Education Department of the Pharmacy, Doctor of Pharmaceutical Science, Kazakh National Medical University name of Asfendiyarov, Kazakhstan

Harlamova Julia Professor, Moscow State University of Railway Transport, Russia

Kalinina Irina Professor of Chair of Medicobiological Bases of Physical Culture and Sport, Dr. Sci.Biol., FGBOU VPO Sibirsky State University of Physical Culture and Sport, Russia

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

Dukhanina Irina Professor of Finance and Investment Chair, Doctor of Sciences, Moscow State Medical Dental University by A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation, Russian Federation

Orehowskyi Wadym Head of the Department of Social and Human Sciences, Economics and Law, Doctor of Historical Sciences, Chernivtsi Trade-Economic Institute Kyiv National Trade and Economic University, Ukraine

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, Russian Federation

Kuzmenkov Sergey Professor at the Department of Physics and Didactics of Physics, Candidate of Physico-mathematical Sciences, Doctor of Pedagogic Sciences, Kherson State University

Safarov Mahmatali Doctor Technical Science, Professor Academician Academia Science Republic of Tajikistan, National Studies University "Moscow Power Institute" in Dushanbe

Omarova Vera Professor, Ph.D., Pavlodar State Pedagogical Institute, Kazakhstan

Koziar Mykola Head of the Department, Doctor of Pedagogical Sciences, National University of Water Management and Nature Resources Use, Ukraine

Tatarintseva Nina Professor, Southern Federal University, Russia

Sidorovich Marina Candidate of Biological Sciences, Doctor of Pedagogical Sciences, Full Professor, Kherson State University

Polyakova Victoria Candidate of Pedagogical Sciences, Vladimir Regional Institute for Educational Development name L. I. Novikova, Russia

Issakova Sabira Professor, Doctor of Philology, The Aktyubinsk regional state university of K. Zhubanov, Kazakhstan

Kolesnikova Galina Professor, Taganrog Institute of Management and Economics, Russia

Utebaliyeva Gulnara Doctor of Philological Science, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

Uzilevsky Gennady Dr. of Science, Ph.D., Russian Academy of National Economy under the President of the Russian Federation, Russian Federation

Krokhmal Nataliia Professor, Ph.D. in Philosophy, National Pedagogical Dragomanov University, Ukraine

Chorny Oleksii D.Sc. (Eng.), Professor, Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University

Pilipenko Oleg Head of Machine Design Fundamentals Department, Doctor of Technical Sciences, Chernigiv National Technological University, Ukraine

Nyyazbekova Kulanda Candidate of pedagogical sciences, Kazakhstan

Cheshmedzhieva Margarita Doctor of Law, South-West University "Neofit Rilski", Bulgaria

Svetlana Peneva MD, dental prosthetics, Medical University - Varna, Bulgaria

Rossikhin Vasily Full dr., Doctor of Legal Sciences, National Law University named after Yaroslav the Wise, Ukraine

Pikhtirova Alina PhD in Veterinary science, Sumy national agrarian university, Ukraine

Temirbekova Sulukhan Dr. Sc. of Biology, Professor, Federal State Scientific Institution All-Russia Selection-Technological Institute of Horticulture and Nursery, Russian Federation

CONTENTS

BIOLOGY

- Кучер О. О.**
ВПЛИВ ГЕРБИЦИДІВ НА ГЕНЕТИКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У
DROSOPHILA MELANOGASTER..... 4

CHEMISTRY

- Munir H. Nayfeh, Aman Taukenov**
NANO SILICON-PHOSPHOR FOR SOLID STATE FILAMENTARY LIGHTING..... 8
- Sidamonidze N. N., Vardiashvil R. O., Tabatadze L. V., Onashvili K. Z.**
SYNTHESIS OF NEW TYPES N-GLYCOSIDES..... 19

MEDICINE

- Страховецкий В. С., Щедров А. А., Страховецкая Ю. В.,
Тесленко С. Н., Гончарова Н. Н., Сендецкий С. С.**
КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
ПАНГИСТЕРЭКТОМИИ – МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ..... 23
- Титова Т. А., Матюха Л. Ф.**
ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ В
АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ..... 26
- Умарова Л. Н.**
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С
ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ..... 34
- Гавалешко В. П., Рожко В. І., Малендевич Т. Л.**
ВИБІРКОВЕ ПРИШЛІФОВУВАННЯ ЗУБІВ ЯК ПІДГОТОВЧИЙ ЕТАП
ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА..... 41
- Корпачев В. В., Зінич О. В., Кушнар'ова Н. М., Прибила О. В., Ковальчук А. В.**
ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ SGLT-2 ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПРОЯВІВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ
ТА НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ..... 45
- Неведомська Є. О.**
ВПЛИВ МОБІЛЬНОГО ТЕЛЕФОНУ НА ЗДОРОВ'Я
(ОГЛЯД ВІТЧИЗНЯНИХ ТА ЗАРУБІЖНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)..... 53
- Онофрійчук О. С., Гончарук А. М., Фік Л. О.**
РЕСПІРАТОРНИЙ МІКОПЛАЗМОЗ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ–ПЕДІАТРА..... 59
- Maryna Antonenko, Natalia Zelinska, Olena Znachkova,
Dmitro Maly, Lujdmila Reshetnik**
THE CONFIGURATION OF TISSUE ALLERGY TO BONE ANTIGEN AND ITS
ROLE IN THE DIAGNOSIS OF THE INITIAL DEGREE OF GENERALIZED
PERIODONTITIS WITH A DIFFERENT COURSE OF THE PATHOLOGICAL
PROCESS IN THE PERIODONTAL COMPLEX..... 64
- Ivanova N. M.**
FEATURES OF TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER IN WOMEN OF
FERTILE AGE..... 69
- Kaminsky Vyacheslav, Tkachuk Roma**
THE GESTATIONAL PROCESS IN PREGNANT WOMEN WITH DISORDERS OF THE
HEART RATE VARIABILITY..... 74

BIOLOGY

ВПЛИВ ГЕРБИЦИДІВ НА ГЕНЕТИКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У DROSOPHILA MELANOGASTER

Кучер О. О., кандидат с.-г. наук, доцент кафедри лабораторної діагностики

Україна, м. Миколаїв. Миколаївський національний університет ім. В.О. Сухомлинського

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6021

ARTICLE INFO

Received: 15 May 2018
Accepted: 20 June 2018
Published: 12 July 2018

KEYWORDS

drosophila melanogaster;
line;
wild type;
Canton-S;
herbicides;
mutagenicity mutations.

ABSTRACT

The article is devoted to studying the impact of herbicides on the frequency of display of dominant lethal mutations (DLM) in *Drosophila melanogaster* wild type Canton-S. Revealed that herbicides Napalm forte, Roundup Max and Selefit extra differ significantly in their ability to induce dominant lethal mutations in *Drosophila melanogaster*. The studied herbicides, after introduction into the nutrient medium, cause mutagenic activity and a large number of dominant lethal mutations, which calculated from the number of deferred anomalous eggs. The obtained results indicate genetic and morphological changes in *Drosophila melanogaster* under the influence of herbicides Napalm forte, Roundup Max and Selefit extra.

Citation: Кучер О. О. (2018) Vplyv Herbitydiv na Henetyko-Morfolohichni Zminy u *Drosophila Melanogaster*. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6021

Copyright: © 2018 Кучер О. О. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Однією з важливих умов інтенсифікації сучасного сільськогосподарського виробництва є великомасштабне застосування гербіцидів, як хімічних засобів захисту рослин [1]. Гербіциди це хімічні речовини, які застосовують для захисту рослин від бур'янів. Застосування гербіцидів суттєво знижує затрати на боротьбу з бур'яном, що сприяє збільшенню врожаїв. Тому постає питання їх розповсюдження у біосфері та впливу на навколишнє середовище, а також здоров'я людини [2].

Одне з основних питань, що стосуються безпеки гербіцидів, полягає в недосконалості методики проведених перевірок. Згідно з вимогами Агентства з охорони навколишнього середовища, тестується діюча речовина, але не завжди враховується вплив неактивних компонентів. Адже вже доведено, що хімічні сполуки можуть бути більш небезпечні, ніж кожен компонент окремо [3].

У численних дослідженнях показаний мутагенний ефект пестицидів на різних тваринних і рослинних об'єктах [4, 5]. Дія гербіцидів заснована на імітації гормонів рослин. Тому, не складно припустити, що вони також можуть бути шкідливі і для людського організму [1, 3].

Дослідженнями [6] виявлено, що фосфорорганічні сполуки та їх метаболіти мають здатність проникати в клітинне ядро та змінювати структурно-функціональну організацію ядерного геному, а також викликають збільшення частоти генних мутацій, хромосомних аберацій та порушення реплікації і транскрипції ДНК, синтезу РНК, змінюють роботу ферментних систем, пригнічують репаративні системи клітини і т. ін.

В свою чергу, прямий чи опосередкований вплив пестицидів на біологічні угруповання може призвести до накопичення різного роду мутацій та, як наслідок, змінення структури природних популяцій та зникнення найбільш чутливих до подібного впливу видів [7].

У експериментах на мишах і дрозозфілі мутагенні властивості проявили ліндан, малатіон, метацид. Фосфорорганічні пестициди; діазінон, хлорпіріфос, дисульфотон, етіон, паратіон і диметоат індукували утворення мікроядер в клітинах кісткового мозку мишей [3, 8].

У дослідженнях [8] за допомогою тесту Еймса вивчена їх мутагенна активність і встановлено, що пестициди здатні утворювати комплекси з ДНК та викликати перебудови хромосом, анеуплоїдію, пошкодження цитоплазматичних структур, порушення реплікації ДНК і генних мутацій.

Однак токсичність та мутагенна дія гербіцидів і їх вплив на життєздатність і репродуктивну функцію тваринних об'єктів досліджена недостатньо, тому є питанням актуальним.

Основним завданням досліджень було вивчення мутагенної дії препаратів Напалм форте, Раундап макс та Селефіт екстра на генетико-морфологічні зміни у *Drosophila melanogaster*, а також порівняння та визначення частоти виникнення домінантних летальних мутацій (ДЛМ) у лінії дикого типу *Canton-S* при дії досліджуваних гербіцидів та в контролі.

Матеріали і методика досліджень. Генотоксичність гербіцидів досліджували за допомогою методу обліку домінантних летальних мутацій [9]. Суть даного методу полягає у виявленні індукованих генетичних змін, які виникають у зародкових клітинах батьків і ведуть до загибелі нащадків на різних стадіях ембріонального розвитку. Оцінювали вплив гербіцидів Раундап макс (ізопропіламінна сіль гліфосату, 480 г/л, 48% водний розчин), Селефіт екстра (прометрин, 500 г/л) та Напалм форте (ізопропіламінна сіль гліфосату, 480 г/л). Селефіт екстра та Напалм форте належать до класу малотоксичних препаратів [1], а Раундап макс – до помірно токсичних.

Імаго дрозозфілі обробляли перорально. Використовували віргінних самиць дикого типу *Canton-S*. На дно пробірки заливали гаряче живильне середовище, засівали його дріжджовою суспензією з гербіцидами в досліді та дистильованою водою в контролі.

Домінантні летальні мутації виявляли на початкових стадіях розвитку першого покоління дрозозфілі. Після 72 годин обробки досліджуваним препаратом мух висаджували у пробірки із живильним середовищем для схрещування (по 10 самців і самиць).

Через добу самиць відсаджували на агарові пластинки, які утримували в термостаті при температурі 25°C. Через вісім годин самиць видаляли.

Облік домінантних летальних мутацій здійснювали через 48 годин від початку яйцекладки. Личинки та нормальні яйця, які ще не розвинулися, враховували як норму. Аномальні яйця ділили за кольором на три типи: прозорі – незапліднені; матові – рання ембріональна загибель (перші 9 годин ембріонального розвитку); забарвлені (від жовтих до коричневих) – пізня ембріональна загибель [1, 4].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою критерію Стьюдента [7].

Результати досліджень. Під час проведення дослідження було виявлено, що однократне додавання до корму імаго препаратів гербіцидів у робочій концентрації призводило до виникнення індукованих генетичних змін у статевих клітинах батьків. Збільшення кількості недорозвинених яєць у порівнянні із контролем свідчить про виникнення домінантних летальних мутацій у дослідних варіантах, які можуть утворюватися внаслідок значних перебудов хромосом, анеуплоїдії, пошкоджень цитоплазматичних структур, порушення реплікації ДНК і генних мутацій. Результати досліді наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Частота (%) нормальних та аномальних яєць *Drosophila melanogaster* лінії *Canton-S* за впливу гербіцидів (n=30)

Варіант досліді	Норма	Прозорі	Матові	Забарвлені
Контрольна група	93,49 ± 2,4	5,21 ± 2,4	–	1,3 ± 1,01
I дослідна група (Раундап макс)	34,82 ± 6,45***	10,08 ± 3,95***	7,8 ± 4,1	47,3 ± 6,45***
II дослідна група (Напалм форте)	71,67 ± 6,34**	7,19 ± 5,32**	2,5 ± 1,14	18,64 ± 3,69***
III дослідна група (Селефіт екстра)	43,71 ± 5,45***	18,82 ± 5,45***	15,42 ± 5,2	22,05 ± 3,42***

Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Встановлено, що при використанні всіх досліджуваних гербіцидів спостерігалось збільшення кількості недорозвинених яєць з високим ступенем вірогідності ($P \leq 0,001$). Але існує відмінність у реакції *Drosophila melanogaster* на обробку різними препаратами. Так, найбільша кількість мутацій спостерігалась при обробці гербіцидом Раундап макс ($65,18 \pm 4,83$). Нормальні яйця в цьому варіанті досліду склали лише $34,82 \pm 6,45$ %, у той час як у контролі кількість нормальних яєць становила $93,49 \pm 2,4$ %.

Під час досліду спостерігали всі три типи недорозвинених яєць: прозорі, матові та забарвлені (табл. 1). Серед забарвлених найчастіше зустрічалися темно-коричневі. Утворення забарвлених яєць, що свідчить про пізню загибель ембріонів.

У I дослідній групі з гербіцидом Раундап макс забарвлені яйця склали майже половину від їх загальної кількості ($47,3 \pm 6,45$). Найменший показник цієї аномалії ($22,6 \pm 4,2$) був у II дослідній групі з гербіцидом Напалм форте, у той час як у контролі показник забарвлених яєць сягнув лише $1,3 \pm 1,01$.

Привертають увагу дуже різні показники аномальних яєць за використання гербіцидів Селефіт екстра та Раундап макс. Слід враховувати, що діючі речовини та їх концентрації в цих препаратах однакові (N-(фосфометил)-гліцин, $C_3H_8NO_5P$), а реакція на додавання до поживного середовища суттєво відрізнялась. Кількість забарвлених яєць у III дослідній групі склали $22,05 \pm 3,42$, а у I дослідній групі $47,3 \pm 6,45$. Це скоріш за все пояснюється реакцією на допоміжні речовини препаратів. Відомо, що Раундап макс, окрім N-фосфометил-гліцину, містить ще десять «інертних» компонентів, серед яких: ізопропіламин, сорбінова кислота, сульфат натрію, гідроокис калію та ін. [7].

Під час проведення експерименту всі досліджувані препарати показали вірогідну мутагенну активність. Збільшення сумарного рівня ДЛМ спостерігалось за використання всіх досліджуваних гербіцидів з високим ступенем вірогідності (табл. 2).

Таблиця 2. Виникнення домінантних летальних мутацій (%) за впливу гербіцидів різних концентрацій на особин дикого типу Canton-S

Розведення	Нормальні яйця, %	Незапліднені яйця, %	Яйця з ранніми ДЛМ, %	Яйця з пізніми ДЛМ, %	Сумарне значення ДЛМ, %
Контроль	$93,49 \pm 2,4$	$6,5 \pm 1,98$	–	–	$6,5 \pm 1,98$
Раундап макс робоча конц.	$34,82 \pm 6,45^{***}$	$10,08 \pm 3,95^{**}$	$7,8 \pm 4,1$	$47,3 \pm 6,45$	$55,1 \pm 7,20^{***}$
Раундап макс 1:1	$49,25 \pm 1,91^{***}$	$7,36 \pm 6,62$	$14,09 \pm 1,34$	$29,30 \pm 1,81$	$38,39 \pm 2,40^{***}$
Селефіт екстра робоча конц.	$71,67 \pm 6,34^{**}$	$7,19 \pm 5,32$	$2,5 \pm 1,14$	$18,64 \pm 3,69$	$21,14 \pm 3,99^{***}$
Селефіт екстра 1:1	$57,92 \pm 1,97^{**}$	$13,54 \pm 6,63^{**}$	$5,88 \pm 0,05$	$22,66 \pm 4,20$	$28,54 \pm 2,72^{***}$
Напалм форте робоча конц.	$43,71 \pm 5,45^{***}$	$18,82 \pm 5,45^{***}$	$15,42 \pm 5,2$	$22,05 \pm 3,42$	$37,47 \pm 4,1^{***}$
Напалм форте 1:1	$53,2 \pm 1,20^{**}$	$19,04 \pm 1,21^{***}$	$6,91 \pm 0,21$	$20,85 \pm 0,8$	$27,76 \pm 3,63^{***}$

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$

Аналізуючи отримані дані (табл. 2) встановлено, що найбільша кількість домінантних летальних мутацій спостерігається при обробленні середовища робочим розчином гербіциду Раундап макс. Сумарне значення ДЛМ, при внесенні в середовище, раніше згаданого гербіциду становить $55,1 \pm 7,20$, що є досить високим показником в порівнянні із іншими отриманими значеннями. Наближене значення ДЛМ до гербіциду Раундап макс має Напалм форте. При внесенні останнього, число летальних домінантних мутацій становить $37,47 \pm 4,1$. Подібність результатів пов'язана, вірогідно, із хімічною природою даних препаратів, які є солями гліфосату з різною концентрацією.

Найменшу мутагенну дію проявляє гербіцидний препарат Селефіт екстра (діюча речовина промедрин), на відміну від Раундап макс та Напалм форте, сумарне значення ДЛМ становить приблизно 21 %. Таким чином, можна зробити висновок, що всі три гербіциди проявляють мутагенну дію на особин *D. Melanogaster*, але з різною інтенсивністю.

Вплив досліджуваних препаратів спостерігається на різних етапах життєвого циклу дрозофіли. Підтвердженням цього слугує збільшення числа аномальних та недорозвинених яєць при одноразовому внесенні гербіцидів до корму мух у порівнянні із контрольним дослідом. При цьому спостерігались прозорі, матові та забарвлені яйця, тобто всі три різновиди яєць із неправильним розвитком. Утворення великої кількості недорозвинених яєць свідчить про негативний вплив на них гербіцидів, які і обумовили виникнення домінантних летальних мутацій у об'єктів дослідження.

Висновки. Ретельний генетичний моніторинг найбільш широко розповсюджених пестицидів доводить їх мутагенну активність щодо *Drosophila melanogaster*. Дослідження довели, що внесення до поживного середовища пестицидів групи гербіцидів призводить до виникнення численних точкових мутацій та мікрodelецій у нащадків [10]. Під час проведення експерименту всі досліджувані препарати показали вірогідну мутагенну активність. Обробка гербіцидом Селефіт екстра знизилася кількість нормальних яєць до 43,71 %, а кількість аномальних яєць, навпаки, підвищувалася. При цьому додавання до кормової суміші препарату Напалм форте призвело до зменшення частки нормальних яєць до 71,67% та збільшення частки аномальних яєць. Виявлено, що серед аномалій найчастіше зустрічаються темно-коричневі яйця, це вказує на пізню ембріональну загибель і підтверджує негативний вплив гербіцидів на життєздатність *Drosophila melanogaster*.

Негативний вплив на генетичні та морфологічні ознаки *Drosophila melanogaster* у всіх дослідних варіантах найяскравіше проявили препарати гліфосату (Раундап Макс, Напалм форте), ніж вплив препарату промедрину (Селефіт екстра) Найбільшу частку аномалій склала пізня ембріональна загибель.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоконь С. В. Генотоксичний ефект гербіцидів і плідчисть *Drosophila melanogaster* / С. В. Білоконь, В. С. Скляр // Вісник ОНУ – Том 17, випуск 4 (29) – Серія «Біологія» – 2012 – С. 57-61.
2. Ганиев М. М. Химические средства защиты растений : учебное пособие / М. М. Ганиев, В. Д. Недорезков. – М.: Колос, 2006. – 248 с.
3. Жадан Т. А. Проблемы и методы анализа пестицидов / Т. А. Жадан, О. А. Шевцова, А. В. Гайнутдинов // Системы обработки информации. – Х., 2008. – Вип. 5(72). – С. 163-166.
4. Иванов Ю. Н. Определение количества спонтанных доминантных летальных мутаций в геноме *Drosophila melanogaster* / Ю. Н. Иванов // Вавиловский журнал генетики и селекции – Саратов: Ракурс, 2011. – 595-599 с.
5. Козак М. Ф. Дрозофила-модельный объект генетики. / М. Ф. Козак – Астрахань : Астраханский университет, 2007. – 83 с.
6. Левицкий Е. Л. Механизмы генотоксичности фосфорорганических соединений / Е. Л. Левицкий, А. Н. Марченко, Ю. И. Губский // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 47–50.
7. Dr. Purushottam G. Mutagenicity testing of nine herbicides and pesticides currently used in agriculture / Dr. G. Purushottam, M. Kale // Environmental and Molecular Mutagenesis – 1995. – V. 25, Issue 2, P. 148–153.
8. Саратовских Е.А. Генотоксичность пестицидов в тесте Эймса и их способность к образованию комплексов с ДНК. / Е. А. Саратовских, В. М. Глазер, Н. Ю. Костромина, С. В. Котелевцев // Экологическая генетика. 2007. – Т. V. – № 3. – С. 46–54.
9. Методичні рекомендації щодо оцінки якості ветеринарних препаратів за показником їх мутагенної дії на моделі *Drosophila melanogaster* Mg, як тест-системи in vivo / В. О. Ушкалов, М. В. Бабкін, Д. С. Тімченко, О. А. Лаврик. – К.: Держ. наук.-контрольний ін-т біотехнології і штамів мікроорганізмів, 2008. – 21 с.
10. Torres Genotoxicity of four herbicides in the *Drosophila* wing spot test C. / Torres, G. Ribas, N. Xamena, A. Creus and R. Marcos. // Mutation Research. Genetic Toxicology – 1992. – V. 280, Issue 4. – P. 291–295.

CHEMISTRY

NANO SILICON-PHOSPHOR FOR SOLID STATE FILAMENTARY LIGHTING

Munir H. Nayfeh, Ph.D.

*USA, Champaign, Illinois, Department of Physics,
University of Illinois and NanoSi Advanced Technologies*

Aman Taukenov

Kazakhstan, Astana, LP "led system media"

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6022

ARTICLE INFO

Received: 11 May 2018
Accepted: 26 June 2018
Published: 12 July 2018

KEYWORDS

nanoparticles;
filamentary lighting;
save energy;
innovations

ABSTRACT

We examine the prospect of manufacturing an enhanced red phosphor consisting of a mixture of standard red phosphors and silicon nanoparticles. Standard red phosphors produce sharp emission lines while the nanoparticles produce wide band emission. The overall emission enables us to fill the missing component of present-day LED-based white bulbs. The enhanced nano-red phosphor will be mixed with blue and green phosphors using RTV and will be applied to the purple/blue LEDs to generate white light. The mixing ratio will be designed such that the resulting light will exhibit a high CRI percentage while independently achieving the specific temperature CCT temperature in the range 2600-6700, appropriate for a given application. Such applications may include standard bulbs as well as filamentary bulbs.

Citation: Munir H. Nayfeh, Aman Taukenov. (2018) Nano Silicon-Phosphor for Solid State Filamentary Lighting. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6022

Copyright: © 2018 **Munir H. Nayfeh, Aman Taukenov**. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction.

The objective of using electronic chips for lighting is to manufacture light bulbs that are superior to conventional bulbs yet with characteristics that match the sun's white light spectrum, given in Figure 1a. Light emitting diodes (LED) are chips powered by electricity. They produce light of specific color in the UV, blue, green or red light range. Figure 1b shows merging of red, green and blue light beams via a prism to produce white light. The goal of solid-state white lightings is mix to mix Led-based light sources or derivatives to generate white light that approaches the quality of the sunlight spectrum. There are several schemes available.

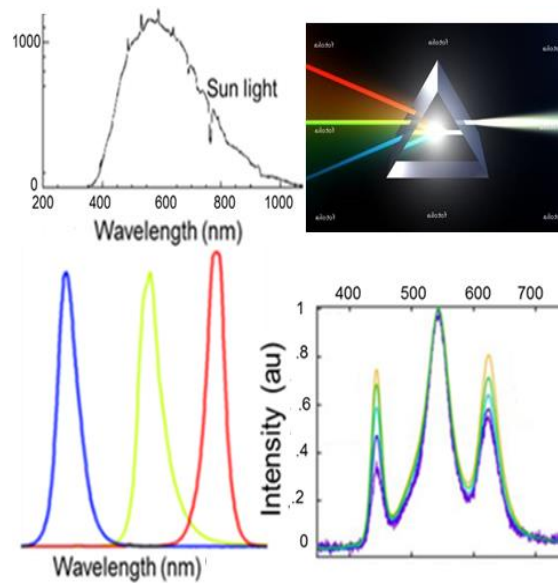


Fig. 1 a, b, c, d

The first scheme involves mixing the light from three independent LEDs: blue, green and red is one scheme for generating white light as shown in Figure 1c-d. But the sum has several shortcomings. First, because the emission of each LED is not wide enough, the mix produces a “finger-shaped” spectrum, not as smooth as normal sunlight, with much of the constituents of the sunlight spectrum missing. This spectrum is far from the spectrum of sunlight given in Figure 1a. Moreover, because independent diodes degrade at different rates, with time the balance of colors will change with usage time, causing a change in the characteristic of the white light.

The second scheme involves the use of a single blue Led covered with a yellow or amber phosphor. Phosphors are usually made from a suitable host material with an added activator. The best known type is a copper-activated zinc sulfide and the silver-activated zinc sulfide (*zinc sulfide silver*). The phosphor coating intercepts/absorbs part of the blue light and re-emits it in the form of a wideband yellow/amber light. The emerging light is actually a mixture of the yellow/amber light with the leftover blue light as schematically shown in Figure 2a. The spectrum of the emerging light is shown in Figure 2b. The phosphor provides very little red. This posed a fundamental limit to reaching a high correlated color temperature (CCT) and color rendering index (CRI) at the same time. It is to be noted that there is no red phosphor that can be pumped by the blue Led.

Although this solution produces a “hand-shaped” spectrum, it falls short of a full match with sunlight as it is missing a red component. The human eye senses the spectrum as white, and as such the developers of this process, Isamu Akasaki, Hiroshi Amano and Shuji Nakamura, were awarded the 2014 Nobel Prize in Physics. The first LED (red) was invented by Nick Holonyak at the University of Illinois several decades earlier, but it was deemed that the more recent blue LED (invented by the awardees) and its use in this configuration afforded a very important service, namely filling the world with new “white” light.

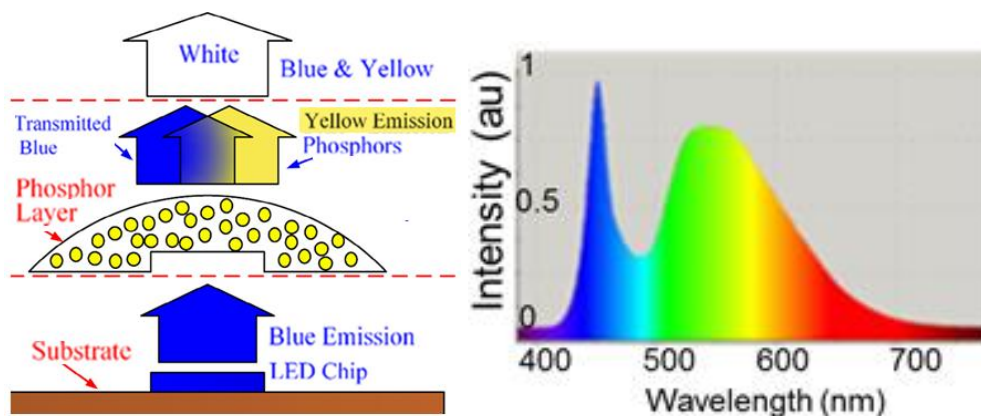


Fig. 2 a, b

The third scheme involves adding a red LED to the blue LED-pumped phosphor to provide a red component. This solution is presently being used in filamentary LEDs. This system suffers from the fact that the blue and red LEDs are independent and degrade at different rates. In addition the spectrum has two sharp sources and one broad band, which will not be able to mimic the sunlight spectrum. This posed a fundamental limit in reaching a high correlated color temperature (CCT) and color rendering index (CRI) at the same time.

The fourth emerging procedure is to use a single master UV LED, which pumps and control three phosphors as shown in Figure 3a. In this development, solid-state white lighting is achieved by mixing the output of three wide-band phosphor converters in the blue, green, and red, which are pumped by a single UV LED. UV-solid state lighting enables better color mixing and control, as well as production of stronger white sources that handle bigger areas. In addition, UV LED suffers less blue shift at high-driving current condition, hence reducing the color shift between bare LED die and the encapsulated die.

Research results.

1. Red phosphor challenge.

There are several challenges facing UV-based lighting. Those include the development of higher power UV LEDs, safe configurations, as well as efficient wide band red converters.^{2–14} As to the red phosphor, few good efficient red phosphors, whether sulfide-, nitride-, or oxide based have been known. Unlike blue and green phosphors which produce wide-band emission, red phosphors' spectra are dominated by sharp-line spectra with branching ratios that depend on the UV wavelength, not ideal for color mixing as shown in Figure 3b. The red phosphor yttrium oxide-sulfide activated with europium (Y₂O₂S:Eu), for example, has been investigated in UV-based lighting. Co-doped phosphate materials were recently synthesized for near UV pumping, which provided a peak wavelength of 610 nm.¹⁵ It has been conjectured that the phosphate material might contribute to a white-light source with a luminous efficiency of 45 lm/W and color rendering index greater than 90 at a color temperature of 5600 K. Also, multi-layered red, green, and blue phosphors showed high CRI of over 90.

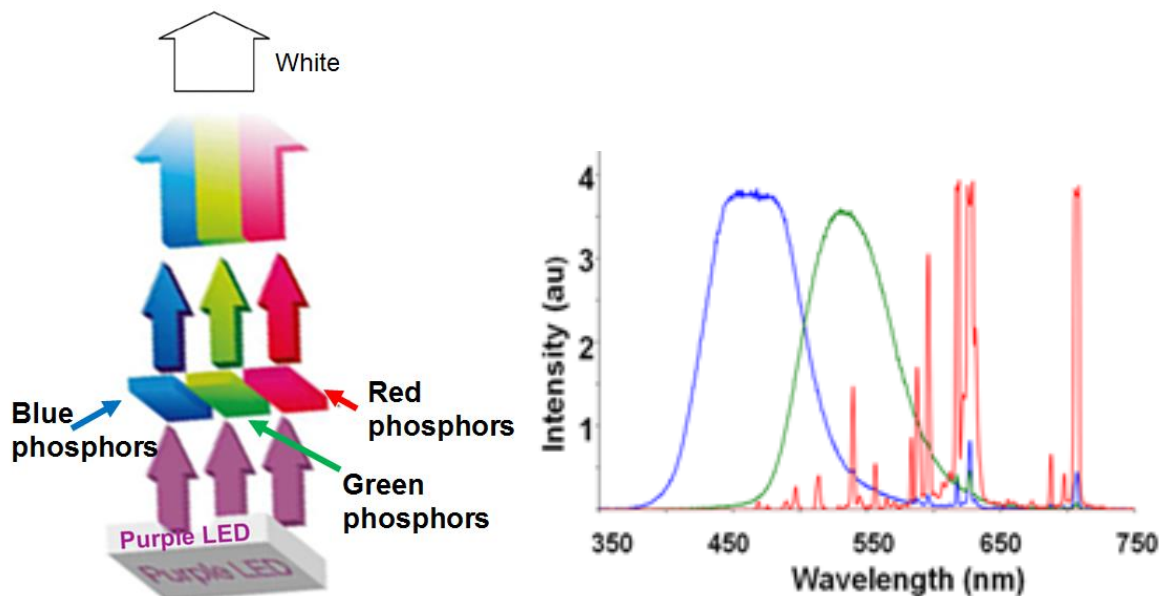


Fig. 3 a, b

In addition to providing spectra dominated by sharp red lines not as smooth as normal white sunlight, there are problems of availability and stability. (Figure 3b). In addition, phosphor films are found to have appreciable reflectivity, causing a non-negligible fraction of the pumping LED light to be reflected backwards. This in turn causes heating and requires more power input. More energy efficient and rigorous designs must be used to minimize heating.

2. Nano Silicon-based solution.

Silicon nanoparticles have also been demonstrated at the University of Illinois as substitute for or additive to Eu-based “red phosphor” as shown in Figure 4

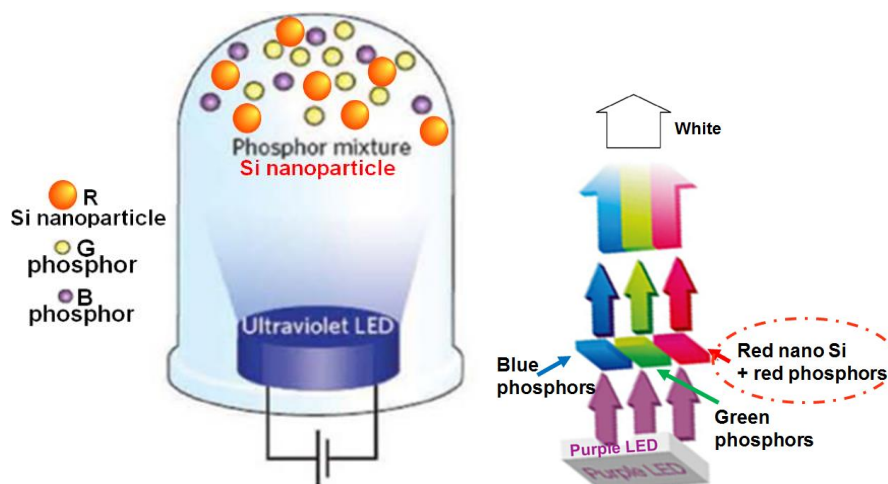


Fig. 4

The phosphors we used are commercial grade. Colloids of ZnS:Ag and ZnS:Cu,Au,Al as well as of silicon nanoparticles are prepared. Figure 5a gives SEM images of the blue (top) and green phosphors (middle) placed on single crystal silicon substrate. The TEM image (bottom) of the silicon nanoparticles is taken with the particles placed on a graphite grid. As was shown in Chapter, the solution of silicon nanoparticles is brightly red-orange luminescent under 254-422 nm irradiation with band head at ~ 630 nm. The phosphors ZnS:Ag and ZnS:Cu,Au,Al are luminescent under excitation with 365 nm with band heads at 440 and 525 nm, respectively. Figure 5b gives the excitation spectra of thin films of arbitrary thickness and area of the three components blue and green phosphors and red Si nanoparticles when each is monitored at its maximum response at 440, 525, and 610 nm, respectively. The relative signal size is not indicative of the relative efficiency. The figure shows that when the wavelength of excitation at 365 nm is changed to 254 nm, the efficiency of the blue phosphor and the nanoparticles each drop to the 50% level, whereas the green phosphor efficiency drops more strongly to the 30% level.

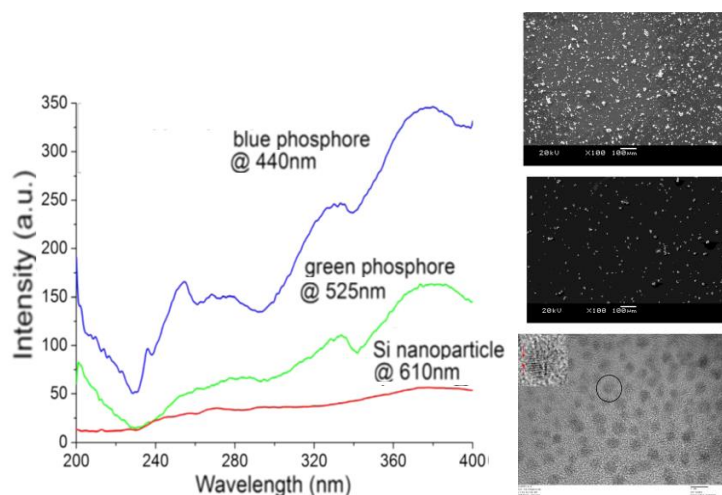


Fig. 5 a, b

The green, blue and nanoparticles are now mixed in RTV individually. The response of the mixtures under excitation with the 365 nm wavelength as well as the spectra are recorded. Then the three phosphors are mixed together. Figure 6a gives the normalized emission spectra of ZnS:Ag (blue), ZnS:Cu,Au,Al (green) and Si nanoparticles (red) individually dispersed in RTV under the excitation of 365nm radiation. The gray spectrum is due to a mixture of the three components dispersed in RTV under excitation of 365 nm. The figure also shows the normalized spectrum of pure RTV (light blue) for reference. Figure 6b gives (left to right) the corresponding luminescent images of the individual components and of the mixture under excitation of 365nm radiation.

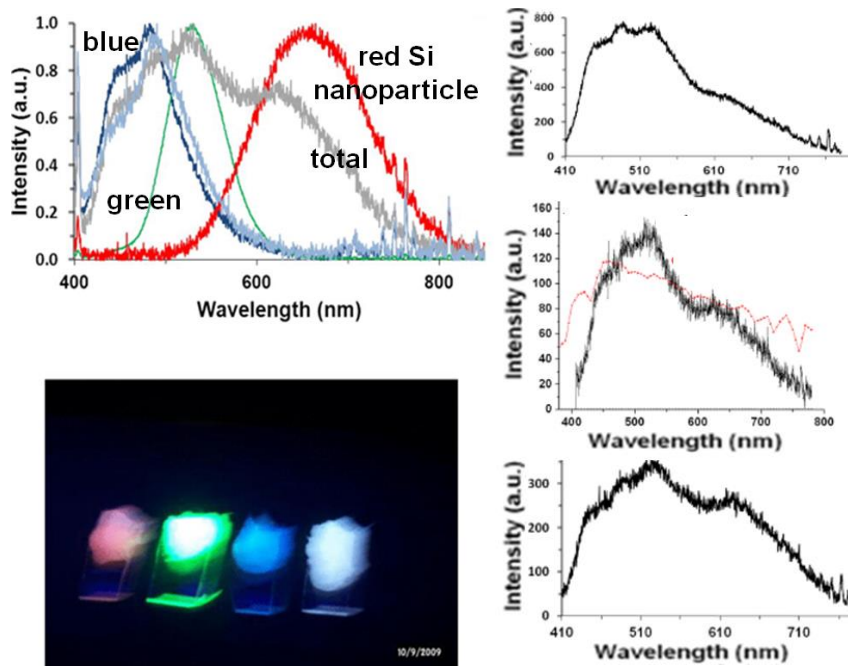


Fig. 6 a, b, c, d

Figure 6c gives luminescence spectra of three shades of white light using different branching ratios of the blue and green phosphors and red Si nanoparticles. The spectra are analyzed for CCT (top) 7981 K; (middle) 6722 K; and (bottom) 5560 K. In (middle), the spectrum of the CIE standard illuminant D65 standard of solar radiation is also presented. The CCT temperature of the white samples is obtained from the SPD and utilizing the standard observer’s CMFs.

3. LED “Filament”

Manufacturing of an LED “Filament” starts from a transparent substrate made of glass or sapphire materials as shown in Figure 7a. Unlike regular LED sources, which are mounted metal substrate, the filament substrate is insulating. Many (sometimes hundreds) of tiny unpackaged LED chips are mounted on the substrate. This configuration is called Chip-On-Glass (COG). Unlike metal substrates, the transparency of glass is pivotal in this application as it allows the emitted light to disperse evenly and uniformly in all directions. This innovative design use both blue LEDs as well as red LEDs in an alternating pattern. The LED filament is then encapsulated in a resin made up of a silicone and phosphor mixture that performs the usual transformation of the LED chips’ blue light into white light. Pumping of the phosphor by the blue led does not provide sufficient amount of red light. The red LED is used to directly compensate for the lack of red color modulate the color temperature. Most manufacturers rely solely on the phosphor to set the color temperature. This added degree of control allows the lamp maker to provide a more accurate level of color temperature, and flexibility during the manufacturing process. The downside is that the CRI performance will not be as consistent when using the combination of both blue LED and red LED chips, as they degrade independently from each other.

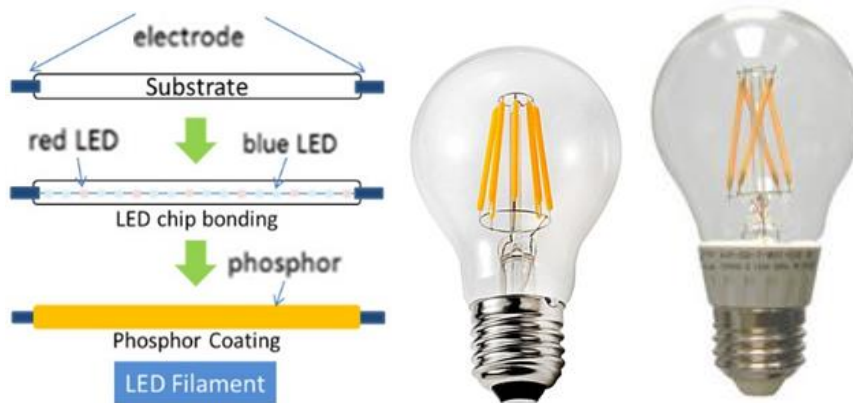


Fig. 7 a, b

Typically each filament has 28 LEDs. The voltage per blue LED is $2.48 < \Delta V < 3.7$ and per red LED is $1.63 < \Delta V < 2.03$. Two filaments with a mix of red and blue LEDs would need ~ 110 V, while four filament would need ~ 220 V to 240 V. A traditional LED lamp would require 3 V to 12 V. Typically, four filaments are used as shown in Figure 7b. To give better colour rendition, a mix of phosphors are used, which improves on the early blue LEDs with yellow only phosphor. First introduced in 2008 by Ushio Lighting

A number of positive issues arise.

- Potential higher efficiencies by the use of more LED emitters from lower driving currents.
- Near full "global" illumination can be obtained from arrays of filaments.
- Standard socket (as incandescent lamp sockets) which provide mechanical support and electrical connections, as well as compatability with present technology.
- Transparent glass bulbs glass filled with gas for thermal dissipation
- No heat sink
- Lighter weight lamp that costs less, and has the look of a classic incandescent lamp

4. Coating LED filament with nano silicon

Pictures of the LED filament using an optic microscope and using the naked eyes are shown in Figure for both focused on the center and focused on the edge. With the naked eye it appears as deep orange)

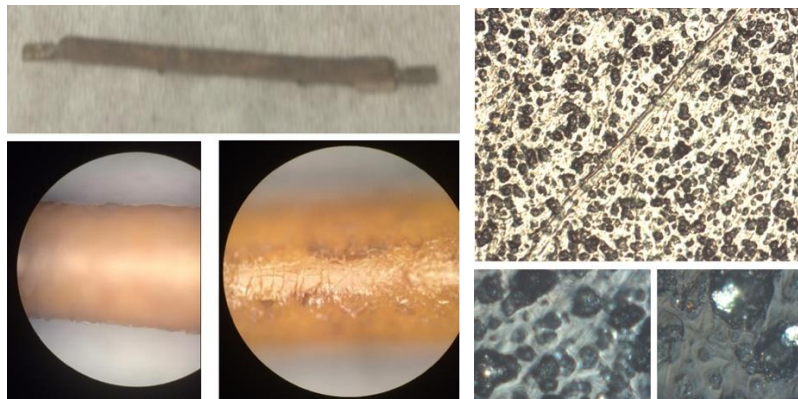


Fig. 8

The filament was incubated in nanoparticle solution in an isopropyl alcohol colloid of the nanoparticles. Particles get drawn electrostatically to and bind on the filament. To increase the deposition, the incubation is kept till the alcohol dries under ambient conditions. Because the filament is much rougher than the container, most of the nanoparticles deposit of the filament. The filament was tested under UV irradiation. Figure shows the difference between the luminescence with and without nanoparticles. Measurements showed that the difference increases with multiple depositions. The difference between two peaks is maximum at 650 nm, which is the emission peak of the nanoparticles

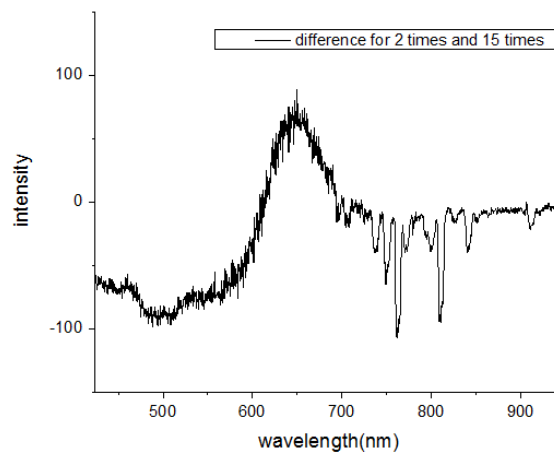


Fig. 9

We examined the effect of the wavelength on the emission intensity. for the case under different uv lights. After coating the filament was exposed to UV radiation at 254, 300, and 365 nm under the same static configurations. Figure shows that maximum response occurs for 365nm. Similar measurmets showed that for uncoated case, maximum occurs at 300nm

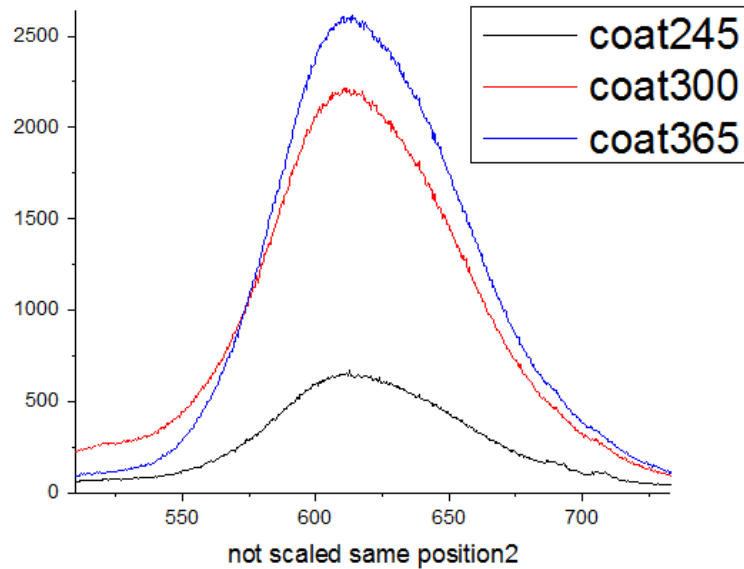


Fig. 10

5. Nanophosphor in RTV

We mixed silicon nanoparticles dissolved in alcohol in RTV. Figure shows the spectrum under 365 with and without nanoparticles. The spectrum in red is that of RTV with Si nanoparticles. The alcohol however causes problems RTV curing.

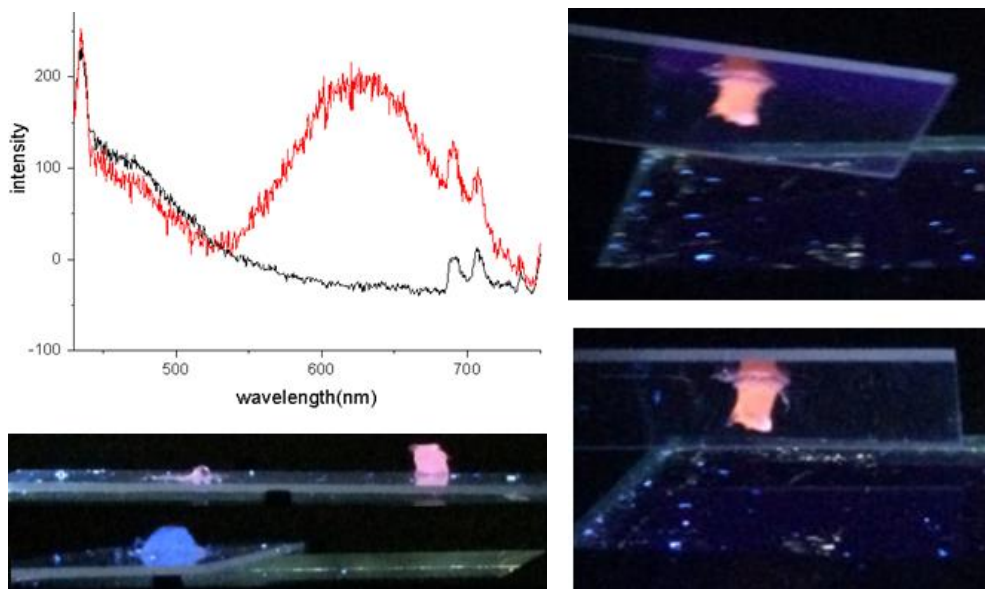


Fig. 11

Two RTV+nano silicon, with right side one has a larger volumn, more particles and larger total density. (roughly the density of nano silicon is proportional to the intensity as detected by spectrum)

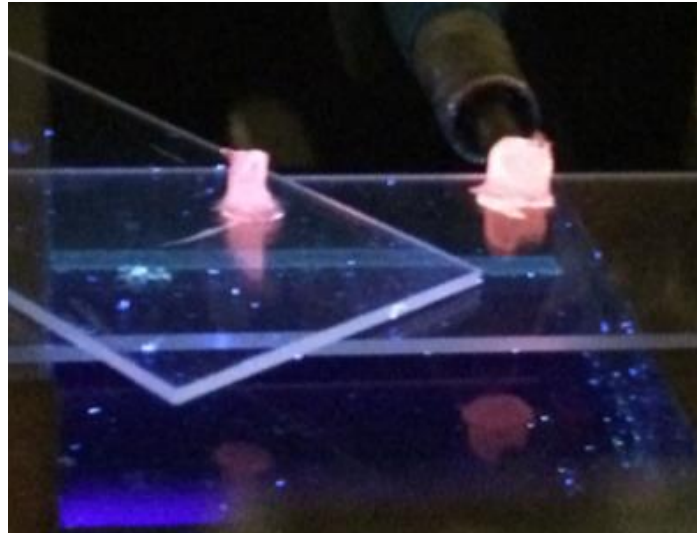


Fig. 12

6. Transfer of Silicon nanoparticle from liquid to silica powder: Transfer of nano silicon from iso to glass powder

The direct mix of iso+silicon to RTV will cause two problems. First, RTV is quite hard to cure (dry) in the presence of alcohol. In fact, it takes a considerable time, around 20 days. Second, some iso inside the RTV is trapped and fails to escape from the RTV, which causes little bubbles inside the dried-up RTV. We therefore sought an alternative way to mix nano silicon colloid with RTV. The method is drying nano silicon in iso in a plate in which there is glass powder. The emission intensity increases with an increasing amount of iso+nano silicon; but this is not so obvious, maybe due to the intransparency of glass powder when it is thick.

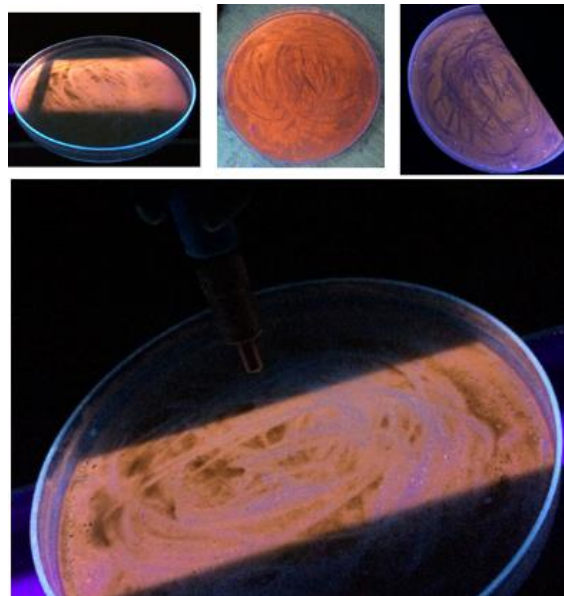


Fig. 13

The spectrum for glass powder. (uv from the top, the purple particle in the above graph is plastic, due to the scratching process to gather spreading glass powder) (under 254nmUV)

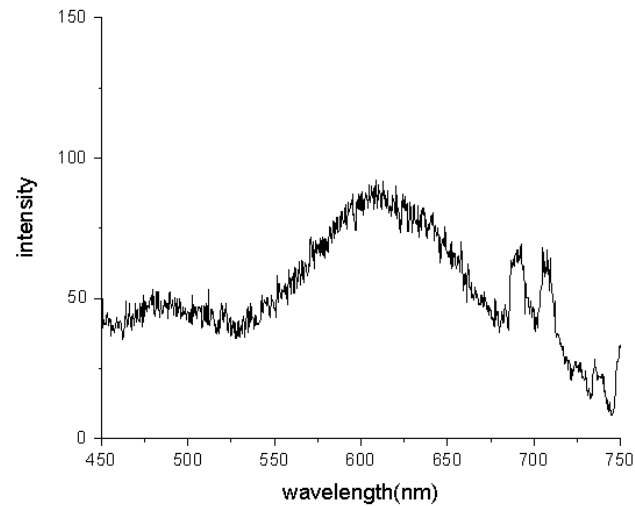


Fig. 14

The effect of solvent was studied with regard to the transfer process of Nano silicon in iso and in THF comparison for glass powder. First, nanoparticles were prepared in THF instead of isopropanol. The particles were then transferred successfully onto silica powder. Figure shows luminescent photos for both cases under UV irradiation. The image on the left is made by nano silicon in thf; and the right-hand one is made by nano silicon in iso. We can see that both work.

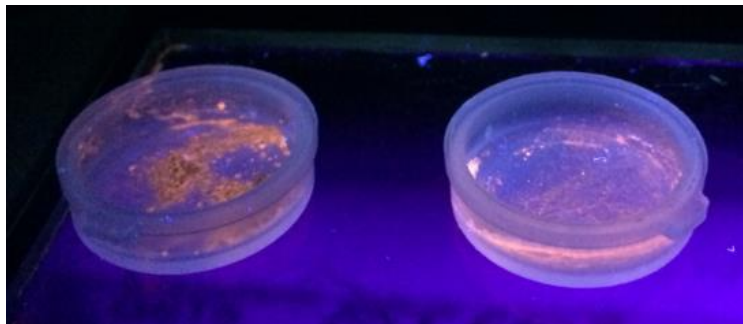


Fig. 15

7. Mix RTV with different phosphors

We mixed three phosphors, Si nanoparticle/silica with green and blue phosphorous to get white light, as shown in Figure 16. Figure 16a is the red nanophosphor (Si on silica). Figure 16b gives from left to right white, blue, green, blue, red, green. Figure 16c shows three different white mixtures with different shades of resulting white.

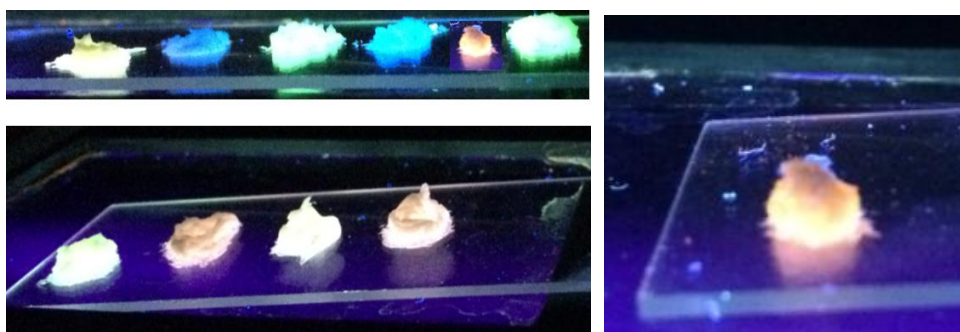


Fig. 16

8. Effect of PH and water:

We tested for the effect of water on nano silicon. The original sample is on top under UV. Water was added such that the Si/silica is immersed in water. The particles were found to float on the surface. This is due to the hydrophobicity of silicon.

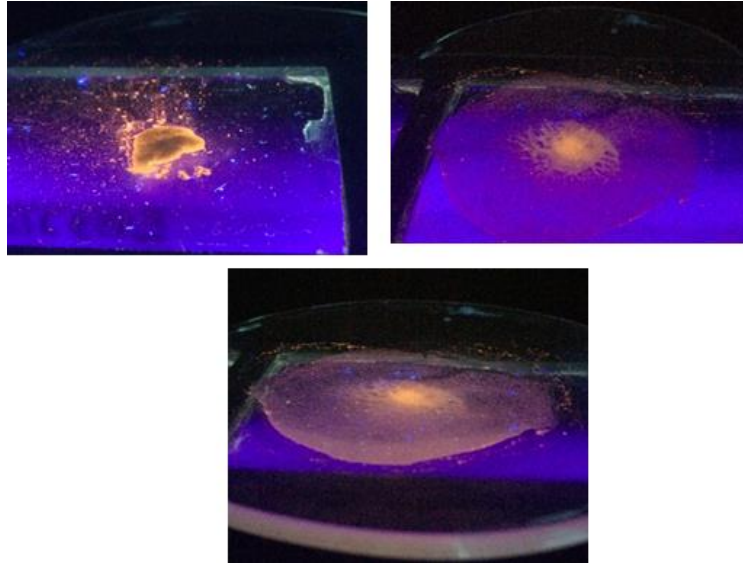


Fig. 17

We also tested the viability of nano silicon in acid (HCl) (Figure 18a). It shows that the particles survive. On the other hand, when we tested the viability of nano silicon in alkali (KOH), they tended to quench or dye (Figure 18b)

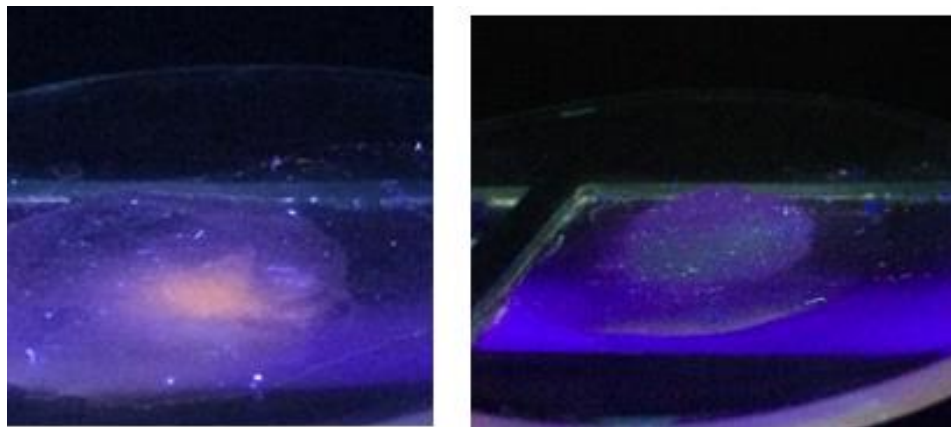


Fig. 18 a, b

Conclusions

The present experiments were conducted on filaments that have been already manufactured. This will reduce the coating on top of the finished product (casing). Real integration, however must be done. First an overall nanophosphor mixture is made from all phosphors (green, blue and red) and then applied in one step during manufacturing process to allow good mixing, avoid casing effects, and to prevent phosphors from working against each other.

REFERENCES

1. Silicon nanoparticle-ZnS nanophosphors for UV- based white LED, Mathew Stupca, Osama M. Nayfeh, Tuan Hoang, and Munir H. Nayfeh, Bahjat Alhreish and Jack Boparai, Abdullah, AlDwayyan and Mohamad AlSalhi, *J. Appl. Phys.* 112, 074313 (2012)
2. Enhanced performance of thin film silicon solar cells with a top film of silicon nanoparticles due to down-conversion and near resonance charge transport, Farsad Intiaz Chowdhury, Munir Nayfeh, and Ammar Nayfeh. *The Journal of Solar Energy* 125, 332–338 (2016)
3. Enhanced UV light detection using wavelength-shifting properties of Silicon nanoparticles, Steve Magill, Junqi Xie, Munir Nayfeh, H. Yu, Mounir Fizari, James Malloy, Yulia Maximenko, *J. of Instrumentation* 10, (2015) doi:
10.1088/1748-0221/10/05/P05008
4. Nayfeh; Munir H. (Urbana, IL), Al-Olayan; Ebtessam Mohammed Salah (Rivadh, SA), United States Patent 9,475,985m, Nanosilicon-based room temperature paints and adhesive coatings (October 25, 2016)
6. Nayfeh; Munir H. (Urbana, IL), Stupka; Matthew (Urbana, IL), Al Saud; Turki (Riyadh, SA), Alsalhi; Mohammad (Riyadh, SA), United States Patent 9,263,600, Silicon nanoparticle photovoltaic devices (February 16, 2016)
7. Nayfeh; Munir H. (Urbana, IL), United States Patent 9,096,432, Auric acid assisted silicon nanoparticle formation method, August 4, 2015
8. Nayfeh; Munir H. (Urbana, IL), United States Patent 8,076,410 Luminescent silicon nanoparticle-polymer composites, composite wavelength converter and white LED, December 13, 2011
9. Scianna; Carlo (Des Plaines, IL), Nayfeh; Munir (Urbana, IL), Al-Muhanna; Abdulrahman (King Abdulaziz, SA), United States Patent 8,143,079, Silicon nanoparticle white light emitting device, March 27, 2012
10. Nayfeh; Munir H. United States Patent Application 20150159819, Hybrid Nanophosphors and UV or Near UV-Driven White Light Emitting Diode June 11, 2015

SYNTHESIS OF NEW TYPES N-GLYCOSIDES

¹*Sidamonidze N. N., Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor*

²*Vardiashvil R. O., Doctor of Chemical Sciences, Head laboratories of bioorganic Chemistry*

³*Tabatadze L. V., Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor*

⁴*Onashvili K. Z., Doctoral student of Bioorganic Chemistry*

^{1,2,4}*Georgia, Tbilisi, Iv. Javakishvili Tbilisi State University*

³*Georgia, Tbilisi, Sokhumi State University*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6023

ARTICLE INFO

Received: 21 May 2018

Accepted: 29 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

N-glycosides;
Nitrosogroup;
Hydrophilous;
Nitrosometylurea;
p-aminobenzoic acids- N-p-
carboxyphenyl-β-D-
glucosyl(galactosyl)amine.

ABSTRACT

The reactions of N-p-carboxyphenyl-β-D-glucopyranosylamine and N-p-carboxy-phenyl-β-D-galactopyranosylamine with dicyclohexylcarbodiimide in the presence of tetrahydrofuran and triethylamine were studied for the first time. The interaction of synthesized N-acyl ureas with sodium nitrite produced N-glycosides containing a nitroso (N = O) group.

Citation: Sidamonidze N. N., Vardiashvil R. O., Tabatadze L. V., Onashvili K. Z. (2018) Synthesis of New Types N-Glycosides. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6023

Copyright: © 2018 Sidamonidze N. N., Vardiashvil R. O., Tabatadze L. V., Onashvili K. Z. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Among the drugs offered in recently years for therapy of tumor-bearing patients, appeared as one of the most perspective derivatives of nitrosoarea [1,2]. In this respect it seems important the synthesis of its new structural analogues with attraction of various amino acids, biogenic amines, some alkaloids and other biologically and pharmacologically active compounds.

Well known nitrosoalkylurea (NAU) possess polarity and can be used as an acceptor at formation of hydrogen bonds, nevertheless it is not enough hydrophilous to provide good solubility in water. In this respect typical NAU with low-polarity substituent are characterized with small solubility in water and good solubility in most of organic solvents. As most legible instance in this regard can be considered antibiotic streptozotocin (possessing high solubility in water and in low-polarity organic solvents), the derivative of nitrosometylurea (NMU) and 2-deoxy-D-glucose. Expressed antineoplastic efficiency of this preparation in respect of some experimental tumoral and cellular culture and Its specific diabetogenic action have formed the basis for application of streptozotocin in treatment of patients with metastasizing insulom [3-5].

Recently the growing attention is attracted to the synthesis of the derivatives of nitrosoarea. However the opportunities of all structural modifications of this class of compounds are still not exhausted.

In recent years there has been considerable interest of medical researchers in lactams, especially α-pyrrolidone and ε-caprolactam derivatives, which are characterized by sedative, tranquilizing and psychotropic action [6-7].

Results and Discussion. The goal of present investigation consists in synthesis of N-glycosides containing in a molecule nitrosogroup (N=O). As an initial substance in the given work has

been used the products of condensation of glucose (1), galactose (2) and *p*-aminobenzoic acids – *N-p*-carboxyphenyl- β -D-glucosyl(galactosyl)amine (3,4) [6]. By interaction of the last agent in usual peptide synthesis conditions with *N, N'*-Dicyclohexylcarbodiimide had been received *N*-urea (5,6). By interaction of compounds (5, 6) with sodium nitrite corresponding nitrosoderivatives (7,8) has been received. Reaction proceeds according to the following scheme:

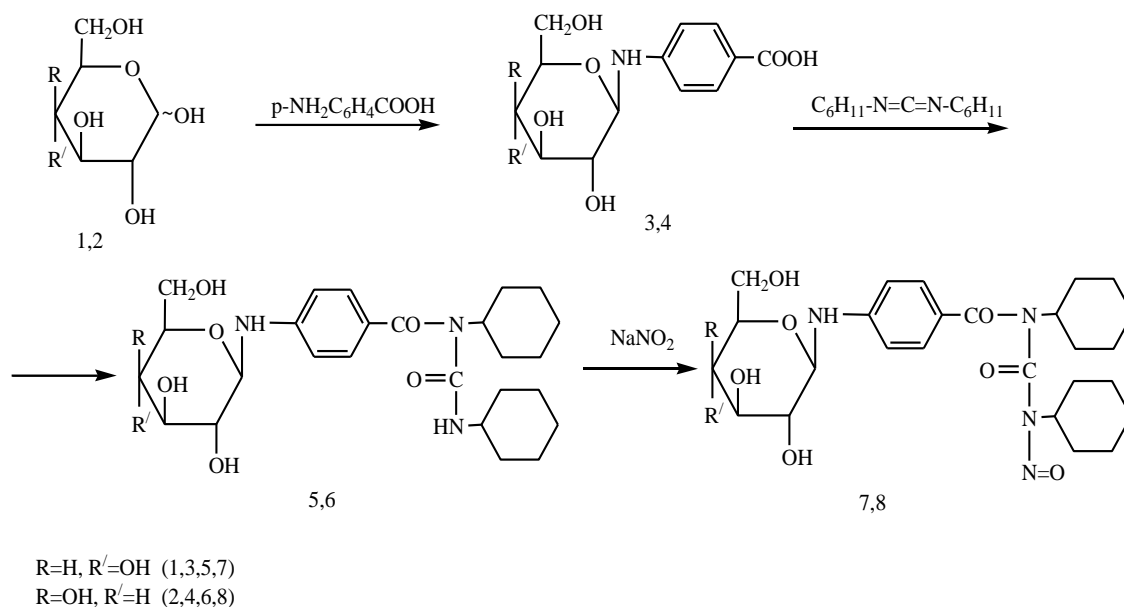


Table – 1 Some parameters of synthesized compounds

N-glycosides	Initial the United		m.p. °C	R _f	[α] _D ^t (c, C ₂ H ₅ OH)	Elemental analysis			Yield	
	G	Mole				found, %			g	%
						Calculated, %	C	H		
<u>5</u>	0.6	0.002	146-147 ⁰	0.72*	34.6 ⁰ (0.41, t=17 ⁰)	<u>62.02</u> 61.9	<u>7.35</u> 7.82	<u>8.34</u> 8.04	0.59	59.4
<u>6</u>	0.6	0.002	162-163.5 ⁰	0.49**	44.8 ⁰ (0.39, t=17 ⁰)	<u>62.02</u> 62.89	<u>7.35</u> 7.97	<u>8.34</u> 7.93	0.52	52.8
<u>7</u>	0.2	0.0003	132-134 ⁰	0.62***	27.3 ⁰ (0.59, t=18 ⁰)	<u>58.64</u> 58.02	<u>6.7</u> 7.08	<u>10.83</u> 10.53	0.13	62.4
<u>8</u>	0.2	0.0003	154-155 ⁰	0.59****	41.9 ⁰ (0.44, t=17 ⁰)	<u>57.53</u> 58.02	<u>7.91</u> 7.08	<u>9.98</u> 10.53	0.11	52.3

* chloroform-methanol 19: 1

** benzene-chloroform 2: 1

*** benzene-ethylacetate 2: 1

**** benzene-chloroform 5: 2

Experimental. The optical rotation was measured on an SU-3 universal saccharimeter at $20 \pm 2^\circ\text{C}$. The purity of products and R_f values were determined on Silufol UV-254 using solvent systems CHCl₃:CH₃OH (19:1, system a); C₆H₆:CHCl₃ (2:1, system b); C₆H₆: CH₃COOC₂H₅ (2:1 system c); C₆H₆:CHCl₃ (5:2, system d). IR spectra were obtained in KBr disk on a UR-20 spectrometer. ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AM-300 (75,5 and 300 MHz) in CDCl₃. PMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker WM-250 spectrometer (250 MHz) with TMS internal standart The preparation *N-p*-carboxyphenyl- β -D-glucosyl (galactosyl)amine (3,4) has been reported [8].

***N-p*-carboxyphenyl- β -D-glucosylamine (3).** Yield (90%), mp. 125.5-127⁰ C, R_f 0.53 (system d), [α]_D²⁰ - 77.8⁰ (c 0.64, ethanole) [8].

N-p-carboxyphenyl-β-D-galactosylamine (4). Yield (85.8%), mp. 151-153°C, R_f 0.41 (system d), [α]_D²⁰ - 52.5° (c 0.4, pyridin) [8].

β- N-(p-carboxyphenylglucopyranosyl)-acylurea (5). To a solution of 0.6 g (0.002 mole) N-β-carboxyphenyl-D-glucopyranosylamine in 20 ml of tetrahydrofuran under cooling up to 0 C° and stirring was added 0.52g (0.002 mole) dicyclohexylcarbodiimide and 0.4 ml triethylamine. Mixture was stirred for 2 h and kept in the refrigerator for 20 hours. Sediment was filtered out and after treatment with activated carbon solvent was removed by vacuum stripping. The residue was dissolved in chloroform, washed by 5% solution of citric acid, water and dried over Na₂SO₄. After filtration, chloroform was evaporated and residue was treated with petroleum ether at simultaneous rubbing with stirring rod. Recrystallized from ethanol. Yield 0.59 (59.4%), m.p. 146-147° C, R_f 0.72 (system a), [α]_D¹⁷ - 34.6° (c 0.41, C₂H₅OH). Found, %: C 61.9; H 7.82; N 8.04. C₂₆H₃₇N₃O₇. Calculated, %: C 62.02; H 7.35; N 8.35.

IR spectrum (ν, cm⁻¹): 2840, 2935 (CH₂-cyclohexanole), 3230 (NH), 3300-3400 (OH), 760, 820, 900 (Benzol), 1380, 1430 (CO - NH), 1510 (CO - N<), 1720 (C=O), 3080 (C-H_{arom}).

PMR spectrum (δ, ppm, J/Hz), TMS: 5.50 (1H, d, J_{1,2} = 8.0, H-1), 4.94 (1H, dd, J_{2,1} = 8.0, J_{2,3} = 9.5, H-2), 5.20 (1H, dd, J_{3,2} = 9.5, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.30 (1H, dd, J_{4,3} = 3.0, J_{4,5} = 9.5, H-4), 3.80 (1H, ddd, J_{5,4} = 9.5, J_{5,6'} = 5.0, J_{5,6''} = 2.5, H-5), 4.06 (1H, H-6', dd, J_{6',6''} = 12, J_{6',5} = 2.5), 4.20 (1H, H-6'', dd, J_{6'',6'} = 12, J_{6'',5} = 5.0,), 1.8-0.8 (20 H, m, 10CH₂ cyclohexyl), 7.0 (1H, m, NH), 7.5-7.8 (4H, m, aromatic group), 3.1 and 4.1 (2H, s, CH=NH).

¹³C NMR spectrum (δ, ppm), CDCl₃: 85.76 (C-1), 74.02 (C-2), 78.51 (C-3), 72.1 (C-4), 76.44 (C-5), 59.72 (C-6), 167.5-170.0 (C=O), 12.5-23.0 (CH₂-cyclohexyl). Aromatic group: 150.58 (C-1), 113.40 (C-2), 130.22 (C-3), 117.70 (C-4), 131.20 (C-5), 111.35 (C-6).

β- N-(p-carboxyphenylgalactopyranosyl)-acylurea (6) was preped analogously. Yield 0.52 (52.8%), m.p. 162-163.5°C, R_f 0.49 (system c), [α]_D¹⁷ - 27.3° (c 0.39, C₂H₅OH). Found, %: N 7.93. C₂₆H₃₇N₃O₇. Calculated, %: N 8.35.

IR spectrum (ν, cm⁻¹): 2935 (CH₂-cyclohexanole), 3319 (NH), 3340 (OH), 764, 920 (Benzol), 1700-1600 (CO - NH), 1529 (CO - N<), 1715 (C=O), 3060 (C-H_{arom}).

PMR spectrum (δ, ppm, J/Hz), TMS: 5.70 (1H, d, J_{1,2} = 8.0, H-1), 4.94 (1H, dd, J_{2,1} = 8.0, J_{2,3} = 9.5, H-2), 5.22 (1H, dd, J_{3,2} = 9.5, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.40 (1H, dd, J_{4,3} = 3.0, J_{4,5} = 9.5, H-4), 3.84 (1H, ddd, J_{5,4} = 9.5, J_{5,6'} = 5.0, J_{5,6''} = 2.5, H-5), 4.22 (1H, H-6', dd, J_{6',6''} = 12, J_{6',5} = 2.5,), 4.03 (1H, H-6'', dd, J_{6'',6'} = 12, J_{6'',5} = 5.0,), 1.8-1.2 (20 H, m, 10CH₂ cyclohexyl), 7.1 (1H, m, NH), 7.3-7.5 (4H, m, aromatic group), 2.6 and 4.32 (2H, s, CH=NH).

¹³C NMR spectrum (δ, ppm), CDCl₃: 92.7 (C-1), 79.3 (C-2), 77.54 (C-3), 77.0 (C-4), 76.6 (C-5), 62.5 (C-6), 166-168.5 (C=O), 12.0-22.8 (CH₂-cyclohexyl). Aromatic group: 150.40 (C-1), 112.5 (C-2), 130.0 (C-3), 116.80 (C-4), 132.10 (C-5), 112.5 (C-6).

β- N-(p-carboxyphenylglucopyranosyl)-nitrosoarea (7). To a solution of 0.2 g (0.0003 mole) of compound 5 in 1 ml of glacial acetic acid and 2 ml of acetic anhydride under cooling up to 0 C° and stirred for 2 hours was added portionwise 0.5, the NaNO₂. The mixture was kept for 20 hours in the refrigerator and then was processed in cold water with ice cubes. Solid matter repeatedly was extracted with ether. Ether extract was washed with water, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under vacuo. The residue, which is a yellowish powder mass was treated with petroleum ether and recrystallized from ethanol. Yield 0.13 (62.4%), m.p. 132-134°C, R_f 0.62 (system b), [α]_D¹⁸ - 27.3° (c 0.59, C₂H₅OH). Found, %: C 58.02; H 7.08; N 10.81. C₂₆H₃₆N₄O₈. Calculated, %: C 58.64; H 6.76; N 10.53.

IR spectrum (ν, cm⁻¹): 2938 (CH₂-cyclohexanole), 3339 (NH), 2990-3300 (OH), 761, 910 (Benzol), 1525 (-CO-N-N=O), 1020 (-N-N-)

PMR spectrum (δ, ppm, J/Hz), TMS: 5.42 (1H, d, J_{1,2} = 8.0, H-1), 5.30 (1H, dd, J_{2,1} = 8.0, J_{2,3} = 9.5, H-2), 5.05 (1H, dd, J_{3,2} = 9.5, J_{3,4} = 3.0, H-3), 5.20 (1H, dd, J_{4,3} = 3.0, J_{4,5} = 9.5, H-4), 3.80 (1H, ddd, J_{5,4} = 9.5, J_{5,6'} = 5.0, J_{5,6''} = 2.5, H-5), 4.0 (1H, H-6', dd, J_{6',6''} = 12, J_{6',5} = 2.5,), 4.16 (1H, H-6'', dd, J_{6'',6'} = 12, J_{6'',5} = 5.0,), 1.8-1.0 (20 H, m, 10CH₂ cyclohexyl), 7.1-7.5 (4H, m, aromatic group), 3.25 and 4.1 (2H, s, CH=NH).

¹³C NMR spectrum (δ, ppm), CDCl₃: 87.82 (C-1), 71.12 (C-2), 76.60 (C-3), 69.52 (C-4), 74.83 (C-5), 61.8 (C-6), 168.5-172.0 (C=O), 12.0-25.5 (CH₂-cyclohexyl). Aromatic group: 150.32 (C-1), 112.20 (C-2), 129.85 (C-3), 116.40 (C-4), 130.8 (C-5), 111.22 (C-6).

β -N-(*p*-carboxyphenylgalactopyranosyl)-nitrosoarea (8) was preped analogously. Yield 0.11 (52.3%), m.p. 154-155⁰C, R_f 0.59 (system d), [α]_D¹⁷ - 41.9⁰ (c 0.44, C₂H₅OH). Found, %: N 9.98; C₂₆H₃₆N₅O₈. Calculated, %: C N 10.53.

IR spectrum (ν , cm⁻¹): 2850, 1440 (CH₂_cyclohexanole), 3310 (NH), 3330 (OH), 760(Benzol), 1690 (C=O), 3060 (C-H_{arom}), 1520 (-CO-N-N=O), 1080 (-N-N-).

PMR spectrum (δ , ppm, J/Hz), TMS: 5.64 (1H, d, J_{1,2} = 8.0, H-1), 5.08 (1H, dd, J_{2,1} = 8.0, J_{2,3} = 9.5, H-2), 5.21 (1H, dd, J_{3,2} = 9.5, J_{3,4} = 3.0, H-3), 5.32 (1H, dd, J_{4,3} = 3.0, J_{4,5} = 9.5, H-4), 4.14 (1H, ddd, J_{5,4} = 9.5, J_{5,6'} = 5.0, J_{5,6''} = 2.5, H-5), 3.86 (1H, H-6', dd, J_{6',6''} = 12, J_{6'5} = 2.5,), 3.72 (1H, H-6'', dd, J_{6'',6'} = 12, J_{6''5} = 5.0,), 1.8-1.0 (20 H, m, 10CH₂ cyclohexyl), 7.4-7.7 (4H, m, aromatic group), 2.8 and 4.2 (2H, s, CH=NH).

¹³C NMR spectrum (δ , ppm), CDCl₃: 98.6 (C-1), 76.4 (C-2), 74.8 (C-3), 74.3 (C-4), 72.4 (C-5), 61.8 (C-6), 169.5-172.4 (C=O), 13.0-24.4 (CH₂-cyclohexyl). Aromatic group: 149.20 (C-1), 112.33 (C-2), 131.84(C-3), 119.70 (C-4), 130.72 (C-5), 111.00(C-6).

Conclusions.

1. N-glycosides containing a nitroso (N = O) group was synthesized: β -N-(*p*-carboxyphenylglucopyranosyl)-acylurea, β -N-(*p*-carboxyphenylgalactopyranosyl)-acylurea, β -N-(*p*-carboxyphenylglucopyra-nosyl)-nitrosoarea and β -N-(*p*-carboxyphenylgalactopyranosyl)-nitrosoarea.

2. The structures of obtained compounds were established by physical-chemical methods of analysis.

REFERENCES

1. N. I. Perevodchikova, N. P. Korman, M. B. Bichkov. J. Problems in Oncology (Russian). 21, 8, 21 (1975).
2. I. A. Rapoport. Proceeding of the USSR Academy of Sciences (Russian). 146, 6, 1418 (1962).
3. I. A. Rapoport. Supermutageny. Mpscow, "Nauka", 1966, c .9-58.
4. H. Welch, F. Marti-Ibanes (Eds). New York, Medical Encyclopedi, 230 (1960).
5. T. P. Johnson, G.S. Mc Caleb, J. A. Montgomery, J. Med. Chem. 18, 104 (1975).
6. Shengelia N., Phachulia Z., Tabatadze L., Sidamonidze N., Gakhokidze R. "For the issue of condensation with streptocyte glucose". 3th scientific conference "Natural and synthetic biologically active substances. Georgia, Tbilisi 2016, October 23-25, 78-79.
7. Sidamonidze N., Janiashvili L., Tabatadze L., Bedukadze L., Tatarishvili M., Gakhokidze R. Syntesis of N-glycosides from α -pyrrolidone and ϵ -caprolactam. Bulletin of Yhe Georgian Academy of Scieces, 2000, 11, 161, 67-69.
8. B. N. Stepanenko, Z. S. Volkova. Synthesis os some of carboxyphenyl- and chlorophenyl-glycozilamines. Proceeding of the USSR Academy of Sciences (Russian). 177, 3, 607 (1967).

MEDICINE

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПАНГИСТЕРЭКТОМИИ – МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

¹Страховецкий В. С.

²Щедров А. А.

³Страховецкая Ю. В.

⁴Тесленко С. Н.

⁵Гончарова Н. Н.

⁶Сендецкий С. С.

¹Д. мед. н., доцент кафедры эндоскопии и хирургии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, г. Харьков, Украина

²К. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

³К. мед. н., врач – акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АШЕРА» г. Харьков, Украина

⁴Д. мед. н., профессор кафедры хирургии № 2 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

⁵Д. мед. н., доцент кафедры хирургии № 2 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

⁶Врач-интерн кафедры акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6024

ARTICLE INFO

Received: 03 May 2018

Accepted: 20 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

laparoscopic panhysterectomy;
massive bleeding from the vaginal
canopy;
coagulation scab;
intracorporeal suture;
peritonization.

ABSTRACT

Laparoscopic panhysterectomy is the most popular operation in gynecology and oncogynecology. Massive bleeding from the vaginal canopy in the postoperative period is a menacing complication after this operation. The technique proposed by the authors for performing this operation with bipolar coagulation of only large vessels without total hemostasis of the vaginal canopy before its suturing, the use of mechanical hemostasis of large vessels, the intracorporeal technique of suturing the vagina with its subsequent peritonization allowed reducing the percentage of this complication to 0.07%

Citation: Страховецкий В. С., Щедров А. А., Страховецкая Ю. В., Тесленко С. Н., Гончарова Н. Н., Сендецкий С. С. (2018) Krovotecheniya iz Kupola Vlagalisha Posle Laparoskopicheskoi Pangisterektomii – Metodi Profilaktiki. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6024

Copyright: © 2018 Страховецкий В. С., Щедров А. А., Страховецкая Ю. В., Тесленко С. Н., Гончарова Н. Н., Сендецкий С. С. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Пангистерэктомия является одной из самых популярных операций в оперативной гинекологии, онкогинекологии и тазовой хирургии. Существуют самые различные доступы и модификации данной операции. Так, пангистерэктомия может быть выполнена лапаротомным, вагинальным и лапароскопическим доступами. С развитием технического

оснащения стационаров и совершенствованием хирургической и анестезиологической техники лапароскопические операции во всех крупных лечебных учреждениях стали выполняться чаще. Также существует комбинированный доступ, а именно – лапароскопически ассистированная вагинальная гистерэктомия, целью, которой является и радикальное удаление матки с придатками, и коррекция тазового пролапса [1]. Выполнение пангистерэктомии чаще всего оказывается достаточным для 50 % больных, при этом, по мнению авторов, применение современных высокотехнологичных лапароскопических методик уменьшает риск осложнений и не ухудшает отдаленный онкологический прогноз для таких больных [3].

Для каждого из доступов есть свои показания и условия, которые не исключают предпочтения хирурга владеющего тем или иным доступом в полной мере. На сегодняшний день крайне популяризирован лапароскопический доступ для пангистерэктомии, что является достаточно объяснимым следующими моментами: 1) высочайший уровень развития электрохирургии и, как результат, представленных хирургу энергий; 2) огромный выбор оборудования для обеспечения лапароскопического доступа и его безопасности; 3) популярность данного доступа среди пациентов, которые, имея доступ к информации, еще не контактировав с доктором, отдают предпочтение данному доступу; 4) страховые компании по многим причинам заинтересованы в продвижении и популяризации новых медицинских технологий; 5) конкурентная борьба среди хирургов, стремящихся выполнить все больший объем лапароскопическим доступом, удалить все большую матку лапароскопически [4, 5].

Следует заметить, что точность лапароскопического доступа настолько велика при всей его малоинвазивности, что во многих странах онкогинекологические операции практически не выполняются лапаротомным доступом, исключая некоторые формы рака яичника. Данный доступ в современной гинекологии становится стандартным. Молодые доктора начинают свое обучение в условиях именно лапароскопической операционной.

Благодаря достаточно хорошей переносимости и короткому койко-дню пациенты быстро восстанавливаются, возвращаются к обычной жизни, при необходимости продолжения лечения в короткие сроки переходят к химиотерапии и лучевой терапии, что несравнимо в случае выполнения объема лапаротомным доступом. Однако следует заметить, что ситуация с лапароскопической пангистерэктомией не столь радужна и связана с массой осложнений в раннем послеоперационном периоде [4].

Общеизвестным является факт, что кровотечение из купола влагалища в послеоперационном периоде связано с отторжением коагуляционного струпа с последующим обнажением сосудов купола влагалища. является угрожающим осложнением, возникает неожиданно для пациентки за пределами стационара, требует немедленной госпитализации и хирургического гемостаза [2].

В данной статье считаем необходимым изложить опыт выполнения пангистерэктомий на базах кафедр ХМАПО и ХНМУ, а также ООО МЦ «АШЕРА» г. Харькова и остановиться именно на геморрагических осложнениях в послеоперационном периоде.

Цель исследования. Снизить частоту массивных кровотечений после лапароскопической пангистерэктомии и сделать данное осложнение прогнозируемым и управляемым.

Материалы и методы исследования.

Начиная с периода с 2011 года по 2018 год нами выполнено порядка 4000 пангистерэктомий, из которых лапароскопический доступ был в 3490 случаях, лапаротомный - в 79 случаях, трансвагинальный, включая лапароскопически ассистированную влагалищную гистерэктомию – в 431 случае.

Результаты и их обсуждение. При проведении лапаротомной и трансвагинальной гистерэктомии случаев кровотечения из купола влагалища в послеоперационном периоде не отмечено, что полностью соответствует данным мировой литературы [3]. Пациенты выписывались на 3-и – 5-е сутки и находились под постоянным контролем наших докторов в течение 6-ти месяцев с осмотром в день выписки, через 2 и 6 месяцев.

Совершенно иной оказалась картина в случае лапароскопической пангистерэктомии. В 95 % случаев данная категория пациентов в течение 2-х месяцев послеоперационного периода имела кровомазание, начиная с 7 – 13-х суток, что связано с отторжением коагуляционного струпа в области ушитого купола. Следует отметить, что лапароскопическая пангистерэктомия выполнялась стандартно, по методике, с использованием биполярного гемостаза на всех этапах, механических ножниц и монополярной резки исключительно для отсечения матки от влагалища, с лапароскопическим ушиванием купола экстракорпоральными П-образными швами с захватом крестцово-маточных связок, в количестве от 3-х до 6-ти – по ситуации, с использованием монофиламентной нити толщиной 0-1 с длительным сроком рассасывания,

перитонизация не проводилась. За период с 2011 по 2013 выполнено порядка 942 лапароскопических пангистерэктомий по вышеуказанной методике. Массивное кровотечение из купола влагалища, потребовавшее госпитализации и хирургического гемостаза в период с 7-х по 31-е сутки послеоперационного периода имело место у 34 (3,6 %) пациенток.

Учитывая достаточно высокий процент угрожающего жизни пациента осложнения, которое в 100% случаев случалось за пределами стационара и могло привести к фатальным последствиям, была радикально пересмотрена методика выполнения операции. Прежде всего, рабочая группа отметила, что данное осложнение не имело место у пациенток прооперированных лапаротомным и трансвагинальным доступами, когда не использовалась какая-либо коагуляция. Было решено использовать биполярную коагуляцию только на крупных сосудах и прецизионный гемостаз по необходимости, не стремясь к тотальному гемостазу, допуская небольшую степень кровоточивости мелких сосудов до ушивания купола влагалища. В большинстве случаев посредством латерального доступа перевязывались или клипировались общие стволы маточной артерии после их выделения, что значительно снизило необходимость биполярного гемостаза купола влагалища.

Отдельное внимание было посвящено методике ушивания купола влагалища. Нами было предположено, что методика наложения экстракорпорального шва при ушивании купола влагалища ведет к прорезыванию нити через стенку влагалища, за счет чрезмерного натяжения при ее протягивании в троакар, тем самым травмируются уже коагулированные ткани. А мощное затягивание шва пушером ведет к ишемизации ранее коагулированных тканей. Все выше изложенное создает предпосылки для неадекватного отторжения струпа и кровотечению. Мы начали использовать методику наложения интракорпорального шва на купол влагалища, которая, на наш взгляд, более соответствует механическим методикам, используемым при лапаротомии и трансвагинальном доступе, и не обладает вышеуказанными недостатками экстракорпорального шва для купола влагалища. Кроме того, мы стали использовать полифиламентную нить толщиной 0-1 с длительным сроком рассасывания.

Помимо всего прочего, во всех случаях была проведена перитонизация ушитого купола влагалища листками брюшины. Предложенная методика удлинила операцию всего на 3-5 минут, однако были получены следующие результаты. Данная методика использовалась с 2014 по 2018 год, за указанный период выполнено порядка 2548 лапароскопических пангистерэктомий.

Было всего 2 случая (0,07%) кровотечения из купола влагалища, потребовавших госпитализации, они не были массивными и купировались посредством тампонады влагалища бинтом, на следующие сутки пациенты были выписаны.

Выводы. Таким образом, разумное использование коагуляции, использование механических методик для гемостаза крупных сосудов, использование методики интракорпорального шва для ушивания купола влагалища, а также перитонизация позволяют значительно снизить процент массивных кровотечений из купола влагалища в послеоперационном периоде после лапароскопической пангистерэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сравнительный анализ затрат на пангистерэктомию у пациенток с ранними стадиями рака эндометрия при лапароскопическом и лапаротомном доступах / О. А. Смирнова, А. М. Беляев, И.В. Берлев [и др] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т.13, №1. – С.49-58.
2. Эндовидеохирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России / И. В. Берлев, Е. А. Ульрих, Е. А. Некрасова [и др] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – P.196-207.
3. Evaluation of complications of abdominal and vaginal hysterectomy / N. Fatima Shanthini, G. K. Poomalar, M. Jayasree, A. Bupathy // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 1, №1. – P.7-11.
4. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life / S. Baffert, S. Alran, V. Fourchette [et al] // Eur J Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 42, №3. – P.391–399. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.010.
5. Literature review on hospital costs for patients undergoing hysterectomy / B. P.-H. Chen, H. Cheng, M. Romney [et al] // Jefferson college of population health posters. ISPOR 21th Annual International Meeting. – 2016, Washington DC, USA. Available at: <http://jdc.jefferson.edu/jcphposters>. DOI: 10.1016/j.jval.2016.03.1431.
6. Secondary Hemorrhage after Total laparoscopic Hysterectomy / P. G. Paul, Talwar Prathap, Harneet Kaur [et al] // JSLS. – 2014 Jul-Sep. – Vol.18, №3: e2014.00139. DOI: 10.4293/JSLS.2014.00139.

ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Титова Т. А., д.мед.н., доцент, кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національна медична академія післядипломної освіти імені Л. П. Шупика

Матюха Л. Ф., д.мед.н., професор, зав. кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національна медична академія післядипломної освіти імені Л. П. Шупика

Україна. м. Київ. Національна медична академія післядипломної освіти імені Л. П. Шупика. Кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги.

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6025

ARTICLE INFO

Received: 06 May 2018

Accepted: 19 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

urinary tract infections;
pyelonephritis;
Flaprox;
Escherichia coli;
biofilms;
leukocyturia;
bacteriuria.

ABSTRACT

Objective. A comparative study was aimed at the study of the effectiveness and evaluation of the dynamics of clinical and laboratory parameters of therapy with oral antimicrobial Flaprox versus nitrofurantoin therapy in patients with exacerbation of chronic urinary tract infection in outpatient settings.

Object and methods of research. The study included 40 patients (16 men, 24 women) with exacerbation of chronic pyelonephritis. Participants in the study were divided into 2 groups: 26 patients who received Flaprox 500 mg twice a day for 10 days in the main group (A), 14 patients in the control group (B) received nitrofurantoin 100 mg 4 once a day for 10 days. The mean age of the patients was 39.8 ± 8.9 years

Results. The regression of clinical manifestations of urinary tract infection in the study process was noted in both groups.

In the main group, the dynamics of reduction of symptoms of general intoxication and normalization of local symptoms and inflammatory changes in blood and urine has a more pronounced tendency from 5 days of treatment and persisted throughout the course of therapy.

Conclusions. The possibilities of optimization of antimicrobial therapy by general practitioners and family physicians in the management of patients with urinary tract infections in outpatient settings have been investigated. Flaprox using for 10 days allowed to reliably reduce or eliminate dysuria, infection of the urinary tract (bacteriuria), and inflammatory process (leukocyturia) without negative changes in the blood biochemistry analysis. Therapy of UTI with Flaprox demonstrates efficacy in comparison with the use of nitrofurantoin and the achievement of positive dynamics of clinical and laboratory parameters in a shorter time.

Citation: Титова Т. А., Матюха Л. Ф. (2018) Likuvannia Zahostren Infektsii Sechovyvidnykh Shliakhiv v Ambulatornykh Umovakh. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6025

Copyright: © 2018 Титова Т. А., Матюха Л. Ф. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Актуальність. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є найбільш розповсюдженими захворюваннями в різних вікових категоріях. Вони посідають перше місце за частотою серед всіх нефрологічних захворювань та одне з провідних місць серед інфекційної патології людини. Персистенція даних захворювань на протязі тривалого часу призводить до зниження функції нирок за рахунок розвитку тубулоінтерстиціальних змін, порушення уродинамики, та розвитку

хронічної хвороби нирок. Це обумовлює не тільки медичну, але й економічну значимість даної проблеми. Всесвітня організація охорони здоров'я відносить пієлонефрит до проблем, що мають соціальне значення, оскільки захворювання частіше розвивається у осіб працездатного віку і нерідко стає причиною інвалідизації хворих.

Епідеміологія. Епідеміологія інфекції сечовивідних шляхів різна. Структура мікрофлори залежить від нозології захворювання, перебігу захворювання, чинників, які провокують запальний процес.

Спектр етіологічних агентів при інфекції нижніх і верхніх сечовивідних шляхів досить однаковий. В ньому переважають здебільшого представники сімейства *Enterobacteriaceae*, а серед них – кишкова паличка (*Escherichia coli*), частка якої, за даними різних авторів, складає від 40 до 90%. Висока частка серед збудників *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%), також вирізняють й інших представників *Enterobacteriaceae*, наприклад *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, ентерококи, а також грампозитивні організми, як стрептококи групи В і D, що складають близько 1-2%.

Таким чином, основним збудником інфекцій сечовивідних шляхів вважається *Escherichia coli*. Даний мікроорганізм широко представлений в нормофлорі (до 10^8 КУО/г), в нормі сприяє стимуляції імунореактивності організму за рахунок постійного подразнення системи локального імунітету [9;17]. Досліджена здатність окремих видів синтезувати вітаміни групи В і К, антибактеріальні речовини (мікроцин і коліцин), коротко-ланцюгові жирні кислоти. В умовах зниження популяції і ослаблених протекторних властивостей облигатних сахаролітичних мікроорганізмів концентрація *Escherichia coli* може різко збільшуватися, реалізуючи патогенні властивості [3;9]. *Escherichia coli* має широкий спектр ферментів, гемопротеїнів (цитохроми і каталази), які можуть активно розвиватися і отримувати енергію як в аеробних, так і в анаеробних умовах [3]. Саме ці фактори пояснюють унікальний адаптивний механізм цих мікроорганізмів і їх здатність швидко реагувати на зміни умов життя.

Уропатогенні штами *E. coli* мають ряд особливостей, які підвищують їх адаптацію до умов сечовивідного тракту і мають піогенну агресивність (здатність індукувати гнійне запалення) [4]. Вони, також, мають високу спорідненість до уротелію - адгезія до клітин епітелію внаслідок наявності фімбрії і ворсин, що перешкоджає розвитку імунної відповіді у пацієнта [4]. В дослідженнях було показано, що бактерії здатні проникати в уротелій ниркових мисок і ниркові сосочки та адгезуються на уроепітелії, перш ніж проникнути у тканину нирки [11;29]. При перевищенні допустимої концентрації клітин *E. Coli*, реалізується здатність цих мікроорганізмів мігрувати в мезентеріальні лімфатичні вузли і кров з подальшим розвитком генералізованих інфекційних процесів.

У відповідь на проникнення уропатогенних бактерій і їх адгезію до епітеліальних клітин макроорганізму включається універсальний захисний механізм - апоптоз ушкоджених клітин, їх злуцвання з подальшим видаленням при сечовипусканні, що перешкоджає розвитку запальних захворювань в нижніх сечових шляхах. Бактерії, які встигли проникнути в більш глибокі шари і знаходяться в біоплівках, уникають процесу апоптозу.

На сьогоднішній день значна роль у формуванні інфекційних процесів відводиться концепції бактеріальних біоплівок. За дослідженнями близько 65% інфекцій обумовлено саме біоплівками, які розглядаються як структурне співтовариство мікроорганізмів, інкапсульованих в саморозвиненому полімерному матриксі, адгезоване до біотичної або абіотичної поверхні [11;19].

Формування біоплівок відбувається в кілька етапів, протягом яких мікроорганізми активно змінюють поверхневі властивості слизових оболонок або сторонніх тіл та сприяють адгезії планктонних (плаваючих) бактеріальних клітин. Розвинена біоплівка складається з групи мікроорганізмів, відокремлених інтерстиціальними проміжками, які заповнені навколишньою рідиною. Основною структурною одиницею біоплівки є мікроколонія, яка в залежності від виду мікроорганізмів, що її формують, складається на 10-25% з мікробних клітин та на 75-90% з екзополісахаридного матриксу. Біоплівка також містить водні канали, через які надходять додаткові поживні речовини і кисень, необхідні для росту клітин [11;22].

Особливості інфекційного фактору при пієлонефриті. Хронічні інфекції принципово відрізняються від гострих формуванням біоплівок, а фагоцити макроорганізму не здатні поглинати біоплівки на відміну від окремих бактеріальних клітин [14;35]. Штами, виділені від хворих на хронічний пієлонефрит, по можливості формування біоплівок значно перевершували штами, виділені від хворих на гострий пієлонефрит. Інтенсивне утворення біоплівок клінічними ізолятами *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* становлять важливий фактор хронізації інфекцій сечовивідного тракту [7].

Відзначено також більш високу здатність до формування мікробних біоплівки для мікроорганізмів-збудників пієлонефриту, що протікає на тлі сечокам'яної хвороби [7].

Підходи до антимікробної терапії ІСШ. За результатами досліджень більшість антимікробних препаратів (АМП) можуть уповільнювати формування біоплівки тільки шляхом елімінації незахищених планктонних бактерій. Таким чином, під час гострої фебрильної фази інфекції антимікробна терапія є достатньою, оскільки за фебрильну реакцію відповідальні саме планктонні бактерії. Але наявність бактерій в біоплівці слугують факторами ризику рецидиву запального процесу, що зумовлено вивільненням планктонних мікроорганізмів з поверхневого шару зрілої біоплівки, їхнім поширенням над поверхнею, розвитком бактеріурії, а, в подальшому, бактеріємії, ендотоксінемії та інших гострих інфекційно-запальних ускладнень, в тому числі синдрому системної запальної реакції і уросепсису.

Слід зазначити, що АМП, які ефективні проти планктонних бактерій, часто не чинять необхідної антимікробної дії щодо бактеріальних біоплівок. Це, з одного боку, пов'язано з тим, що вибір АМП ґрунтується на чутливості бактеріальної культури, отриманої з планктонних бактерій. Тим часом, планктонні бактерії відрізняються поведінкою і фенотиповими формами від бактерій в біоплівці. З іншого боку, неефективність антимікробної терапії в лікуванні інфекції, зумовленої наявністю бактеріальних біоплівок, пояснюється наступними факторами [11;34;1]:

- АМП не проникають на всю глибину біоплівки завдяки бар'єрній функції глікокаліксу, що покриває її зовні;
- уповільнення або припинення penetрації АМП в глибокі шари мікробної біоплівки внаслідок звуження водних каналців у біоплівці;
- виведенням АМП назовні матриксом біоплівки (еффлюкс, або зовнішня резистентність);
- дезактивація (нейтралізація) позитивно зарядженого антибіотика негативно зарядженим полімером матриксу;
- перехід бактерій в стан своєрідного анабіозу і затримки реплікації, тобто мікроорганізми в біоплівці ростуть повільніше, тому вони більш стійкі до антимікробних препаратів;
- протеїни, що зв'язують антимікробні препарати, погано експресуються у бактерій в біоплівці;
- бактерії в біоплівках активують багато генів, якими змінюють клітинну оболонку, молекулярні мішені і чутливість до антимікробних препаратів (внутрішня резистентність);
- здатність бактерій синтезувати ферменти, які безпосередньо руйнують антибіотик.

Таким чином, бактерії в біоплівці можуть виживати в присутності антимікробних препаратів в концентрації в 1000-1500 разів вищими за ту, яка необхідна для ерадикації планктонних клітин того ж виду бактерій (клітини-персістери) [11;26].

Для лікування інфекції, викликані біоплівкою, слід застосовувати АМП, які добре проникають через глікокалікс і мають високу бактерицидну активність щодо повільно зростаючих бактерій [11;33]. Слід зазначити, що АМП більш ефективні проти біоплівок безпосередньо СВШ в порівнянні з біоплівками на катетерах [11;28], це може бути обумовлено синергічною дією антибактеріальних препаратів і факторів захисту макроорганізму [11;27].

Можливість антимікробних препаратів проникати в біоплівку значної мірою різниться і залежить як від типу АМП, так і від віку біоплівки. Аміноглікозиди і бета-лактами здатні перешкоджати формуванню «молодих» біоплівок, в той час як фторхінолони, завдяки значній проникаючій здатності, ефективні стосовно як «молодих», так і «старих» біоплівок. Більш того, концентрації фторхінолонів тривалий час зберігаються в даних структурах в їх виявляють у біоплівках протягом 1-2 тижнів після закінчення курсу антибактеріальної терапії [11; 30].

Розвиток резистентності до АМП першої лінії – започатковані широкомасштабні дослідження щодо визначення чутливості мікроорганізмів: АРМІДА (2000-2001 рр.), AREST (2008-2009), ДАРМІС (2011). За результатами досліджень зроблені акценти на застосуванні АМП в терапії ІСШ залежно від рівня ураження сечовивідної системи, ускладненості процесу та чутливості мікрофлори. При неускладнених циститах перевага в застосуванні надається нітрофуранам, цефалоспорином та триметоприму.

Слід зауважити, що неускладнений цистит у чоловіків без залучення простати є рідкістю, тому для пацієнтів з симптомами ІСШ необхідне лікування антимікробними препаратами, що проникають у тканину передміхурової залози. Відповідно рекомендується тривалість лікування щонайменше 7 днів, переважно з застосування триметоприму сульфаметоксазолу або фторхінолону, з урахуванням результатів тесту на чутливість мікрофлори [36].

Таблиця 1. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті (2017)

АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ	ДОБОВА ДОЗА	ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ	ПРИМІТКИ
Ципрофлоксацин	500-750 мг двічі на добу	7 днів	Стійкість до фторхінолону повинна бути менше 10%.
Левофлоксацин	750 mg на добу	5 днів	
Триметоприм сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	14 днів	Якщо такі агенти використовуються емпірично, слід вводити первинну внутрішньовенну дозу тривалої парентеральної антимікробної терапії (наприклад, цефтриаксону).
Цефподоксим	200 мг двічі на добу	10 днів	
Ceftibuten	400 мг на добу	10 днів	

Нітрофурані (нітрофурантоїн, фуразидин), як і інші уроантисептики, не рекомендовано призначати при пієлонефриті, оскільки вони не створюють необхідних концентрацій в тканині нирок [15]. Тому перевага для антимікробної терапії при пієлонефриті віддається препаратам групи цефалоспоринів і фторхінолонів, які демонструють високу ефективність в терапії ІСШ різної локалізації. Цефалоспоринони частіше позиціонуються для дітей і вагітних, фторхінолони - для дорослих.

Слід зауважити, що за класифікацією, прийнятою EAU та внесеною до *Urological Infections Guidelines* (2017) до ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів належать всі випадки захворювання у пацієнтів, що мають ризики ускладненого перебігу ІСШ, тобто, всі чоловіки, пацієнти з анатомічними або функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок і/або іншими супутніми імунодефіцитними станами (наприклад, діабет), тощо.

В якості препаратів першої лінії при лікуванні ускладнених ІСШ також розглядаються фторхінолони, вони застосовуються при асоційованих зі структурними порушеннями органів сечостатевого апарату станах, наявності супутніх захворювань та при ІСШ з обтяженим перебігом [24]. Такий підхід відповідає рекомендаціям Європейської асоціації урологів (EAU 2017, 2015, 2016) та залишається актуальним на сьогоднішній день. [30].

Серед фторхінолонів провідне місце в терапії ІСШ на амбулаторному етапі займає ципрофлоксацин. Широке застосування препаратів ципрофлоксацину обумовлено спектром дії, високою біодоступністю при пероральному прийомі, здатністю препарату проникати практично в усі біологічні середовища (це надає переваги фторхінолонам при таких ІСШ як пієлонефрит, а також при епідидиміті і простатиті, перед препаратами інших груп, які не створюють необхідних концентрацій в тканинах органів-мішеней), високою ефективністю стосовно практично всіх груп мікроорганізмів-збудників ІСШ за порівняно низьких мінімальних пригнічуючих концентрацій.

Механізм дії ципрофлоксацину полягає в інгібуванні ферментів ДНК-гірази, топоізомераз II і IV, що веде до порушення реплікації бактеріальної ДНК, таким чином забезпечує бактерицидну дію препарату. Досліджені додаткові механізми впливу фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацину, при запальних процесах. Фторхінолони з циклопропіл-фрагментом в положенні N1 структури ядра хінолону (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин) стимулюють синтез IL-2 і γ IFN, знижують продукцію про-запальних цитокінів IL-1 і TNF α . Імуномодулююча дія даних фторхінолонів обумовлена впливом на внутрішньоклітинні циклічні АМФ і фосфодіестерази, на фактори транскрипції, такі як NF-каппа β , тощо. Слід зазначити, що фторхінолони здійснюють імуномодулюючу активність, зокрема, при латентних або хронічних інфекціях [21]. Таким чином вони попереджають розвиток хронізації перебігу запального процесу. Таким чином, ципрофлоксацин забезпечує комплексну дію в сечовивідних шляхах, оскільки не тільки сприяє елімінації збудників, але й регулює місцеві захисні реакції тканин.

Мета дослідження: проведено дослідження ефективності застосування перорального антимікробного препарату Флапрокс виробництва Біофарма, Туреччина, що містить 500 мг ципрофлоксацину в 1 таблетці, та динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з традиційною терапією нітрофуранами у пацієнтів з загостренням хронічної інфекції сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах.

Матеріали та методи. У дослідження з одночасним контролем було включено 40 пацієнтів (16 чоловіків, 24 жінок) з загостренням хронічного пієлонефриту. До основної групи (А) увійшли 26 хворих, до контрольної групи (В) — 14 хворих. Середній вік пацієнтів склав $39,8 \pm 8,9$ років.

Дослідження проводилось на базі амбулаторії селища Хотів, Київської області.

У всіх хворих загострення хронічного пієлонефриту було підтверджено клініко-лабораторними показниками, морфологічно - картина сечі відповідала клінічним даними і характеризувалася наявністю маркерів активного запального процесу.

Пацієнти основної групи А (26 хворих) отримували препарат Флапрокс по 500 мг двічі на добу протягом 10 днів. Пацієнти контрольної групи отримували стандартну терапію, яка передбачала використання нітрофуранів (фурагін) 0,1г 4 рази на добу 10 днів. Усім пацієнтам рекомендували дотримуватися дієти, водного режиму, призначали жарознижуючі препарати в перші 2 дні лікування, які в подальшому були відмінені. На етапі лікування основна і контрольна група були зіставні за діагнозом, віком, статтю.

На 5 день лікування та на 10 день закінчення антибактеріальної терапії проводився контроль стану пацієнтів. У хворих проводили оцінку клінічних проявів загострення сечових шляхів та симптомів інтоксикації організму. Серед клінічних ознак звертали увагу на загальні симптоми інтоксикації (підвищення температури, наявність головного болю, білу у м'язах, пітливість, слабкість) та місцеві прояви у вигляді дизурії, болей у попереку, болю при пальпації в області нирок, позитивний симптом Пастернацького. Основні клінічні симптоми реєстрували перед початком лікування та на 5, 10 дні лікування. Інформацію про стан хворих і отримані результати терапії заносили в індивідуальні реєстраційні картки.

В динаміці пацієнтам виконували лабораторні і інструментальні дослідження. Кров і сечу досліджували до прийому терапії, на 5 день лікування, одразу після закінчення антибактеріальної терапії. Загальний аналіз сечі і аналіз сечі за Нечипоренком проводився до прийому антибактеріальної терапії, на 5 день лікування, одразу після її закінчення. В крові ознаки загострення запального процесу оцінювали за вираженістю показників — лейкоцитоз, зміщення формули вліво, рівень ШОЕ; при проведенні макроскопічного дослідження сечі і мікроскопічного дослідження сечового осаду - за наявністю лейкоцитурії, ознак ураження епітелію сечових шляхів, бактеріурії.

Ультразвукове дослідження проводилося усім хворим до антибактеріальної терапії і після, в якому визначали стан кортико-медулярного шару.

Супутні захворювання у пацієнтів обох груп були у стані ремісії і компенсації.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програми Excel.

Критерії виключення: хронічна ниркова недостатність, об'ємні процеси, вагітність, наявність сечового катетера, гострий пієлонефрит, гострий цистит, анемія.

Критерії ефективності: зменшення клінічних проявів (дизурії, болю в попереку, зниження температури, больового синдрому, болю у м'язах, пітливості, слабкості), лабораторних ознак загострення запального процесу (лейкоцитурія, бактеріурія), ультразвукових змін (покращення стану кортико-медулярного шару).

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів основної групи швидше (А), ніж в контрольної (В) зменшувалися клінічні прояви, нормалізувалися лабораторні та інструментальні показники. Симптоми інтоксикації, головний біль проходили на 3 день. Дизурічні прояви зменшувалися на 5 день у 69% пацієнтів в основній групі і у 57% пацієнтів контрольної. Симптом Пастернацького ставав негативним на 5 день, чутливість нирок при пальпації - на 5 день у 59% зберігалася в першій групі і 68% у контрольній групі.

Лабораторні дослідження виявили зникнення запальних змін у сечі. Так, лейкоцитурія поступово зменшувалася у обох групах, проте в групі А позитивна динаміка відбувалася швидше і кількісні показники лейкоцитів в сечі на 5 день були меншими порівняно з групою В; лейкоцити в пробі сечі за Нечипоренком знизилися до 10-20 в полі зору $\pm 3-4$, $p < 0,01$ в групі А у 100% пацієнтів на 10 день, в контрольній групі – на 89%. Зникнення бактеріурії спостерігалася в обох групах однаково на 10 день.

Таблиця 2. Загальні симптоми інтоксикації.

	До лікування		3 день лікування		10 день лікування	
	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В
симптоми інтоксикації						
температура	підвищ	підвищ	-	+ 52%	-	-
головний біль	+++	+++	+	++	-	-
біль у м'язів	+++	+++	+	++	-	-
пітливість	+++	+++	+	++	-	-
слабкість	+++	+++	+	+++	-	+

Місцеві симптоми.

	До лікування		5 день лікування		10 день лікування	
	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В
місцеві клінічні прояви						
дизурія	100%	100%	31%	43%	0%	1%
болі в попереку	100%	100%	48%	56%	0%	0%
болючість при пальпації в області нирок	100%	100%	59%	68%	0%	0%
симптом Пастернацького	позитив	позитив	негатив	позитив 62%	негатив	негатив

Таблиця 3. Лабораторні показники.

	До лікування		5 день лікування		10 день лікування		
	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В	Гр А	Гр В	
сечовий осад							
лейкоцитурія	загальний аналіз сечі	100%	100%	18%	23%	0%	0%
	аналіз сечі за Нечипоренком	100%	100%	26%	34%	0%	11%
бактеріурія	++	++	-	+	-	-	
епітелій сечових шляхів	+++	+++	+	++ 17%	-	+ 3%	
кров							
лейкоцитоз	+++	+++	+	++	-	-	
ШОЕ	++	++	++	+++	+	++	
УЗД							
ультразвукове візуалізація нирок (зміни кортико-медулярного шару)	+++	+++	+	++	-	+	

Застосування препарату Флапрокс при лікуванні загострень хронічної інфекції сечовивідних шляхів дало можливість швидше, ніж в контрольній групі, досягти бажаного терапевтичного ефекту, що підтверджувалося результатами клініко-лабораторних показників.

Висновки. В статті розглянуті питання етіології та фактори, що впливають на хронізацію ІСШ, підходи та рекомендації щодо терапії даних захворювань, в тому числі з погляду сучасних знань співіснування мікроорганізмів.

Досліджено можливості оптимізації антимікробної терапії лікарями загальної практики-сімейними лікарями при веденні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах. Зазначено, що на сучасному етапі призначення АМП при пієлонефриті необхідно проводити не лише зважаючи на основні збудників ІСШ та їхню чутливість до препаратів *in vitro*, але й на здатність до формування біоплівки. Обґрунтована клінічна ефективність препарату Флапрокс завдяки впливу на систему сечовиділення, бактерицидну дію щодо основних збудників ІСШ на різних етапах контамінації сечових шляхів, в тому числі при наявності бактеріальних біоплівок, протизапальну дію та імуномодельную активність ципрофлоксацину.

Показана ефективність терапії ІСШ препаратом Флапрокс в порівнянні із застосуванням нітрофуранів та досягнення позитивної динаміки клінічних і лабораторних показників в більш короткі терміни. На тлі прийому препарату Флапрокс швидше змінювалися загальні (температура, пітливість, слабкість) і місцеві (дизурія, локальний біль) клінічні прояви, лабораторні (лейкоцитурія, бактеріурія, епітеліальні клітини) та інструментальні (стан кортико-медулярного шару) показники, більш виражена тенденція спостерігалася вже з 5 дня лікування та зберігалася протягом всього курсу терапії. Це дозволяє рекомендувати препарат Флапрокс в якості антимікробної терапії при загостренні хронічної інфекції сечовивідних шляхів в умовах амбулаторії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ермоленко В. М., Филатова Н. Н., Малкоч А. В. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте // Лечащий врач. – 2012 и 8–11, 8.
2. Жабченко И. А., ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК, 2013, том 16, №2, ч. 2 (62).
3. Зайцев А.В. Особенности лечения и профилактики неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Лекции для врачей. Эффективная фармакотерапия. 4/2015, -С. 22-30.
4. Иванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря / Д. Д. Иванов, С. В. Кушніренко // Семейная медицина. - 2015. - № 2. - С. 46-50.
5. Иванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів: лікування пієлонефриту. Журнал «Почки», 2013, 3 (05).
6. Лагун Л. В., Атанасова Ю. В., Тапальский Д.В. формирование микробных биопленок у возбудителей острого и хронического пиелонефрита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013.-N 3.-С.18-23.
7. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / за ред. акад. В. П. Широбокова. – Вид. 2-е. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.
8. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования ДАРМИС (2010-2011) // Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 4.
9. Перепанова Т. С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике / Т. С. Перепанова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 44. – С. 18-27.
10. Перепанова Т. С. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей / Т.С. Перепанова, Е.М. Волкова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 3. - С. 100-105.
11. Петухова И. Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций. Урология сегодня, 2013, №2 (24)
12. Синякова Л. А., Косова И. В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium Medicum №07 2014: С - 29-33.
13. Широбоков В. П. Микробная экология человека / В. П. Широбоков, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент.– К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2010. – 336 с.
14. Burgundy Botanical Extracts, ACTIPARC DE PONT DE VAUX, LES CHAPELLES SUD, REYSSOUZE. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.burgundy-extracts.com.
15. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. Lancet Infect Dis. 2003 Jun и 3(6):359-71.
16. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. б.м. : Infection. 2005 Dec.33 Suppl 2.P.55-70.
17. Flores-Mireles Ana L., Walker Jennifer N., Caparon Michael & Hultgren Scott J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology (2015)13, 269–284.
18. Grabe M. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2015.
19. Guidelines on urological infections - European Association of Urology, 2015.

20. Lewis K., Spoering A.L., Kaldalu N. et al. Persisters: specialized cells responsible for biofilm tolerance // *Biofilms, infection and antimicrobial therapy* / Ed. by J.L. Pace, M. Rupp, R.G. Finch. Taylor & Francis Group, 2005. P. 241–257.
21. Pickard R., Bartoletti R. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2016.
22. Reid G., Habash M., Vachon D. et al. Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001. Vol. 17. № 4. P. 317–319.
23. Wolcott, R. D. and Ehrlich, G. D. (2008) Biofilms and Chronic Infections. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 299, 2682-2684. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>
24. G. Bonkat (Co-chair), R. Pickard (Co-chair), R. Bartoletti, T. Cai, F. Bruyère, S. E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner. Guidelines Associates: A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. Urological Infections. Guidelines 2017. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Умарова Л. Н., к.м.н.

Республика Узбекистан,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6026

ARTICLE INFO

Received: 20 May 2018

Accepted: 15 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

Newborns;
delayed intrauterine development of
newborns;
prognosis.

ABSTRACT

With the help of retrospective data and mathematical calculations, a forecast was made for the city of Tashkent, Karakalpakstan and the regions of the republic. The graphs were constructed, which allowed deeper to uncover some of the regularities inherent in forecasting intrauterine growth retardation (FNR) of newborns and provides an opportunity for health authorities to develop therapeutic and preventive measures.

In the areas where it is forecasted that the incidence of newborns will increase with EFA, it is necessary to strengthen the interaction of medical and preventive institutions, sanitary and epidemiological services. Mass media can play an important role in reducing the level of ZVUR, conducting interviews with pregnant women.

Citation: Умарова Л. Н. (2018) Matematicheskaya Model Prognozirovaniya Rojdeniya Detei s Zaderjkoj Vnutriutrobnogo Razvitiya. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6026

Copyright: © 2018 Умарова Л. Н. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) новорожденных имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности, достигая 40% [1-3], а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с ЗВУР, причиняют значительный социальный и экономический ущерб. Состояние здоровья подрастающего поколения - важный показатель благополучия общества и государства, отражающий не только настоящую ситуацию, но и прогноз на будущее [4].

Результаты исследования. Материалами для анализа послужили данные сводных годовых отчетных по республике, областям и по городу Ташкенту в динамике за 10-летний период (2007–2016 гг.) института здоровья МЗ РУз (директор Муталова З.).

Одним из путей повышения эффективности медицинского обслуживания населения является научная обоснованность планирования профилактических мероприятий. Основой для разработки целенаправленных планов являются результаты ретроспективного эпидемиологического анализа и прогнозирование заболеваемости.

Для составления краткосрочного прогноза годовых показателей заболеваемости нами предложено 2 методических подхода:

- прогнозирование с использованием методики определения «максимальной стабильности»;
- прогнозирование с использованием уравнения регрессии.

Алгоритм и анализ параметрического прогноза состоят в следующем. Под параметрическим прогнозом в данном случае понимается прогноз функции, аргумент которой изменяется как дискретная величина с постоянным шагом дискретизации. При прогнозировании изменения заболеваемости во времени элементами этого вектора должны быть численные значения заболеваемости, измеренные через равные промежутки времени, а

именно через год. Ряд годовых показателей заболеваемости, показывающих изменение какого-либо явления во времени представляет собой динамический ряд.

С помощью статистического анализа динамических рядов были решены следующие задачи:

- выявление и описание характерных тенденций изменения явления во времени;
- подбор статистической модели, описывающей эти изменения;
- отыскание отсутствующих промежуточных значений (интерполяция) на основе имеющихся показателей;
- предсказание на основе имеющихся результатов будущих значений (экстраполяция) анализируемого ряда.

Для выявления и описание тенденции используют различные методы, которые дают ориентировочные (визуальная оценка графика или "мысленное" выравнивание, метод выравнивания "от руки") и точные (метод наименьших квадратов) выводы. Выявление тенденции означает выравнивание фактической кривой и построение линии, которую называют линией тренда (трендом или линией тенденции). Линия тренда показывает, какими теоретически могли бы быть годовые показатели, если бы заболеваемость зависела только от факторов, формирующих тенденцию.

Критерием правильности нанесения (или расчета) линии тренда является приблизительно равные значения сумм отклонений фактических показателей заболеваемости вверх и вниз от линии тенденции.

Характерной особенностью динамических рядов является то, что в качестве независимой переменной X выступает фактор времени, а зависимой Y – (изменяющей зависимой) зависимость между переменными X и Y , который носит односторонний характер, так как фактор времени не зависит от изменчивости признаков.

Графики динамических рядов оказываются не плавно идущими, а ломаными линиями, так как, наряду с главными причинами, определяющими общую закономерность в изменчивости признаков, на их увеличение оказывают влияние многочисленные второстепенные причины, вызывающие случайные колебания: природные катаклизмы, изменения в питании, ухудшение экологии, случайные выбросы в атмосферу вредных веществ, эпидемии и т.п. Для выявления основной тенденции сопряженной вариации признаков и для усреднения влияния случайных факторов необходимо выравнивать значения динамических рядов, т.е. нужно заменить ломаные на гладкие, плавно идущие линии.

Один из самых эффективных подходов считается выравнивание динамических рядов по методу наименьших квадратов. Сущность метода наименьших квадратов состоит в минимизации суммы квадратичных отклонений между наблюдаемыми и расчетными величинами. Расчетные величины находятся по подобранному уравнению - уравнению регрессии. Чем меньше расстояние между фактическими значениями и расчетными, тем более точен прогноз, построенный на основе уравнения регрессии.

Согласно этому методу с бесконечного числа линий, которые могли бы быть теоретически проведены между точками, изображающими исходный ряд, выбирается только одна прямая, которая имела бы наименьшую сумму квадратов отклонений исходных точек от этой теоретической прямой:

$$\sum (x_i - \bar{x})^2 = \min$$

Отсюда и название метода – метод «наименьшие квадраты».

Требование метода наименьших квадратов заключается в том, что теоретические точки \bar{y}_x' должны быть получены таким образом, чтобы сумма квадратов отклонений от этих точек для эмпирических наблюдений y_i была минимальной,

$$Q = \sum (y_i - y_x)^2 = \sum (y_i - f(x))^2 = Q_{\min}$$

Вычисляя в соответствии с принципами математического анализа минимум, этого выражения, преобразуя его, можно получить систему нормальных уравнений, в которых неизвестными величинами оказываются искомые параметры уравнения регрессии, а известные коэффициенты определяются эмпирическими величинами признаков, обычно суммами их значений и их перекрестных производных.

Уравнение прямой линии или параболы I порядка можно выразить в виде отклонений членов ряда от их средних:

$$\bar{y}_x - \bar{y} = b_{yx}(x - \bar{x}); \quad \bar{x}_y - \bar{x} = b_{xy}(y - \bar{y})$$

Если средние \bar{y} и \bar{x} перенести в правую часть уравнения, то получим

$$\bar{y}_x = \bar{y} + b_{yx}(x_i - \bar{x}); \quad \bar{x}_y = \bar{x} + b_{xy}(y_i - \bar{y})$$

Система нормальных уравнений для определения параметров a и b будет следующая:

$$an + b\sum(x_i - \bar{x}) = \sum y$$

$$a\sum(x_i - \bar{x}) + b\sum(x_i - \bar{x})^2 = \sum y(x_i - \bar{x})$$

Так как, то система уравнений примет следующий вид:

$$an = \sum y;$$

$$b\sum(x_i - \bar{x})^2 = \sum y(x_i - \bar{x})$$

Отсюда параметры уравнения параболы I порядка (прямая линия), выраженной в виде отклонений членов ряда от их средних величин, оказываются следующими:

$$a = \frac{\sum y}{n} = \bar{y} \quad (1)$$

$$b = \frac{\sum y(x_i - \bar{x})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

При выравнивании динамических рядов мы воспользовались статистическими данными о ЗВУР новорожденных среди населения г. Ташкента за 2006-2015 гг. (табл. 1).

В данном случае среднюю арифметическую величину для независимой переменной определяем по временным точкам, обозначенным числами натурального ряда:

$$\bar{x} = \frac{1+10}{2} = 5,5$$

Затем вычисляем отклонение членов ряда зависимой переменной y от этой величины (с учетом знаков) и производим вычисления, показанные в таблице 1.

Таблица 1. Динамика распространения заболеваемости ЗВУР среди новорожденных г. Ташкента за 2007-2016 гг

Год	x_i	Распространенность ЗВУР, y_i	$(x_i - \bar{x})$	$y(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$	\bar{y}_x
2007	1	693	-4,5	-3118,5	20,25	631,7
2008	2	729	-3,5	-2551,5	12,25	657,6
2009	3	802	-2,5	-2005	6,25	683,4
2010	4	798	-1,5	-1197	2,25	709,3
2011	5	793	-0,5	-396,5	0,25	735,2
2012	6	777	0,5	388,5	0,25	761,0
2013	7	975	1,5	1462,5	2,25	786,9
2014	8	737	2,5	1842,5	6,25	812,7
2015	9	954	3,5	3339	12,25	838,6
2016	10	971	4,5	4369,5	20,25	864,5
Σ	55		-	2133,5	82,5	

Подставляя найденные значения в формулы (1) и (2), определяем параметры линейного уравнения:

$$a = \frac{\sum y_i}{n} = \frac{822,9}{10} = 82,29$$

$$b = \frac{\sum y(x_i - \bar{x})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} = \frac{-1981}{85} = -23,31$$

Отсюда формула для выравнивания динамики ЗВУР новорожденных и его прогнозирования среди населения г. Ташкента имеет следующий вид:

$$\bar{y}_x = 822,9 + 25,86(x_i - \bar{x})$$

Рассчитанные по этому уравнению значения \bar{y}_x зависимой переменной помещены в последнем столбце таблицы 1. Более наглядное представление об этом дает рисунок 1, на котором изображена ломанная и вычисленная плавно идущая линия этого ряда.

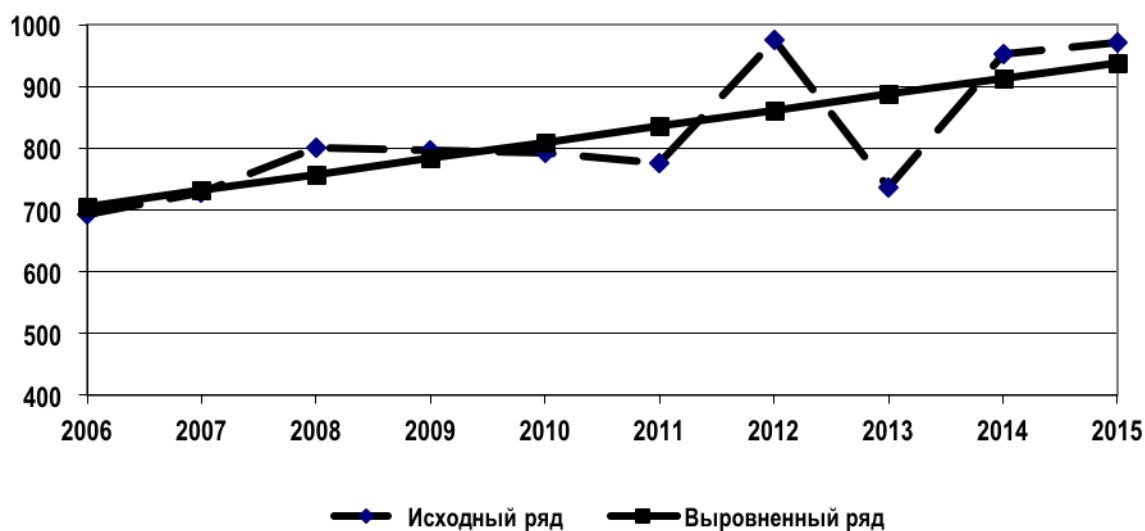


Рис. 1. Исходные и выровненные данные распространения ЗВУР среди новорожденных детей г. Ташкента за 2006-2015 гг.

Абсолютный прирост характеризует скорость изменения процесса (абсолютную величину прироста в единицу времени). Абсолютный прирост рассчитывается как разность между данным уровнем и предыдущим; обозначается знаком "+", характеризую прирост, или знаком "-", характеризую убыль.

Для характеристики изменения процесса одного периода по отношению к предыдущему периоду применяется такой показатель, как темп роста (снижения); рассчитывается как процентное отношение последующего (уровня) к предыдущему.

Для обобщенной количественной оценки тенденций динамического ряда используется показатель, именуемый средним темпом прироста (снижения), выраженный в %. При расчете темпа для большинства рядов можно использовать следующую формулу:

$$T_{np.сн.} = \frac{b \cdot k}{a} \cdot 100$$

где $k = 1$ – при нечетном числе уровней ряда;

$k = 2$ – при четном числе уровней ряда;

a и b – показатели линейной зависимости, используемые при выравнивании ряда методом наименьших квадратов.

Рассчитываем среднюю относительную ошибку по формуле:

$$\varepsilon = \frac{1}{n} \cdot \sum \left(\frac{[y_{\phi} - y_p]}{y_{\phi}} \right) \cdot 100$$

$\varepsilon = 4,8\%$ $\varepsilon=4,8\%$ – точность прогноза высокая

Таблица 2. Расчет показателей динамического ряда (абсолютный прирост, темп прироста, средний темп прироста, значение 1% прироста) г. Ташкента

Выровненный ряд	Абс. прирост	Темп прироста, %	Средний темп прироста	ϵ , %
965	-	-		4,4
991	26,0	2,7		4,5
1017	26,0	2,6		4,6
1043	26,0	2,6	$T = \frac{b \cdot k}{a} =$ $= \frac{25,9 \cdot 2}{822,9} = 6,3\%$	4,7
1069	26,0	2,5		4,8
1095	26,0	2,4		4,9
1121	26,0	2,4		5,0
1147	26,0	2,3		5,1
1173	26,0	2,3		5,1
1198	25,0	2,1		5,2
ϵ_{cp}				4,8

Аналогичным образом было произведено выравнивание динамики распространения ЗВУР среди новорожденных областей Республики Узбекистан.

Прогностические оценки основаны лишь на выявленных, характерных для изучаемого периода, проявлениях многолетней динамики заболеваемости и не учитывают возможные будущие нетипичные изменения активности факторов риска. Поэтому любой метод вычисления прогностических показателей ЗВУР, дает лишь ориентировочный (с разной степенью точности) прогноз.

Определили средний прогностический показатель и его возможные максимальные и минимальные значения (пороговые показатели), в которых может находиться показатель заболеваемости следующего года при условии, если не произойдет существенных (форс-мажорных или ожидаемых) изменений активности причин возникновения и распространения какой-либо болезни, или/и существенных изменений в полноте выявления, качестве диагностики и учета больных. Если такие изменения произойдут, это приведет к нетипичным (по отношению к изученному периоду) проявлениям заболеваемости и показатель заболеваемости следующего года может не соответствовать прогнозу.

Таблица 3. Выровненные показатели ЗВУР среди новорожденных (абс.)

Области	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
КК	1188	1172	1157	1142	1127	1112	1097	1082	1067	1052
Андижанская	641	661	680	700	720	739	759	779	799	818
Бухарская	574	610	645	681	716	752	787	823	859	894
Джизакская	603	624	644	665	686	706	727	747	768	789
Кашк-ская	587	618	649	680	711	742	773	804	835	866
Навоийская	583	611	639	659	665	724	752	780	808	836
Наманганская	559	594	629	664	699	734	769	804	839	874
Самаркандская	545	576	606	636	667	697	727	758	788	819
Сурх-нская	418	480	543	605	668	730	793	856	918	981
Сырдарьинская	441	493	544	596	648	699	751	802	854	906
Ташкентская	625	646	667	688	710	731	752	773	794	815
Ферганская	528	573	617	662	706	751	795	840	884	929
Хорезмская	458	481	534	588	641	695	748	801	855	908
г. Ташкент	707	732	758	784	810	836	862	888	913	939

Полученную плавную линию можно продолжить и дать прогноз на 2016-2026 гг. (табл. 4).

Анализ результатов прогноза показателей ЗВУР среди новорожденных детей показал, что в Каракалпакской автономной республике наблюдается тенденция уменьшения, например, к 2025 году на 13,1% по сравнению с 2016 годом, а в Андижанской области наоборот отмечалось увеличение на 21,1%.

Прогнозирование динамики ЗВУР среди населения областей на 2016-2025 годы показывает, что и в остальных областях также заболеваемость сохраняет тенденцию к возрастанию: в Бухарской – на 34,4%, Джизакской – на 23,0%, Кашкадарьинской – на 31,1%, Навоийской – на 29,2%, Наманганской – на 34,7%, Самаркандской – на 32,3%, Сурхандарьинской – на 54,5%, Сырдарьинской – на 33,6; Ташкентской - на 33,6%; Ферганской – на 22,8%, Хорезмской – на 50,7% и по городу Ташкенту - на 24,1%.

Выводы. Полученный результат доказывает правомерность применения вышеуказанной методики прогнозирования ЗВУР у новорожденных. А с помощью ретроспективных данных и математических вычислений составлен прогноз по городу Ташкенту, Каракалпакии и областям республики. Построены графики, которые позволили глубже раскрыть некоторые закономерности, свойственные прогнозированию ЗВУР у новорожденных и предоставляет возможность органам здравоохранения разработать лечебно-профилактические мероприятия.

Таблица 4. Прогноз показателей ЗВУР среди новорожденных детей (абс.)

Области	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
КК	1037	1021	1006	991	976	961	946	931	916	901
Андижанская	837	857	876	896	916	935	955	975	995	1014
Бухарская	930	966	1001	1037	1072	1108	1144	1179	1215	1250
Джизакская	809	830	850	871	892	912	933	953	974	995
Кашк-ская	897	928	959	990	1021	1052	1083	1114	1145	1176
Навоийская	864	892	920	948	976	1004	1032	1060	1088	1116
Наманганская	909	944	979	1014	1049	1084	1119	1154	1189	1224
Самаркандская	849	880	910	940	971	1001	1032	1032	1092	1123
Сурх-нская	1049	1113	1176	1240	1303	1367	1431	1494	1558	1621
Сырдарьинская	847	879	910	942	974	1005	1037	1068	1100	1132
Ташкентская	837	858	879	900	922	943	964	985	1006	1028
Ферганская	973	1018	1062	1107	1151	1196	1240	1284	1329	1374
Хорезмская	967	1022	1076	1130	1185	1239	1294	1348	1402	1457
г. Ташкент	965	991	1017	1043	1069	1095	1121	1147	1173	1198

В районах, где по прогнозам будет отмечен рост заболеваемости новорожденных с ЗВУР необходимо, усиливать взаимодействие лечебно-профилактических учреждений, санитарно-эпидемиологической служб. Большую роль по снижению ЗВУР могут сыграть средства массовой информации, проведение бесед с беременными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Н. В., Стрижаков А. Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - Т. 3, №2. - С. 7-13.
2. Гольденберг О. П. Особенности состояния здоровья детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 114.00.09. - Астрахань, 2001. - 21 с.
3. Логвинова И. И. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // Российский педиатрический журнал. - 2000. - №3. - С. 50-52.
4. Самсыгина Г. А., Дементьева Г. М., Талалаев А. Г. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. - 1999. - № 5. - С. 4-6.

ВИБІРКОВЕ ПРИШЛІФОВУВАННЯ ЗУБІВ ЯК ПІДГОТОВЧИЙ ЕТАП ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

Гавалешко В. П., к. мед.наук, ас., кафедра ортопедичної стоматології

Рожко В. І., ас., кафедра терапевтичної стоматології
ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”

Малендевич Т. Л., ас., кафедра хірургічної стоматології
Івано-Франківський національний медичний університет
Україна, м.Івано-Франківськ

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6027

ARTICLE INFO

Received: 10 May 2018
Accepted: 18 June 2018
Published: 12 July 2018

KEYWORDS

prosthodontics;
selective grinding;
rheumatoid arthritis;
dental rows;
temporomandibular joint.

ABSTRACT

The article highlights the role of selective grinding procedures before special prosthodontic treatment of patients with rheumatoid arthritis and dental row deformations. Teeth are altered by selective grinding to make simultaneous cusp tip to cusp tip contact on both sides of the arch when the jaws are in left or a right lateral position, balanced occlusion in a static eccentric position exists. Nowadays, the question of choosing the best prosthodontic treatment for patients with dental row deformations on a background of rheumatoid arthritis is not studied enough. Prosthodontic treatment of patients with partial tooth loss and temporomandibular joint disorders should be true strictly individually and complex after general treatment and at the period of rheumatoid arthritis remission.

Citation: Гавалешко В. П., Рожко В. І., Малендевич Т. Л. (2018) Vybirкове Pryshlifovuvannya Zubiv yak Pidhotovchyi Etap Ortopyedychnoho Likuvannya Patsientiv iz Zakhvoriuvanniamy Skronevo-Nyzhnoshchelepnoho Suhloba. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6027

Copyright: © 2018 Гавалешко В. П., Рожко В. І., Малендевич Т. Л. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Клінічний аналіз оклюзійних взаємовідношень є невід’ємною частиною обстеження при складанні плану ортопедичного лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями. Рівномірний розподіл жувального тиску дає можливість зосередити вектори функціональних та парафункціональних сил, виключивши можливість концентрації їх на окремих зубах, тим самим попередити розвиток травматичної оклюзії та її ускладнення [1,2,4].

Аналіз міжоклюзійних взаємовідношень заключається в детальному обстеженні контактів зубів у задній контактній позиції, серединній оклюзійній позиції, а також при трансверзальних і сагітальних рухах нижньої щелепи. Отримані дані дозволяють зрозуміти особливості взаємодії зубів, пов’язаних з їх функцією, на якій буде обумовлене наступне ортопедичне лікування. Число міжзубних контактів на всьому зубному ряді напряму пов’язане з активністю жувальних м’язів [3,4]. Відомо, що у пацієнтів старшого віку задовільна жувальна функція може зберігатися навіть при втраті молярів [6,8].

Ревматоїдний артрит (РА) – це системне захворювання сполучної тканини, яке проявляється суглобовим синдромом, яким за даними ВООЗ (2005) страждають не менше 1% населення і починається з периферичних дрібних суглобів (суглоби пальців рук і ніг) і поширюється на великі (плечовий і колінний). Ураження скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) можуть проявлятися як у вигляді самостійного захворювання, так і розвиватися при

різноманітних системних захворюваннях. Великий інтерес представляють прояви ревматоїдного артриту, що у 20% випадків дебютує саме з ураженням СНЩС [1,7].

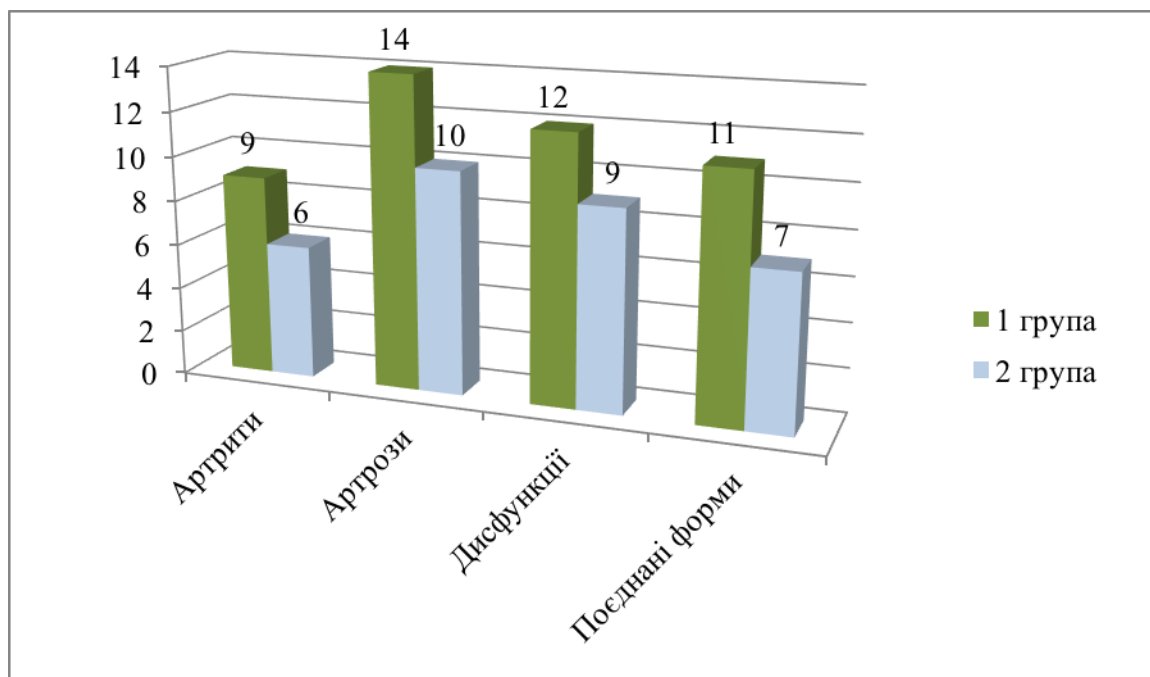
Мета дослідження: оцінити роль проведення вибіркового пришліфовування зубів у пацієнтів із захворюваннями СНЩС перед протезування дефектів зубних рядів.

Матеріали та методи. Процедура вибіркового пришліфовування зубів була проведена 46 пацієнтам із захворюваннями СНЩС на фоні ревматоїдного артриту (1 група) і 32 пацієнтам без супутньої патології (2 група) перед початком спеціального ортопедичного лікування (табл.1).

Перед вибірковою пришліфовкою зубів усім пацієнтам пояснили мету даної процедури. Для наглядності знімали рельєфний відбиток оклюзійних контактів на восковій пластині, також використовували його для первинної діагностики передчасних контактів. Для більш точного виявлення передчасних контактів застосовували артикуляційний папір фірми Vausch (чорного, червоного і зеленого або синього кольорів), товщиною 8-12 мікрон.

Передчасні контакти визначали в серединній і задній контактній позиції і при бічних рухах нижньої щелепи (медіотрузійні, латеротрузійні контакти і відсутність плавного ковзання).

Таблиця 1 - Розподіл пацієнтів на підгрупи, яким провели вибіркоче пришліфовування зубів.



Результати дослідження. Серединна оклюзійна позиція досягалася швидким змиканням зубів із положення відкритого рота. Так як це динамічне положення, то міжзубні контакти відповідали функціональним контактам зубів. Для визначення серединної оклюзійної позиції використовували червону маркувальну плівку, для того щоб оцінити розташування функціональних контактів і визначити, наскільки вони відрізняються від контактів, отриманих в задній контактній позиції.

Положення задньої оклюзії досягалася шляхом притискання руки лікаря до підборіддя пацієнта в момент змикання зубів, при цьому використовувалася артикуляційна плівка чорного або синього кольору. Розташування контактів порівнювали з контактами, отриманими в положенні центральної оклюзії. Положення задньої оклюзії припускає наявність одночасних двосторонніх контактів на жувальній групі зубів з одного та протилежного боків, але у 85% випадків ми спостерігали контакти лише з однієї сторони зубного ряду.

Використовуючи зелений артикуляційний папір визначали бічні зміщення нижньої щелепи із заднього контактного положення, направляючи нижню щелепу вправо та вліво.

При патологічній рухомості зубів при захворюваннях пародонта аналіз артикуляційних рухів проводили тільки після шинування рухомих зубів для стабілізації зубного ряду.

В перше відвідування не завжди вдавалося встановити щелепу в центральне співвідношення, тому вибіркоче пришліфовування проводили в декілька етапів з інтервалом від 2 до 5 днів.

Першочергово усували центричні передчасні контакти із задньої контактної позиції на шляху ковзання зубів в центральну оклюзію. При цьому визначали справжню центральну оклюзію і виявляли перешкоди, які призводили до вимушеного положення нижньої щелепи. В центральному співвідношенні в нормі контактують симетрично скати горбків не менше трьох зубів. При контакті окремих скатів горбків з одного боку зішліфовували передньоязикові скати верхніх премолярів і задньоязикові скати нижніх премолярів для отримання білатеральних контактів трьох пар антагоністів. Потім перевіряли ковзаючі контакти зубів із задньої контактної позиції в положенні звичної оклюзії. Скати горбків, які заважали сагітальним рухам нижньої щелепи зішліфовували.

Вершини опорних горбків (піднебінних верхніх і щічних нижніх) не зішліфовували, щоб уникнути дестабілізації центральної оклюзії. Виключенням із правил стали вершини тих горбків, які контактували в положенні центральної оклюзії, центральному співвідношенні, а також при бічних рухах нижньої щелепи на балансуєчій стороні.

Ексцентричні передчасні контакти спостерігалися в бічних оклюзіях (на робочій і балансуєчій сторонах), а також при переході нижньої щелепи із положення центральної оклюзії в положення передньої оклюзії. Спочатку зішліфовували передчасні контакти на балансуєчій стороні, щоб уникнути перешкоджання змикання зубів робочої сторони. Профарбовані ділянки, що були розташовані ближче до центральної фісури, зберігали, щоб не порушувати центричні контакти. Латеротрузійні передчасні контакти зішліфовували, орієнтуючись на положення центральної оклюзії. Якщо нижній щічний горбок утримує оклюзійну висоту, то зішліфовуванню підлягав скат верхнього щічного горбка і навпаки.

Пацієнтам з середніми і великими дефектами зубних рядів вибірково пришліфовування зубів проводили з інтервалом 3-5 днів для адаптації пародонта і нейром'язової системи. Враховуючи наявність захворювань СНЩС, тривалість кожної процедури скорочувалася до 20 хвилин, тому і збільшувалася кількість відвідувань. В гострій стадії захворювання пародонта вибірково пришліфовування не проводилося. Для адаптації пародонта і нейром'язової системи усім пацієнтам після заключної оклюзійної корекції виготовляли оклюзійні капи на нижню або верхню щелепу, залежно від клінічної ситуації. Для виготовлення капи знімали анатомічний відбиток та відливали модель. Пластинку термопластичного матеріалу товщиною від 1 до 2 мм розігрівали і під тиском обтискали її на гіпсовій моделі верхньої або нижньої щелепи з одномоментним формуванням бічних пелотів, тому подальша корекція оклюзійних контактів не проводилася. Також оклюзійні капи використовували для проведення ремінералізуючої терапії.

У осіб з ревматоїдним артритом, що мали середні і великі дефекти зубних рядів та ігнорували застосування кап протягом тижня після проведеної останньої процедури вибіркового пришліфовування в 65% випадків відбувалося загострення ревматоїдного артриту. Пацієнти скаржилися на появу больових відчуттів в ділянці СНЩС, ускладнювався депресивний стан, виникав дискомфорт в порожнині рота. У практично здорових осіб дискомфортні відчуття в зубощелепній системі були лише у 14% випадків.

Пацієнтам з ревматоїдним артритом вибірково пришліфовування зубів при дефектах зубного ряду середньої і великої протяжності необхідно проводити під контролем оклюзійних кап для створення відносно стабільної оклюзії та попередження симптоматики м'язово-суглобової дисфункції, що може спровокувати загострення ревматоїдного артриту [5,6]. Будь-які зміни в оклюзійних взаємовідношеннях, дискомфорт в порожнині рота в подальшому спричинятимуть відстрочене ортопедичне лікування.

Висновки. Таким чином, метод вибіркового пришліфовування є одним із найбільш ефективних і обов'язкових методів оклюзійної корекції, який дозволяє досягти вже на початкових етапах лікування рівномірного розподілу жувального навантаження на зубні осі, зняти травму з пародонту, створити відносно стабільну оклюзію та усунути оклюзійні передчасні контакти в бічній та передній оклюзіях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Corrao S, Calvo L, Licata G. The new criteria for classification of rheumatoid arthritis: what we need to know for clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*. 2011; 22: 217–219.
2. Greene ChS. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: Implication for the orthodontist. *AJO-DO*. 2011; 1(139): 10-16.
3. Raman P. Physiologic neuromuscular dental paradigm for the diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *J. Calif. Dent. Ass.* 2014; 42(8): 563-571.
4. Türp JC, Schindler H. The dental occlusion as a suspected cause for TMDs: epidemiological and etiological considerations. *J. Oral Rehabil.* 2012; 39(7): 502-512.
5. Арсенина О. И., Попова Н. В., Попова А. В., Комарова А. В. Анализ функциональных изменений у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава при использовании эластомерной каппы (корректора). *Клиническая стоматология*. 2014; 2(70): 46–51.
6. Лапина Н. В., Скориков Ю. В., Сидоренко А. Н., Старченко Т. П. Тактика ведения ортопедических больных с вторичными деформациями зубных рядов, осложненными дисфункциональным синдромом височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;6 (141):118–120.
7. Ожоган Р. З., Рожко М. М., Ожоган З. Р. Сучасні методи діагностики і лікування хворих із дефектами зубних рядів, ускладненими розладами скронево-нижньощелепного суглоба. *Український стоматологічний альманах*. 2017;1:37-41.
8. Риберт Ю. О., Магера Н. С. Особливості діагностики та ортопедичного лікування пацієнтів із підвищеним стиранням твердих тканин зубів та дисфункціями скронево-нижньощелепних суглобів. *Клінічна стоматологія*. 2014;3:89.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ SGLT-2 ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПРОЯВІВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Корпачев В. В., доктор мед. наук, професор

Зінич О. В., доктор мед. наук

Кушнарєва Н. М.

Прибила О. В.

Ковальчук А. В.

Україна, м. Київ

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка»

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6028

ARTICLE INFO

Received: 22 May 2018

Accepted: 30 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

type 2 diabetes;
sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2);
visceral adiposity index;
urinary albumin-to-creatinine ratio;
uricemia.

ABSTRACT

The study showed a positive effect of inhibitor SGLT2 dapaglyflosine in patients with type 2 diabetes on the indicators that characterize the risk and simultaneously act as pathogenetic factors for the development of cardiovascular and renal complications. In particular, decreased uricemia, decreased renal excretion of albumin were revealed, which contributed to lowering blood pressure. The treatment effect depended on the gender of patients and on the initial morphological and functional characteristics of abdominal fat tissue assessed using visceral adiposity index. Under the influence of treatment, decline in the urinary albumin-to-creatinine ratio was observed both in subgroups of patients with baseline microalbuminuria and with macroalbuminuria (by 28-35%).

Citation: Корпачев В. В., Зінич О. В., Кушнарєва Н. М., Прибила О. В., Ковальчук А. В. (2018) Zastosuvannia Inhibitoriv Sgl-2 Dlia Korektsii Proiaviv Hiperurykemii ta Nyrkovoї Dysfunksii u Khvorykh na Tsukrovyy Diabet 2 Typu. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6028

Copyright: © 2018 Корпачев В. В., Зінич О. В., Кушнарєва Н. М., Прибила О. В., Ковальчук А. В. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Невпинне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у всьому світі сьогодні становить значну медико-соціальну проблему у зв'язку з важкими наслідками для здоров'я, працездатності, тривалості та якості життя хворих. Якщо в 2017 р. частку людей, які страждають на діабет, оцінювали в 8,8%, то в 2045 році прогнозується збільшення цього показника до 9,9% [Ogurtsova 2017].

Відомо, що хворі на ЦД 2 типу належать до групи високого ризику серцево-судинних і ниркових дисфункцій, відомі фактори ризику яких включають гіперглікемію, дисліпідемію, гіперпродукцію сечової кислоти, що часто супроводжується артеріальною гіпертензією та альбумінурією, тому боротьба з цими чинниками є критично важливою для зменшення ризику ускладнень ЦД [Lu 2016, Kuwabara 2018, Xu 2018].

Захворювання на ЦД 2 типу, що розвивається на основі синдрому інсулінорезистентності, викликає порушення всіх ланок метаболізму, у тому числі зміни ліпідного та пуринового обміну. Опубліковано численні результати вивчення взаємозв'язку топографії жирової тканини і метаболічних порушень, на підставі яких ожиріння та переважний абдомінальний розподіл жирової тканини можна розглядати як маркер ризику розвитку серцево-судинних захворювань, гіперурикемії та ускладнень ЦД2 типу [Kivimäki 2017]. Зміни обміну пуринів, що розвиваються

паралельно з дисметаболізмом ліпідів, займають вагоме місце серед метаболічних порушень при ЦД 2 типу [Ekiz-Bilir 2017, Wei 2016]. Епідеміологічними проспективними дослідженнями доведено взаємозалежність між гіперурикемією, ожирінням, розвитком атеросклерозу, ризиком гіпертезії, ССЗ та хронічних ниркових дисфункцій [Kuwabara 2017, 2018].

Останнім часом в клінічних дослідженнях використовується новий підхід до визначення морфології абдомінальної жирової тканини та її функції шляхом розрахунку індексу вісцерального ожиріння (ІВО) (Visceral Adiposity Index – VAI). Цей індекс використовує як антропометричні виміри (індекс маси тіла - ІМТ, об'єм талії - ОТ), так і метаболічні параметри (тригліцериди - ТГ, ліпопротеїди високої щільності - ЛПВЩ), тобто одночасно враховує характер розташування та функціональні особливості жирової тканини [Amato 2010, 2014]. Показано, що ІВО, на відміну від попередніх сурогатних маркерів, добре корелює зі ступенем інсулінорезистентності, кардіометаболічним ризиком та ЦД 2 типу [Farzad 2012, Mohammadreza 2012], що робить цей індекс цінним інструментом для інтегральної оцінки стану ліпідного обміну в процесі терапії протидіабетичними засобами, які впливають на стан ліпідного обміну та утворення вісцеральної жирової тканини. Крім того, методами регресійного аналізу показана сильна асоціація між ІВО та рівнем урикемії (OR 6,93; 95% CI 5,79-8,29), яка зберігалась незалежно від віку, статі та метаболічного фенотипу [Dong 2017].

Дапагліфлозін – потужний і високоселективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера (Sodium-Glucose Co-transporter-2 – SGLT-2), дія якого пов'язана зі зниженням реабсорбції глюкози в проксимальних ниркових каналцях. В рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях показано, що введення дапагліфлозину призводило до зменшення частоти серцево-судинних ускладнень та смертності у хворих на ЦД 2 типу з порівняно з використанням інших цукрознижувальних засобів або плацебо, що пов'язують переважно з гемодинамічними ефектами гліфлозінів [Abdul-Ghani 2016, Birkeland 2017, Usman 2018, Zinman 2015], зокрема з впливом на артеріальний тиск [Reed 2016, Shin 2016, Sjöstrom 2015, Yanaia 2016]. У хворих на ЦД 2 типу гліфлозини, окрім цукрознижувального ефекту, викликали дозозалежне зниження маси тіла внаслідок осмотичного діуретичного ефекту і втрати калорій за рахунок глюкозурії [Kim 2012, Nisly 2013, Vallon 2015].

Дослідження впливу інгібіторів SGLT2 на ліпідний спектр у більшості випадків виявило достовірне підвищення рівня ХС-ЛПВЩ, що супроводжувалось незначним збільшенням ХС-ЛПНЩ [Abdul-Ghani 2016, Neal 2017, Sinclair 2014]. Так, після 24-тижневого тижнів спостерігали підвищення ХС-ЛПВЩ (на 0,13 ммоль/л; 95% CI, 0,08-0,18) та ХС-ЛПНЩ (на 0,03 ммоль/л; 95% CI, 0,13-0,20) [Cha 2017]. В інших роботах не виявлено змін рівня цих показників у людей [Fadini 2017, Wang 2016], проте в експерименті на тваринах відзначено, що помірне збільшення ХС-ЛПНЩ та вільних жирних кислот і кетонових тіл пов'язано зі зниженням експресії рецепторів ЛПНЩ гепатоцитів та переключенням енергетичного метаболізму на утилізацію ліпідів [Brousseau 2016]. В окремих роботах у хворих на ЦД 2 типу під впливом гліфлозінів зафіксовано зниження тригліцеридів плазми на тлі підвищення інсуліночутливості та поліпшення функції бета-клітин [Abdul-Ghani 2016, Bando 2016, Ferrannini 2014, Sinclair 2014]. В систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень [Y. Wang et al., 2016] повідомляється, що при порівнянні ефектів інгібіторів SGLT2 проти плацебо, чотири випробування (1153 учасники) виявили зміни загального рівня холестерину, 7 досліджень (2288 учасників) зафіксували зміни в порівнянні з початковим рівнем ХС-ЛПВП та ЛПНП, а 8 досліджень (2524 учасники) зауважили зміни рівня тригліцеридів [Wang 2016].

Серед корисних позаглікемічних ефектів інгібіторів SGLT2 відзначається глюкозозалежне зменшення реабсорбції уратів [Kaku 2014, Vallon 2015, Zhao 2018]. Урикозурична дія гліфлозінів зумовлена впливом на трансмембранні транспортери глюкози та уратів – SGLT-2 і GLUT9. Останній є представником сімейства транспортерів глюкози, який переносить одночасно гексозу (фруктозу) і урати, об'єднуючи процеси екскреції вуглеводів та пуринових похідних [Vallon 2011, Long 2015]. Показано, що щоденний однократний прийом різних доз дапагліфлозину (від 2,5 до 50,0 мг) впродовж 12 тижнів знижував концентрацію СК в сироватці крові хворих на 1 мг/дл, при цьому виявлено негативну кореляційну залежність між рівнями урикемії, глікемії натще та HbA1c [Ekiz-Bilir 2017]. Моніторинг гіпоурикемічного та гіперурикозуричного ефектів інгібіторів SGLT2 вважають важливим для оцінки ефективності комплексної протидіабетичної терапії [Birkeland 2017, Usman 2018].

В результаті аналізу даних багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, зокрема EMPA-REG OUTCOME [Scheen 2017], CANVAS [Neal 2017], отримано докази того, що інгібування SGLT-2 за допомогою препаратів з групи гліфлозінів може

справляти як кардіовазопротекторну, так і ренопротекторну дію [Borg 2017, Cherney 2017, Dekkers 2018, Kivimäki 2017, Monami 2014, Plutzky 2018, Vallon 2014, Zhao 2018]. Показано, що інгібітори SGLT-2 можуть запобігати порушенню клубочкової фільтрації та зменшувати ступінь альбумінурії у пацієнтів із захворюваннями нирок, які пов'язані з діабетом, що може пояснюватися посиленням тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, зниженням внутрішньогломерулярного тиску з супутнім клінічно незначущим зменшенням оцінюваної швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та зменшенням гіперфільтрації [Fioretto 2016, Petrykiv 2017]. Важливими механізмами цього явища можуть бути зміни місцевого та системного ступеня активації ренін-альдостерон-ангіотензинової системи і зміна ниркового метаболізму в напрямку використання більш ефективних енергетичних субстратів, таких як кетонів тіла [De Nicola 2014, Gilbert 2014, Inzucchi 2015]. Крім того, виявлено, що лікування інгібіторами SGLT-2 приводить до зниження внутрішньоренального запалення, подібно до того, що спостерігається при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину, а також може надавати додаткові протизапальні ефекти, коли поєднується з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [Dregan 2017]. Позитивні ефекти інгібіторів SGLT-2 на різні аспекти функції нирок роблять їх привабливими для лікування пацієнтів і діабетичними порушеннями функції нирок [Terami 2014].

Метою роботи було охарактеризувати ефективність комплексного лікування з застосуванням інгібіторів SGLT-2 (дапагліфлозину) щодо впливу на показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру та рівня урикемії хворих ЦД 2 типу в залежності від індексу вісцерального ожиріння, а також на ранні прояви ниркової дисфункції (відношення МАУ / креатинін).

Результати. Обстежено 63 хворих на ЦД 2 типу (з них 38 жінок і 25 чоловіків) віком більше за 45 років ($55,5 \pm 8,3$ р.). Критерії включення: діагноз ЦД 2 типу, встановлений більше ніж за 6 місяців до початку дослідження; прийом препаратів інгібіторів АПФ протягом не менше 6 місяців, відсутність ліпідокорегувальної терапії протягом року. Критерії виключення: наявність активних запальовальних процесів, зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 60 мл/хв/1,73 м², неконтрольована гіпертензія, що потребувала зміни антигіпертензивної терапії. Тривалість захворювання на ЦД 2 типу становила $8,5 \pm 6,1$ років ($M \pm \sigma$). Всі пацієнти мали надмірну масу тіла або помірне ожиріння (ІМТ $31,3 \pm 5,4$ кг/м², $M \pm \sigma$) та декомпенсований стан вуглеводного обміну (рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c становив $8,1 \pm 0,9$ %, $M \pm \sigma$).

У всіх пацієнтів на початку дослідження та через 12 тижнів лікування (10 мг дапагліфлозину (Форксига) один раз на день) вимірювались: маса тіла, зріст, об'єм талії (ОТ), товщина жирової складки (ТЖС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), визначалась концентрація HbA1c в крові, альбуміну та креатиніну в сечі. В сироватці крові пацієнтів натще визначали концентрацію загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), рівень сечової кислоти. За відомими формулами розраховували індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), індекс вісцерального ожиріння (ІВО) для чоловіків і жінок [Amato 2010], у 43 пацієнтів додатково розраховувалася швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та відношення альбумін / креатинін в сечі [Levey 2012].

Для всіх кількісних параметрів перевіряли відповідність фактичного розподілу рядів даних параметрам нормального розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. У випадку відхилення від нормального розподілу, для статистичної обробки результатів використані непараметричні методи варіаційної статистики (медіана та перцентилі) а також критерій Манна-Уїтні для незалежних виборок. Статистична значимість різниці встановлена на рівні $<0,05\%$ ($p < 0,05$).

В результаті проведених досліджень у всіх обстежених жінок виявлено абдомінальний тип розподілу жиру, з них у 30% була надлишкова маса тіла (НМТ), а у решти мало місце загальне ожиріння. Серед чоловіків абдомінальне ожиріння спостерігалось у 60% випадків, при цьому зустрічались різні варіанти поєднання загального та абдомінального ожиріння. Практично у всіх пацієнтів відзначено підвищений артеріальний тиск (вище за 140/80 мм рт.ст.). Гіперурикемію (ГУ), тобто концентрацію СК в сироватці крові вище за 420 мкмоль/л у чоловіків та вище за 360 мкмоль/л у жінок [Feig 2008] виявлено у 28 пацієнтів (15 чоловіків і 13 жінок).

Обстежених пацієнтів, окремо чоловіків і жінок, було розділено на 2 групи в залежності від значення ІВО (табл. 1, 2): з відносно низьким ІВО (<3) та з високим ІВО (>3), що свідчить про дисфункцію жирової тканини [Amato 2014].

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники в групах чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, з різним значенням індексу вісцерального ожиріння (ІВО) в процесі лікування дапагліфлозином ($M \pm m$)

Показники у чоловіків	Низький ІВО (n = 14)			Високий ІВО (n = 11)		
	До лікування	Після лікування	Δ	До лікування	Після лікування	Δ
ІВО	1,67 \pm 0,10	1,69 \pm 0,14	0,02	4,7 \pm 0,58#	3,29 \pm 0,21*	-1,41
ІМТ, кг/м ²	29,6 \pm 1,32	27,3 \pm 1,23	-2,3	35,6 \pm 1,15#	32,2 \pm 1,50*	-3,4
ОТ, см	94,2 \pm 1,42	93,1 \pm 1,56	-1,1	109,7 \pm 5,8#	107,3 \pm 6,7	-2,4
Товщ. п/ш складки, мм	18,0 \pm 3,39	17,8 \pm 3,25	-0,2	31,25 \pm 2,5#	29,55 \pm 3,23	-1,7
Глікемія натще, ммоль/л	8,84 \pm 0,47	7,51 \pm 0,31*	-1,33	9,32 \pm 0,61	7,58 \pm 0,52*	-1,74
НbA1c, %	8,69 \pm 0,35	7,56 \pm 0,22*	-1,13	9,17 \pm 0,30	8,20 \pm 0,32*	-0,97
Холестерин, ммоль/л	4,69 \pm 0,52	4,55 \pm 0,68	-0,14	5,23 \pm 0,45	4,57 \pm 0,89	-0,66
Тригліцериди ммоль/л	1,75 \pm 0,22	1,54 \pm 0,13	-0,21	2,89 \pm 0,24#	2,12 \pm 0,13*	-0,77
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,08 \pm 0,07	1,12 \pm 0,08	+0,04	0,98 \pm 0,06	1,05 \pm 0,07	+0,07
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,58 \pm 0,14	2,62 \pm 0,25	+0,04	2,85 \pm 0,22	2,67 \pm 0,34	-0,18
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	1,37 \pm 0,08	0,97 \pm 0,07	-0,40	1,82 \pm 0,09#	1,31 \pm 0,07*	-0,51
Урикемія, мкмоль/л	375,9 \pm 15,5	341,3 \pm 26,4	-34,1	523,2 \pm 17,8#	460,6 \pm 16,3*	-62,5
САТ, мм рт.ст.	158,4 \pm 3,7	141,3 \pm 3,5*	-17,1	167,4 \pm 4,1	143,2 \pm 3,2*	-24,2
ДАТ, мм рт.ст.	88,5 \pm 3,0	86,5 \pm 3,5	-2,0	93,0 \pm 2,2	85,5 \pm 3,9	-7,5

Δ – різниця показників до і після лікування (в одиницях виміру цих показників);

* – вірогідність різниці між показниками до і після лікування ($P < 0,05$);

– вірогідність різниці між вихідними показниками в 1-ій та 2-ій групах ($P < 0,05$)

Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники в групах жінок, хворих на ЦД 2 типу, з різним рівнем індексу вісцерального ожиріння (ІВО) в процесі лікування дапагліфлозином ($M \pm m$)

Показники у жінок	Низький ІВО (n = 20)			Високий ІВО (n = 18)		
	До лікування	Після лікування	Δ	До лікування	Після лікування	Δ
ІВО	2,36 \pm 0,24	1,52 \pm 0,39	-0,84	5,34 \pm 0,35#	3,97 \pm 0,45*	-1,36
ІМТ, кг/м ²	29,3 \pm 1,8	27,1 \pm 1,3	-2,2	36,7 \pm 1,4#	32,5 \pm 1,2*	-4,2
ОТ, см	100,4 \pm 4,3	98,3 \pm 5,5	-2,1	109,0 \pm 4,9#	104,2 \pm 3,9	-4,8
Товщ. п/ш складки, мм	26,4 \pm 2,4	25,3 \pm 3,0	-1,1	36,3 \pm 1,8#	34,8 \pm 2,3	-2,5
Глікемія натще, ммоль/л	7,96 \pm 1,35	6,59 \pm 1,23	-1,37	10,62 \pm 0,78#	8,54 \pm 0,37	-2,08
НbA1c, %	7,91 \pm 0,33	6,95 \pm 0,25*	-0,95	9,46 \pm 0,33#	8,42 \pm 0,40*	-1,04
Холестерин, ммоль/л	4,69 \pm 0,52	4,52 \pm 0,21	-0,17	5,23 \pm 0,50	4,75 \pm 0,59	-0,48
Тригліцериди ммоль/л	1,54 \pm 0,22	1,27 \pm 0,22	-0,27	2,93 \pm 0,22#	2,24 \pm 0,21*	-0,69
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 \pm 0,07	1,27 \pm 0,06	+0,05	1,02 \pm 0,06	1,08 \pm 0,08	+0,06
ЛПНЩ, ммоль/л	2,78 \pm 0,54	2,41 \pm 0,65	-0,37	3,38 \pm 0,42	2,91 \pm 0,33	-0,47
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,79 \pm 0,11	0,66 \pm 0,09	-0,13	1,25 \pm 0,12#	0,85 \pm 0,05*	-0,40
Урикемія, мкмоль/л	310,3 \pm 19,3	298,5 \pm 21,6	-11,5	439,0 \pm 18,6#	385,3 \pm 15,2*	-53,7
САТ, мм рт.ст	144,9 \pm 3,04	134,6 \pm 3,0*	-10,3	157,0 \pm 3,46#	145,3 \pm 3,33*	-11,7
ДАТ, мм рт.ст	86,19 \pm 4,22	85,3 \pm 1,28	-0,89	87,7 \pm 2,45	85,9 \pm 2,41	-1,8

Δ – різниця показників до і після лікування (в одиницях виміру цих показників);

* – вірогідність різниці між показниками до і після лікування ($P < 0,05$);

– вірогідність різниці між вихідними показниками в 1-ій та 2-ій групах ($P < 0,05$)

З таблиць 1 і 2 видно, що групи пацієнтів кожної статі, виділені за величиною ІВО, відрізнялись одна від одної за рівнем низки показників, як тих, що входять до формули розрахунку ІВО (ІМТ, ОТ, ТГ), так і незалежних величин, а саме рівня глікемії натще, ХС-ЛПДНЩ, рівня урикемії ($P<0,05$). При цьому в групах з високим ІВО клініко-лабораторні характеристики були гіршими (мали більше відхилення від норми), ніж в групах з низьким ІВО. Це свідчить про те, що підвищення індексу ІВО відображає порушення не тільки ліпідних показників, але й тісно пов'язаних з ними показників вуглеводного та пуринового обміну.

Після 12 тижнів лікування з застосуванням інгібіторів SGLT-2, на тлі загального поліпшення стану компенсації захворювання, у пацієнтів з високим рівнем ІВО спостерігалось достовірне зниження цього індексу, що відбувалось в основному за рахунок зниження ІМТ та ОТ. У групах хворих з низьким ІВО не виявлено достовірних змін ІВО, ІМТ та ліпідних показників. У всіх групах знизився рівень систолічного АТ.

Концентрація СК в сироватці крові чоловіків і жінок достовірно знизилась у осіб з високим ІВО, де початково спостерігалась гіперурикемія на тлі загального та абдомінального ожиріння. Зменшення ступеня ГУ може бути пов'язано з інгібуванням дапагліфлозином реабсорбції уратів в ниркових каналцях, яке відбувається паралельно з блокуванням натрій-залежних транспортерів глюкози. В групах з низьким ІВО рівень вихідна концентрація СК в сироватці крові чоловіків і жінок не перевищувала межі статевої норми. Отримані результати щодо гіпоурикемічного та гіпотензивного ефектів дапагліфлозину, які проявляються паралельно до зниження ІВО, відповідають даним літератури, де обґрунтовано використання індексу ІВО в якості маркера порушення обміну сечової кислоти та ризику ССЗ [Dong 2017, Kuwabara 2017, Zhao 2018].

З обстежених пацієнтів з ЦД 2 типу, у групі з 43 осіб (28 жінок і 15 чоловіків) було досліджено характеристики ниркової функції на тлі лікування дапагліфлозином. На початку дослідження у більшості пацієнтів ($n=32$, або 75%) мала місце мікроальбумінурія (МАУ), що визначалась при добовій екскреції альбуміну сечі (UACR) у межах від 30 мг/г до 300 мг/г. У решті обстежених ($n=11$, або 25%) зафіксовано макроальбумінурію (екскреція альбуміну >300 мг/г). У всіх пацієнтів, не зважаючи на прийом антигіпертензивних засобів (інгібіторів АПФ або блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту), відзначено помірну гіпертензію (САТ /ДАТ в середньому 152 / 91 мм рт. ст.).

Після 12 тижнів прийому дапагліфлозину у пацієнтів спостерігалось поліпшення глікемічного контролю, що проявилось зниженням концентрації HbA1c у порівнянні з вихідним рівнем приблизно на 0,5%, що у відсотковому розрахунку становить 6,1% ($P<0,05$) (табл. 3). У хворих не відзначено достовірного зменшення маси тіла (в середньому -0,75 кг, $P>0,05$), та ІМТ (-0,3 кг/м², $P>0,05$), проте не відбулося також і підвищення цих показників. При цьому було відзначено невелике зменшення ступеня абдомінального ожиріння, вимірюваного за обсягом талії, на 4 см (-3,5%, $P<0,05$).

Таблиця 3. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ЦД 2 типу ($n=43$) в процесі лікування дапагліфлозином ($M\pm m$)

Показники	До лікування	Через 4 тижні прийому дапагліфлозину	Через 12 тижнів прийому дапагліфлозину	Δ	
				Δабс	Δ%
HbA1c, %	8,1±0,13	-	7,6±0,19*	0,5	-6,1
Маса тіла, кг	84,4±0,83	83,8±0,90	83,62±0,58	-0,78	-0,92
ОТ, см	113,5±1,04	112,3±1,10	109,1±0,89*	-4	-3,52
ІМТ, кг/м ²	31,0±0,30	3,78±0,33	30,7±0,21	-0,3	-0,97
САТ, мм рт.ст.	152,0±1,37	150,4 ±1,45	144,4 ±1,12*	-7,60	-5,0
ДАТ, мм рт.ст.	89,77±1,35	88,89±1,95	86,15±1,72	-3,62	-4,03

Δ – різниця показників до і після лікування (в одиницях виміру цих показників);

* - достовірна різниця показника після лікування з вихідним рівнем ($P<0,05$)

В процесі лікування у пацієнтів відзначено значне зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на 7,6 мм рт.ст., ($P<0,001$) що склало 0,5% від вихідного рівня. Не виявлено достовірного зниження діастолічного тиску ($P>0,05$).

Визначення показників ниркової функції в динаміці лікування дапагліфлозином показало, що достовірно зменшення екскреції альбуміну с сечею (на 33%, $P < 0,01$) спостерігалось за відсутності значущого зниження ШКФ (-3,5%, $P > 0,05$), що узгоджується з даними літератури [Petrukyiv 2017]. Ці зміни добре відображає позитивна динаміка показника відношення альбумінурії до креатинінурії (UACR), зниження якого спостерігалось вже через 4 тижні лікування та залишалось стабільним на 12му тижні, складаючи 39% від вихідного рівня (табл. 4).

Таблиця 4. Відношення альбумін/креатинін в сечі хворих на ЦД2 (n = 43) в динаміці лікування дапагліфлозином

Статистичний показник	Відношення альбумін/креатинін, мг/г		
	До лікування	4 тижні лікування	12 тижнів лікування
Медіана	75,0	47,5	50,0
Стандартне відхилення (σ)	$\pm 8,65$	$\pm 11,3$	$\pm 13,9$
$M \pm m$	$74,5 \pm 1,32$	$47,8 \pm 1,73^*$	$50,2 \pm 2,12^*$
Мінімум	54,0	33,5	33,0
Максимум	167,0	127,0	128,0
Δ		-40,0 (-23,9%)	-39,0 (-23,3%)

Δ – різниця показників до і після лікування;

* - достовірна різниця показника після лікування з вихідним рівнем ($P < 0,05$)

Під впливом лікування спостерігалися зміни відношення альбумін/креатинін в сечі у підгрупах пацієнтів як із початковою мікроальбумінурією (-35,4%; $P < 0,05$), так і з макроальбумінурією (-28,3%; $P < 0,05$). Частка пацієнтів, у яких на 12му тижні лікування дапагліфлозином екскреція альбуміну зменшилась принаймні на 30%, становила 49,5% (21 пацієнт). Відсоток пацієнтів, які в результаті лікування перейшли з категорії макроальбумінурії до мікроальбумінурії або нормаальбумінурії, становив 41% (18 осіб).

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало позитивний вплив застосування терапії інгібітором SGLT2 дапагліфлозином на показники, що характеризують ризик та одночасно виступають патогенетичними чинниками розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. Зокрема, виявлено зниження рівня урикемії, ниркової екскреції альбуміну, артеріального тиску, що веде до ренопротекції. Ефект лікування залежав від початкових морфо-функціональних характеристик вісцеральної жирової тканини, оцінюваних за величиною індексу вісцерального ожиріння, а також від збереження фільтраційної функції нирок.

Висновки.

1. Застосування препарату з групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера дапагліфлозину у хворих на ЦД 2 типу з високим значенням індексу вісцерального ожиріння (ІВО), на тлі зниження рівня глікемії та ІМТ, сприяло зниженню рівня урикемії і систолічного АТ, що може зменшити ризик серцево-судинних ускладнень.

2. У групах чоловіків і жінок з низьким рівнем ІВО не зафіксовано достовірних змін показників ІВО та концентрації СК в сироватці крові, які від самого початку знаходились у межах норми.

3. У загальній групі хворих на ЦД2 після 12-тижневого курсу лікування дапагліфлозином, на тлі зниження рівня HbA1c, ступеня абдомінального ожиріння та систолічного артеріального тиску, спостерігалось зменшення відношення альбумін / креатинін в сечі (на 39%) без зміни швидкості ниркової фільтрації, що вказує на ренопротекторний ефект препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study // *Diabetes Care*. 2016; 39 (5): 717-725.
2. Amato MC, Giordano C, Galia M et al. Study Group: Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // *Diab. Care*. 2010; 33: 920-922.
3. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction // *Int J Endocr*. 2014; 2014. Article ID 730827: 7 p.

4. Bando Y, Tohyama H, Aok K. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Translat Endocr.* 2016; 6:1-7
5. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (9): 709-717.
6. Borg R, Persson F. Empagliflozin reduces albuminuria—a promise for better cardiorenal protection from the EMPA-REG OUTCOME trial // *Ann Transl Med.* 2017; 5 (23): 478.
7. Brousseau E, Burr N, Urbain I, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism // *Diabetes.* 2016; 65: 2032-2038
8. Cha S-A, Park Y-M, Yun J-S. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes // *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 58.
9. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (8): 610-621.
10. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sogliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes // *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 64: 16-24.
11. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jan 23 [Epub ahead of print]
12. Dong H, Xu Y, Zhang X, Tian S. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes // *Sci Rep.* 2017; 7, Article number: 8822.
13. Dregan A, Chowienczyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders // *Heart.* 2017; 103 (23) :1867-1873.
14. Ekiz-Bilir B, Bülent Bilir B, Soysal-Atile L, E. Elbüken G. The relationship between serum uric acid and insulin resistance and sensitivity parameters in Turkish type 2 diabetes mellitus patients // *Endoc. Abstr.* 2017; 49: EP446.
15. Fadini G, Bonora B, Zatti G, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 42.
16. Farzad H. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 1: 20.
17. Feig DL, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1811-1821.
18. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):499-508.
19. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney // *Diabetes Care.* 2016; 39 Suppl 2: S165-171.
20. Gilbert RE Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? // *Kidney Int.* 2014; 86: 693-700.
21. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials // *Diab Vasc Dis Res.* 2015; 12 (2): 90-100.
22. Kaku K, Maegawa H, Tanizawa Y. et al. Dapagliflozin as monotherapy or combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: an open-label study // *Diabetes Ther.* 2014; 5 (2): 415-433.
23. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2012; 5: 313–327.
24. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe // *Lancet Public Health.* 2017; 2 (6): e277-e285.
25. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study // *Hypertension.* 2018; 71 (1): 78-86.
26. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study // *Hypertension.* 2017; 69 (6): 1036-1044.
27. Levey AS. A decade after the KDOQI CKD guidelines // *Am J Kidney Dis.* 2012; 60 (5): 683-685.
28. Long W, Panwar P., Witkowska K. et al. Critical Roles of Two Hydrophobic Residues within Human Glucose Transporter 9 (hSLC2A9) in Substrate Selectivity and Urate Transport // *J. Biol Chem.* 2015; 290 (24): 15292-15303.
29. Mohammadreza B, Farzad H. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – V. 11. – P. 20.

30. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16 (5): 457-466.
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2017; 377: 644-657.
32. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70 (4): 311-319.
33. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 // *Diab Res Clin Pract.* 2017; 128: 40-50.
34. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (5): 751-759.
35. Plutzky J, Bakris G. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease // *Circulation.* 2018; 137: 130-133.
36. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors // *Postgrad. Med.* 2013; 125: 181-189.
37. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure // *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 393-405.
38. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies // *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 37.
39. Sjöström C.D., Johansson P., Ptaszynska A., List J., Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015; 12: 352-358.
40. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes // *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165703.
41. Scheen AJ, Delanaye P. Effects of reducing blood pressure on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME // *Diabetes Metab.* 2017; 43 (2): 99-109.
42. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014; 9: e100777.
43. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (5): 495-502.
44. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus // *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 255-270.
45. Wang Y, Hu X, Liu X, Wang Z. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients // *Dove Press.* 2016; 12, 1113-1131.
46. Wei F, Chang B, Yang X, et al. Serum Uric Acid Levels were Dynamically Coupled with Hemoglobin A1c in the Development of Type 2 Diabetes // *Scientific Reports.* 2016; 6. - Article number 28549.
47. Xu X, Mishra GD, Dobson AJ, Jones M. Progression of diabetes, heart disease, and stroke multimorbidity in middle-aged women: A 20-year cohort study // *PLoS Med.* 2018; 15 (3): e1002516.
48. Yanaia H, Katsuyama H, Hamasakia H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Possible AntiAtherosclerotic Effects Beyond Glucose Lowering // *J Clin Med Res.* 2016; 8 (1): 10-14.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
50. Zhao Y, Xu L, Tian D. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 (2): 458-462.

ВПЛИВ МОБІЛЬНОГО ТЕЛЕФОНУ НА ЗДОРОВ'Я (ОГЛЯД ВІТЧИЗНЯНИХ ТА ЗАРУБІЖНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Неведомська Є. О., канд. пед. наук

Україна, м. Київ

Київський університет імені Бориса Грінченка

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6029

ARTICLE INFO

Received: 16 May 2018

Accepted: 30 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

mobile phone;
electromagnetic radiation;
health.

ABSTRACT

Mobile phones have quickly entered the life of a modern person, have become not only an indispensable attribute, but also a reliable assistant, because in a modern mobile phone, besides communication with the subscriber, there is a radio, and a camera, and a video camera, and a TV, and a computer, and a flashlight, and a navigator, and an alarm clock, and much more. However, the mobile phone is a small-size receiver-transmitter and is a source of electromagnetic radiation with a wide spectrum of frequencies. The article presents the results of researches of domestic and foreign scientists in recent years.

Citation: Неведомська Є. О. (2018) Vplyv Mobilnoho Telefonu na Zdorovia (Ohliad Vitchezniannykh ta Zarubizhnykh Doslidzhen). *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6029

Copyright: © 2018 Неведомська Є. О. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Усього пройшло 24 роки (з 16 червня 1993 року) як в Україні було запроваджено мобільний зв'язок і здійснено перший дзвінок з мобільного телефону. За ці роки кількість мобільних телефонів стала більшою за кількість стаціонарних домашніх телефонів. Серед тих, хто використовує мобільний телефон, вже не тільки ділові люди, а й школярі та студенти, і навіть малюки. Мобільні радіотелефони стали не тільки неодмінним атрибутом сучасної людини, а головне – її надійним помічником, адже в сучасному мобільному телефоні, крім зв'язку з абонентом, є і радіо, і фотоапарат, і відеокамера, і телевізор, і комп'ютер, і ліхтарик, і навігатор, і будильник, і багато чого іншого. Саме наявність мобільних телефонів допомагає у важких життєвих ситуаціях, береже людей від небезпеки, а іноді і рятує життя. Тому сучасна молодь багато часу проводить за мобільним радіотелефоном, який являє собою малогабаритний прийомо-передавальний апарат і є джерелом електромагнітного випромінювання (ЕМВ) з широким спектром частот – від 450 до 2700 МГц при пікових значеннях потужності в діапазоні від 0,1 до 2 ватт, як зазначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [2].

Метою статті є огляд вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо впливу електромагнітного випромінювання мобільного радіотелефону на здоров'я людини.

Літературний огляд. Усі біологічні ефекти, що виникають при дії електромагнітного випромінювання, поділяють на дві групи: теплові та нетеплові [7, 9, 13, 14].

Тепловий ефект дії електромагнітного випромінювання полягає в тому, що електромагнітна енергія поглинається тілом людини і, перетворюючись на теплову, розігріває тіло й окремі органи. У мобільному телефоні основним електромагнітним випромінювачем є антена, яка знаходиться зовсім поряд із вухом, оком і головним мозком, на які й діє електромагнітне поле. У результаті цього температура окремих ділянок тіла і головного мозку підвищується. Під час тривалої розмови цей ефект можна відчувати у підвищенні температури вушної раковини.

Нетепловий ефект дії електромагнітного випромінювання пов'язаний зі змінами проникності клітинних мембран, збудливості тканин (особливо нервової), структурними або хімічними перебудовами та порушенням ферментативних процесів і нервової передачі.

Електромагнітне випромінювання створює електромагнітне поле і певним чином впливає на організм людини. Тому в Україні Міністерством охорони здоров'я затверджено санітарні норми та правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань (1996 р.) [8] та зміни до них (2017 р.) [17].

Незважаючи на заяви гігантів індустрії мобільного зв'язку, що опромінення від мобільного телефону не становлять небезпеки для здоров'я людини, дослідженням впливу електромагнітного випромінювання мобільних телефонів займалися багато дослідників в багатьох країнах світу.

Вперше потенційну небезпеку випромінювання мобільних телефонів для здоров'я людини засвідчила серія епідеміологічних досліджень шведських онкологів під керівництвом професора Л. Харделла [26]. Так було встановлено, що серед обстежених пацієнтів, котрі активно використовували мобільний зв'язок упродовж 10 років, ризик розвитку невриноми слухового нерву та гліом зростає майже утричі порівняно з особами, що не користувалися мобільним зв'язком. При цьому в осіб за умови тривалого користування мобільним телефоном тільки з одного боку голови, ризик розвитку гліом зростає більше ніж у 5 разів. Якщо користуватись мобільним телефоном понад годину щодня протягом чотирьох років, загроза розвитку гліоми та менінгіоми зростає у 3,7 й 4,8 разів відповідно.

Наймасштабнішим міжнародним проектом стало ретроспективне дослідження Interphone. За результатами їхнього дослідження попри певну невизначеність загальних висновків було виявлено, що ефект мікрохвильового опромінення від мобільних телефонів суттєво залежить від інтенсивності користування мобільним телефоном [24]. Так, ризик розвитку гліом у користувачів мобільних телефонів зростає у 3,77 рази, якщо вони мали 1640 годин користування мобільним зв'язком протягом 1-4 років життя (наприклад, користувалися мобільним телефоном понад годину щодня протягом 4-х років). Ризик розвитку менінгіом зростає у таких користувачів у 4,8 рази.

Аналіз і узагальнення наукових досліджень з цієї проблеми здійснює Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ). Звернемо увагу на динаміку основних висновків цієї організації. 2006 року Всесвітня організація охорони здоров'я на основі аналізу різноманітної медичної статистики з цієї проблеми встановили, що немає переконливих доказів підвищеного ризику виникнення раку мозку, які залежать від використання мобільних радіотелефонів [1]. Проте, 2011 року експерти Міжнародного агентства з вивчення раку (МАВР), що входить в структуру Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), відзначають, що не можна виключити ризик виникнення пухлин при постійному використанні мобільних телефонів, проте в разі нетривалого використання такий ризик у край невеликий [15]. «Переглянувши практично всі актуальні свідчення, робоча група класифікувала високочастотні електромагнітні поля як потенційно канцерогенні для людини», – заявив Джонатан Самет, голова групи учених МАВР, які займалися цим питанням. За його словами, є свідчення того, що «мобільне» випромінювання може привести до розвитку гліоми – одного з видів пухлини головного мозку [15].

2014 року в інформаційному бюлетені №193 ВООЗ зазначено, що на той час найголовнішим залишалося ретроспективне дослідження Interphone методом «випадок-контроль» серед дорослих людей, яке координувалося Міжнародним агентством з вивчення раку (МАВР) [2]. Метою цього дослідження було виявлення зв'язку між користуванням мобільними телефонами і раком в ділянці голови та шиї у дорослих людей. У результаті дослідження Interphone електромагнітні поля, створювані мобільними телефонами, Міжнародним агентством з вивчення раку (МАВР) прокласифіковані як ймовірний канцероген для людей (Група 2В) [2].

У цьому ж бюлетені (№193, 2014 р.) ВООЗ було зазначено, що у зв'язку з популярністю мобільних телефонів серед молоді їхня організація сприяє проведенню подальших досліджень серед цієї групи населення [2]. Також цим документом передбачалося, що до 2016 року ВООЗ проведе офіційну оцінку ризику всіх вивчених наслідків впливу радіочастотних полів для здоров'я. Проте, на жаль, слід констатувати, що ні на 2017 рік, ні на середину 2018 року офіційна оцінка ВООЗ щодо зазначеної проблеми відсутня.

З огляду на відсутність офіційної оцінки ВООЗ щодо впливу мобільних телефонів на організм, здійснимо аналіз вітчизняних і зарубіжних літературних джерел за останні роки.

Українськими вченими під керівництвом доктора біологічних наук І.Л. Якименка оцінювалися відповідність рівнів мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів національним санітарним нормам та суб'єктивні відчуття 173 студентів вишів 2-го та 4-го рівнів акредитації віком від 17 до 19 років (53,8% становили дівчата, 46,2% – хлопці) під час тривалого користування мобільним зв'язком [22]. На момент опитування (2011 р.) студенти користувалися мобільним телефоном від 3-х до 6-ти років. Проведене дослідження виявило, що інтенсивність мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів національних користувачів у ряді випадків не відповідає національним нормам електромагнітної безпеки. Рівень щоденного користування мобільним телефоном опитаною студентською молоддю у більшості випадків (82,6%) значно перевищує міжнародні норми. При цьому суб'єктивні відчуття фізичного дискомфорту або болю (у голові чи у вусі) під час тривалих розмов з мобільного телефону виникають у 20-63,6% студентської молоді і тісно корелюють з інтенсивністю щоденного користування мобільним телефоном ($r=0,88$; $p<0,05$). 2014 року зазначені українські вчені надали практичні поради щодо зменшення надлишкового мікрохвильового опромінення користувачів мобільних телефонів [23]. Цього ж року співробітниками Українського НДІ медицини транспорту наголошується про обов'язковий і систематичний моніторинг рівнів електромагнітних випромінювань, які створюються мобільними телефонами, а також розроблено профілактичні заходи: розробка медико-біологічних пристроїв захисту від електромагнітних випромінювань та санітарних паспортів радіотехнічних об'єктів [10].

Російський вчений Ю. Г. Григор'єв підтверджує висновки шведських дослідників Л. Харделла та М. Карлберга [25]: під час роботи мобільного телефону обов'язково піддаються впливу електромагнітними полями (ЕМП) радіочастот нервові структури головного мозку і головний мозок у цих умовах стає критичним органом, а також рецептори слухового і вестибулярного аналізаторів, розміщені у внутрішньому вусі [5].

На вразливість головного мозку вказує і український вчений А. В. Єщенко [11]. Він констатує, що опромінення підлітків ЕМП стільникового телефону протягом 2 хв викликає зміни біоелектричної активності мозку, які зберігалися наступні 2 години. Уразливість головного мозку пояснюється тим, що частоти стільникових апаратів співпадають з частотами власної, природної біоелектричної активності головного мозку людини, які реєструються на електроенцефалограмі (ЕЕГ) [13]. Так, частота 217 Гц співпадає з гамма-ритмом головного мозку (відповідає за активну діяльність людини), 8,35 Гц – із альфа-ритмом (пов'язаний з абстрактним мисленням, розумовою діяльністю в цілому), а 2 Гц – з дельта-ритмом (переважає під час сну). Отже, ззовні (з безпосередньої близькості) в головний мозок людини потрапляють сигнали, що здатні взаємодіяти з власною біоелектричною активністю головного мозку (наприклад, шляхом резонансу) і тим самим порушувати його функції. Такі зміни помітні на ЕЕГ й не зникають тривалий час після завершення розмови. Крім того, мобільний телефон навіть у стані очікування виклику не «спить», а постійно працює в пульсуючому режимі (900 МГц). Тому звичка багатьох людей розташовувати біля узголів'я ліжка стільниковий телефон і використовувати його як будильник виявляється шкідливою.

Групою російських вчених Хорсевою Н. І., Григор'євим Ю. Г. та Горбуновою Н. В., які протягом чотирьох років (до 2011 р.) досліджували психофізіологічні показники 196 дітей-користувачів (7 – 12 років) мобільного зв'язку, виявлено збільшення кількості порушень фонематичного сприйняття, зниження показників працездатності, уваги і смислової пам'яті, прискореної появи втоми [21]. Через три роки після зазначеного вище дослідження (2014 р.) цими авторами подано матеріали лонгітюдного спостереження за змінами параметрів простої зорово-моторної реакції, гостроти зору і швидкості зорового розрізнення дітей-користувачів мобільного зв'язку [20]. Одержані результати вказують на мультिवаріантність ймовірного впливу мобільних телефонів на зорову систему дітей.

Українські дослідники А. О. Фогель та О. Г. Присяжнюк після проведеного дослідження (2016 р.) зазначають негативний вплив на фізіологічний стан людини: при постійному та частому користуванні мобільними телефонами у людей трапляються запаморочення, головний біль і підвищена стомлюваність [19]. Майже чверть ними опитаних зазначає про виникнення проблем з пам'яттю, половина страждає від головного болю, а близько 65% турбує сонливість.

Дослідження українського медика В. О. Головачової (2017 р.), яке полягало в анкетуванні 851 підлітка віком від 13 до 17 років м. Харкова і вивченні їхнього стану здоров'я за допомогою їхніх медичних карток, виявило можливий вплив електромагнітного

випромінювання мобільних телефонів на розвиток дитячого організму у проявах таких станів, як патологія очей, серця, нирок, захворювання нервової і ендокринної систем [3].

Дослідження, проведені на чолі з Дуаном (2011 р.), не підтвердили гіпотезу про підвищений ризик виникнення пухлин привушної слинної залози внаслідок використання мобільних телефонів [31].

Хашеміпур зі співробітниками (2014 р.) виявили збільшення швидкості потоку слину, швидкості кровотоку та об'єму слинних залоз у частих користувачів мобільних телефонів [32]. Радіочастотні випромінювання мобільних телефонів є типом мікрохвильової енергії, яка може бути поглинена водою, що міститься в тканинах організму, і тим самим підвищує їх температуру. Викликане стільниковим телефоном тепло, збільшує кровопостачання капілярів, прилеглих до слинних залоз, і призводить до збільшення перфузії та збільшення швидкості слиновиділення. Мобільні телефони впливають на вегетативну нервову систему, яка викликає підвищення парасимпатичного тону та зменшення симпатичного тону, завдяки чому збільшується швидкість слиновиділення [26].

Дароїт Н. Б. зі співавторами (2015 р.) вивчали цитогенні аномалії клітин слизової оболонки порожнини рота внаслідок впливу електромагнітного випромінювання мобільного телефону [27]. Вони виявили, що в осіб, які використовують мобільний телефон понад 60 хвилин на тиждень протягом восьми років, збільшилася кількість ядерних аномалій. У нижній губі досліджених осіб виявлено більш високу кількість двоядерних клітин. Причиною цього може бути близькість цих ділянок до мобільного телефону, джерела електромагнітного випромінювання, а також під дією сонячного випромінювання.

Сагхірі М. А. зі співавторами (2015 р.) вивчали вивільнення нікелю з фіксованих ортодонтичних пристосувань пацієнта під дією стільникових телефонів [28]. Вони виявили, що використання мобільних телефонів у пацієнтів мали певний часовий вплив на концентрацію нікелю в слині. Дослідження на чолі Мортазаві С. М. виявили у користувачів мобільних телефонів значне вивільнення ртуті з реставрації стоматологічної амальгами [30].

На чолі з Сігурерою Е. К. (2016 р.) проведено профіль експресії ацитокіну в слині у користувачів мобільних телефонів понад 10 років [33]. Виявлено відмінності в рівнях IL-10 в іпсилатеральних слинних залозах суб'єктів, які завжди прикладали телефон до одного і того вуха, порівняно з контралатеральними слинними залозами у суб'єктів, які прикладали телефон до різних вух. Зміни профілю цитокінів у слині можуть бути пов'язані з нагрівальними ефектами неіонізуючого випромінювання мобільних телефонів.

Дослідники під керівництвом Сілва В. (2016 р.) опромінювали клітини видаленої щитоподібної залози від пацієнтів, які пройшли відповідну операцію, в різних умовах всередині клітинного інкубатора, використовуючи пристрій, який імітує стільниковий телефон-RFE [34]. Дослідження не виявило потенційно канцерогенного впливу на клітини щитоподібної залози людини. Крім того, загальні біомаркери, які зазвичай пов'язані з екологічним стресом, залишилися незмінними.

Група вчених під керівництвом Мораді М. (2016 р.) досліджували ризики кожного органу тіла людини, які виникають внаслідок електромагнітного випромінювання [35]. Ними доведено, що в людей, які використовують мобільний телефон понад 50 хвилин на день, може розвиватися рання слабкість чи інший тепловий дисбаланс через спалення глюкози в мозку. Також в їхньому дослідженні зазначається, що при використанні мобільних телефонів слід враховувати, що мобільні телефони випромінюють радіохвилі, навіть коли вони перебувають у режимі очікування, та враховувати різні чинники, такі як тривалість, місце розташування та спосіб використання, з метою зменшення можливих наслідків впливу радіації на організм. Через ризик мутації та сексуальної травми та запобігання безпліддя через вплив на чоловічі статеві клітини, мобільний телефон повинен бути віддалений від талії.

На чолі з Хоустоном В. (2016 р.) досліджувалася дія радіочастотного електромагнітного випромінювання на чоловічу репродуктивну систему та функцію сперми [36]. Серед проведених 27 досліджень були зареєстровані негативні наслідки впливу в 21. У цих дослідженнях повідомляється про значне зниження рухливості сперматозоїдів, а також пошкодження ДНК в них.

На основі одержаних результатів можна сформулювати деякі **рекомендації щодо використання мобільних радіотелефонів (МРТ):**

а) вухо, прилеглі до нього тканини та головний мозок нагріваються під час розмови по МРТ; чим триваліша розмова по МРТ, тим більший негативний тепловий вплив на зазначені органи та тканини організму; тому МРТ необхідно використовувати якомога менший час, а до

моменту з'єднання не притискати МРТ до вуха, адже у цей час інтенсивність потоку електромагнітних хвиль у сотню разів вища, аніж при розмові;

б) навіть непрацюючий МРТ знаходиться на постійному зв'язку з мережею мобільного оператора; тому, коли мобільний телефон висить на грудях і животі, відбувається електромагнітне опромінення певних внутрішніх органів, коли лежить у кишені – репродуктивні органи або серце; це опромінення є постійним, тому МРТ краще носити у сумці, а не на власному тілі;

в) не використовувати мобільний телефон в якості будильника, розміщуючи його біля ліжка і, відповідно, близько від своєї голови.

Висновки. З огляду на вище зазначений аналіз, можна констатувати, що на сьогодні накопичено достатньо результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених щодо впливу електромагнітного випромінювання мобільних телефонів на організм. Публікації вчених за останні роки свідчать, що вони зосередилися на дослідженні впливу електромагнітного випромінювання мобільних телефонів на складові голови, які знаходяться близько до вуха, куди притискається телефон. Результати цих досліджень більшою мірою вказують на негативний вплив електромагнітного випромінювання мобільного радіотелефону на організм людини. Однак, на нашу думку, недостатньо досліджень, які б висвітлювали вплив мобільних радіотелефонів на фізіологічний стан організму студентської молоді, хоча актуальність цієї проблеми достатньо велика з огляду на те, що їх організм ще знаходиться в стадії розвитку та формування, а вони є активними користувачами цих пристроїв.

Інформація про ризики загроз мобільного зв'язку повинна бути доступна для кожної людини, особливо для дитини та молоді.

Для встановлення та обґрунтування впливу електромагнітного випромінювання мобільних радіотелефонів на здоров'я дорослих та дітей необхідні подальші зусилля та експериментальні дослідження українських та зарубіжних науковців.

ЛІТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Электромагнитные поля и здоровье населения, май, 2006. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs304/ru/index.html>
2. Всемирная организация здравоохранения. Электромагнитные поля и общественное здравоохранение: мобильные телефоны Информационный бюллетень №193, октябрь 2014 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/>
3. Головачова В. О. Вплив електромагнітного випромінювання на здоров'я дітей у сучасному суспільстві // Експериментальна і клінічна медицина. - №1 (74) – 2017. – С. 65 – 70.
4. Григорьев Ю. Г., Григорьев О. А. Мобильная связь и здоровье. Электромагнитная обстановка. Радиобиологические и гигиенические проблемы. Прогноз опасности: Монография. – М.: Издательство «Экономика», 2015. – 556 с.
5. Григорьев Ю. Г. Мобильный телефон и неблагоприятное влияние на головной мозг пользователя – оценки риска. // Радиационная биология. Радиозкология. - Том 54, №2. – 2014. – С. 215-216.
6. Девисиллов В. Чи безпечні мобільні телефони? Безпека життєдіяльності, №9, 2006, с. 21-26.
7. Денисов С. Г. Увага! Электромагнитна небезпека і захист людини. Москва, МГУ, 2002, 106 с.
8. Державні санітарні норми та правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань (ДСанПіН), затв. наказом МОЗ України №239 від 01.08.1996, м. Київ.
9. Дунаев В. Н. Электромагнитные излучения и риск популяционному здоровью при использовании средств сотовой связи. Гигиена и санитария, № 6, 2007, с. 56-57.
10. Евстафьев В. Н., Гоженко С. А. Уровни электромагнитных излучений, создаваемые мобильными телефонами и другими носимыми радиопередающими устройствами (обзор литературы и собственных исследований) // Актуальные проблемы транспортной медицины. - № 1 (35), 2014 г. – С 46-57.
11. Щенко А.В. Вплив інформаційних технологій на здоров'я підлітків // Здоров'я ребенка. - № 3 (46). – 2013. – С. 123 – 127.
12. Кавецька Л. І., Душанов Д. В., Душанова Т. В. До проблеми впливу електромагнітного випромінювання мобільних телефонів на організм дитини. Навколишнє середовище і здоров'я людини. Матеріали Міжнародної конференції, Кам'янець-Подільський, Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, 2008, с. 109-111.
13. Крушевский Ю. В., Кравцов Ю. И., Бородай Я. А. Влияние электромагнитного излучения устройств сотовой связи на человека. Автоматика и информационно-измерительная техника, Научные работы ВНТУ, 2008, №1, 6 с.
14. Кудряшов Ю. Б., Перов Ю. Ф., Рубин А. Б. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения. Учебник для ВУЗов, М., ФИЗМАТЛИТ, 2008, 184 с.

15. Мобільні телефони все-таки можуть викликати рак мозку? Мобільні телефони все-таки можуть викликати рак мозку? // УНІАН Telegram— 2011. Електронний режим доступу: <https://www.unian.ua/society/501510-mobilni-telefoni-vse-taki-mojut-viklikati-rak-mozku.html>
16. Неведомська Є. О., Тимчик О. В. Фізіологічний стан спортсмена під дією мобільного радіотелефону // Scientific Journal «ScienceRise» №2(43) 2018. – С. 38-44.
17. Про затвердження Змін до Державних санітарних норм і правил захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань, затв. наказом МОЗ України №266 від 13.03.2017, м. Київ.
18. Физиология человека. Под ред. Г.И. Косицкого. М., Медицина, 1985, 544 с.
19. Фогель А. О., Присяжнюк О. Г. Мобільний зв'язок: користь чи шкода? // Біологічні дослідження – 2016: Збірник наукових праць. – Житомир: ПП «Рута», 2016. – С. 294-295.
20. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Изменение параметров зрительного анализатора детей – пользователей мобильной связью: лонгитюдное исследование // Радиационная биология. Радиоэкология. – Том 54, №1. – 2014. – С. 62-71.
21. Хорсева Н. И., Григорьев Ю. Г., Горбунова Н. В. Психофизиологические показатели детей – пользователей мобильной связью. Сообщение 2. Результаты четырехлетнего мониторинга // Радиационная биология. Радиоэкология. – Том 51, №5. – 2011. – С. 617-623.
22. Якименко І. Л., Сидорик Є. П., Цибулін О. С., Чехун В. Ф. Потенційні ризики мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів для здоров'я молоді // Довкілля та здоров'я № 1. 2011. С. 48 – 51.
23. Якименко І. Л., Сидорик Є. П., Цибулін О. С. Мобільний телефон і твоє здоров'я: буклет [укр., англ.] — К.: ДІА, 2014. — 23 с.
24. Cardis E. et al. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study // Int. J. Epidemiol. — 2010. — № 39 (3). — P. 75-94.
25. Hardell L. and Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. Int. J. Oncol. — 2009. — № 35 (1). — P. 5-17.
26. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long term use of cellular phones and brain tumours: Increased risk associated with use for 10 years. Occup Environ Med. 2007;64:626–32.
27. Daroit N. B. Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells / N. B. Daroit, F. Visioli, A. S. Magnusson et al. // Braz Oral Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 1–8.
28. Saghiri M. A., Orangi J., Asatourian A., Mehriar P., Sheibani N. Effect of mobile phone use on metal ion release from fixed orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2015;147(6):719–24.
29. Morgan L.L., Kesari S., David D.L. Why children absorb more microwave radiation than adults: The consequences. Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2014;2:197–204.
30. Mortazavi S.M. Daiee E., Yazdi A., Khiabani K., Kavousi A., Vazirinejad R., et al. Mercury release from dental amalgam restoration after magnetic resonance imaging and following mobile phone use. Pak J Biol Sci. 2008;11(8):1142–46.
31. Duan Y., Zhang H. Z., Bu R. F. Correlation between cellular phone use and epithelial parotid gland malignancies. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40:966–72.
32. Hashemipour M.S., Yarbakht M., Gholamhosseinian A., Famori H. Effect of mobile phone use on salivary concentrations of protein, amylase, lipase, immunoglobulin A, lysozyme, lactoferrin, peroxidase and C-reactive protein of the parotid gland. J Laryngol Otol. 2014;128(5):454–62.
33. Siqueira E. C., de Souza F. T., Ferreira E., Souza R. P., Macedo S. C., Friedman E., et al. Cell phone use is associated with an inflammatory cytokine profile of parotid gland saliva. J Oral Pathol Med. 2016;45(9):682–86.
34. Silva V, Hilly O, Strenov Y, Tzabari C, Hauptman Y, Feinmesser R. Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells. Int J Radiat Biol. 2016;92:107–15.
35. Moradi M, Naghdi N, Hemmati H, Asadi-Samani M, Bahmani M. Effect of ultra high frequency mobile phone radiation on human health. Electron Physician. 2016;8:2452–57.
36. Houston BJ, Nixon B, King BV, De Iuliis GN, Aitken RJ. The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. Reproduction. 2016;152:R263–76.

РЕСПІРАТОРНИЙ МІКОПЛАЗМОЗ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ–ПЕДІАТРА

Онофрійчук О. С., к. мед. н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб

Гончарук А. М., лікар-педіатр

Фік Л. О., к. мед. н. асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб, к. мед. н.

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

Кафедра дитячих інфекційних хвороб, кафедра пропедевтики дитячих хвороб

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6030

ARTICLE INFO

Received: 07 May 2018

Accepted: 22 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

respiratory infections;
respiratory mycoplasmosis;
M. pneumoniae;
atypical pneumonia;
treatment;
children.

ABSTRACT

Acute respiratory infections in children occupy a significant place in the structure of respiratory diseases. In 20-25 % of cases etiological factors are *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, which lead to respiratory mycoplasmosis. Respiratory mycoplasmosis passes with the impression of the upper and lower respiratory tract. An important place in childhood is pneumonia. The course of the disease is quite long for 3 - 4 weeks with possible recurring course and the formation of chronic forms. Early diagnosis of atypical pneumonia is an important factor in the control of *M. pneumoniae* in children. The study of the peculiarities of the clinical course of respiratory mycoplasmosis makes it possible to timely diagnose and choose the correct treatment tactics.

Citation: Онофрійчук О. С., Гончарук А. М., Фік Л. О. (2018) Respiratornyi Mikoplazmoz v Praktytsi Likaria–Pediatra. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6030

Copyright: © 2018 Онофрійчук О. С., Гончарук А. М., Фік Л. О. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в світі щороку реєструється близько 10 млрд випадків гострих респіраторних інфекцій [1, 7, 11]. В структурі загальної захворюваності дітей у віці від 0 до 17 років в Україні лівову частку займають захворювання органів дихання – 58 %, а в структурі первинної захворюваності дитячого населення їх відсоток сягає до 63,8 %. Частота помилок при діагностиці ГРЗ складає 50 %. Разом з тим, діагноз ГРЗ може мати місце лише в тому випадку, якщо при обстеженні хворого лікар визначає ознаки ураження дихальних шляхів, проте необхідно пам'ятати, що респіраторний синдром може бути зумовлений не лише вірусами, а й бактеріями, мікоплазмами, хламідіями, рикетсіями [1, 2, 4, 5, 7].

В останні роки серед причин захворювань респіраторного тракту називають *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, що виявляються у 20 – 25 % випадків [6, 8].

Мікоплазми – це унікальна група мікроорганізмів (виділена в окремий клас Mollicutes), найменших за розмірами (діаметр 120 – 150 нм) серед вільно існуючих прокаріотів. Вони мають багато спільного з бактеріями, проте відрізняються від них відсутністю клітинної стінки, що зумовлює їхні особливості: виразний плейоморфізм, резистентність до β-лактамних антибіотиків, що пригнічують синтез бактеріальної стінки, повільний ріст на бактеріальних середовищах.

Відомо близько 120 видів мікоплазм, що входять до класу Mollicutes, проте тільки 13 видів мікоплазм, 2 види ахлеплазм і 1 вид уреаплазм були виділені від людини. У розвитку патології людини беруть участь 3 види – *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* [15, 16, 17].

Mycoplasma pneumoniae вперше була виділена М. Eaton в 1944 році із мокротиння хворих на пневмонію, яка мала легкий перебіг порівняно з пневмококовою, із

неінформативною аускультативною та рентгенологічною картиною. Це і дозволило назвати таку пневмонію «атиповою». Біля 20 років мікроорганізм (віднесений тоді ще до вірусів) носив назву «агента Ітона» до тих пір, поки L. Nauflick культивував в лабораторії та ідентифікував даного збудника як мікоплазму, назвавши її *Mycoplasma pneumoniae* [6, 8].

Для 14 видів мікоплазм людина є природним господарем. Мікоплазми представлені поліморфними бактеріями, які утворюють в залежності від умов культивування паличкоподібні, коковидні і ниткоподібні розгалужені структури. Мають єдину антигенну структуру, антигенні варіації не властиві. Подібно вірусам можуть проходити через бактеріальні фільтри, але, як і бактерії, ростуть на спеціальних безклітинних середовищах. На відміну від інших мікоплазм, *M. pneumoniae* здатна продукувати гемолізину і гемаглютиніни, ферментувати вуглеводи. У складі аерозолу в приміщеннях зберігає життєздатність до 30 хв, при 4 °С - 37 год, при 37 °С - 5 год. Відсутність клітинної стінки та властивості цитоплазматичної мембрани визначають чутливість до дії ультрафіолетового та рентгеновського опромінення, ультразвуку, зміни рН середовища і її температури, а також до вібрації.

Основним фактором, що сприяє циркуляції та поширенню збудника є скупчення людей в одному колективі, погана циркуляція повітря в непривітрюваних приміщеннях, що частіше спостерігається в осінньо-зимовий період.

Джерелом і резервуаром мікоплазмозової респіраторної інфекції є людина. Хворі виділяють збудника близько 7 - 10 днів після початку захворювання, у деяких випадках цей період подовжується. Носійство без клінічних проявів поза епідемічним вогнищем практично не зустрічається, але транзиторно може відзначатися в осіб, які тривало і тісно спілкуються з хворими [22].

Механізм передачі - аерозольний, а також не виключається контактно-побутовий шлях через контаміновані збудником руки або предмети побуту.

Сприйнятливості людей до *M. pneumoniae* неоднакова. Дорослі з нормальною функціональною активністю імунної системи резистентні до даного збудника, а особи із первинними та вторинними імунodefіцитами достатньо легко інфікуються. До групи ризику відносяться діти та підлітки, їх сприйнятливості до *M. pneumoniae* досить висока. Респіраторний мікоплазмоз реєструється повсюдно (частіше в країнах з помірним кліматом). При цьому кожні 4 - 8 років відзначається епідемічний підйом захворюваності. Інкубаційний період – від кількох днів до 1 міс. Характерна осінньо-зимова сезонність, проте зустрічаються одиничні випадки захворювання протягом року [22].

Вхідними воротами є слизові респіраторного тракту. Виражений тропізм *M. pneumoniae* обумовлений особливостями будови поверхневих антигенів збудника. Останні містять адгезини, що забезпечують ліганд-рецепторне зв'язування *M. pneumoniae* з епітеліальними клітинами респіраторного тракту. При цьому ферменти, синтезовані мікоплазмою, сприяють пошкодженню клітинної стінки епітеліоцитів та порушенням міжклітинних зв'язків, пригніченню мукоциліарного кліренсу і в кінцевому рахунку загибелі епітеліальних клітин. Запальний процес частіше обмежується слизовими верхніх дихальних шляхів та бронхів. Однак нерідко (особливо у дітей та молодих людей) інфекційний процес поширюється на термінальні відділи респіраторного тракту, приводячи до розвитку пневмонії. При цьому відзначають дистрофію, деструкцію і метаплазію частини клітин альвеолярного епітелію, а також потовщення міжальвеолярних перегородок. Епітеліальні клітини на ранніх етапах захворювання зберігають зв'язок із стінкою альвеол, але пізніше - злущуються і піддаються лізису. У дітей раннього віку при цьому можливий розвиток гіалінових мембран. Одночасно в легеневому інтерстиції відзначаються обмежені інфільтрати, переважно перибронхіальні і периваскулярні, які представлені лімфоцитами, плазмоцитами, гістіоцитами, моноцитами і поодинокими нейтрофілами. Відзначено, що в результаті важкого респіраторного мікоплазмозу може розвинутися хронічний інтерстиціальний легеневий фіброз [20, 21]. Описані випадки розвитку генералізованої *M. pneumoniae*-інфекції із залученням в запальний процес органів кровообігу, нервової системи, суглобів, а також з ураженням шкірних покривів, слизових і клітин крові [3]. В останні роки активно вивчається роль *M. pneumoniae* в розвитку різних імунopatологічних станів (бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, синдром Стівенса-Джонсона, імунні цитопенії та ін) [12, 13, 14, 18, 19].

Метою нашого дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу респіраторного мікоплазмозу на власному спостереженні.

Виразність клінічних проявів *M. pneumoniae*-інфекції вельми варіабельна і може характеризуватися як субклінічним, так і маніфестним перебігом. Маніфестні форми

респіраторного мікоплазмозу у дітей найбільш часто проявляються гострими запальними змінами верхніх дихальних шляхів (ВДШ).

Вхідними воротами для *Mycoplasma pneumoniae* являється слизова оболонка дихальних шляхів, клінічно перебігаючи по типу ГРЗ. Часто діти скаржаться на сухість і першіння в горлі, закладеність носу, сухий тривалий кашель, тому не завжди на ранніх етапах можна запідозрити етіологію патологічного процесу, що призводить до неправильного призначення лікування, такі діти пізно звертаються за допомогою в стаціонари.

У більшості випадків при **гострому початку** захворювання у дитини спостерігається лихоманка до $39,0 - 40,0^{\circ}\text{C}$, що зберігається в межах 10 діб. При неблагоприємному перебігу інфекційного процесу, з'являються виражені ознаки інтоксикації, турбує надсадний сухий кашель, закладеність носу, першіння в горлі. В подальшому відбувається зниження температури тіла, поступово зникають симптоми захворювання. При **поступовому перебігу**, що зустрічається частіше в практиці педіатра, відмічається млявість, сонливість дитини на тлі нормальної температури тіла. На 3 – 5 день захворювання виникають скарги на порушення носового дихання з незначними катаральними проявами, біль в горлі при ковтанні, сухий кашель, який може супроводжуватись біллю за грудниною, м'язові болі. Такий перебіг мікоплазмозу по типу гострого респіраторного захворювання може тривати 2 – 4 тижні, іноді й більше.

При враженні нижніх відділів дихальних шляхів, можливий розвиток мікоплазмозової пневмонії. Зазвичай початок поступовий, з помірними головними та м'язовими болями, підвищенням температури тіла. Патогномонічним симптомом мікоплазмозової пневмонії є надсадний непродуктивний кашель, який іноді може супроводжуватись виділенням слизового мокротиння, а при важкому перебігу – з прожилками крові. Зачасту кашель виникає через 3 – 5 днів після початку захворювання та зберігається протягом 3 – 4 тижнів інколи до декількох місяців, порушуючи загальний стан дитини. Для дітей раннього віку характерний розвиток бронхообструктивного синдрому. У старших та підлітків кашель з часом стає продуктивним. Аускультативно в легенях вислуховуються розсіяні сухі і різнокаліберні вологі хрипи. Температура тіла частіше субфебрильна, проте нерідко сягає $38,5 - 39^{\circ}\text{C}$ з тривалістю до 7 – 10 днів (залежно від важкості процесу) [9, 10].

Результати досліджень та їх обговорення. Наводимо власне спостереження за хворою дівчинкою 2 роки 6 місяців, що була госпіталізована до обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні (ОДКІЛ) м. Вінниці, Україна, 15.03.2016 року. З анамнезу життя відомо, що дитина від І вагітності, І пологів; маса при народженні – 3250 г., зріст – 53 см., закричала одразу, оцінка за шкалою Апгар – 8 – 9 балів. Вагітність, пологи та післяпологовий період протікали без ускладнень. Дитина щеплена частково. На грудному вигодовуванні перебувала до 6 міс.

Зі слів матері, дівчинка захворіла 12.03. 2016, коли з'явився надсадний кашель, який значно погіршував загальний стан дитини. Із прийомом ліків (Гербіон, Лізак) стан дитини не покращувався, а навпаки. При госпіталізації скарги на задишку, сухий надсадний кашель, підвищення температури тіла до $38,5^{\circ}\text{C}$, відмову від їжі та пиття, загальну слабкість.

Під час госпіталізації стан дитини розцінено як середнього ступеня важкості, свідомість збережена. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Аускультативно вислуховується жорстке послаблене дихання, відмічаються поодинокі вологі хрипи, більше справа. Перкуторно – притуплення звуку в міжлопатковій ділянці. ЧД = 28 / хв. Тони серця чисті, ритмічні. ЧСС = 112 / хв. Живіт доступний пальпації, безболісний, м'який. Печінка та селезінка не збільшені. На момент госпіталізації випорожнень не було, сечовиділення достатнє.

Після огляду дитини встановлено діагноз: ГРВІ. Позалікарняна двобічна пневмонія, гострий перебіг, середнього ступеня важкості. ДН 0 ст.

Лікування призначено відповідно до протоколу лікування дітей з пневмонією №18 від 13.01.2005 р.: антибіотикотерапія (Цефантрал по 0,5 г х 2 рази на добу), Фромлід по 100 мг х 2 рази на добу, Лакто, інгаляції з Вентоліном, Еріус, Ізопринозин. Дитина отримувала інфузійну терапію.

У плані обстеження було передбачено виконання загальноклінічних та біохімічних досліджень. З метою проведення диференційної діагностики щодо етіології пневмонії виконано імуноферментний аналіз (ІФА).

Результати отриманих досліджень: загальний аналіз крові від 15.03.16 р.: гемоглобін – 108 г / л, еритроцити – $3,52 \times 10^{12}$ / л, кольоровий показник – 0,9, лейкоцити – $8,3 \times 10^9$ / л, ШОЕ – 8 мм / год. Лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні – 64 %, еозинофіли – 2 %, лімфоцити – 19 %, моноцити – 7 %, атипові мононуклеари – 3 %. В динаміці від 25.03.16 р. спостерігалась позитивна динаміка: гемоглобін – 121 г/л, еритроцити – $4,0 \times 10^{12}$ / л, кольоровий показник – 0,9, ШОЕ – 15 мм / год, лейкоцити – $8,4 \times 10^9$ / л,

лейкоцитарна формула: паличко ядерні нейтрофіли – 9 %, сегментоядерні – 43 %, еозинофіли – 6 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 8 %. Біохімічні дослідження крові в межах норми.

За даними рентгенологічного обстеження органів грудної клітки від 17.03.16 р. виявлено ознаки двобічної пневмонії. При імунологічному обстеженні методом ІФА виявлено позитивні ІgM до *M. pneumoniae* (19,91 од при позитивному > 11,0 од). Антитіла класу ІgG до *M. pneumoniae* та ІgG, М до *Chl. pneumoniae* були негативні.

Враховуючи загальний стан дитини, скарги при госпіталізації, анамнез захворювання, дані клінічного, лабораторного та інструментального дослідження дало можливість виставити клінічний діагноз:

Основний діагноз: Гостра двобічна пневмонія, зумовлена *M. pneumoniae*, гострий перебіг, середнього ступеня важкості.

Ускладнення основного: ДН 0 ст.

Дитина виписана 25.03.16 р. додому в задовільному стані з подальшими рекомендаціями під нагляд сімейного лікаря.

06.05.16 р. – мати з дівчинкою повторно звертається за медичною допомогою до інфекційно-боксового відділення ОКДЛ м. Вінниці зі скаргами на підвищення температури тіла до 38°C протягом останніх двох днів, надсадний приступоподібний кашель, періодично до блювоти, зниження апетиту, слабкість, в'ялість.

Стан дитини розцінено як середнього ступеня важкості. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, чисті, вологі. Лімфатичні вузли не пальпуються. Зів помірно гіперемований. Аускультативно над легеньми вислуховуються сухі та вологі поодинокі хрипи з обох сторін. ЧД = 28 / хв. Тони серця чисті, ритмічні. ЧСС = 108 / хв. При пальпації живіт безболісний, м'який. Паренхіматозні органи не збільшені. На час госпіталізації випорожнень не було, сечовиділення достатнє. При госпіталізації виставлено діагноз: Кашлюк? Період спазматичного кашлю, середнього ступеня важкості.

Призначено лікування: Ампісульбін 0,5 г x 2 р/д, симптоматичну терапію (Сінекод, Лактовіт, асорозолі з Вентоліном та Пульмікортом, Едем). Враховуючи анамнестичні дані (нещодавно перенесена мікоплазмозна пневмонія), дитині повторно виконано дослідження на наявність антитіл до *M. pneumoniae*. В отриманих результатах ІgM до *M. pneumoniae* 9,23 од при сумнівному від 9,0 од до 11,0 од. Антитіла класу ІgG до *M. pneumoniae* - негативні.

Антитіла класу ІgG, М до кашлюку були негативні. Враховуючи епідеміологічні дані, перебіг захворювання та отримані результати досліджень дали можливість поставити діагноз:

Основний: Мікоплазмоз. Гострий бронхіт, зумовлений *M. pneumoniae* середнього ступеня важкості, рецидивуючий перебіг.

Ускладнення: ДН 0 ст.

На стаціонарному лікуванні дитина знаходилась 7 днів, після чого в задовільному стані виписана додому.

Даний клінічний випадок підтверджує, що мікоплазмозна інфекція супроводжується формуванням специфічних гуморальних і клітинних імунних реакцій, спрямованих на елімінацію збудника, проте здатність до внутрішньоклітинного паразитування, відсутності повноцінної мікробної мембрани, що робить їх не чутливими до β-лактамних антибіотиків та формування резистентності до макролідів, сприяє рецидиву захворювання. Важливе значення має те, що при мікоплазмозі формується нетривалий імунітет в результаті чого можливе повторне зараження.

Висновки. Рання діагностика мікоплазмозних пневмоній є одним із найважливіших факторів в боротьбі з *Mycoplasma pneumoniae*, так як своєчасне призначення етіотропної терапії має вирішальний вплив на перебіг захворювання, тому вивчення особливостей клінічного перебігу мікоплазмозних пневмоній у дітей, своєчасність діагностики та лікування стали за останній час надзвичайно актуальними.

Не зважаючи на недостатньо вивчену роль *M. pneumoniae* в патології органів дихання, зібралось багато даних, щоб стверджувати, що «атиповий» збудник є важливим етіопатогенетичним фактором розвитку і прогресування найбільш поширених захворювань органів дихання. Про це необхідно пам'ятати лікарю-практику, коли вирішується питання про вибір антибіотика в разі неефективного традиційного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Спичак Т. В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? // Педиатрия. – 2015 - №6. – с. 128 – 133.
2. Юлиш Е. И., Чернышева О. Е., Конюшевская А. А., Талалаенко А. К. Особенности клиники, диагностики, лечения микоплазменной пневмонии у детей // Здоровье ребенка. – 2014 - № 1 (52). – с. 97 – 102.
3. Дуда О. К., Жигарев Ю. О., Колесник Р. О. Диференціальна діагностика атипичних пневмоній (лекція) // Семейная медицина. – 2012. - №2. – с.54-57.
4. Юлиш Е. И., Чернышева О. Е., Конюшевская А. А., Ярошенко С. Я., Колесникова В. С. Типичное течение атипичных пневмоний у детей // Здоровье ребенка. – 2014 - № 5 (56). – с. 78 – 82
5. Reither M. Mykoplasmen pneumonie in Kindes- und Jugendalter // Padiat. prax. – 55. – 619-627.
6. Сторожаков Г. И., Утешев Д. Б. Некоторые аспекты диагностики и лечения внебольничных пневмоний, вызванных атипичными возбудителями // Лечащий врач. – 2005. – № 8. – С. 34-39.
7. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа / Под ред. Чучалина А. Г. – М., 2011. – 63 с.
8. Заплатников А. Л. Внебольничные пневмонии у детей раннего возраста: принципы антимикробной терапии // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 3-9.
9. Юлиш Е. И., Кривушев Б. И. Подходы к направленной этиотропной терапии при бактериальных респираторных заболеваниях у детей // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6 (33). – С. 82-87.
10. Журбенко Г. Рациональная стартовая антибиотикотерапия респираторных инфекций в педиатрии // Здоров'я України. – 2016. - №3 (38). – с. 45.
11. Ежегодный доклад о состоянии здоровья населения Украины и санитарно-эпидемиологической ситуации. 2012 год. – К., 2013
12. Zar HJ, Ferkol TW: The global burden of respiratory disease – impact on child health. *PediatrPulmonol* 49(5), 430– 434 (2014).
13. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S: Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev* 89 (Suppl 3), S49–52 (2013).
14. Atkinson TP, Waites KB (2014) *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 33(1):92–94.
15. Denny, F. W., Clyde, W. A. Jr., and Glezen, W. P. (1971). *Mycoplasma pneumoniae* disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control. *J. Infect. Dis.* 123, 74–92. doi:10.1093/infdis/123.1.74.
16. Gil, J. C., Cedillo, R. L., Mayagoitia, B. G., and Paz, M.D. (1993). Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann. Allergy* 70, 23–25.
17. Chen, Z. R., Yan, Y. D., Wang, Y. Q., Zhu, H., Shao, X. J., Xu, J., et al. (2013). Epidemiology of community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors. *Hippokratia* 17, 20–26.
18. Accomando, S., Trizzino, A., Montaperto, D., Barcellona, R., and Amato, G.M. (2004). *Mycoplasma pneumoniae* distribution, epidemiology and prevalence in a triennial survey. *Pediatr. Med. Chir.* 26, 434–438.
19. Atkinson, T. P., Duffy, L. B., Pendley, D., Dai, Y., and Cassell, G.H. (2009). Deficient immune response to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood asthma. *Allergy Asthma Proc.* 30, 158–165. doi:10.2500/aap.2009.30.3207.
20. Saraya, T., Kurai, D., Nakagaki, K., Sasaki, Y., Niwa, S., Tsukagoshi, H., et al. (2014). Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications. *Front. Microbiol.* 5:410. doi: 10.3389/fmicb.2014.00410.
21. Saraya, T., Nakata, K., Nakagaki, K., Motoi, N., Iihara, K., Fujioka, Y., et al. (2011). Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumoniae* using a novel mouse model. *Results Immunol.* 1, 76–87. doi: 10.1016/j.rinim.2011.11.001.
22. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113(4):701–707.

THE CONFIGURATION OF TISSUE ALLERGY TO BONE ANTIGEN AND ITS ROLE IN THE DIAGNOSIS OF THE INITIAL DEGREE OF GENERALIZED PERIODONTITIS WITH A DIFFERENT COURSE OF THE PATHOLOGICAL PROCESS IN THE PERIODONTAL COMPLEX

Maryna Antonenko, doctor of Medicine, Professor

Natalia Zelinska, PhD, associate professor

Olena Znachkova, PhD, assistant professor

Dmitro Maly, assistant professor

Lujdmila Reshetnik

Ukraine, Kiev

Bogomolets National Medical University

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6031

ARTICLE INFO

Received: 20 May 2018

Accepted: 15 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

generalized parodontitis;
tissue sensibilization;
periodontal complex;
bone antigen.

ABSTRACT

Abstract. Diseases of periodontal tissues occupy a leading place in the structure of dental diseases. Early diagnosis of the initial degree of generalized periodontitis (GP) is an effective way of secondary prevention. The detection of tissue sensitization to bone antigen can be an adequate specific reaction for early diagnosis of GP.

Aim: to study tissue sensitization to bone antigen as an indicative factor of changes in the alveolar process at the initial degree of GP.

Materials and methods: the study is based on the observation of 132 patients with an initial degree of GP of chronic and exacerbated flow. The comparison group consisted of 71 patients, with generalized chronic catarrhal gingivitis (GCCG).

Results: a marked degree of tissue sensitization to the bone antigen was observed in $61.0 \pm 5.72\%$ of patients ($p < 0.01$) and in $80.0 \pm 5.13\%$ ($p < 0.01$) patients with exacerbated flow of GP.

Conclusions: The expressed degree of tissue sensitization to bone antigen in patients with GP of the initial degree can be considered as an indicative indicator in differential diagnosis of GP of the initial degree and catarrhal gingivitis.

Citation: Maryna Antonenko, Natalia Zelinska, Olena Znachkova, Dmitro Maly, Lujdmila Reshetnik. (2018) The Configuration of Tissue Allergy to Bone Antigen and its Role in the Diagnosis of the Initial Degree of Generalized Periodontitis with a Different Course of the Pathological Process in the Periodontal Complex *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6031

Copyright: © 2018 Maryna Antonenko, Natalia Zelinska, Olena Znachkova, Dmitro Maly, Lujdmila Reshetnik. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Diseases of periodontal tissues, including generalized periodontitis (GP), consistently occupy one of the leading places in the structure of dental diseases [1]. Thus, according to recent epidemiological studies, the prevalence of GP is 80-100% with a persistent tendency to increase the frequency of GP in young and employable people with gender and population preferences [2, 3]. This

circumstance causes serious concern of state, social, medical and scientific institutions [4]. The non-esthetic state of the soft tissues of the periodontal complex, the disruption of the functional capacity of the masticatory device due to early tooth loss, the duration of treatment usually with unstable results of treatment with short periods of remission, and significant material and time costs, have a profound effect on the psycho-emotional state of patients, distract them from active labor and personal life, constructing a deterioration in the patient's quality of life [5, 6].

Often, the low effectiveness of the results of GP treatment is explaining due to the lack of clear ideas about the cause-effect relationships in its pathogenesis. Despite the diversity of ideas about the etiology and pathogenesis of GP, most researchers agree that the qualitative and quantitative changes in the oral microbiome is the key paradigm of the antigenic microbial attack on periodontal tissue [7, 8]. Prolonged expansion under the influence of changes in the microbiome activates osteoclastic processes, disrupting the remodeling balance in favor of the prevalence of osteosorption over osteosynthesis [9]. The altered microbial landscape potentially provokes not only a high degree of microbial sensitization and endogenous intoxication of the body, but is also a key trigger for the change in the adequate, programmed response of the immune system to the antigenic load in the direction of the configuration of the new format of the immune response. This leads to the construction of an autoimmune component in the pathogenesis of GP [10]. Once started, the autoimmune reaction acquires the ability to self-support. This circumstance can influence not only the nature of the course and the result of treatment of GP, but also serve as a provocative factor for initiating a number of diseases of internal organs and systems, including such as rheumatism, rheumatoid arthritis, kidney disease, eye, etc. [11]. On the other hand, researchers reveal that malabsorption in diseases of the digestive tract, kidney disease, diabetes I and II type, often affiliated pathogenetically with GP, cause congruent interaction, determining the nature of the course of the disease, make it difficult to achieve a stable result of their treatment.

An analysis of information of scientific research suggests that the key factor which leads to the lack of a stable and predictable result of GP treatment is not so much due to the lack of clear ideas about the etiology and pathogenesis of GP but the main factor focuses on clinical and laboratory features of the course and treatment GP in patients with advanced disease, from initial to III degree (maximum) [12, 13]. At the same time, without detracting from the importance of such studies, it is important to note that the scientific works do not focus enough attention on the features of early diagnosis of GP. Simultaneously, we believe that only early diagnosis, as well as the choice of adequate treatment at the stage of premorbid state and initial degree of GP, can be an effective way of secondary prevention, which allows to prevent, delay or delay complex surgical, contradictory orthopedic interventions and, in ultimately, prevent or significantly slow down the process leading to early tooth loss.

It should be noted that clinical, radiologic, as well as laboratory diagnostics of advanced degrees of GP is not a problem. At the same time, the diagnosis of GP at the initial degree presents certain difficulties. Thus, the absence of clear markers which identify initial changes in the key moment of initiating the debut of the pathological process in GP, makes it difficult to diagnose and, as a result, to conduct opportune in full and adequate treatment. This circumstance often leads to the fact that the initial degree of GP is accepted and identified with different forms of gingivitis. As a result, the current treatment is directed to stopping, first of all, the inflammation process in the periodontal tissues in order to reduce the activity of osteoclasts without the inclusion of funds that normalize the metabolism of the bone tissue of the alveolar process.

Standard indicative criteria for the condition of the alveolar process, for example, the level of calcium, copper, strontium in blood plasma, bone-specific alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides of blood serum, oxyproline plasma, bone mineral density are quite burdensome for patients and are nonspecific indicators under impact of many components of the body, which makes it difficult to use, complicates the interpretation of the facts. In our opinion, the determination of tissue sensitization to bone antigen can be that adequate specific reaction that could help for early diagnosis of GP.

In this regard, **the purpose** of this research was to study tissue sensitization to bone antigen as an indicative factor of changes in the alveolar process at the initial degree of GP.

Proceeding from this, we set the following **tasks**:

1. To establish the level of tissue sensitization to bone antigen in patients with GP of the initial degree, chronic and exacerbated flow.
2. To determine the level of tissue sensitization to bone antigen in patients with generalized chronic catarrhal gingivitis in remission and exacerbation.

3. To conduct a comparative analysis of the revealed tissue sensitization indexes to the bone antigen in patients with GP of the initial degree and GCCG with a different pathological process.

Material and methods. Clinical, immunological and statistical methods were used to solve the tasks.

Under our supervision, there were 132 patients (67 women and 65 men) from 19 to 35 years old with an initial degree of GP (main group) with a chronic (72 people) and exacerbated (60 people) course.

The comparative group was consisted of 71 patients from 19 to 35 years old, equal in sex, with generalized chronic catarrhal gingivitis (GCCG) in the stage of remission (29 people) and exacerbation (42 people).

The control group consisted of 30 people similar to the age and sex without clinical signs of periodontal disease. Diseases of internal organs and systems, including the osteoarticular apparatus, in these examined people were excluded.

Interpretation of clinical indicators was assessed on the basis of subjective and objective symptoms using periodontal indices (PMA, Loe-Silness, GI, integral index of hygiene ART). Diagnosis of periodontal tissue disease was carried out in accordance with the classification of N.F. Danilevsky (1994).

Evaluation of tissue sensitization to bone antigen was determined in the inhibition of leukocyte migration (RIML). In RIML reaction, water-salt extract of bone tissue of group 0 (I Rh (D) was used. The migration index was calculated by the formula:

$$IM = \frac{\text{migration area with antigen}}{\text{migration area without antigen}},$$

where IM, equal to 0.1-0.5, was corresponded to a high degree of sensitization. The reaction was taken 24 hours after blood collection.

The use of RIML was due to its high specificity and informativeness. It is included in the list of reactions recommended by WHO. Taking into account that the reaction is carried out outside the body (in vitro), conditions are created for multiple examination of the patient for diagnosis and at the stages of treatment.

Statistical processing of the results was carried out with parametric statistics methods using the standard program Statistica 6.0.

Results and its discussion. As a result of the research, we did not establish a reliable difference in the indicative periodontal parameters in the main and comparative groups with the chronic course of diseases - GP and generalized catarrhal gingivitis (table 1).

Thus, the GI, PMA, ARI indices corresponded to 1.432 ± 0.087 , 0.361 ± 0.018 , 0.467 ± 0.026 in the patients of the main group with GP of the initial degree, chronic course and 0.415 ± 0.091 , 0.348 ± 0.012 , 0.497 ± 0.025 in the comparative group, respectively GCCG ($p \leq 0.005$).

It was found that the GP of the initial stage of the exacerbated flow characterized unsatisfactory indexes GI, PMA, ARI, which corresponded to 0.411 ± 0.086 , 0.348 ± 0.01 and 0.427 ± 0.027 , and in the GCCG group were 0.410 ± 0.08 , 0.341 ± 0.02 , respectively and 0.457 ± 0.021 ($p \leq 0.005$). It is fair to note that, both in the GP groups and in the GCCG group, the periodontal parameters indicated a poor state of oral hygiene.

In the control group, these indices were significantly different and corresponded to 0.513 ± 0.071 , 0.416 ± 0.02 , 0.531 ± 0.029 ($p \leq 0.005$).

Thus, it is possible to state an identical unsatisfactory state of oral hygiene in patients of both groups with HP and GCCG, more pronounced in the aggravated flow.

Table 1. Indicative indices of periodontal tissue of patients with generalized periodontitis and generalized chronic catarrhal gingivitis

Group	Diagnosis		Periodontal indices *		
			GI, M±m	PMA, M±m	API, M±m
Main	GP, initial degree, chronic course	2	1,432±0,087	0,361±0,018	0,467±0,026
	GP, initial degree, exacerbated current	0	0,411±0,086	0,348±0,013	0,427±0,027
Comparative	GHCG, remission	9	0,415±0,092	0,348±0,011	0,497±0,025
	GHCG, exacerbation	2	0,410±0,082	0,341±0,022	0,457±0,021
Control	clinically intact parodontium	0	0,513±0,071	0,416±0,021	0,531±0,029

* - probability <0.05 in relation to the norm

The data on the degree of tissue sensitization to the bone antigen are presented in table 2.

Table 2. The frequency of tissue sensitization to bone antigen in generalized periodontitis and generalized chronic catarrhal gingivitis

Groups	Diagnosis	Tissue allergy	
		The number of examined	Bone antigen RIML *
Main	GP, initial degree, chronic course	72	61,0±5,72
	GP, initial degree, exacerbated current	60	80,0±5,13
Comparative	GCCG, chronic course	29	0
	GCCG, exacerbated current	42	0
Control	Practically healthy	30	0

* - % positive reactions

As follows from table 2, the expressed degree of tissue sensitization to the bone antigen in patients with GP of the initial degree with chronic course was observed in 61.0 ± 5.72% of patients (p <0.01) and only in 31.9 ± 4.8% of patients had a moderate degree of sensitization to the bone antigen.

In the acute course of GP, the initial degree, of tissue sensitization to the bone antigen was noted in 80,0 ± 5,13% (p <0,01) of the examined, which is significantly higher than in chronic course. In 20% of patients with GP of the initial degree of exacerbated current had a moderate degree of sensitization to the bone antigen was noted.

In no case in the patients of the comparative group, in both chronic and exacerbated catarrhal gingivitis, as well as in the control group, tissue sensitization to the bone antigen is not established.

Conclusions:

1. It is confirmed that the periodontal indices (PMA, bleeding index GI, integral index of hygiene ARI) can not be considered as indicative indicators reflecting the condition of the periodontal complex, but only reflect the condition of soft periodontal tissues.

2. The established expressed degree of tissue sensitization to the bone antigen in the prevailing majority of patients with GP of the initial degree, which is directly dependent on the nature of the

course, can be considered as an indicative pathognomonic index in differential diagnosis of GP of the initial degree and generalized chronic catarrhal gingivitis.

3. We suppose that the presence of similar and cross connective tissue antigens with a number of representatives of the oral microbiome can be a key trigger for a malfunction in the immune recognition of "own" "alien" with the further inclusion of a stable autoimmune reaction that determines the peculiarity of the course of the disease and the result of its treatment.

4. The revealed tissue sensitization to the bone antigen in patients with GP even at the initial degree requires mandatory inclusion in the general treatment regimen of osteotropic drugs, including preparations of vitamin D₃, which provides differentiation of cells of the alveolar process, potentiation of carbohydrate, lipid metabolism.

REFERENCES

1. Borysenko A. V., Sidel'nikova L. F., Antonenko M. Yu. *Praktychna parodontolohiia* [Practical Periodontology]. Kyiv: Doktor-Mediia, 2011, 472 p. [in Ukrainian].
2. VOZ za 60 let: khronolohyia osnovnykh sobytij v oblasti obschestvennoho zdavookhranenyia [WHO for 60 years: chronology of major public health events]. WHO, 2008, 5 p. [in Russian].
3. Khomenko L. O. Stomatolohichne zdorov'ia ditej Ukrainy: real'nist' ta perspektyva [Dental health of Ukrainian children: reality and prospect] *Naukovyj visnyk NMU imeni O.O.Bohomol'tsia, Spetsvypusk* [Scientific Bulletin of the O.O. Bogomolets NMU, Special issue], 2007, pp. 11–14. [in Ukrainian].
4. Slabkyj H. O., Romaskevych Yu. O. *Materialy nauk. – prakt. konf 30 cherv. – 1 lyp. 2010* “Aktual'ni pytannia formuvannia zdorovoho sposobu zhyttia ta vykorystannia ozdorovchykh tekhnolohij” [Materials of the scientific and practical conference “Topical issues of the formation of a healthy lifestyle and the use of health-improving technologies“]. Kherson, Ukraine, 2010, 118 p.
5. Pavlenko O. I., Antonenko M. Yu., Sidel'nikov P. V. Planuvannia likuval'no-profilaktychnoi dopomohy khvorym z heneralivzoanym parodontytom na osnovi otsinky ryzyku urazhennia parodonta [Planning of medical and preventive care for patients with general on a periodontal disease based on the evaluation of the risk of periodontal disease] *Sovremennaia stomatolohyia*, 2009, №1, pp. 56-60. [in Ukrainian].
6. Hryh N. I. Endohenna intoksykatsiia iak faktor ryzyku v kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontytu [Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis] *Sovremennaia stomatolohyia*, 2015, №1, pp.28 – 31. [in Ukrainian].
7. Ohlrich E. J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E. J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 2–10.
8. Jeffcoat V. K. Osteoporosis: A Possible Modifying Factor in Oral Bone Loss. *Ann Periodontol.* 1998; 3(1):312-321.
9. Povorozniuk V. V., Mazur Y. P. *Kostnaja sistema i zabojevanija parodonta* [Bone structure and periodontal disease]. Kyiv: Kniga Pljus, 2004 [in Ukrainian].
10. Kebashni Thandrayen, *Endocrinology and Metabolism* / Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor // *Clinics of North America.* — 2010. — Vol. 39, Issue 2. — P. 303-320.
11. Den'ha O. V. (2001) «Adaptogenic prophylaxis and treatment of basic dental diseases in children» Thesis abstract of Dr. Sc. (Med.), 14.01.22 Kyiv, Ukraine, 32 p.
12. Pavlenko O. I., Antonenko M. Yu., Sidel'nikov P. V. Planuvannia likuval'no-profilaktychnoi dopomohy khvorym z heneralizoanym parodontytom na osnovi otsinky ryzyku urazhennia parodonta [Planning of medical and preventive care for patients with generalizoan periodontitis on the basis of assessment of the risk of periodontal disease]. *Sovremennaia stomatolohyia*, 2009, №1, pp.56-60. [in Ukrainian].
13. Hugoson A. Effect of three different dental health preventive programmes on young adult individuals: a randomized, blinded, parallel group, controlled evaluation of oral hygiene behaviour on plaque and gingivitis / Hugoson A, Lundgren D, Asklöw B, Borgklint G. // *J ClinPeriodontol.* 2007 May; 34(5):407-15.

FEATURES OF TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER IN WOMEN OF FERTILE AGE

Ivanova N. M., psychiatrist, psychotherapist, assistant of the department

Ukraine, Chernivtsi

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Departments of Nervous Diseases, psychiatry and medical psychology

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6032

ARTICLE INFO

Received: 13 May 2018

Accepted: 27 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

bipolar affective disorder;
phases;
treatment approaches;
fertility age;
thimostabilizers

ABSTRACT

Recent research in the field of mental disorders, in particular affective, is aimed at restoring the quality of life of patients, optimizing the provision of medical care and minimizing the side effects of drug treatment, especially in women of childbearing age, as well as preventing stigmatization. According to the recommendations in the clinical evaluation of bipolar affective disorder should pay special attention to comorbidity with other disorders of the axis 1 and 2 (according to DSM-V), family history of mental disorders, course of the disease, age of the patient at the time of the debut, frequency of phase changes, the presence of mixed episodes and seasonality. The purpose of therapy in acute affective episodes is to reduce the severity of symptoms, to achieve eutymium with the ultimate achievement of complete remission. The purpose of supportive therapy is to prevent relapses of affective episodes. Medicines used in treating patients with bipolar affective disorder include mood stabilizers (lithium salts, valproic acid salts, lamotrigine, carbamazepine) and atypical antipsychotics and antidepressants recommended by the FDA.

Citation: Ivanova N. M. (2018). Features of Treatment of Bipolar Affective Disorder in Women of Fertile Age. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6032

Copyright: © 2018 Ivanova N. M. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. The development of medical science and the expansion of opportunities for in-depth study of the peculiarities of mental disorders, as well as the emphasis of modern medical practice on restoring the quality of life of patients in the psychiatric group, give more and more attention to early diagnosis and effective methods of treatment of bipolar affective disorder. To improve clinical practice, a systematic combination of all diagnostic and therapeutic aspects is necessary, including a thorough study of anamnesis, all clinical manifestations (not only affective, but also cognitive, behavioral) and features of the course of the disease. Such an approach is due to the priority in helping primarily restoration of social functioning, an obstacle to which often becomes untreated cognitive impairment, the use of ineffective therapies.

The frequency of bipolar affective disorder in the general population, according to various authors, is very volatile, which is explained by a number of objective reasons: the discrepancies in determining the diagnostic boundaries of this form of pathology, the methods of statistical accounting of patients, a significant number of patients with so-called outpatient, cyclothymic, in that including hidden variants of the mentioned disorder, which are often not taken into account. Among the total number of hospitalized patients in the psychiatric hospital, patients with bipolar affective disorder are on average 2 to 6%. In the structure of mental illness, bipolar disorder is 1.6%, according to WHO.

According to the results of large-scale research over the last 40-50 years, it has been possible to formulate a concept of the spectrum of bipolar disorder, according to which bipolar disorders constitute up to 50% of all mood disorders. The BAD spectrum, in addition to Bipolar I Disorder and Bipolar II Disorder, includes Bipolar III Disorder (cyclothymium) and Bipolar IV Disorder (recurrent episodes of depression and anti-depressant hypomania induced), variants of the course of depression and sub-depression with hyperthermia. There are also offers to consider as a separate type of Bipolar disorders recurrent depression accompanied by symptoms of dysphoria (angry mania - hypomania), variants of depression with late manifestation and symptoms dysphoria (flabby mania - hypomania), depression variants with a late manifestation and hypomanic symptoms that precede dementia, options for a hyperkinetic disorder with devastating behavior and a late manifestation after 6 years that do not respond to psychostimulant therapy. According to the recommendations in the clinical assessment of ADH should pay special attention to comorbidity with other disorders of the axis 1 and 2 (according to DSM-V), family history of mental disorders, course of the disease, age of the patient at the time of the debut, frequency of phase changes, the presence of mixed episodes and seasonality. For example, the early age of the manifestation correlates with the more severe course of the Bipolar disorders and the worse prognosis. Early onset of the disorder (< 21 years) is characterized by a more frequent occurrence of comorbid alcohol and drug dependence, obsessive-compulsive disorder, disorders of eating behavior, rapid phase change, more episodes, suicidal attempts, etc. The presence of comorbid psychiatric disorders is diagnosed in about 30% of patients with bipolar disorders. Their presence, as demonstrated by the results of research, is associated with more mixed and depressive episodes, suicidal attempts. In addition, comorbid psychiatric disorders are more common in people with depressive manifestation of bipolar disorders. Family burden for bipolar disorders and major depressive disorder is also of great predictive value.

In addition, comorbid psychiatric disorders are more common in people with depressive manifestation of bipolar disorders. Family burden for bipolar disorders and major depressive disorder is also of great predictive value with more mixed and depressive episodes, suicidal attempts.

Pharmacological treatment is the basis in the complex treatment of patients with bipolar disorders. The purpose of therapy in acute affective episodes is to reduce the severity of symptoms, to achieve eutymium with the ultimate achievement of complete remission. The purpose of supportive therapy is to prevent relapses of affective episodes. Medicines used in treating patients with bipolar disorders include mood stabilizers (lithium salts, valproic acid salts, lamotrigine, carbamazepine) and atypical antipsychotics and antidepressants. In tabl. 1 shows medicines approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of various phases of bipolar disorders and supportive care.

Table 1. Medicines recommended by the FDA for BPA treatment

Medicinal treatment	Acute affective episode			Supportive treatment
	manic	depressive	mixed	
Mood stabilizers				
Lithium salt	M, C		X	M, C
Valproic acid salts, valproic acid salts ER	M, C		X	X
Carbamazepine ER	M, C		M, C	
Lamotrigine		X		M, C
Atypical antipsychotics				
Aripiprazole	M, A		M, A	M, A
Olanzapine	M, A	(with fluoxetine in BAD I)	M, A	M
Cvetiapine IR, XR	M, A	M (BAD I,II)	M, A (only XR)	A
Risperidone	M, A		M, A	M, A (only RLAI)
Ziprazidone	M		M	A

A - recommended for additional mood stabilizer therapy; C - recommended for combination therapy with another mood stabilizer, an atypical antipsychotic or antidepressant; M - recommended for monotherapy; RLAI (Risperidone long-acting injection) - prolonged-release risperidone in injections; X is recommended by international guidelines, consensus, but not approved by the FDA.

Research results: the main group of drugs for the treatment of bipolar disorders according to clinical protocols is thimostabilizers. Lithium is the first drug that has been shown to be effective in bipolar disorders. Despite a number of limitations (delayed therapeutic effect in acute mania, limited efficacy in the treatment of bipolar depression, the most severe attacks with psychotic symptoms, bipolar disorders with frequent phase changes (5-20% of patients), dysphoric and mixed manic conditions (20-40% of all affective episodes of bipolar disorders), schizoaffective disorders, affective disorders due to organic brain disease, manic episode in the elderly, patients with bipolar disorders and comorbidly addictive behavior, narrow therapeutic window), treatment with lithium salts remains relevant for modern clinical practice. During the last 10 years, when lithium is used, emphasis is placed on high efficacy in preventing recurrence of manic episodes, as well as the fact that it is the only medicinal product that has been shown to reduce the risk of suicide in bipolar disorders. The use of lithium salts in reduced doses to increase its tolerability has not proven effective.

Salts of valproic acid (valprocom, depakin) - mood stabilizers with the most evidence base. In the treatment of valproate sodium in acute mania, the therapeutic response is faster than when treating lithium salts. Valproic acid salts significantly outweighed the effectiveness of placebo in the treatment of manic episodes, placebo and lithium salts in the treatment of depressive episodes, episodes with rapid phase change, more effective than placebo in the prevention of mania.

In placebo-controlled trials, carbamazepine has been shown to be effective in acute mania and mixed conditions. The evaluation of the efficacy of carbamazepine in monotherapy and polytherapy in the open-ended (on average 10 years) of a naturalistic study (Chen C.H, Lin S.K, 2012) demonstrated its efficacy in most patients (48.8% of randomized patients did not have affective disorders during the controlled period). In a significant proportion of patients with BAD to achieve eutymic and correction of psychomotor excitation in manic and mixed affective disorders, with carbamazepine, additional antipsychotic therapy (68.2%) and benzodiazepines (74.4%) were used.

A number of studies have confirmed the presence of teratogenic effects of valproic acid salts, carbamazepine and lithium salts (Dodd S., Berk M., 2004; Tatum W. O., 2006; Connolly K. R., Thase M. E., 2011; Geddes J.R., Miklowitz D.J., 2013). It was believed that lamotrigine therapy may be associated with anomalies in palatability in the fetus, but the evidence obtained remains unconvincing.

Admission to the valprocom in the first trimester of pregnancy can cause a number of birth defects, from severe to lungs. If valproate is taken pregnant between the 17th and the 30th day after fertilization, the absolute risk of having a neural tube defect baby will be between 1% and 2% (especially lumbar meningomyelocyte). Studies have suggested the presence of a specific combination of congenital defects with prenatal effects of valproic acid (fetal valproic syndrome). These defects extend to the head and face, fingers, urogenital tract, mental retardation and physical development.

There is a correlation between the dose of the drug and small and large congenital malformations, which requires additional testing. Due to the risk of neural tube defects when taking the drug during critical periods of pregnancy, it is necessary to consult with regard to in-depth prenatal screening.

According to the FDA, valproic acid is contraindicated in pregnancy for the treatment of bipolar disorder, it is possible to prescribe this drug only in the case of ineffectiveness of other anticonvulsants.

Lamotrigine, unlike other mood stabilizers, is more effective for the prevention of depressive than manic episodes in BAD (Geddes J.R. et al., 2009). The efficacy of this drug in acute mania was slightly different from that of placebo (Frye M.A. et al., 2000).

Difficulties in the treatment of affective disorders in women are also in the fact that many additional factors in one way or another affect the pathogenesis of the disease. So, on the one hand, the effect of the disease on the menstrual cycle and reproductive function is on the one hand, and on the other hand it is drug treatment. In addition, physiological changes in the female body itself can cause aggravation of clinical manifestations of affective. In addition, it is necessary to consider the presence of comorbid conditions, especially polycystic ovary syndrome, which occurs in 4-19% of patients.

Unfortunately, there are currently no statistics on its prevalence among women with affective disorder, but researchers say their frequency is quite high in this category of people (Lobo et al., 1995). The accompanying syndrome is an extremely important factor as it can lead to hyperandrogenism (increased testosterone levels) and to anovulatory menstrual cycles and obesity, which significantly affects the general health of women. Polycystic ovary syndrome is more often observed in the treatment of salts of valproic acid, especially when this group of drugs was prescribed to girls under 20

years of age (Isojarvi et al., 1997). The pathogenetic mechanism of the development of this syndrome in women with epilepsy is associated with an increase in the level of luteinizing hormone. For those of reproductive age receiving estrogen contraceptives, certain recommendations for the dose adjustment of antiepileptic drugs are outlined, since their simultaneous administration leads to a decrease in the concentration of both drugs in plasma (Isojarvi, 1998).

Hormonal fluctuations occurring in premenopausal deepening the course of affective disorders, patients become more vulnerable, episodes of depression are more prolonged and severe, potentiating a decrease in estrogen levels during this period. In connection with this, it is recommended to combine treatment with substitution hormonal therapy.

Women are at high risk of recurrence of BAD during pregnancy, especially if the drug is stopped, as well as in the postpartum period. Balancing the risk of using drugs to prevent an affective episode requires active collaboration between health providers and the patient and his family (McKenna K. et al., 2005; McCormick U. et al., 2015). Most mood stabilizers have teratogenic risk. Lamotrigine is perhaps the exception, but this is not confirmed by well-controlled studies in humans. Atypical antipsychotic drugs, with the exception of lurasidone, are classified by the FDA when used in the pregnancy category C.

Conclusions. Analysis of patient groups for a therapeutic response showed that thiometabilizers showed the highest efficacy in the bipolar disorders M group (mania) for 4 weeks of therapy, and the bipolar disorders D group (depression) showed the least sensitivity to such therapy. And in 12 weeks the treatment with thimostabilizers there was a group ahead disorders E (eutymium), without a significant difference with the groups M and D. Additionally, all three groups showed the same risk of recurrence of the disease within 12 weeks after discontinuation of timostable stabilization: D-5 (12.5%) persons; M-4 (13.3%); E-6 (12.0%), as well as almost the same partial response to thiomostabilizers (12 weeks, 2 preparations): 3 (7.5%), 3 (10.0%) and 4 (8.0 %) person. It should be noted that in general, 12 people were monitored for a transition to a mixed state / mania within 12 weeks after initiation of therapy with antidepressants, of which 6 (12.5%) persons changed during the monitoring period in the D - group, and in 3 (13.3%) people of the M - group before the study before hospitalization. Instead, an increase in dysphoria or other symptoms in the use of antidepressants (4 patients, 10.0%), resistance to such therapy (3 patients, 7.5%) and an overdrive (≤ 1 week) response to antidepressant therapy (2 patients, 5, 0%) was observed only in the group -D. It should be noted that in women during the infiltration period, the frequency of rapid phase conversion was twice that of other age groups.

According to the FDA, valproic acid is contraindicated in pregnancy for the treatment of bipolar disorder, it is possible to prescribe this drug only in the case of ineffectiveness of other anticonvulsants.

Lamotrigine, unlike other mood stabilizers, is more effective for the prevention of depressive than manic episodes in шизотдык disorders (Geddes J.R. et al., 2009). The efficacy of this drug in acute mania was slightly different from that of placebo (Frye M.A. et al., 2000).

Hormonal fluctuations occurring in premenopausal deepening the course of affective disorders, patients become more vulnerable, episodes of depression are more prolonged and severe, potentiating a decrease in estrogen levels during this period. In connection with this, it is recommended to combine treatment with substitution hormonal therapy.

REFERENCES

1. Aleksandrov A. A. (2007) Bipolar affective disorder: diagnosis, clinic, flow, burden of disease. Honey. news, 12 (<http://www.mednovosti.by/journal.article=272>).
2. Verbenko V. A. Principles of the formation of neurocognitive disorders in disorders of the affective spectrum / V. A. Verbenko, G. N. Verbenko // Archive of Psychiatry. - 2013. - Vol. 19, No. 1 (72). - P. 55-61.
3. Martsenkovsky I. A., Bikshaeva Y. B. (2009) Generalized anxiety and comorbid psychiatric disorders. NeuroNews, 8 (19): 16-20.
4. Martsenkovsky I. A., Martsenkovskaya I. I. (2015) Epilepsy and comorbid psychiatric and behavioral disorders. Ukr honey. Magazine 4 (108): 43-53 (<https://www.umj.com.ua/article/87148>).
5. Maruta N. A. The neurocognitive dysfunction in adult patients with bipolar disorder I type / N. A. Maruta, V. A. Verbenko G. N. Verbenko // Crimea J. of Exp. and Clin Med. - 2013. - Vol. 3, No. 1-2 (9-10). - P. 21-23. 8. Mosolov S.N. Bipolar Affective Disorder: Diagnosis and Therapy / S.N. Mosolov, E.G. Kostjukova, M. V. Kuzavkova / Ed. S.N. Mosolov - Moscow: MEDpress-inform, 2008. - C. 15.
6. Ushkalova A. V., Kostjukova E. G., Mosolov S. N. (2012) Problems of Diagnosis and Therapy for Bipolar Depression: From Evidence-Based Research to Clinical Recommendations. Biological methods of therapy

- for mental disorders (Evidence Medicine - Clinical Practice). S.N. Mosolov (ed.). Socio-Political Thought, Moscow, 1080 pp.
7. Chaban O. S. Bipolar Depression: Diagnosis and Therapy Problems / O. S. Chaban, E. A. Haustaff // *NeuroNews*. - 2011. - №5 (32). - P. 18-22.
 8. Akiskal H. S. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, IV / H. S. Akiskal, O. Pinto // *Psychiatr. Clin. North Am.* - 1999. - Vol. 22. - P. 517-534.
 9. Lin P. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder / Lin P.-I. McInnis M. G., Potash J. B. et al. // *Am. J. Psychiatry*. - 2006. - Vol. 163. - P. 240-246.
 10. Balance investigators and collaborators, Geddes J. R., Goodwin G.M. et al (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (balance): a randomized open-label trial. *Lancet*, 375 (9712): 385-395.
 11. Bridds G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Ninth edition, 2011, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 1728 pages. ISBN: 978-1-60831-708-0.
 12. Family history and symptom level during treatment for bipolar affective disorder / Coryell W., Akiskal H., Leon A. C. et al. // *Biological Psychiatry*. - 2000. - Vol. 47. - P. 1034-1042.
 13. Dodd S., Berk M. (2004) The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin. Drug Saf.*, 3(3): 221-229.

THE GESTATIONAL PROCESS IN PREGNANT WOMEN WITH DISORDERS OF THE HEART RATE VARIABILITY

*Kaminsky Vyacheslav, MD, Head of Department
Tkachuk Roma, researcher*

Kyiv, Ukraine.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12072018/6033

ARTICLE INFO

Received: 12 May 2018

Accepted: 28 June 2018

Published: 12 July 2018

KEYWORDS

autonomic nervous system,
sympathetic nervous system,
pregnant women

ABSTRACT

Aim of the study: To analyze the pregnancy course in women with the autonomic regulation dysfunction, diagnosed by cardiointervalography and heart rate variability changes.

Materials and methods. 102 pregnant women were examined. The initial autonomic status was estimated by registration of time and spectral parameters of heart rate variability applying the computer cardiointervalography and CardioLab BabyCard diagnostic system. The I (main) group consisted of 48 pregnant women with established disorders of autonomous regulation. 54 patients with a normal state of autonomic supply, a balanced level of sympathetic and parasympathetic activity and an optimal level of regulatory systems functioning formed a II (control) group. To assess the condition of the mother-placenta-fetus system an ultrasound examination with dopplerometry was performed.

Results. Heart rate variability has established a significant increase of central regulatory circuit activity in pregnant women with autonomic dysfunction. Hyperfunction of the sympathetic department in women of the main group was accompanied by exhaustion of compensatory vagal influences. The obtained values of VLF testify about the psycho-emotional stress and cerebral cortex functional disorders existence in these women. Cardiointervalography data in the control group indicate for a balanced activity of the autonomic nervous system. The complications of pregnancy were significantly more frequent in women of the main group in the context of detected autonomic dysfunction.

Conclusions. Cardiointervalography is informative for the detection of autonomic regulation disorders, adaptive disorders and changes of hemodynamic responses in mother-placenta-fetus system. Using the analysis of heart rate variability in pregnant women will improve the early prediction of gestational pathology, reduce the risk of obstetric and perinatal complications.

Citation: Kaminsky Vyacheslav, Tkachuk Roma. (2018) The Gestational Process in Pregnant Women with Disorders of the Heart Rate Variability. *World Science*. 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6033

Copyright: © 2018 Kaminsky Vyacheslav, Tkachuk Roma. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. The gestational period is associated with dynamic changes in the autonomic nervous system (ANS). During normal pregnancy the activity of the sympathetic part goes up in the first trimester, progressively increases in II and III trimesters and decreases before delivery. The

increasing tone of the sympathetic nervous system (SNS) is an adaptive mechanism that is developing in response to peripheral vasodilatation and prevents excessive reduction of systemic blood pressure.

Parasympathetic and sympathetic parts of the ANS are constantly interacting and are under the influence of a number of reflexory and humoral factors controlled by the central nervous system. The dysfunction of the ANS, pathological changes in the vascular tone regulation and the status of cerebral blood flow may damage the "mother-placenta-fetus" functional system and lead to the gestation complications development [1].

The "language", that conveys information about the energetic and regulatory processes of the mother and fetus is the heart rate variability. Fluctuations in the blood circulation system are caused by energetic (metabolic), humoral and autonomic processes and reflect their condition [2].

Investigating the mother and fetus heart rate variability will provide an information about the energy supply, humoral and nervous regulation, their changes during stress and other conditions, about the adaptive capacity and mother-placenta-fetus system reserves [3,4].

Currently, the state of gravidar homeostasis by the analysis of mother and fetus heart rate variability in comparison with the morphological structure of the placenta in physiological pregnancy, preeclampsia of various severity, under placental insufficiency, under intrauterine infection, underweight, premature deliveries and other pregnancy complications has been studied [5-17].

It is shown that mathematical, time and spectral analysis of mother and fetus heart rate variability provides information about the energy supply system (normal, energy deficit, energy crisis); about the components of general regulation (metabolic, sympatho-adrenal, parasimpatical); about the ratio of the central and autonomic contours of heart rate regulation; about adaptation reserves (normadation, hyperadaptation, hipoadaptation, energy fold and functional rigidity) [18].

Thus, the study of heart rate variability of the mother and fetus can widely be used to assess gravidar homeostasis in physiological and pathological pregnancy, can allow us to reinterpret the nature of the processes occurring in the "pregnant woman" system, open up a fundamentally new approach to the prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications [19].

The aim of this study is the analysis of pregnancy in women with the autonomic regulation dysfunction, diagnosed by cardiointervalography and heart rate variability changes.

Materials and methods. 102 pregnant women who were undergoing treatment in the Obstetric Department of Kiev City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, which is the clinical site of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of the Ukrainian State Reproductology Institute of the National Medical Academy of postgraduate education named after P. L.Shupyk had been surveyed during the study.

All the surveyed women have undergone general clinical and special obstetric examination in accordance with the diagnostic and treatment protocols approved by the Ministry of Health of Ukraine. All studies were performed only after obtaining informed consent of the patient to be the part of additional research methods.

The pregnant women with fetal malformations, patients with multiple pregnancies, endocrine disorders, severe extra-genital pathology, internal reproductive organs malformations, benign tumors of the female reproductive system, etc were excluded from the research. Also in the course of study the pregnant women who had indications for planned surgery delivery were excluded from the test group.

The average age of pregnant women was 28.3 ± 5.8 years. In a registered marriage were 75 (73.5%) pregnant women, in the civil - 23 (22.5%), single - 4 (4%) women.

The prevalence of somatic pathology is the following: the respiratory system – in 8 (7.8%) women, cardiovascular system - in 36 (35.3%) pregnant women, endocrinopathy - in 29 patients (28.4%), pathology of the urinary system - in 33 (32.4%), gastrointestinal tract disorders – in 11 (10.8%) pregnant women, liver and biliary tract dysfunction – in 12 (11.8%) women, blood system diseases - in 21 (20.6%) patients, eye diseases – in 35 (34.3%) pregnant women, venous varix dilatation - in 9 (8.8%) of surveyed.

The average number of pregnancies among the surveyed categories was 2.4 ± 0.14 . Primigravidas were 56.9% or 58 women. Preterm delivery in anamnesis had 9 (8.8 %) of pregnant women. 1 or 2 medical abortions had 40 women (39.2%), 3 or more abortions - 6 (5.9%) patients, spontaneous abortions were observed in 26 (25.5 %) of the surveyed, missed miscarriage – in 15 (14.7%) pregnant women. Inflammatory diseases of the pelvic organs were detected in 33 (32.4%) women, sexually transmitted infections - in 42 (41.2%) patients, uterine leiomyoma was diagnosed in 14 (13.7%) of pregnant women, ovarian cysts - in 3 (2.9%) patients, endometriosis - in 8 (7.8%) women, cervical pathology - in 19 (18.6%) pregnant women. Menstrual cycle disorders were noted in 28 (27.5%) patients.

According to the results of previous studies of heart rate variability 2 groups of pregnant women have been defined:

1 – the main group of 48 pregnant women with diagnosed autonomic disorders, characterized by autonomic imbalance, signs of stress and centralization of regulatory systems.

2 – the control group of 54 patients - with normal autonomic supply, balanced sympathetic and parasympathetic activity, the optimum level of regulatory systems functioning and the prevalence of the autonomous influences on the regulation of gestational homeostasis.

Randomized approach was used during sample selection. Verification of the groups homogeneity confirmed the absence of significant differences. The studied groups were of the identical by age, gestational age and parity births.

Evaluation of initial autonomic status was carried out by registration of time and spectral parameters of heart rate variability (HRV) by the computer cardiointervalography (CIG). The medical diagnostic system "CardioLab BabyCard" ("KhAI Medica", Kharkiv, Ukraine) was used for CIG. The built-in system indicators were taken into account during analyzing the results of the research.

The following time indicators were registered:

1. SDNN, ms - the mean square deviation of successive RR intervals, the indicator of the total effect of autonomic regulation of blood circulation, reflects the overall ANS tone;

2. pNN50,% - the number of consecutive RR intervals that differ by more than 50 ms during the recording period is considered as a measure of the benefits of the parasympathetic control over the sympathetic;

3. Mode amplitude (MoA),% - RR-intervals fraction of the analyzed time series corresponding to the value of the mode, the indicator of the activity of the sympathetic level of regulation;

4. Variation velocity (VAR), ms - difference between the duration of the largest and the smallest RR interval of the analyzed time series, conditional parameter of activity of the parasympathetic nervous system (PNS);

5. RMSSD, ms - is the mean square difference between the duration of adjacent RR intervals, the activity of the parasympathetic link of autonomic regulation;

6. Stress index (SI) - a measure of advantage of the central regulation activity mechanisms over autonomous;

7. Variation coefficient (VC) - total effect of autonomic regulation of blood circulation, total heart rate variability, index of body functional reserve restoration;

8. Autonomic Balance Index (ABI) - indicates the ratio of activity of the sympathetic and parasympathetic parts of the ANS;

9. Rhythm autonomic index (RAI) - integral (secondary) indicator, the smaller the RAI - the more balance is shifted to the parasympathetic side.

In the spectral analysis, HRV distinguishes three main spectral components:

- High Frequency (HF) waves - with a frequency 0,4-0,15 Hz (2,5-6,5 seconds)

- Low Frequency (LF) waves - with a frequency of 0.15-0.04 Hz (6.5-25 sec)

- Very Low Frequency (VLF) waves - with a frequency of 0.04-0.003 Hz (25-333 sec).

For each of the spectral ranges, the absolute total power in the range (Total Power, TP) is calculated. TP is the sum of capacities in the ranges HF, LF and VLF.

According to the spectral analysis of the heart rate, the centralization index was also calculated: $CI = (HF + LF) / VLF$ and the index of vagal-sympathetic interaction LF / HF .

One of the methods for assessing adaptation reactions was to calculate the regulatory systems activity index (RSAI). Based on the analysis of the values of RSAI (expressed in scores from 1 to 10), the following functional states were diagnosed:

1. The state of the optimal (working) voltage of the regulatory systems necessary to maintain an active balance of the organism with the environment (RSAI 1-2 - norm).

2. The state of moderate tension of regulatory systems, when additional functional reserves are needed to adapt the organism to the environmental conditions (RSAI = 3-4).

3. The state of the pronounced voltage of the regulatory systems associated with the active mobilization of protective mechanisms, including the increased activity of the sympatho-adrenal system and the pituitary-adrenal system (RSAI 4-6).

4. The state of strain of the regulatory systems, which is characterized by a lack of protective and adaptive mechanisms, their inability to provide an adequate response of the organism to the influence of environmental factors. Here, excessive activation of regulatory systems is no longer supported by appropriate functional reserves (RSAI 6-7).

5. The state of exhaustion of regulatory systems, in which the activity of control mechanisms is reduced and there are signs of pathology (RSAI 7-8).

6. Failure of adaptation, when specific pathological deviations dominate and the ability of adaptive mechanisms to self-regulate is partially or completely disturbed (RSAI 8-10).

To assess the state of the mother-placenta-fetus system the ultrasound testing with dopplerometry on "Phillips HD11XE" (Austria) in II-III trimesters was carried out. Alongside, the analysis of blood flow velocity curves together with ascertaining of resistance index, pulsation index and systolic-diastolic ratio in uterine arteries, arteries of umbilical cord and middle cerebral artery of the fetus were carried out.

The severity of hemodynamic disorders in uterine, placental and fetal arteries was evaluated involving criteria of M. V. Medvedev (1999) with differentiation of three degrees of complications: 1A – utero-placental blood flow disorders (UPBF), 1B - disruption of fetoplacental blood flow (FPBF); II degree - the simultaneous disruption of UPBF and FPBF without reaching critical values; III degree - the critical disruption of FPBF.

The results of the study have been subjected to statistical processing by means of variation statistics, the differences between parameters were evaluated by Student's t-test, considering them significant at $p < 0.05$.

Results. According to the HRV-results the significant decrease of the SDNN and CV levels in pregnant women of the main group (Table 1) was estimated, which indicates the increased activity of central regulation in pregnant women with autonomic dysfunction. Women without identified autonomic disorders were found with predominance of autonomous contour of regulation, for which parasympathetic division of ANS is responsible.

Table 1. Overall level of ANS regulation in the studied pregnant women

Figure	Main group		Control group		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, msec	29 ± 19	10 – 48	74,5 ± 10,5	64 – 85	$p < 0,05$
VC, %	6 ± 3	3 – 9	20 ± 6	14 – 26	$p < 0,05$
TP, msec ²	3976 ± 1128	2848 – 5104	1399 ± 625	774 – 2024	$p < 0,05$

HRV analysis in pregnant women with autonomic disorders demonstrates SNS hyperactivity, which is presented by higher indicators of MoA and LF (Table 2) in comparison with the control group. Hyperfunction of the sympathetic part was accompanied by the depletion of the compensatory vagal influences, as indicated by the decrease of RMSSD, pNN50 and HF.

HF in women of control group were significantly higher than in the main group - $977,5 \pm 177,5$ msec² vs $445,5 \pm 131,5$ msec², respectively ($p < 0.05$), which confirms the significant weakening of the influence of a parasympathetic link of ANS on the background of high sympathetic tone in pregnant women of I group.

In the control group CIG- data indicate a tendency to high sympathetic tone with the compensatory growth of the parasympathetic activity, that provides a balanced activity of the ANS.

Table 2. ANS activity in studied groups

Figure	Main group		Control group		P
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
Activity of SNS					
LF, msec ²	1219,5 ± 248,5	971 – 1468	549,5 ± 190,5	359 – 740	$p < 0,05$
MoA, %	84,5 ± 18,5	66 – 103	38 ± 8	30 – 46	$p < 0,05$
Activity of PNS					
RMSSD, msec	13 ± 8	5 – 21	42 ± 7	35 – 49	$p < 0,05$
pNN50, %	7 ± 7	0 – 14	18 ± 7	11 – 25	$p > 0,05$
HF, msec ²	445,5 ± 131,5	314 – 577	977,5 ± 177,5	800 – 1155	$p < 0,05$

Other HRV data that characterize sympathetic-parasympathetic balance, confirm the shift in autonomic balance towards the SNS in patients of the main group. By the results of CIG (Table 3) in

the control group the maintaining of a balance between sympathetic and vagal influences was observed.

Table 3. Sympathetic-parasympathetic balance

Figure	Main group		Control group		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
LF/HF	3,31 ± 2,49	0,82 – 5,8	3,63 ± 3,31	0,32 – 6,94	p > 0,05
CI	13,76 ± 2,67	11,09 – 16,43	6,03 ± 2,45	3,58 – 8,48	p < 0,05
ABI	413,5 ± 49,5	364 – 463	149 ± 49	100 – 198	p < 0,05
RAI	11 ± 2	9 – 13	6 ± 1	5 – 7	p < 0,05
SI	329 ± 86	243 – 415	92 ± 36	56 – 128	p < 0,05
L/W	7,55 ± 3,07	3 – 13	6 ± 3	3 – 9	p > 0,05

LF characterizes the vascular tone regulation by the SNS. In the majority of control group pregnant – 38 (70,4%) - the value of LF showed normal activity of vascular center (p<0.05). 37 (77,1%) women in group I experienced a dramatic decrease in the activity of the vascular center. Significantly lower levels of LF in women of the main group (Table 4) indicates that gestative restructuring of systemic hemodynamic runs on the background of high sympathetic and low vagal activity.

Table 4. Activity of vascular center

Figure	Main group		Control group		P
	Q	%	Q	%	
High activity	3	6.2	-	-	p < 0,05
Normal activity	-	-	38	70.4	p < 0,05
Low activity	8	16.7	13	24.1	p > 0,05
Sharply impaired activity	37	77.1	3	5.5	p < 0,05

The VLF-component characterizes the activity of the suprasedgmental regulation level. The researched VLF values (Table 5) show that only in 11 (22,9%) women of the main group a normal activity of the cardiovascular center is observed, whereas in the control group this figure was found in the vast majority of patients - 46 (85,1%) (p < 0.05).

4 (8,3%) pregnant women of the main group revealed a decrease, and 33 (68,8%) – sharp decrease of subcortical vascular center activity, which gives ground to reason the mental strain and cerebral cortex functional state disturbance in these women.

Table 5. Activity of subcortical cardiovascular center

Figure	Main group		Control group		p
	Q	%	Q	%	
Normal activity	11	22,9	46	85,2	p < 0,05
Low activity	4	8,3	8	14,8	p > 0,05
Sharply impaired activity	33	68,8	-	-	p < 0,05

As it can be seen from Table 6, the structure of the regulatory characteristics of the studied women was as follows: normoadaptive condition - in 48 (88,9%) pregnant women of II group and in 15 (31,3%) in patients of the I group, hyperadaptive - in 4 (7,4%) women of the control group and 9 (18,7%) pregnant women of main group, hypoadaptive – in 2 (3,7%) women of group II and 24 (50%) patients with ANS dysfunction.

Table 6. Assessment of the regulatory systems in the studied pregnant women

Figure	Main group		Control group		p
	Q	%	Q	%	
RSAI 1-3	13	27,1	42	77,8	p<0,05
RSAI 4-5	2	4,2	6	11,1	p>0,05
RSAI 6-7	9	18,7	4	7,4	p>0,05
RSAI 8-10	24	50,0	2	3,7	p<0,05

The analysis of pregnancy in the studied groups revealed, that women of the main group were significantly more often marked with high risk pregnancy than pregnant of control group (Figure 1). So, the risk of miscarriage was diagnosed in 31 (64,5%) patients of the main group and 17 (31,5%) women in the control group. Hypertension disorders were observed in 13 (27,1%) patients of the main group vs 4 (7,4%) cases in the control group. Preterm delivery occurred in 9 (18,8%) pregnant women of the main group vs 3 (5,5%) women in the control group (p<0.05). Premature placental abruption was found out in 2 (4,2%) pregnant women of the main group, while in control group this complication was not noted.

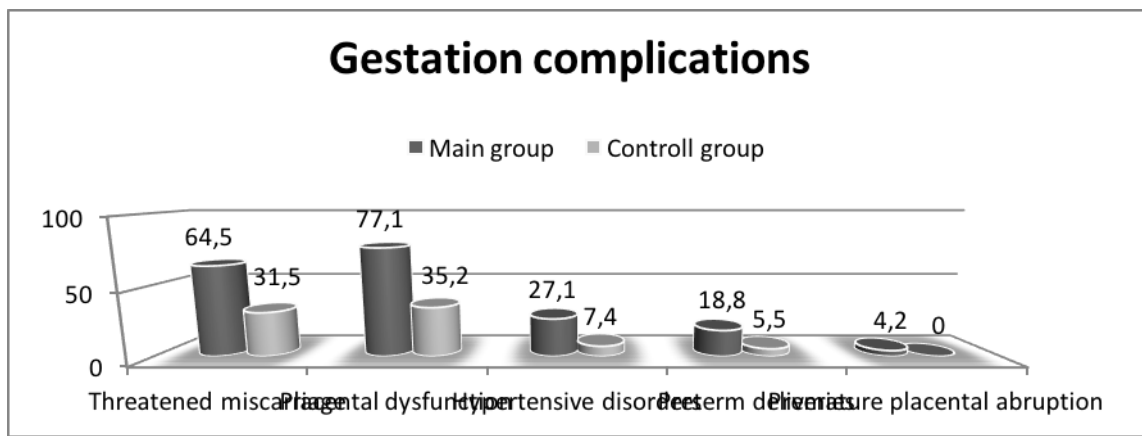


Fig. 1. Pregnancy complications in the studied pregnant women.

Signs of placental dysfunction (Figure 2) were found in 37 (77,1%) pregnant women of the I group and in 19 (35,2%) patients of the control group (p<0,05).

Thus, in 9 (18,8%) pregnant women oligohydramnion was diagnosed, in 30 (62,5%) – different hemodynamic changes, 6 (12,5%) patients had intrauterine growth restriction (IUGR). In group II, signs of placental dysfunction were observed less frequently. In particular, oligohydramnion was noted in 3 (5,5%) patients, maternal-fetus hemodynamic disorders – in 9 (16,7%), IUGR – in 1 (1,9%) pregnant woman.

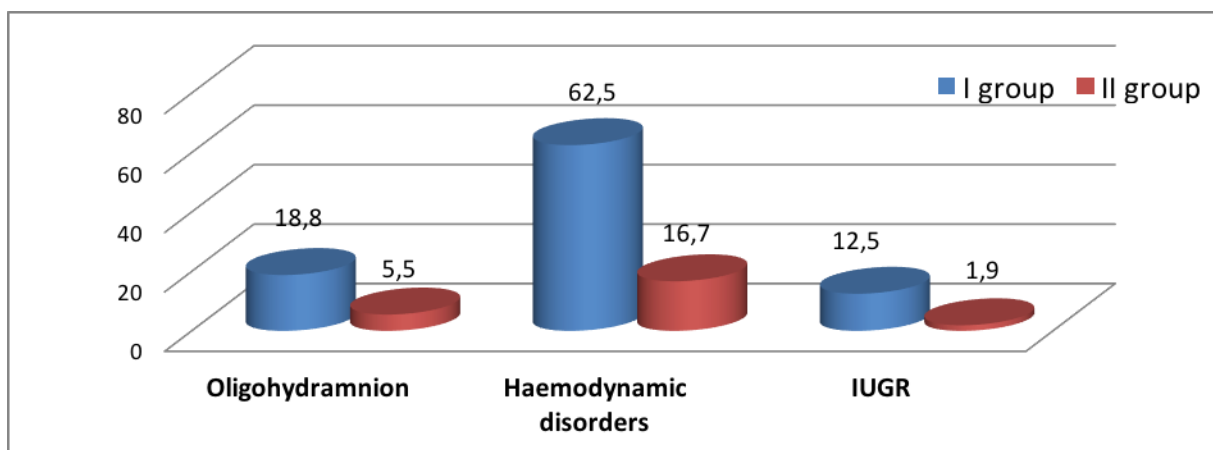


Fig. 2. The frequency of placental dysfunction symptoms in the examined pregnant women

In II-III trimester of pregnancy the dopplerometric indicators deviate from the gestative norms in 30 pregnant women of the main group (62,5%) and 9 women (16,7%) of the control group.

Deviation of UPBF was identified in 13 (27,1%) patients of group I and in 6 (11,1%) patients of the control group ($p < 0,05$). The change in FPBF was noted in 8 (16,7%) of pregnant women in the first group and in 2 (3,7%) women of group II ($p < 0,05$). Associated hemodynamic changes were observed in 5 (13,9%) pregnant women of the main group and 1 (4,5%) women of the control group. The critical blood flow deviations were observed in 3 patients (8,3%) of pregnant women of the main group. In 2 out of 3 women of the main group the fetal distress occurred before 37 weeks. In control group critical blood flow was not found (Table.7).

Table 7. The structure of fetus-placental hemodynamics disorders

Degrees of haemodynamics disorders	Main group		Control group		P
	Q	%	Q	%	
I A	13	27,1	6	11,1	$p < 0,05$
I B	8	16,7	2	3,7	$p < 0,05$
II	6	12,5	1	1,9	$p < 0,05$
III	3	6,2	-	-	$p > 0,05$

As evidenced by the data, in pregnant women with violations of autonomic regulation the vascular resistance remains high and practically does not change during gestation. A prolonged decrease of utero-placental perfusion leads to depletion of compensatory abilities of the placenta-fetus hemodynamics.

Conclusions. The cardiointervalography is informative for the diagnosis of autonomic regulation disorders, adaptive disorders and changes in hemodynamic responses of the mother-placenta-fetus system.

In pregnant women with autonomic regulation disorders, an increased activity of the central regulatory circuit, high sympathetic function, depletion of compensatory vagal influences, psycho-emotional stress and cerebral cortex functional state violations are noted.

Pregnancy complications such as miscarriage, hypertension disorders, placental dysfunction with hemodynamic disorders and fetal growth retardation are significantly more likely observed in women with detected autonomic dysfunction.

The analysis of heart rate variability in pregnant women will improve the early prediction of gestational pathology, reduce the risk of obstetric and perinatal complications.

REFERENCES

1. Runikhina N. K., Androsova Yu. M., Bart B. Ya. Changes in heart rate and blood pressure variability and cognitive function at hypertensive disorders in pregnancy. The medical news of the North Caucasus. 2011; 3: 47-51.
2. Ushakova GA, Petrich LN. Methodological approaches and clinical research methods of regulatory and adaptation processes in biological system "pregnant woman". Mother and Baby in Kuzbass. 2016, 4(67): 4-9.
3. Regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus system in case of physiological and complicated pregnancy /Ed. by Ushakova GA. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2015. 283p.
4. Ushakova GA, Petrich LN. Modern approaches to the evaluation of fetal heart rate. Mother and Baby in Kuzbass. 2016; 1: 14-21.
5. Van Leeuwen P, Werner L, Hilal Z, Schiermeier S, Hatzmann W, Gronemeyer D. Fetal electrocardiographic measurements in the assessment of fetal heart rate variability in the antepartum period. *Physiol Meas.* 2014; 35(3): 441-54. doi: 10.1088/0967-3334/35/3/441. PMID: 24556971
6. Silveira C, Pereira BG, Cecatti JG, Cavalcante SR, Pereira RIF et al. Cardiotocography before and after water aerobics during pregnancy. *Reprod. Health.* 2010; 7: 23. doi: 10.1186/1742-4755-7-23/
7. Brown CA, Lee CT, Hains SM, Kisilevsky BS. Maternal heart rate variability and fetal behavior in hypertensive and normotensive pregnancies. *Biol. Res. Nurs.* 2008; 10(2): 134-144. doi: 10.1177/1099800408322942.
8. Ushakova GA, Retz YuV. Regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus system with gestosis of varying severity. *Obstetrics and Gynecology.* 2008; 4: 11-15.
9. Voss A, Fischer C, Schroeder R. Coupling of heart rate and systolic blood pressure in hypertensive pregnancy. *Methods Inf. Med.* 2014; 53(4): 286-90. doi: 10.3414/ME13-02-0045. Epub 2014 Jul 31.

10. Ushakova GA, Nikolaeva LB. The morphofunctional state of the foetoplacental complex in women of reproductive age who are giving birth for the first time. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014; 13(4): 46-51.
11. Retz YuV, Ushakova GA. Regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus system in placental insufficiency. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2008; 7(3): 16-22.
12. Fehlert E, Willmann K, Fritsche L, Linder K, Mat_Husin H, Schleger F, Weiss M, Kiefer-Schmidt I, Brucker S, Haring HU, Preissl H, Fritsche A. Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG*. 2016; Dec 28. doi: 10.1111/1471-0528.14474.
13. Russell NE, Higgins MF, Kinsley BF, Foley ME, McAuliffe FM. Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. *Early Hum Dev*. 2016; 92: 51-55. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.11.003. Epub 2015 Dec 1.
14. Liu M, Yu J, Fu X, Wan W. Quantitative Assessment of Cardiac Function in Fetuses of Women with Maternal Gestational Thyroid Dysfunction Using VVI Echocardiography. *Med. Sci. Monit*. 2015; 21: 2956-2968. doi: 10.12659/MSM.894381.
15. Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, Kidokoro H, Maruyama K, Hayakawa M, Itakura A, Matsuzawa K, Yamamoto H, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K. Brain Increased fetal heart rate variability in periventricular leukomalacia. *Dev*. 2016; 38(2): 196-203. doi: 10.1016/j.brain dev.2015.08.008.
16. Novikova ON, Ushakova GA, Grebneva IS. Dynamics of indicators of variety of the cardiac rhythm of mother and fetus at the ascending becoming infected of fetal egg in the course of treatment. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011: 99-102.
17. Novikova ON, Grebneva IS, Ushakova GA. Regulation of fetal cardiac rhythm in case of vaginal biocenosis in the mother. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010: 120-123.
18. Ushakova GA. Biophysical mechanisms of gravidary homeostasis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; 4: 7-12.
19. Bukhtoyarova V.I., Artymuk D.A. Vibrational processes of hemodynamics in assessment of the condition of gravidarium homeostasis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017, 3 (70): 4-8.

WORLD SCIENCE

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

№ 7(35)
Vol.4, July 2018

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



RS Global

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL



Academia.edu
share research

 НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

Google
scholar



BIBLIOTEKA
NARODOWA



CiteFactor
Academic Scientific Journals

Passed for printing 07.07.2018. Appearance 12.07.2018.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

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