
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 3 (88)
(липень - вересень)

Одеса 2020

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Васт'янов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколич (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.09.2020 р.. Підписано до друку 28.09.2020 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 616.98:834.1]-053.2/.6(477.74)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118633>

А. И. Савчук¹, В. Р. Гайдей¹, Н. В. Мовлянова¹, С. Я. Лаврюкова², Л. К. Бошкова²

ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОДЕССКОГО РЕГИОНА

¹Одесский национальный медицинский университет;
²МКП «Городская клиническая инфекционная больница», г. Одесса

Summary. Savchuk A. I., Gaidey V. R., Movlyanova N. V., Lavryukova S. Ya., Boshkova L. K. **COVID-19 INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE ODESSA REGION.** - *Odessa National Medical University; PCR "City Clinical Infectious Diseases Hospital", Odessa; e-mail: lidiya.pyrohova@onmedu.edu.ua.* The article presents the results of observations of 40 patients aged 3 months to 17 years old with COVID-19 infection. It was found that children are involved in the epidemic process in family outbreaks of the disease. The infection is usually mild, but children with concomitant somatic pathology develop complications in the form of polysegmental pneumonia (17.5%), acute bronchitis (12.5%) in combination with acute catarrhal otitis media (7.5%). Pneumonia is characterized by an asymptomatic course, is not accompanied by respiratory failure and is diagnosed by computed tomography of the chest organs. A feature of the infection is also the late appearance of specific antibodies and, in some cases, prolonged viral shedding.

Key words: children, adolescents, COVID-19 infection.

Реферат. Савчук А. И., Гайдей В. Р., Мовлянова Н. В., Лаврюкова С. Я., Бошкова Л. К. **ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОДЕССКОГО РЕГИОНА.** В статье приведены результаты наблюдений за 40 пациентами в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с инфекцией COVID-19. Установлено, что дети вовлекаются в эпидемический процесс при семейных вспышках заболевания. Инфекция протекает обычно легко, однако у детей с сопутствующей соматической патологией развиваются осложнения в виде полисегментарной пневмонии (17,5%), острого бронхита (12,5%) в сочетании с острым катаральным средним отитом (7,5%). Пневмонии характеризуются бессимптомным течением, не сопровождаются дыхательной недостаточностью и диагностируются методом компьютерной томографии органов грудной клетки. Особенностью инфекции также является позднее появление специфических антител и в ряде случаев длительное вирусовыделение.

Ключевые слова: дети, подростки, инфекция COVID-19.

Реферат. Савчук А. И., Гайдей В. Р., Мовлянова Н. В., Лаврюкова С. Я., Бошкова Л. К. **ИНФЕКЦІЯ COVID-19 У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ.** У статті наведені результати спостережень за 40 пацієнтами у віці від 3 місяців до 17 років з інфекцією COVID-19. Встановлено, що діти втягуються в епідемічний процес при сімейних спалахах захворювання. Інфекція перебігає зазвичай легко, проте у дітей з супутньою соматичною патологією розвиваються ускладнення у вигляді полісегментарної пневмонії (17,5%), гострого бронхіту (12,5%) в поєднанні з гострим катаральним середнім отитом (7,5%). Пневмонії характеризуються безсимптомним перебігом, не супроводжуються дихальною недостатністю і діагностуються методом комп'ютерної томографії органів грудної клітини. Особливістю інфекції також є пізня поява специфічних антитіл і в ряді випадків тривале вірусовиділення.

Ключові слова: діти, підлітки, інфекція COVID-19.

Актуальность проблемы

COVID-19 – острое респираторное вирусное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV 2. Дети и подростки менее подвержены инфекции SARS-CoV 2, в сравнении со взрослыми. Удельный вес детей среди заболевших колеблется от 1% до 5% [3, 4, 5]. Заболевание регистрируется во всех возрастных группах, в том числе и у новорожденных. В мировой статистике пандемии у детей зарегистрированы единичные случаи тяжелого течения заболевания с летальными исходами [1, 2, 6]. Тяжелое течение инфекции COVID-19 чаще всего отмечается у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Цель настоящей работы: изучить клинико-эпидемиологические особенности заболевания, вызванного вирусом COVID-19, у детей и подростков Одесского региона.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Из них 24 ребенка находились на лечении в Одесской городской клинической инфекционной больнице с мая по июль 2020 г., 16 – на амбулаторном лечении под наблюдением семейного врача. Болели дети всех возрастных групп, мальчики и девочки поровну. Диагноз COVID-19 выставлялся на основании результатов ПЦР-исследования рото- и носоглоточных мазков. Все дети при госпитализации проходили обследование, включавшее общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, рентгенографию и (или) компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. Все дети осматривались ЛОР-специалистом. У всех пациентов в динамике заболевания определяли наличие специфических антител при помощи экспресс-тестов и ИФА. Выписку из стационара осуществляли при исчезновении клинических симптомов заболевания, нормализации лабораторных показателей и наличии двух отрицательных результатов ПЦР-исследования рото- и носоглоточных мазков.

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных детей и подростков (n=40) по возрасту отражено на рис. 1.

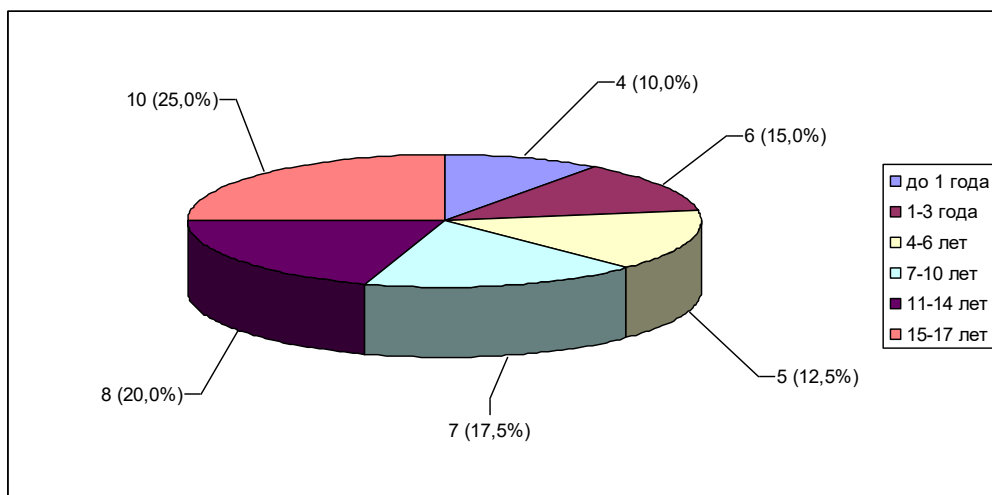


Рис. 1. Возрастная структура детей Одесского региона с COVID-19

Из сопутствующих заболеваний у детей отмечалась бронхиальная астма (n=1), ДЦП, гидроцефалия (n=1), атопический дерматит (n=4), лактазная недостаточность (n=1), пищевая аллергия (n=7), хронический гепатит В (n=1) (рис. 2).

Эпидемиологический анализ показал, что все дети поступали в стационар из семейных очагов инфекции и госпитализировались вместе с заболевшими членами семьи, чаще всего с матерью. Источниками инфекции во всех случаях были близкие родственники: родители или бабушки (дедушки). Дети инфицировались от старших членов семьи в результате длительного тесного контакта. Инкубационный период в этих случаях не превышал 3-4 суток. Показанием к госпитализации в большинстве случаев являлось состояние матери. Под наблюдением семейного врача находились дети старшего возраста и подростки без сопутствующих заболеваний.

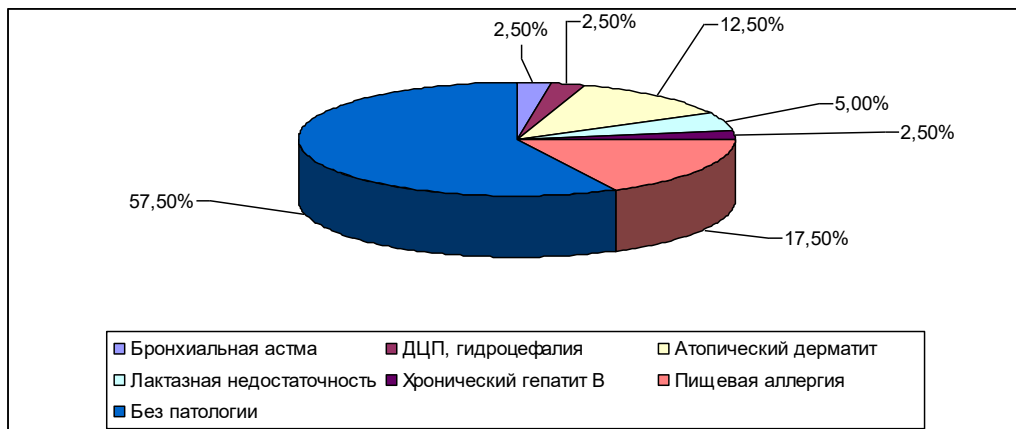


Рис. 2. Структура сопутствующих заболеваний у детей Одесского региона с COVID-19 (n=40)

Клиника у детей раннего возраста отличалась от таковой у детей старшего возраста и подростков (табл.1):

Таблица 1.

Частота клинических симптомов у детей и подростков с COVID-19

Симптомы	Возраст (n=40)			
	0-6 лет (n=15)	%	7-17 лет (n=25)	%
Лихорадка	15	100		
- Фебрильная	5	33,3	-	
- Субфебрильная	8	53,3	20	80,0
Нарушение сна	15	100	10	40,0
Беспокойство	15	100		
Отказ от еды	15	100	8	16,0
Рвота	3	20,0	-	-
Слабость	-	-	25	100
Потливость	6	40,0	10	40,0
Головная боль	7	46,7	20	80,0
Першение или боль в горле	7	46,7	25	100
Явления фарингита	15	100	25	100
Миалгия	-	-	12	48,0
Артралгия	-	-	12	48,0
Тошнота	-	-	8	32,0
Боль в животе	9	60,0	4	16,0
Дисфункция кишечника	9	60,0	4	16,0
Непродуктивный кашель	8	53,3	11	44,0
Потеря обоняния	-	-	13	52,0
Нарушение носового дыхания	8	53,3	15	60,0

Острое начало заболевания отмечалось у 5 (33,3%) детей младшего возраста и сопровождалось повышением температуры до 38,1⁰–39⁰С. Фебрильная лихорадка была непродолжительной – от 1 до 2 суток, затем температура нормализовалась или снижалась до субфебрильной. У 8 (53,3%) детей отмечалась субфебрильная лихорадка. Продолжительность лихорадочного периода составляла в среднем (4,36 ± 0,57) суток.

У детей раннего возраста повышение температуры сопровождалось беспокойством, нарушением сна, отказом от еды, неустойчивым стулом или непродолжительной диареей. Отмечался кашицеобразный стул до 5 - 8 раз в сутки с небольшими водными примесями, комочками слизи и непереваденными остатками. Продолжительность диареи составляла в среднем (5,12 ± 0,34) суток и она не сопровождалась обезвоживанием. Редкий непродуктивный кашель имел место у 8 (53,3%) больных и сопровождался заложенностью

носа.

У детей старшего возраста и подростков ($n = 20$) отмечалась непродолжительная субфебрильная лихорадка ($2,51 \pm 0,15$), сопровождавшаяся слабостью, потливостью, головной болью. Дети жаловались на миалгии, суставные боли, нарушение сна. Заложенность носа и непродуктивный кашель сопровождались потерей обоняния ($n = 13 - 52,0\%$). У 5 (20,0%) подростков из семейных очагов заболевание протекало без повышения температуры, однако, дети жаловались на незначительную слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, повышенную потливость и внезапную потерю обоняния, что заставило родителей обратиться за медицинской помощью с целью проведения ПЦР-обследования. Отсутствие потери обоняния у детей младшего возраста объясняется тем, что дифференцировка сложных запахов у детей совершенствуется вплоть до младшего школьного возраста, и маленькие дети не фиксируют внимания на потерю обоняния.

При осмотре ротоглотки у всех детей обращали на себя явления фарингита: гиперемия и зернистость задней стенки глотки, гипертрофия миндалин (22-55,0%), у 3 пациентов раннего возраста 3, 5 и 10 месяцев диагностирован острый катаральный средний отит. При аускультации определялось жесткое дыхание, непостоянные сухие хрипы в нижних отделах легких (12-30,0%). Рентгенологически имело место усиление легочного рисунка при отсутствии очаговых и инфильтративных изменений в легких.

Всем пациентам с диагностической целью проводилась КТ органов грудной клетки. Основными находками у 7 детей были специфические инфильтраты в виде «матового стекла», локализовавшиеся в разных сегментах легких, что позволило говорить о развитии полисегментарной пневмонии. Двухстороннее поражение легких было диагностировано у 2 подростков 17 лет и ребенка 13 лет, одностороннее поражение – у 4 детей в возрасте от 5 мес. до 10 лет. Полисегментарная пневмония у детей не сопровождалась развитием дыхательной недостаточности и имела гладкое течение. Изменения на КТ не определялись уже на 3 неделе заболевания. Отсутствие изменений на КТ органов грудной клетки при наличии аускультативных изменений в легких позволило диагностировать острый бронхит у 5 (12,5%) детей.

Изменения в гемограмме отмечались у 7 (17,5%) пациентов в виде умеренного лейкоцитоза ($11,7 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с ускоренной СОЭ ($18,9 \pm 0,9$ мм/ч). У остальных детей значимые изменения в гемограмме отсутствовали. При развитии пневмонии отмечалось умеренное повышение уровня С - реактивного белка.

В терапии использовались противовирусные препараты: озельтамивир в сочетании с рекомбинантным $\alpha 2b$ -интерфероном в виде ректальных свечей или назального спрея в возрастных среднетерапевтических дозировках длительностью 5 дней. Учитывая явления фарингита, всем пациентам назначали оральные антисептики. При развитии осложнений (бронхит, отит) в терапию добавляли антибиотик широкого спектра действия *per os* (макролиды или защищенные пенициллины) в возрастных среднетерапевтических дозировках курсом 7-10 дней. При пневмонии в терапию добавляли второй антибиотик парентерально, обычно цефалоспорины II или III генерации. Продолжительность курса антибактериальной терапии составляла 10-14 дней.

Санация организма от возбудителя отмечалась в большинстве случаев к концу 2 – началу 3 недели от начала заболевания, что подтверждалось отрицательными результатами ПЦР - исследований. Однако, у 1 подростка 17 лет имело место длительное выделение вируса – до 6 недели от начала заболевания. В периоде реконвалесценции (3 неделя заболевания) специфические антитела класса Ig G к COVID–19 определялись только у 22 (55,0%) пациентов. Повторные исследования в катamnезе показали, что у остальных детей специфические Ig G появились позже – на 4-5 неделе болезни. Исключение составили 2 детей 5 месяцев и 17 лет: Ig G начали определяться на 9 и 7 неделе от начала заболевания соответственно. Антитела сохранялись до 3-х месяцев после начала заболевания (максимальный период наблюдения)

Выводы

1. При инфекции COVID–19 источником инфекции для детей являются взрослые члены семьи, при этом тесный контакт с заболевшим способствует укорочению инкубационного периода заболевания.

2. Заболевание COVID–19 у детей региона в большинстве случаев протекает легко и по клиническим симптомам напоминает ОРВИ. Особенностью инфекции является позднее появление специфических антител.

3. Специфическим симптомом инфекции COVID–19 у детей старшего возраста и подростков является внезапная потеря обоняния, которую можно считать патогномоничной.

4. Особую эпидемическую опасность представляют дети с минимальными симптомами COVID–19 на фоне отсутствия лихорадки. Такие пациенты при удовлетворительном самочувствии могут не изолироваться и явиться причиной эпидемических вспышек в детских коллективах.

5. Полисегментарные пневмонии развиваются у детей с сопутствующими заболеваниями (бронхиальная астма, ДЦП, пищевая аллергия), характеризуются малосимптомным течением, не сопровождаются дыхательной недостаточностью и диагностируются методом компьютерной томографии.

Литература:

1. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19 / Лобзин Ю. В., Черкашина И. В., Самойлова И. Г. и др. Журнал инфектологии. 2020. Т. 3, № 12. С. 64-74.

2. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда (клинические случаи) / Пшенисов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. и др. Журнал инфектологии. 2020. Т. 3, № 12. С. 80-89.

3. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга и анализа летальности / Усков А. Н, Лобзин Ю. В., Рычкова С. В. и др. Журнал инфектологии. 2020. Т. 3, № 12. С. 12-21.

4. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / [Tagarro A.](#), [Epalza C.](#), [Santos M.](#) et al. JAMA Pediatr. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

5. She J., Liu L., Liu W. [COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children](#). J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, № 7. P. 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807.

6. Protective action of polarized polychromatic light in case of flu and acute respiratory infections. Report I. Efficacy of polarized light in treatment of mice infected with A/PR/8/34 (H1N1) flu virus. / Divocha V. A., Gozhenko A. I., Badiuk N. S. et al. *PhOL – PharmacologyOnLine*. 2020, Vol. 1, P. 129-135.

References:

1. Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19 / Lobzin Yu. V., Cherkashina I. V., Samoilova I. G. et al. Journal of Infectology. 2020. Vol. 3, № 12. P. 64-74.

2. New coronavirus infection in children with concomitant diseases: there is always a chance of recovery (clinical cases) / Pshenisov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Kaziakhmedov V. A. et al. Journal of Infectology. 2020. Vol. 3, № 12, P. 80-89.

3. The course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analyzing mortality / Uskov A. N, Lobzin Yu. V., Rychkova S. V. et al. Journal of Infectology. 2020. Т. 3, № 12. P. 12-21.

4. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / [Tagarro A.](#), [Epalza C.](#), [Santos M.](#) et al. JAMA Pediatr. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

5. She J., Liu L., Liu W. [COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children](#). J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, № 7. P. 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807.

6. Protective action of polarized polychromatic light in case of flu and acute respiratory infections. Report I. Efficacy of polarized light in treatment of mice infected with A/PR/8/34 (H1N1) flu virus. / Divocha V. A., Gozhenko A. I., Badiuk N. S. et al. *PhOL – PharmacologyOnLine*. 2020, Vol. 1, P. 129-135.

Робота надійшла в редакцію 17.08.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. А. Федорова, О. Є. Волобуєв, К. В. Варуха, М. І. Холодова

РЕТРОСПЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ПРИЧИНИ СМЕРТІ, АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19, В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (РОЗБІР ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

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

Summary. Fiodorova Ye. A., Volobuyev A. Ye., Varukha Ye. V., Kholodova M. I. **RETROSPECTIVE DIAGNOSTICS OF FATALITY REASONS ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE PRACTICE OF FORENSIC PATHOLOGIST (Analysis of own clinical cases and review of literary sources).** – A. A. Bogomolets National medical University, Kiev, Ukraine. - e - mail: k.varukhasme@gmail.com. Forensic diagnosis of causes of death associated with new coronavirus disease is complicated by a number of objective reasons, including: the absence of clinical symptoms unique to COVID-19; small diagnostic range of methods and forensic features of autopsies. The article presents the results of the analysis of 20 clinical cases of diagnosis of causes of death associated with viral diseases, including and coronavirus and more than 40 processed sources of information from physicians, scientists, and patients on the clinical symptoms of the disease in different age groups.

Key words: forensic diagnostics; causes of death associated with COVID-19, retrospective diagnosis of COVID-19.

Реферат. Федорова Е. А., Волобуєв А. Е., Варуха Е. В., Холодова М. И. **РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19, В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (РАЗБОР СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ).** - *Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина.* Судебно-медицинская диагностика причин смерти, ассоциированных с новой коронавирусной болезнью, затруднена по ряду объективных причин, среди которых отсутствие клинических симптомов, характерных только для COVID-19; небольшой диапазон диагностических методов и судебно-медицинские особенности проведения вскрытий. В статье приведены результаты разбора 20 клинических случаев диагностики причин смерти, связанных с вирусными болезнями, в том числе и коронавирусной и более 40 обработанных информационных источников от врачей, ученых и пациентов про клинические симптомы заболевания в разных возрастных группах.

Ключевые слова: судебно-медицинская диагностика; причины смерти, ассоциированные с COVID-19, ретроспективная диагностика COVID-19.

Реферат. Федорова О. А., Волобуєв О. Є., Варуха К. В., Холодова М. І. **РЕТРОСПЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ПРИЧИНИ СМЕРТІ, АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19, В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (РОЗБІР ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ).** Судово-медична діагностика причин смерті, асоційованих з новою коронавірусною хворобою ускладнена через низку об'єктивних причин, серед яких відсутність клінічних симптомів, притаманних лише COVID-19; невеликий діагностичний діапазон методів та судово-медичні особливості проведення розтинів. В статті наведено результати розбору 20 клінічних випадків діагностики причин смерті, пов'язаних з вірусними хворобами, в т. ч. й коронавірусною, та понад 40 опрацьованих інформаційних джерел від лікарів, науковців та пацієнтів, щодо клінічних симптомів захворювання в різних вікових групах.

Ключові слова: судово-медична діагностика; причини смерті, асоційовані з COVID-19, ретроспективна діагностика COVID-19.

Вступ

Актуальність теми обумовлена тим, що в практиці патоморфологів та судово-медичних експертів вже є чимало випадків досліджень тіл померлих, внаслідок інфікування тих за життя новим штамом коронавірусу SARS-Co-2, що викликав інфекцію COVID-19, в яких безпосередньою причиною смерті вважаються ускладнення інфекції. Проте, в соцмережах постійно звучать звинувачення в бік медиків у, нібито, перебільшенні ними негативної статистики щодо коронавірусної хвороби.

Насправді, негативним фактором для експертів є відсутність відомостей про хворобу людини в постанові про призначення експертизи. Якщо в патологоанатомічній практиці тіло потрапляє на дослідження в більшості випадків зі встановленим діагнозом, хоча б попередньо, то на судово-медичну експертизу доставляють трупи осіб, померлих поза лікарняних закладів, тобто тих, хто лікувався сам або не лікувався на дому.

У вітчизняній судово-медичній практиці, випадки смертей з атипovими пневмоніями спостерігались ще з кінця грудня 2019 р. Судово-медичними експертами було звернено увагу на те, що спостерігались летальні випадки від такої патоморфологічної картини в одних сім'ях, а отже, йшлося про вірусну природу пневмоній. Із розвитком пандемії, стало вочевидь, що говорити суто про «ковідну» пневмонію в таких випадках, принаймні, неточно.

Оскільки захворювання є новим для популяції людей, то і методів швидкої діагностики обмаль та й вони не здатні повністю задовольняти потреби клініцистів та судово-медичних експертів[1,2]. Через це, судово-медичне встановлення зараження людини на COVID-19, поки що можливе лише ретроспективно, за допомогою даних катамнезу, отриманого від родичів померлої особи. Так само, й судово-медична діагностика причини смерті даної особи надто важка. В деяких країнах патоморфологи вказують основною причиною смерті COVID-19, якщо за життя в людини було діагностовано дане захворювання. В більшості країн світу, так само, як і в Україні, все ж в лікарському свідоцтві роблять наголос на безпосередній причині смерті від ускладнень хронічних хвороб (хронічні серцево-судинні хвороби, цукровий діабет тощо), а COVID-19 визначають супутнім захворюванням.

В Наказі № 6 вказано, що у випадках підозри на смерть особи від вірусної хвороби необхідно вилучити матеріал для дослідження відповідно п. 6.7. [3, с.29]. Однак, сама специфіка судово-медичних розтинів не сприяє швидкій діагностиці, оскільки, достеменно відомо, що коронавірус зберігається в організмі померлої людини до 2-х годин, а припустимо – до 8-10, проте до судово-медичного моргу тіла померлих часто потрапляють через більший проміжок часу після настання смерті, а отже, час для виявлення вірусу буде згаяно.

В зв'язку з вище переліченим, виникає необхідність у вивченні перебігу клінічної картини коронавірусної хвороби з метою його подальшого врахування для покращення якості судово-медичних експертиз.

Мета дослідження. Відповідно до принципу об'єктивності та повноти дослідження в судово-медичній експертизі, якомога ретельніше дослідити зажиттєві клінічні ознаки захворювання на коронавірусну хворобу та патоморфологічні зміни у померлих осіб з метою розробки критеріїв більш точної діагностики в судово-медичній практиці для покращення якості судово-медичних експертиз.

Матеріали та методи. Матеріалом досліджень був секційний матеріал та результати судово-гістологічних досліджень від 20 осіб з коронавірусною хворобою (за даними катамнезу, отриманого від родичів померлих) та понад 40 інформаційних джерел з відкритого доступу. В роботі використовувався секційний, судово-гістологічний, інформаційно-ознайомлювальний, аналітичний, та порівняльний методи.

Результати та обговорення

І. По мірі накопичення знань про клінічні симптоми захворювання, науковцями, клініцистами, патологоанатомами та судово-медичними експертами різних країн було оприлюднено чимало професійних відомостей про етіологію та патогенез COVID-19, які ми

систематизували для потреб судово-медичної практики. При цьому ми враховували й відомості з результатів опитування та інформаційних ресурсів, отримані від пацієнтів, що перехворіли на коронавірусну інфекцію.

За даними ресурсу «Інфографіка», який вивчав звіти Центру по контролю захворювань США, Національної служби охорони здоров'я Великобританії, ВООЗ, 17,9 % населення хворіють на безсимптомну форму COVID-19 [4]. З тих, хто мав клінічні симптоми, 80,9 % перехворіли протягом 2-3 тижнів на легку грипоподібну форму, 13,8 % - мали важкий перебіг. За даними російських авторів, хворіють ще й середньо-важкою форма хвороби [5, с.18]. Проф. Дж. Вілсон теж вважає, що існує 4 клінічні форми хвороби, враховуючи безсимптомну [6]. Ці відомості дуже важливі, оскільки за даними, отриманими від зарубіжних колег, при безсимптомних формах хвороби у пацієнтів все одно можливі враження тканини легень [7].

Окремі клінічні симптоми описані в численних літературних джерелах. Автори поділяють їх на ті, що зустрічаються в хворих найчастіше в різних вікових групах та іноді, а також на неспецифічні (наприклад, висипи) [8].

Враховуючи результати досліджень клінічних симптомів COVID-19, судово-медичні експерти зможуть хоча б ретроспективно запідозрити за життя померлої особи розвиток у нього COVID-19. Для цього нами систематизовано такі дані у запропонованих зведених таблицях клінічних симптомів, які могли спостерігатись у померлих осіб за життя (табл.1-3).

Таблиця 1

Таблиця зажиттєвих симптомів COVID-19 у осіб молодого віку

№ п/п	Клінічні симптоми	Поява	Тривалість
1	<u>Безсимптомний перебіг</u> може відбуватись неспецифічне запалення легень, що виявлятиметься лише при КТ (у вигляді ділянок «матового скла в зображеннях легень)	не діагностовано	кілька днів
2	<u>Легкий перебіг:</u> часткова аносмія, дивні «синці» та висипи, схожі на такі при «вітряниці» в дистальних відділах нижній кінцівок (щонайменше в 19%)	через кілька діб від початку захворювання	протягом 10- 12 діб
3	<u>Середньо-важкий перебіг:</u> повна чи часткова аносмія та агеvзвiя,гіперестезія	Відразу	до появи підвищеної T ⁰
	висипи та плями, схожі на локальне відмороження рук і ніг, свербіж	в пізній стадії	близько 7 діб
4	<u>Важкий перебіг:</u> повна чи часткова аносмія та агеvзвiя, гіперестезія	до появи підвищеної T ⁰	
	Висипи у вигляді «повітряних» пухирців на тулубі та кінцівках (щонайменше в 19%)	в пізній стадії	протягом 10 діб

Таблиця зажиттєвих симптомів COVID-19 у осіб середнього віку

№ п/п	Клінічні симптоми	Поява	Тривалість
1	<u>Легкий перебіг:</u> «повітряні» пухирці на тулубі та долонях (19 %) або білі рельєфні ділянки на шкірі, схожі на кропив'яний висип зі свербіжем (9%)	Відразу, до появи інших симптомів	до 10 діб
	повна чи часткова аносмія та агевзія, гіперестезія (підвищена подразливість шкіри)	1-2 доба	до появи підвищеної T ⁰
	головний біль біль в горлі – на 3-4 день сухий кашель – 3-4 доба	через 2-4 доби від початку захворювання	
	слабкість підвищена пітливість	2-3 доба	кілька тижнів
2	<u>Середньо-важкий перебіг:</u> повна чи часткова аносмія та агевзія, гіперестезія	до появи підвищеної T ⁰	близько 7 діб
	гіперемія склер біль в горлі	на 2 добу	тривалий час кілька діб
	кон'юнктивіт, блефарит (понад 15 % хворих	1-3 доба	близько 1-3 тижні
	висипи у вигляді дрібних пухирців, часто сверблячих на тулубі та кінцівках або рожеві чи білі рельєфні ділянки на шкірі, схожі на кропив'яний висип, переважно на тілі, але іноді на долонях	Відразу	протягом 10 днів
	Підвищення T ⁰ тіла до 39 ⁰ і вище	1-2 доба	близько 3-5 діб
	діарея	2-3 доба	3-4 доби
	симптоми інтоксикації, сильний головний біль, втрата свідомості, сухий кашель, значна слабкість, значна пітливість, зміна запаху поту	3 доба	від кількох тижнів до кількох місяців
3	<u>Важкий перебіг:</u> повна аносмія та агевзія, гіперестезія	Відразу	до появи підвищеної T ⁰
	гіперемія склер	на 2 добу	тривалий час
	діарея	2 доба	кілька діб
	підвищення T ⁰ до 39 і вище	2-3 доба	протягом 6-8 діб
	сухий кашель	з 4 доби	кілька діб від кількох тижнів
	симптоми інтоксикації, сильний головний біль, запаморочення, втрата свідомості, значна слабкість, значна пітливість, зміна запаху поту		від кількох діб до кількох місяців
	висипи - макулопапілярні у вигляді маленьких, плоских й піднятих червоних опуклостей (47% випадків)	на 2-3 добу	протягом кілька днів або тижнів

Таблиця зажиттєвих симптомів COVID-19 у осіб похилого та старечого віку

№ п/п	Клінічні симптоми	Поява	Тривалість
1	<u>Середньо-важкий перебіг:</u> повна чи часткова аносмія та агевзія, гіперестезія	Відразу	до появи підвищеної T ⁰
	гіперемія склер	2-3 доба	близько кількох тижнів
	підвищення T ⁰ до 39 і вище протягом 3-5 діб	з 2 доби	3-5 діб
	надзвичайна слабкість, надзвичайна пітливість, зміна запаху поту, запаморочення	3-4 доба	протягом кількох місяців
	Задишка, біль в грудях, сухий кашель	3-4 доба	кілька тижнів
2	<u>Важкий перебіг:</u> повна чи часткова аносмія та агевзія, гіперестезія	1-2 доба	до появи підвищеної T ⁰
	підвищення T ⁰ тіла до 39 ⁰ та вище	2 доба	до 6-8 діб
	біль в грудях задишка	3-4 доба	від 5-8 діб до кількох тижнів
	Сухий кашель з незначною кількістю «іржавої» мокроти		тривалий час
	надзвичайна слабкість надзвичайна пітливість зміна запаху поту	3-4 доба	протягом 2-4 місяців або до повного одужання
	Кома	може настати з 3-4 доби	10-12 діб до повного одужання або смерті
	Ліве до (некроз) – плямистий червоний або синій висип сітчастого малюнку	через кілька діб	до повного одужання або смерті

П. Авторами навчально-методичного посібника [5, с. 56, 57] описані патоморфологічні зміни, що відбуваються внаслідок важкого гострого респіраторного синдрому при COVID-19 і які залежать від стадії захворювання. За їх даними, в ексудативну стадію переважають ознаки дифузного альвеолярного враження (Diffuse Alveolar Damage-DAD), гострого бронхіоліта, набряку та геморагій. Гістологічно спостерігається специфічна ознака – гіалінові мембрани, некротизований епітелій в альвеолах.

В продуктивну стадію спостерігається фібротизація альвеоліту, гістологічно – поява еритроцитів та сідерофагів, потовщення міжальвеолярних перегородок, утворення щілиноподібних просторів в альвеолах, вогнища плоскоклітинної метаплазії альвеолярного, бронхіального та бронхіолярного епітелія.

При судово-гістологічному дослідженні, патоморфологічні зміни докладно описані іншими авторами: можуть спостерігатись здебільш фібринові тромби в легневих судинах, мультиторганотромбоз, зміни у печінці (макростеатоз), нирках (мікротромбози, гострий тубулярний некроз), серці (незапальні міокардити з вакуольною дистрофією КМЦ), наднирниках, яечку (мікротромбози), селезінки (збіднення T-залежної, периартеріальної

зони, та гіперплазія мантіїної), кістковому мозку (велика кількість мегакаріоцитів) [9 - 14].

У власних спостереженнях (протягом часу пандемії) звертає на себе увагу збільшення смертності населення від гострих інфарктів, особливо – в молодому віці (21-22 роки) та пневмоній з переважанням РДС-синдрому в осіб похилого та старечого віку. Також, у власних дослідженнях ми спостерігали аналогічну описаній патоморфологічну картину. При розтині вірусних, COVID-19 асоційованих пневмоній, легені виглядали або яскраво-червоними, набрячними в гострій фазі, або з характерними змінами кольору майже до чорного відтінку у паренхімі в термінальній фазі, внаслідок РДС-синдрому та коагулопатії, що макроскопічно проявлялася ділянками інфаркту та масивними геморагіями (рис.1-3).

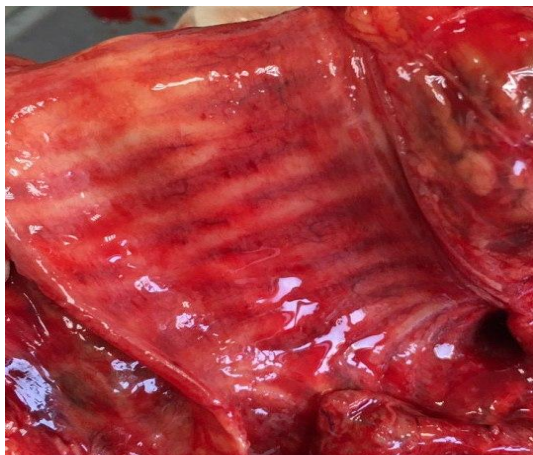


Рис.1. Макропрепарат трахеї з бронхами



Рис.2. Макропрепарат легені з підплевральними крововиливами



Рис.3. Макропрепарат легені на розтині

Типовою гістологічною картиною в таких випадках є: «В легенях альвеоли вивипнені серозно-геморагічним ексудатом з групами численних десквамованих альвеолоцитів та альвеолярних макрофагів, серед яких є гігантські багатоядерні клітини. Міжальвеолярні перетинки потовщені за рахунок набряку та рясної лімфо-макрофагальної інфільтрації, подекуди склерозовані з проліферацією інтерстицію. Повнокров'я судин з еритроагрегацією, вогнищами скупчень еритроцитів у периваскулярній стромі. Грудкуваті еозинофільні маси фібрину на поверхні вісцеральної плеври. Набряк підслизової тканини з вогнищево-рихлою лімфоїдною інфільтрацією, вогнищ рихлих скупчень еритроцитів, різким повнокров'ям судин з еритроагрегацією.»

Також, не варто забувати, що в будь-яких випадках, судово-медичному експерту слід

проводити диференційну діагностику змін в легенях з бактеріальною та вірусною пневмоніями.

Узагальнення результатів. Отже, при зараженні саме на COVID-19, можливі наступні макро- та мікро- патоморфологічні зміни (див. табл.4).

Таблиця 4

Можливі патоморфологічні ознаки інфікування особи на COVID-19 по змінах в легеневій тканині

Зовнішні ознаки	Мікрозміни
<p>Слизова оболонка бронхів гіперемована, рожево-червонувата, потовщена, з розширеною судинною сіткою та крапковими світло-червоними крововиливами.</p> <p>Морфологічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому (РДС) (SARS-Co-2): яскраво-червоний або чорний (в залежності від стадії захворювання) легені;</p> <p>Легенева плевра набрякла, з крапковими та плямистими темно-червоними крововиливами.</p> <p>Уражені частки легень на дотик ущільнені, на розтинах тканина тьмяна, нерівномірно повнокровна, сірувато-червоно-коричневого забарвлення, з ділянками ателектазу, шматочки тканини тонуть у воді.</p> <p>Легеневі та біфуркаційні лімфатичні вузли збільшені, набряклі, сірувато-червонувато-бурі, неоднорідні.</p>	<p>виявлення під час гістологічного дослідження: гіалінових мембран в легеневій тканині дорослих, тромбозів судин різного калібру та змішаних згортків в судинах будь-якого органу або мультиорганотромбозу, ознак: незапальних міокардитів, інфарктів легень, велика кількість мегакаріоцитів</p>

Також, якщо у розпорядження експерта буде надана медична карта хворого, що помер вдома, то в такому випадку на підтримку діагнозу COVID-19 у померлої особи, можуть свідчити такі відображені клінічні дані, як «засніжений» вигляд легень на рентгенограмах та симптом «матового скла» на КТ, а також позитивний результат імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність антитіл групи М (який має найбільш об'єктивне діагностичне значення та вказує на гостру фазу захворювання).

Висновки

1. На основі розбору власних клінічних випадків та вивченого доступного інформаційного матеріалу, можна узагальнити, що на даному етапі накопичення наукових даних про нову коронавірусну хворобу в практиці судово-медичних експертів встановлення причини смерті, асоційованої з COVID-19, можливе поки що ретроспективно, з залученням даних катамнезу про зараження особи на коронавірусну хворобу, а також з обов'язковим урахуванням результатів судово-гістологічного методу дослідження та лабораторних (в т.ч. вірусологічних) досліджень, КТ тощо.

2. Зі свого боку вважаємо, що наразі для потреб судово-медичної практики існує нагальна потреба в терміновій розробці на державному рівні методичних рекомендацій щодо об'єктивної судово-медичної діагностики причини смерті, асоційованої з COVID-19.

Література

1. Солодов Ю. Достовірність аналізів на коронавірус. [Електронний ресурс]: [Режим доступу]: <https://www.youtube.com/watch?v=zXIq1cJezB4>
2. Каложна С. Що таке ПЛР-тестування – роз'яснення від лікарки. [Електронний ресурс]: [Режим доступу]: <https://suspilne.media/30217-so-take-plr-testuvanna-rozasnenna-vid-likarki/>
3. Наказ МОЗ України № 6 «Про розвиток та вдосконалення судово-медичної служби в Україні». 1995р.
4. Какие симптомы проявляются у людей, заболевших COVID-19? Інфографіка. [Електронний ресурс]: [Режим доступу]: <https://www.youtube.com/watch?v=0rU5WpYUqqk>

5. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // Учебно-методическое пособие № 21 от 05 марта 2020 г. - Москва, 2020. - 70 с.

6. Кривулько А. Що відбувається з легенями хворих на коронавірус. <https://konotop.city/read/dosvid/76094/scho-vidbuvaetsya-z-legenyami-hvorih-na-koronavirus>

7. Е. Краснова. Поражение легких есть и у переболевших коронавирусом. [Электронный ресурс.]: [Режим доступа]: <https://poisknews./koronavirus/mozhet-li-navredit-zdorovyu-legkih-matovoe-steklo/>

8. 112. ua. Здоров'я. Медики виявили п'ять нових симптомів коронавірусної інфекції [Електронний ресурс.]: [Режим доступу]: <https://ua.112.ua/zdorovie/medyky-vyavyly-piat-novykh-symptomiv-koronavirusnoi-infektsii-534847.html>

9. Moshawa Calvin Khaba, Tshepo Cletus Ngale, Nomandla Madala. COVID-19 in an HIV-infected patient. Lessons learned from an autopsy case, International Journal of Infectious Diseases, accessed 22 September 2020, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1435>; Pages 2-8.

10. Jan-Peter Spherhake. Autopsies of COVID-19 deceased? Absolutely! Legal Medicine Volume 47, November 2020 <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101769>; Pages 2-3.

11. Amy V. Rapkiewicz, Xingchen Mai, Steven E. Carsons. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series; Eclinical Medicine journal, Volume 24, July 2020, 100434, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>; Pages 4-7.

12. Brian Hanley, Kikkeri N Naresh, Candice Roufousse. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study, Vol. 1 October 2020, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4); Pages 247-250.

13. Louis Maximilian Buja, Dwayne A. Wolf, Bihong Zhao. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities, Volume 48, September–October 2020, 107233; Pages 4-9.

14. The first COVID-19 autopsy in Spain performed during the early stages of the pandemic La primera autopsia COVID-19 en España después del inicio de la pandemia <https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.05.004> Volume 53, Issue 3, July–September 2020, Pages 182-187.

Робота надійшла в редакцію 02.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.1-082:614.2:362.121(477.41)(049.5)
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118639>

А. В. Іванюк¹, О. А. Канюра²

**ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ АМБУЛАТОРНО- ПОЛІКЛІНІЧНОЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ
ДОПОМОГИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ
(ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ)**

¹Київська обласна клінічна лікарня;

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Summary. Ivanyuk A. V., Kanyura O. A. **PROBLEMS OF OUTPATIENT CARDIOLOGICAL CARE ORGANIZATION IN KIEV REGION.** - *Kiev Regional Clinical Hospital; Bogomolets National Medical University, Kiev; e-mail: 2315756@gmail.com.*

The aim: is to study the state and problems of outpatient cardiologic care organization in Kiev region based on the materials of a sociological survey of patients.

Material and methods. Using a specially developed questionnaire, a sociological survey of 829 patients with cardio-vascular diseases (CVD), who applied to the outpatient clinics in the Kiev region was conducted in 2020. **Results.** It was found that only 15.8% of respondents are fully satisfied with the medical care provided on an outpatient basis; half of the patients (52.8%) are partially satisfied and one third (31.4%) are not satisfied at all. The main reasons for dissatisfaction are: long waiting for a doctor in the queue (62.2%), low availability of free provision of medicines (54.6%) and planned inpatient treatment (34.9%), inattentive attitude of medical personnel (24.3%), insufficient effectiveness of treatment (19.8%). A comparative analysis of the results of a sociological survey of three groups of patients (observed with a family doctor, a district cardiologist, and a regional cardiologic center) showed that among patients receiving medical care only from a family doctor, the largest share of those who are not satisfied with its results. These patients also do not visit a doctor regularly, have problems with the availability of free medication, planned inpatient treatment, and modern surgical methods of treatment (stenting and bypass grafting). **Conclusions.** The results of the sociological study showed that the organization of cardiac care for the rural population of the Kiev region does not fully satisfy the population and requires optimization.

Key words: sociological research, patients with diseases of the circulatory system, cardiac care for the rural population.

Реферат. Іванюк А. В., Канюра О. А. **ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ АМБУЛАТОРНО - ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КИЕВСКОЙ ОБЛАСТИ** (по материалам социологического опроса). **Цель работы** - по материалам социологического опроса пациентов изучить состояние и проблемы организации кардиологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях Киевской области. **Материалы и методы.** В 2020 г. по специально разработанной анкете проведен социологический опрос 829 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения (АПЗ) Киевской области по поводу болезней системы кровообращения (БСК). Материалы исследования обработаны с использованием статистических методов. **Результаты исследования.** Установлено, что только 15,8% респондентов полностью удовлетворены медицинской помощью, оказываемой в амбулаторных условиях; половина пациентов (52,8%) удовлетворена частично и одна треть (31,4%) – не удовлетворены совсем. Основными причинами неудовлетворенности

пациентів являється: довге очікування прийому лікаря в черзі (62,2%), низька доступність безкоштовного забезпечення медикаментами (54,6%) і планового стаціонарного лікування (34,9%), невнимателне ставлення медичного персоналу (24,3%), недостатня результативність лікування (19,8%). Сравнительний аналіз результатів соціологічного опитування трьох груп пацієнтів (наблюдавшихся по поводу БСК у сімейного лікаря, районного кардіолога і в обласному кардіологічному диспансері) показав, що серед пацієнтів, які отримують медичну допомогу тільки у сімейного лікаря, найбільша частка тих, хто не задоволений її результатами, найменше регулярно відвідує лікаря, має проблеми з доступністю безкоштовного забезпечення медикаментами і планового стаціонарного лікування, сучасних хірургічних методів лікування (стентування і шунтування). **Висновки.** Результати проведеного соціологічного дослідження дозволили встановити, що організація кардіологічної допомоги сільському населенню Київської області не цілком задовольняє населення і вимагає оптимізації.

Ключові слова: соціологічне дослідження, пацієнти з хворобами системи кровообігу, кардіологічна допомога сільському населенню.

Реферат. Іванюк А. В., Канюра О. А. **ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ АМБУЛАТОРНО- ПОЛІКЛІНІЧНОЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ (ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ).** **Мета роботи** - за матеріалами соціологічного опитування пацієнтів вивчити стан та проблеми організації кардіологічної допомоги у амбулаторно-поліклінічних закладах Київської області. **Матеріали і методи.** У 2020 р. за спеціально розробленою анкетною формою проведено соціологічне опитування 829 пацієнтів, які звернулися до амбулаторно-поліклінічних закладів (АПЗ) Київської області з приводу хвороб системи кровообігу (ХСК). Матеріали дослідження опрацьовані із використанням статистичних методів. **Результати дослідження.** Встановлено, що тільки 15,8% респондентів повністю задоволені медичною допомогою, яка надається в амбулаторних умовах; половина пацієнтів (52,8%) задоволена частково і одна третина (31,4%) - незадоволена зовсім. Основними причинами невдоволеності одержаною у АПЗ медичною допомогою пацієнти назвали: тривале очікування на прийом лікаря у черзі (62,2%), низьку доступність безкоштовного забезпечення медикаментами (54,6%) та планового стаціонарного лікування (34,9%), неуважне ставлення медичного персоналу (24,3%), недостатню результативність лікування (19,8%). Порівняльний аналіз результатів соціологічного опитування трьох груп пацієнтів (які спостерігалися з приводу ХСК у сімейного лікаря, районного кардіолога і у обласному кардіологічному диспансері) засвідчив, що серед пацієнтів, які одержують медичну допомогу лише у сімейного лікаря, найбільша частка тих, хто не задоволений її результатами, нерегулярно відвідує лікаря, має проблеми із доступом до безкоштовного забезпечення медикаментами та планового стаціонарного лікування, сучасних хірургічних методів лікування (стентування та шунтування). **Висновки.** Результати проведеного соціологічного дослідження дозволили встановити, що організація кардіологічної допомоги сільському населенню Київської області не цілком задовольняє населення і вимагає оптимізації.

Ключові слова: соціологічне дослідження, пацієнти з хворобами системи кровообігу, кардіологічна допомога сільському населенню.

ВСТУП

Актуальність проблеми удосконалення організації кардіологічної допомоги сільському населенню обумовлена високою поширеністю хвороб системи кровообігу (ХСК), скороченням державного фінансування кардіологічної служби та витісненням її з первинної ланки системи охорони здоров'я, знищенням профілактичного напрямку і низьким рівнем задоволеності населення даним видом медичної допомоги [1, 2, 3, 4].

На думку Решетнікова А. В. (2014), за допомогою соціологічного опитування може «здійснюватись соціологічне осмислення стану системи охорони здоров'я, як найважливішої сфери суспільства та її соціальних інститутів, ролі і місця медицини, охорони здоров'я, лікаря і пацієнта» [5].

Мета роботи - за матеріалами соціологічного опитування пацієнтів вивчити стан та

проблеми організації кардіологічної допомоги у амбулаторно-поліклінічних закладах Київської області.

Матеріали і методи. У 2020 р. у Київській області проведене соціологічне опитування пацієнтів, які звернулися до АПЗ област із приводу хвороб системи кровообігу. Репрезентативна вибірка налічувала 829 респондентів, котрі у ході аналізу одержаних матеріалів дослідження були розподілені на три групи: 1-а група - пацієнти, які спостерігалися з приводу ХСК у обласному кардіологічному диспансері (ОКД) - 281 особа; 2-а група - пацієнти, які спостерігалися сімейним лікарем у закладах первинної медичної допомоги (лікарські амбулаторії, центр ПМСД) - 269 осіб; 3-тя група - пацієнти, які спостерігались районним кардіологом у центральній районній лікарні (ЦРЛ) – 279 осіб. У соціологічному опитуванні взяли участь 53,9% жінок і 46,1% чоловіків. Вік опитаних пацієнтів коливався від 18 до 85 років і становив у середньому 55,1 років. Переважну більшість (68,5%) опитаних склали особи старше 50 років. Відмінностей у статевому віковому складі 3-х груп пацієнтів не виявлено ($p < 0,05$).

Соціологічне дослідження проведене за спеціально розробленою програмою. Анкети заповнювалися респондентами анонімно. Показник повернення анкет склав 94,0%. Статистична обробка результатів соціологічного дослідження передбачала використання методів статистичного групування, табличного зведення, оцінки статистичної суттєвості відмінностей результатів соціологічного опитування, проведених серед різних груп пацієнтів, за допомогою параметричних (Ст'юдента (t)) та непараметричних (Пірсона (χ^2)) критеріїв. Різниця між результатами соціологічного опитування вважалася статистично вагомою за умови ймовірності безпомилкового прогнозу більше 95% ($p < 0,05$). Статистична обробка матеріалів дослідження виконана за допомогою пакетів стандартних статистичних програм Statistica 8,0 та Microsoft Excel.

Результати дослідження. З метою вивчення стану та проблем організації кардіологічної допомоги сільським жителям у АПЗ проведене соціологічне опитування 829 пацієнтів з ХСК, які звернулися до закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Київської області. Результати аналізу матеріалів опитування засвідчили, що в цілому пацієнти з ХСК спостерігалися лікарями регулярно у 40,4% випадків, нерегулярно - у 43,6%, не спостерігалися взагалі – у 16% (табл.1).

Таблиця 1

Регулярність спостереження у лікаря пацієнтів з хворобами системи кровообігу, %

Регулярність спостереження	Всього	1 група	2 група	3 група
Регулярно	40,4	44,4	23,1*	53,7
Нерегулярно	43,6	51,0	40,9	38,8
Не спостерігалися	16,0	4,6	36,0*	7,5
Всього	100,0	100,0	100,0	100,0

*міжгрупові відмінності вірогідні, $p < 0,05$

Встановлено, що респонденти 2-ї групи (пацієнти сімейних лікарів) спостерігались регулярно з приводу хвороб системи кровообігу достовірно рідше (тільки у 23,1%), проти 44,4% у 1-й групі (ОКД) і 53,7% у 3-й групі (ЦРЛ) ($p < 0,05$). Третина (36,0%) респондентів з 2-ї групи не спостерігалася зовсім, тоді як у першій і у третій групі частка таких пацієнтів була вірогідно меншою (4,6% і 7,5%, відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз методів, які використовувалися для лікування ХСК (табл. 2), засвідчив, що 95,8% пацієнтів отримували медикаментозне лікування, кожному п'ятому (в 21,0%) було проведено стентування і у 6,0% - шунтування (табл. 2).

Варто зазначити, що пацієнтам 2 групи достовірно рідше було проведено шунтування (2,6% проти 10,7% в першій і 7,1% у третій групі, $p < 0,05$) і стентування (13,2% проти 35,3% в першій і 14,6% у третій групі, $p < 0,05$). Медикаментозне лікування одержували практично усі пацієнти.

Таблиця 2

Розподіл респондентів за видами проведеного ним лікування, %

Види лікування	Всього	1 група	2 група	3 група
Шунтування	6,9	10,7	2,6*	7,4
Стентування	21,0	35,3*	13,2	14,6
Медикаментозне лікування	95,8	87,4	100,0	100,0
Інше	6,0	8,0	3,5	6,7

* міжгрупові відмінності вірогідні, $p < 0,05$

Частота відвідувань АПЗ з приводу ХСК свідчить, з одного боку, про тяжкість захворювання, з іншого - про медичну активність пацієнтів. Встановлено, що в цілому, найбільшу частку склали ті хворі, які відвідували АПЗ з приводу ХСК 1-2 рази на рік (43,5%). 34,0% пацієнтів відвідували АПЗ кілька разів на місяць. Тільки 3,8% опитаних пацієнтів зверталися з приводу свого захворювання декілька разів на тиждень. Майже кожен п'ятий хворий з ХСК (18,7%) впродовж року жодного разу не відвідав АПЗ (рис. 1).

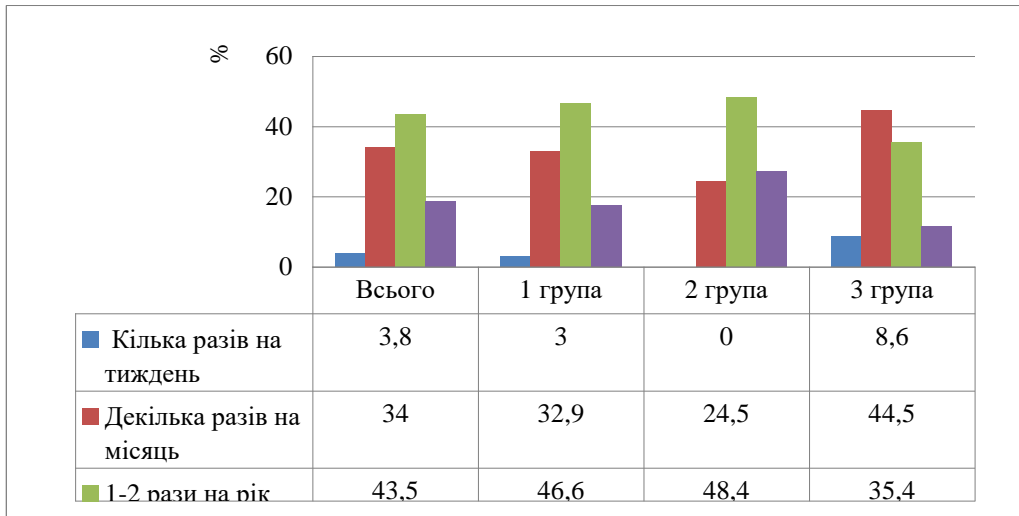


Рис. 1. Розподіл респондентів за частотою відвідувань АПЗ з приводу ХСК, %

Порівняльний аналіз частоти звернень до АПЗ серед трьох груп респондентів засвідчив, що пацієнти, які обслуговувались у ЦРЛ, мали більш високу медичну активність, порівняно із пацієнтами лікарських амбулаторій та ОКД.

Вивчення рівня задоволеності результатами наданої медичної допомоги в АПЗ при хворобах системи кровообігу дозволило встановити, що в цілому, зовсім невелика частка пацієнтів (15,8%) була задоволена амбулаторною медичною допомогою. Більше половини (52,8%) були задоволені частково і одна третина (31,4%) - незадоволені зовсім (табл.3).

Таблиця 3

Задоволеність результатами надання медичної допомоги в АПЗ при хворобах системи кровообігу, %

Критерії оцінки медичної допомоги	Всього	1 група	2 група	3 група
Задовольняє	15,8	14,7	12,3	20,5
Частково задовольняє	52,8	52,6	50,0	55,7
Незадовольняє	31,4	32,7	37,7	23,8

Найбільш незадоволеними виявилися респонденти 2 групи - 37,7%, проти - 32,7% у 1-й і 23,8% - у 3-й групі ($p < 0,05$).

Основними причинами невдоволеності медичною допомогою у АПЗ при ХСК були - тривале очікування лікаря у черзі (62,2%) та низька доступність безкоштовного

забезпечення медикаментами(54,6%) (табл. 4).

Таблиця 4

Причини незадоволеності медичною допомогою у АПЗ пацієнтів з ХСК, %

Причини незадоволеності медичною допомогою	Всього	1 група	2 група	3 група
Тривале очікування прийому лікаря у черзі	62,2	62,7	58,9	65,2
Низька доступність безкоштовного забезпечення медикаментами	54,6	69,9	40,1*	53,7
Низька доступність планового стаціонарного лікування	34,9	45,4	25,8*	33,5
Недостатня результативність лікування	19,8	22,1	17,9	19,5
Неуважне ставлення персоналу	24,3	18,0*	26,1	28,8
Необхідність оплати медичних послуг	16,8	27,3	7,2*	16,0
Інше	24,3	21,6	30,2	21,0

* міжгрупові відмінності достовірні, $p < 0,05$

Наступні позиції обійняли такі причини як низька доступність планового стаціонарного лікування (34,9%), неуважне ставлення медичного персоналу (24,3%) недостатня результативність лікування (19,8%) і необхідність оплати певних медичних послуг (16,8%).

Істотні міжгрупові відмінності ($p < 0,05$) мали місце між 1 і 2 групою за такими позиціями як низька доступність безкоштовного забезпечення медикаментами (69,9% проти 40,1%), низька доступність планового стаціонарного лікування (45,4% проти 25,8%), неуважне ставлення персоналу (18,0% проти 26,1%) і необхідність оплати медичних послуг (27,3% проти 7,2%). Достовірно розрізнялися 1 і 3 група за часткою пацієнтів, які вказали на неуважне ставлення персоналу, як причину невдоволеності одержаною медичною допомогою (18% проти 28,8%, $p < 0,05$).

Про тяжкість перебігу захворювання та ефективність планового лікування пацієнтів з ХСК свідчить частота викликів хворими екстреної (швидкої) медичної допомоги (ЕМД). Аналіз результатів соціологічного дослідження (табл. 5) засвідчив, що за ЕМД з приводу хвороби системи кровообігу впродовж останнього року зверталось 65,5% опитаних, не зверталось - 34,5%. В основному (44,9%), пацієнти з ХСК зверталися за ЕМД 1-2 рази на рік, 15,1% - кілька разів на місяць. Декілька разів на тиждень викликали ЕМД 5,5% хворих. Цей показник зростав від 4,7% серед пацієнтів 3 групи до 16,9% у другій і 23,8% у першій групі ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Частота викликів екстреної медичної допомоги з приводу хвороб системи кровообігу за останній рік, %

Частота викликів ШМД	Всього	1 група	2 група	3 група
Кілька разів на тиждень	5,5	7,9	0,8*	7,7
Декілька разів на місяць	15,1	23,8	16,9	4,7*
1-2 рази на рік	44,9	42,2	34,4	58,3*
Не зверталися	34,5	26,1	47,9*	29,3
Всього	100,0	100,0	100,0	100,0

* міжгрупові відмінності вірогідні, $p < 0,05$

1 - 2 рази на рік зверталися за ЕМД 58,3% пацієнтів 3 групи і 42,2% та 34,4%, відповідно, у 1-й і 2-й групах ($p < 0,05$). Слід відмітити, що 47,9% респондентів з другої групи не користувалися послугами ЕМД, що можливо, пов'язане з недостатньою доступністю ЕМД у сільській місцевості. У двох інших групах частка таких пацієнтів біла вірогідно меншою, ніж у другій групі (26,1% і 29,3%, відповідно, $p < 0,05$).

Критерієм оперативності надання ЕМД є час прибуття бригади ЕМД з моменту реєстрації звернення за ЕМД. Аналіз результатів анкетування (рис 2.) засвідчив, що у більшості випадків (60,6%) виконується норматив прибуття бригади ЕМД для сільської

місцевості (до 20 хв). Кожен четвертий (25,7%) респондент вказав, що очікував на бригаду ЕМД до 35 хв. Нерідким було і більш тривале очікування бригади ЕМД: 8,4% - до 45 хв і 5,3% - більше 45 хв (рис.2).

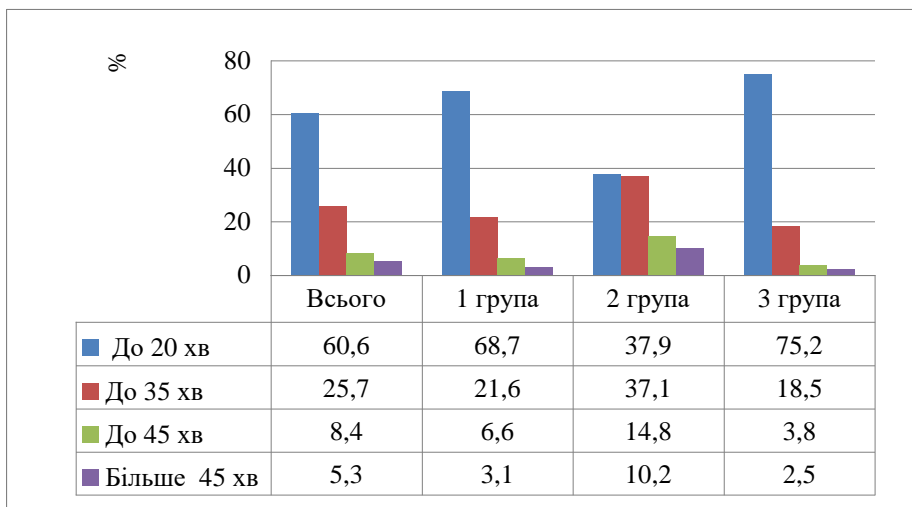


Рис. 2. Розподіл респондентів за часом прибуття бригади ЕМД з моменту звернення пацієнта з хворобою системи кровообігу, %

Співставлення показника оперативності прибуття бригади ЕМД у трьох групах пацієнтів засвідчило, що найдовше на ЕМД очікують пацієнти з другої групи (<0,05).

Результатами наданої ЕМД залишилась задоволеною половина (53,0%) респондентів, одна третина (34,1%) була частково задоволеною і 12,9% склали незадоволені (рис. 3).

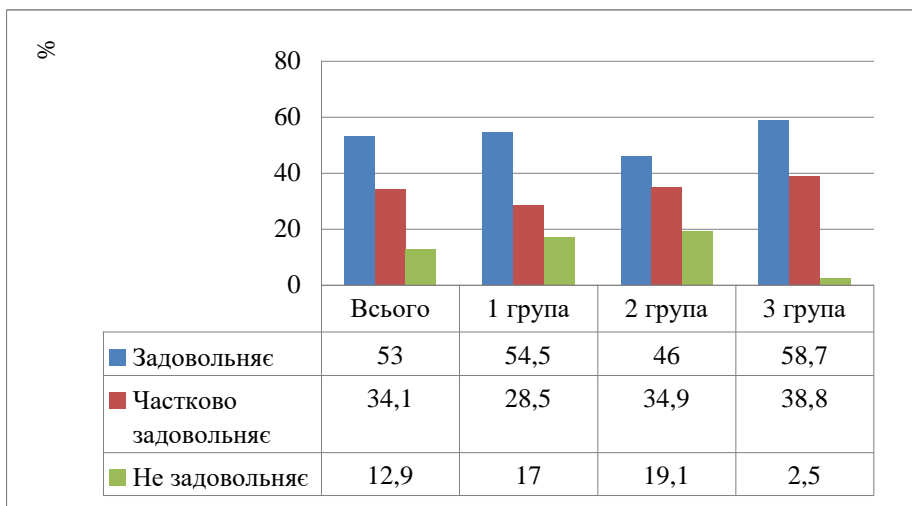


Рис. 3. Задоволеність пацієнтів з ХСК результатами ЕМД, %

Вірогідно вищою, порівняно із 3-ю групою (2,5%), була частка незадоволених одержаною ЕМД у 1-й і 2-й групах (17% і 19,1%, відповідно, $p < 0,05$).

Висновки:

Результати проведеного соціологічного опитування дозволили отримати характеристику організації амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з ХСК у АПЗ Київської області за невідображеними у матеріалах статистичної звітності аспектами.

Встановлено, що пацієнти з ХСК спостерігалися лікарями амбулаторної ланки регулярно у 40,4% випадків, нерегулярно - у 43,6%, не спостерігалися взагалі – у 16%.

Показано, що тільки 15,8% респондентів задоволені медичною допомогою, яка

надається в амбулаторно-поліклінічних умовах. Більше половини пацієнтів (52,8%) задоволені частково і одна третина (31,4%) - незадоволені зовсім.

Основними причинами невдоволеності одержаною у АПЗ медичною допомогою пацієнти із ХСК назвали: тривале очікування на прийом лікаря у черзі (62,2%), низьку доступність безкоштовного забезпечення медикаментами (54,6%), низьку доступність планового стаціонарного лікування (34,9%), неухвалене ставлення медичного персоналу (24,3%), недостатню результативність лікування (19,8%).

Порівняльний аналіз результатів соціологічного опитування трьох груп пацієнтів (які спостерігалися з приводу ХСК у сімейного лікаря, районного кардіолога і у обласному кардіологічному диспансері) засвідчив, що серед пацієнтів, які одержують медичну допомогу лише у сімейного лікаря, найбільша частка тих, хто не задоволений її результатами, нерегулярно відвідує лікаря, має проблеми із доступом до безкоштовного забезпечення медикаментами та планового стаціонарного лікування, сучасних хірургічних методів лікування (стентування та шунтування), а також своєчасної екстреної медичної допомоги.

Таким чином, результати проведеного соціологічного дослідження дозволили встановити, що організація кардіологічної допомоги сільському населенню Київської області не цілком задовольняє населення і вимагає оптимізації.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати будуть використані при побудові концептуальної моделі обласного кардіологічного центру на принципах державно-приватного партнерства.

Література:

1. Мезенцева Н. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір. /Н. Мезенцева, С. Батиченко, К Мезенцев. – Київ: ДП «Прінт Сервіс», 2018. — 136 с.
2. Сердечно - сосудистые заболевания. 2017 г. Информационный бюллетень ВОЗ. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
3. Коваленко В. М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні/ В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. - 2016, додаток 3. – С. 5 - 14
4. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України; підгот.: Мороз Д. М. та ін.; під ред.: Коваленка В. М., Корнацького В. М. - Київ: Друкарня "Гордон", 2016. - 261 с.
5. Решетников А. В. Проведение медико - социологического мониторинга/ А. В. Решетников – М.: Политехресурс, 2007. – 160 с.

References:

1. Mezentseva N. Zakhvoryuvanist' i zdorov'yanaselennya v Ukraїni: suspil'no-geografichniyvimir. /N. Mezentseva, S. Batichenko, K Mezentsev. - Kiїv: DP Print Servis, 2018. — 136 p.
2. Serdechno – sosudistyye zabolevaniya. 2017 g. Informatsionnyy byulleten' VOZ. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>).
3. Kovalenko V. M. Sertsevo – sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennya ta stratehiya rozvytku kardiologiyi v Ukrayini / V.M. Kovalenko, A.P. Dorohyy // Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal. - 2016, dodatok 3. - P. 5 - 14.
4. Problemi zdorov'ya i medichnoї dopomogi ta model' pokrashchannya v suchasnikh umovakh: posibnik dlya kardiologiv, revmatologiv, terapeutiv, organizatoriv okhoroni zdorov'ya ta likariv zagal'noї praktiki / Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України; підгот.: Мороз Д. М. та ін.; під ред.: Коваленка В. М., Корнацького В. М. - Kiїv: Drukarnya "Gordon", 2016- 261 p/
5. Reshetnikov A. V. Provedeniye medico – sotsiologicheskogo monitoringa/ A.V. Reshetnikov – M.: Politekhresurs, 2007. – 160 p.

Робота надійшла в редакцію 02.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.716.85-018.4-007-085-018.4-007:616.716.4:[616.315+616.317]-007.254-053.2
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118643>

М. О. Кулинич, Л. М. Яковенко

**РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ДЕФЕКТУ
АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМ
НЕЗРОЩЕННЯМ ГУБИ І ПІДНЕБІННЯ**

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

Summary. Kulynych M. O., Jakovenko L. M. **RESULTS OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF THE ALVEOLAR PROCESS DEFECT OF THE UPPER JAW IN CHILDREN WITH CONGENITAL NON-FUSION OF THE LIP AND PALATE.** – A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev; e-mail: vestnik@ukr.net.

Purpose. To study the volume clinical and radiological characteristics of a congenital defect of the alveolar process of the upper jaw in children with congenital non-fusion of the lip and palate, who are preparing for its bone grafting. **Materials and methods.** Clinical and x-ray examinations of 50 children aged 8 to 17 years were performed. The clinical evaluation of the nasolabial complex was carried out according to the following parameters: the length of the nasal wing, the width of the nasal floor, and the vertical displacement of the nasal wing. Clinical examination of the defect was performed with determination of the height of the alveolar process at the edges of the non-junction, the width of the non-junction at the level of the apical base and at the level of the alveolar ridge. **Results and discussion.** Clinically and radiologically, using an orthopantomogram, or measuring the upper and lower border of the defect, it is impossible to determine the volume, and therefore the necessary amount of osteoplastic material to eliminate the defect. The clinical size of the defect may differ significantly from its x – ray volume, namely: during a clinical examination, the size may be small, and the x-ray volume may be large, and vice versa. **Conclusions.** To conduct a full-fledged morphometric assessment of the alveolar process defect of the upper jaw in children with congenital non-fusion of the lip and palate, it is necessary to determine the parameters of photogrammetry of the naso-labial complex and the volume of the alveolar process defect, based on computer tomography data according to the proposed method.

Key words: clinical and radiological assessment, alveolar process, upper jaw, congenital non-fusion of the lip and palate, children.

Реферат. Кулинич М. А., Яковенко Л. Н. **РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ДЕФЕКТА АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ НЕСРАЩЕНИЕМ ГУБЫ И НЕБА.** - Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев. **Цель исследования.** Изучить объемную клинко-рентгенологическую характеристику врожденного дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти у детей с врожденным несращением губы и неба, которые готовятся к его костной пластики. **Материалы и методы.** Проведено клинко-рентгенологические обследования 50 детей в возрасте от 8 до 17 лет. Клиническая оценка назо-лабиального комплекса проводилась по показателям: длины крыла носа, ширины дна носового хода и смещения крыла носа по вертикали. Клиническое обследование дефекта осуществлялось с определением высоты альвеолярного отростка по краям несращения, ширины несращения на уровне апикального базиса и на уровне альвеолярного гребня.

Результаты и их обсуждение. Клинически и рентгенологически, используя ортопантограмму, или измеряя верхнюю и нижнюю границу дефекта, невозможно определить объем, а значит и необходимое количество остеопластического материала для ликвидации дефекта. Клинический размер дефекта может существенно отличаться от рентгенологического его объема, а именно: при клиническом обследовании размер может быть малым, а рентгенологический объем – большой, и наоборот.

Выводы. Для проведения полноценной морфометрической оценки дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти у детей с врожденным несращением губы и неба необходимым является определение показателей фотограмметрии назо-лабиального комплекса и объема дефекта альвеолярного отростка, на основе данных компьютерной томограммы по предложенной методике.

Ключевые слова: клинико-рентгенологическая оценка, альвеолярный отросток, верхняя челюсть, врожденные несращения губы и неба, дети

Реферат. Кулинич М. О., Яковенко Л. М. **РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ДЕФЕКТУ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМ НЕЗРОЩЕННЯМ ГУБИ І ПІДНЕБІННЯ** **Мета дослідження.** Вивчити об'ємну клініко-рентгенологічну характеристику вродженого дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи у дітей з вродженим незрощенням губи і піднебіння, які готуються до його кісткової пластики. **Матеріали та методи.** Проведено клініко-рентгенологічні обстеження 50 дітей віком від 8 до 17 років. Клінічна оцінка назо-лабіального комплексу проводилась за показниками: довжини крила носа, ширини дна носового ходу та зміщення крила носа за вертикаллю. Клінічне обстеження дефекту здійснювалося із визначенням висоти альвеолярного відростка по краям незрощення, ширини незрощення на рівні апікального базису та на рівні альвеолярного гребня. **Результати та їх обговорення.** Клінічно та рентгенологічно, використовуючи ортопантограму, чи вимірюючи верхню та нижню межу дефекту, неможливо визначити об'єм, а значить і необхідну кількість остеопластичного матеріалу для ліквідації дефекту. Клінічний розмір дефекту може суттєво відрізнитись від рентгенологічного його об'єму, а саме: при клінічному обстеженні розмір може бути малим, а рентгенологічний об'єм - великий, і навпаки. **Висновки.** Для проведення повноцінної морфометричної оцінки дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи у дітей з ВНГП необхідним є визначення показників фотограмметрії назо-лабіального комплексу та об'єму дефекту альвеолярного відростка, на основі даних комп'ютерної томограми за запропонованою методикою.

Ключові слова: клініко-рентгенологічна оцінка, альвеолярний відросток, верхня щелепа, вроджені незрощення губи і піднебіння, діти

Актуальність. Комплекс лікувально-реабілітаційних заходів, який повинен отримати пацієнт з вродженим незрощенням губи і піднебіння (ВНГП) складний, багатоетапний, довготривалий [1-4]. Одним із етапів лікування є кісткова пластика вродженого дефекту альвеолярного відростка.

Для досягнення позитивного результату її необхідним є проведення оцінки анатомо-топографічного співвідношення дефекту із структурами верхньої щелепи та визначення об'ємних характеристик. В цьому аспекті особливого значення набуває рентгенологічне обстеження. Прицільна рентгенографія, ортопантограма, рентгенографія в прикусі надають інформацію лише про площинні розміри дефекту [5-8, 12, 13]. За допомогою конусної комп'ютерної томографії, яка дозволяє із значно нижчою дозою опромінення, ніж звичайні комп'ютерні топографічні сканери, можна визначити об'єм, довжину, взаємовідносини дефекту із порожниною носа, незрощеними фрагментами верхньої щелепи [9-11].

Мета дослідження. Вивчити об'ємну клініко-рентгенологічну характеристику вродженого дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи у дітей з ВНГП, які готуються до його кісткової пластики.

Матеріали та методи. Проведено клініко-рентгенологічні обстеження 50 дітей віком від 8 до 17 років, які знаходились на клінічній базі кафедри хірургічної стоматології та

щелепно-лищевої хірургії дитячого віку Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та готувались до кісткової пластики альвеолярного відростка.

Клінічна оцінка назо-лабіального комплексу проводиться за показниками: довжини крила носа, ширини дна носового ходу та зміщення крила носа за вертикаллю.

Морфометричне вивчення назо-лабіального комплексу здорової та прооперованої сторони проводилося за показниками: ab – основа крила носа (abz - здорова сторона, abn – сторона незрощення); sn – нижній край точки висоти колумели по центральній лінії; prn – кінчик носа; $abz - prn$ - довжина крила носа здорової сторони; $abn - prn$ - довжина крила носа сторони незрощення; $abz - sn$ - ширина дна носового ходу здорової сторони; $abn - sn$ - ширина дна носового ходу сторони незрощення; $prn - abz - sn$ – кут основи крила носа здорової сторони (Z); $prn - abn - sn$ – кут основи крила носа сторони незрощення (N); співвідношення $abn - prn : abz - prn$ (ДКНН:ДКНЗ).

Клінічне обстеження дефекту здійснювалося із визначенням висоти альвеолярного відростка по краям незрощення, ширини незрощення на рівні апікального базису та на рівні альвеолярного гребня.

Рентгенологічна оцінка дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи проводиться за запропонованою методикою (Патент України на корисну модель №126662 від 25.06.2018 бюл. №12/2018.).

Згідно методики визначались межі в ділянці дефекту: верхня - в проекції апексів коренів зубів які знаходяться з мезіального і дистального боків дефекту, або чітко виражений кортикальний шар верхньої щелепи; нижня – емалево-цементне з'єднання шийок цих зубів; бокові – кортикальний шар з боків незрощення, який відрізняється тим, що на кожному зрізі від верхньої межі до нижньої контуруються площі дефекту, з кроком реконструкції 1 мм. З отриманих площ програмно методом апроксимації з урахуванням положення зрізів у просторі, використовуючи програмний напівавтоматичний розрахунок об'єму заданого регіону на базі радіологічного програмного устаткування "Hogor" або "Osirix", формується 3D модель та визначається об'єм в cm^3 , що дозволяє обрати необхідну кількість остеопластичного матеріалу для ліквідації дефекту та методику хірургічного втручання.

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента та критерію знакових рангів Вілкоксона, а також кореляцію Пірсона.

Результати та обговорення. Клінічна оцінка назо-лабіального комплексу у 50 дітей з ВНГП засвідчила, що на стороні дефекту альвеолярного відростка в 30% ($n=15$) крило носа було перерозтягнуте в межах від 2 до $4 \pm 0,5$ мм, порівняно зі здоровою стороною, а у інших 70 % ($n=35$) ці показники такі як і на здоровій стороні. Ширина носового ходу була більшою на стороні дефекта у 40 % ($n=20$) пацієнтів у середньому від 2 до $5 \pm 0,3$ мм, а у інших 60 % ($n=30$) ці показники такі як і на здоровій стороні. Зміщення крила носа за вертикаллю: доверху у 20% ($n=10$) від 3 до $5 \pm 0,5$ мм та донизу у 40% ($n=20$) від 2 до $3 \pm 0,5$ мм, а у інших 40% ($n=20$) ці показники дорівнювали таким на здоровій стороні.

Встановлено, що співвідношення довжини крила носа (СДКН) здорової сторони та на боці незрощення у 56 % ($n=28$) осіб становило 1:1, а у 44 % ($n=22$) – 1,25:1. Значення кута $prn - abn - sn$ (N) становило у 26 % ($n=13$), кут $N < 30^\circ$, а у 74 % випадків ($n = 37$), кут $N > 30^\circ$.

При оцінці клінічних розмірів дефекту альвеолярного відростка було виявлено, що ширина незрощення на рівні апікального базису (ШНАБ) у 36 % ($n=18$) дорівнювався від $0,5-1,0 \pm 0,5$ см, у 50 % ($n=25$) осіб вона була від $1,0-1,5 \pm 1,0$ см, а 14 % ($n=7$) ШНАБ – $1,5-2,0 \pm 0,5$ см. Ширина незрощення на рівні гребня альвеолярного відростка (ШНГAB) у 36 % ($n=18$) була найменшою та мала торцеве змикання до $0,3 \pm 0,5$ см, у 50 % ($n=25$) до $1,0 \pm 0,3$ см, у 14 % ($n=7$) вона була більше $1,0 \pm 0,5$ см.

За клінічними, фотограмметричними показниками назо-лабіального комплексу деформації носа та розміру дефекта альвеолярного відростка діти були розділені на три групи.

До першої групи віднесені 18 дітей з показниками ДКНН:ДКНЗ – 1:1, кутом $N < 30^\circ$, ШНАБ від $0,5-1,0 \pm 0,5$ см та ШНГAB – торцеве змикання (рис. 1).



А



Б

Рис. 1. Вигляд обличчя пацієнта: назо-лабіальний комплекс (А) та клінічний дефект альвеолярного відростка верхньої щелепи (Б)

До другої групи увійшли 25 дітей з ДКНН:ДКНЗ – 1:1, кутом $N > 30^\circ$, ШНАБ від $1,0-1,5 \pm 0,0$ см та ШНГАВ – $< 1,0 \pm 0,5$ см (рис. 2).



А



Б

Рис. 2. Вигляд обличчя пацієнта: назо-лабіальний комплекс (А) та клінічний дефект альвеолярного відростка верхньої щелепи (Б).

Третю групу склали 7 дітей з ДКНН:ДКНЗ – 1,25:1, кутом $N > 30^\circ$, ШНАБ від $1,5-2,0 \pm 0,5$ см та ШНГАВ – $> 1,0 \pm 0,5$ см (рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Вигляд обличчя пацієнта: назо-лабіальний комплекс (А) та клінічний дефект альвеолярного відростка верхньої щелепи (Б)

За рентгенологічними показниками КТ розміру дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи, а саме: ширини дефекту на різних рівнях та об'єму його, діти були розділені на три групи.

В першу групу були віднесені 36 % (n=18) пацієнтів, які мали ширину незрощення в ділянці апексів зубів (ШНАЗ) – 0,2-1,0±0,5см, ширину незрощення в ділянці емалево-цементного з'єднання (ШНЕЦЗ) – <1,0±0,3см. Об'єм дефекту альвеолярного відростка до 1,0±0,5см³. Друга група була сформована з 25 осіб (50 %), з показниками ШНАЗ – 0,5-1,5±0,3см, ШНЕЦЗ – <1,0±0,5см, об'єм дефекту альвеолярного відростка від 1,0 до 1,5±0,5см³. До третьої групи увійшли 7-м дітей (14 %) із показниками ШНАЗ – 1,5-2,0±0,5см, ШНЕЦЗ – >1,0±0,5см, об'єм дефекту альвеолярного відростка більше 1,6±0,3см³.

Встановлена обернено-пропорційна кореляційна залежність між ШНАЗ, ШНЕЦЗ, об'ємом дефекту альвеолярного відростка з кутами назо-лабіального комплексу (prn- abz- sn – кут носа здорової сторони; prn- abn- sn – кут носа сторони незрощення) (табл.).

Кореляційна залежність показників дефекту альвеолярного відростка та назо-лабіального комплексу

Ро Спірмена		Кореляції								
		abz - prn	abz-sn	abz-prn/abz-sn	abn - prn	abn - sn	abz-prn/abn - prn (N=1)	abz-sn/abn - sn (N=1)	кут prn-abn-sn	кут prn-abz-sn
Ширина незрощення на рівні альвеолярного гребня	Коефіцієнт кореляції	0,034	0,150	- 0,136	0,180	0,290	-0,224	-0,218	0,021	-0,017
	Знач. (двостороння)	0,854	0,421	0,465	0,332	0,114	0,225	0,238	0,911	0,928
ширина незрощення на рівні апікального базису	Коефіцієнт кореляції	-0,025	0,090	- 0,179	0,102	0,194	-0,334	-0,258	0-,077	-0,090
	Знач. (двостороння)	0,893	0,629	0,336	0,584	0,296	0,066	0,161	0,682	0,631
Ширина незрощення в ділянці апексів коренів, см.	Коефіцієнт кореляції	-0,298	-0,292	- 0,177	-0,267	- 0,251	-0,203	-0,025	- 0,420*	- 0,463**
	Знач. (двостороння)	0,103	0,112	0,342	0,147	0,173	0,273	0,895	0,019	0,009
Ширина незрощення в ділянці емалево-цементного з'єднання, см.	Коефіцієнт кореляції	-0,339	-0,248	- 0,388*	-0,266	- 0,252	-0,243	-0,090	- 0,393*	- 0,381*
	Знач. (двостороння)	0,062	0,179	0,031	0,148	0,172	0,188	0,631	0,029	0,034
Об'єм V, см ³	Коефіцієнт кореляції	- 0,656**	- 0,682**	- 0,342	- 0,593**	- 0,429*	-0,238	-0,249	- 0,607**	- 0,490**
	Знач. (двостороння)	0,000	0,000	0,059	0,000	0,016	0,197	0,176	0,000	0,005

Об'єм дефекта альвеолярного відростка верхньої щелепи має обернено-пропорційну кореляційну залежність з довжиною крила носа здорової та сторони незрощення, шириною дна носового ходу здорової та сторони незрощення, кутами N та Z назо-лабіального комплексу. Кути N та Z назо-лабіального комплексу мають кореляційну залежність з рентгенологічною шириною дефекту альвеолярного відростка (в ділянці апексів коренів та емалево-цементного з'єднання зубів по краям дефекту).

Доведено, що при співвідношенні довжини крила носа в ділянці незрощення та здорової сторони як 1,25:1 та кутом N більше 30°, то об'єм дефекту завжди буде великий та дорівнюватиме більше 1см³, не зважаючи на його торцеве змикання в ділянці альвеолярного відростка.

Клінічно та рентгенологічно, використовуючи ортопантомограму, чи вимірюючи верхню та нижню межу дефекту, неможливо визначити об'єм його, а значить і необхідну кількість остеопластичного матеріалу для ліквідації дефекту. Клінічний розмір дефекту може суттєво відрізнятися від рентгенологічного його об'єму, а саме: при клінічному обстеженні розмір може бути малим, а рентгенологічний об'єм - великий, і навпаки. Ці дані підтверджують доцільність і потребу проведення конусного КТ лицевого черепа та визначення об'єму дефекту альвеолярного відростка для планування вибору аутотрансплантанта та його кількості.

Висновок. Для проведення повноцінної морфометричної оцінки дефекту альвеолярного відростка верхньої щелепи у дітей з ВНГП необхідним є визначення показників фотограметрії назо-лабіального комплексу та об'єму дефекту альвеолярного відростка, на основі даних КТ за запропонованою методикою.

Визначені морфометричні показники назо-лабіального комплексу знаходяться в обернено-пропорційній кореляційній залежності з об'ємом дефекту альвеолярного відростку, що вказує на взаємозалежність та взаємовплив цих анатомічних структур. Отримані дані сприяють оптимальному вибору кісткового трансплантанту та проведенню етапів хірургічного втручання.

Література:

1. Харьков Л. В. Невдачі хірургічного лікування дітей із вродженими незрощеннями губи, піднебіння та способи їх усунення / Л. В. Харьков, Л. М. Яковенко, І. Л. Чехова, І. М. Вишнінський // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2016. – № 1. – С. 28-36.
2. Яковенко Л. М. Комплексне лікування первинних та вторинних деформацій верхньої губи, піднебіння при їх двобічних незрощеннях : дис. доктора мед. наук: 14.01.22 / Яковенко Л. М. – К., 2004. - 362 с.
3. Kumar A. Comparative evaluation of periosteum as a barrier membrane with and without an allopastic bone graft in periodontal osseous defects: a 9 months follow-up study / A. Kumar, N. Lal, R. Singhal, P. Rastogi // J. Indian Soc. Periodontol. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 493-496.
4. Kuru B. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects / B. Kuru, S. Yilmaz, K. Argin, U. Noyan // Clin. Oral Investig. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 227-234.
5. Mulliken J.B. Primary repair of bilateral cleft lip and nasal deformity // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 108. – P. 181-194.
6. Симановская Е.Ю. Реабилитация детей с врожденными расщелинами губы и неба в условиях пермского центра по реабилитации и лечению / Е.Ю. Симановская, А.П. Щеглова, Н.И. Захарова, Т.Ю. Дерунова // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения. – М. – 2002. – С.235-237.
7. Куличкова В.Н. Комплексный подход в лечении детей с врожденной расщелиной губы и неба / Куличкова В.Н. // Современные технологии лечения и реабилитации детей с врожденными наследственными заболеваниями челюстно-лицевой области и сопутствующих патологий. – Екатеринбург – М. – 1999. – С. 48-51.
8. Новоселов Р.Д. Реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба / Новоселов Р.Д. // Актуальные вопросы реабилитации в стоматологии. Труды ЦНИИС. – М. – 1986. – Т.16. – С.120-123.
9. Взаимодействие хирурга, ортодонта и логопеда при ранней реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба / М.С. Цыплакова, Г.А. Хацкевич, М.А. Довбыш [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2002. – №3-4. – С.13-17.
10. Kornman K. S. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions / K. S. Kornman, P. B. Robertson // Periodontol. 2000. – 2000. – Vol. 22. – P. 22-43.
11. Boley S, Grossman D, Long RE Jr. A New Method for Assessing Outcomes of Bone Grafting in Cleft Patients and Intra-Center Audit of Alveolar Bone Grafting Outcomes From Different Surgeons. Philadelphia, PA: Albert Einstein Medical Center; 2010. Dissertation.
12. Russell KA, Long RE Jr, Lamichane M, Daskalogiannakis J, Mercado AM, Hathaway RR, Semb G, Shaw WC. Americleft— the SWAG method used to assess secondary alveolar bone grafts in the mixed and permanent dentitions and aid in future treatment planning. Presented at the Annual Meeting of the Americleft Cleft Palate-Craniofacial Association; April 2012; San Jose, CA.

13. Russell KA, Long RE Jr, Daskalogiannakis J, Mercado AM, Hathaway RR, Semb G, Shaw WC. The Americleft Project: alveolar bone graft outcome assessment: history, challenges, and a method developed to overcome these challenges. Transactions of the 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies; May 2013; Orlando, FL.

References:

1. Har'kov L. V., Jakovenko L. M., Chehova I. L., Vyshpyn'skyj I. M. Failures of surgical treatment of children with congenital non-fusion of the lip, palate and ways to eliminate them. *Profilaktychna ta dytjacha stomatologija*. 2016;1:28-36.

2. Jakovenko L. M. Kompleksne likuvannja pervynnyh ta vtorynyh deformacij verhn'oi' guby, pidnebinnja pry i'h dvobichnyh nezroshhennjah [Comprehensive treatment of primary and secondary deformities of the upper lip, palate with their bilateral non-fusion] Dissertation of doctor of medical sciences. K., 2004:362.

3. Kumar A., Lal N., Singhal R., Rastogi P. Comparative evaluation of periosteum as a barrier membrane with and without an alloplastic bone graft in periodontal osseous defects: a 9 months follow-up study. *J. Indian Soc.Periodontol*. 2014;4(18): 493-496.

4. Kuru B., Yilmaz S., Argin K., Noyan U. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin. Oral Investig*. 2006;3(10):227-234.

5. Mulliken J.B. Primary repair of bilateral cleft lip and nasal deformity. *Plast. Reconstr. Surg*. 2001;108:181-194.

6. Simanovskaya E.Yu., Shcheglova A.P., Zakharova N.I., Derunova T.Yu. Rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate in the Perm center for rehabilitation and treatment. Congenital and hereditary pathology of the head, face and neck in children: topical issues of complex treatment. M. 2002:235-237.

7. Kulichkova V.N. Comprehensive approach to the treatment of children with congenital cleft lip and palate. Modern technologies of treatment and rehabilitation of children with congenital hereditary diseases of the maxillofacial region and concomitant pathologies. Ekaterinburg. M; 1999:48-51.

8. Novoselov R.D. Rehabilitation of children with congenital cleft upper lip and palate. *Aktual'nye voprosy reabilitatsii v stomatologii*. Trudy TsNIIS. M;1986;16:120-123.

9. Tsyplakova M.S., Khatskevich G.A., Dovbysh M.A., Kerod E.S., Ponomareva E.A., Stepanova Yu.V., Trushko M.B. Interaction of a surgeon, orthodontist and speech therapist in the early rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2002;3-4:13-17.

10. Kornman K. S., Robertson P. B. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000*. 2000;22:22-43.

11. Boley S, Grossman D, Long RE Jr. A New Method for Assessing Outcomes of Bone Grafting in Cleft Patients and Intra-Center Audit of Alveolar Bone Grafting Outcomes From Different Surgeons. Philadelphia, PA: Albert Einstein Medical Center; 2010. Dissertation.

12. Russell KA, Long RE Jr, Lamichane M, Daskalogiannakis J, Mercado AM, Hathaway RR, Semb G, Shaw WC. Americleft – the SWAG method used to assess secondary alveolar bone grafts in the mixed and permanent dentitions and aid in future treatment planning. Presented at the Annual Meeting of the Americleft Cleft Palate-Craniofacial Association; April 2012; San Jose, CA.

13. Russell KA, Long RE Jr, Daskalogiannakis J, Mercado AM, Hathaway RR, Semb G, Shaw WC. The Americleft Project: alveolar bone graft outcome assessment: history, challenges, and a method developed to overcome these challenges. Transactions of the 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies; May 2013; Orlando, FL.

Робота надійшла в редакцію 12.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Т. М. Пасієшвілі

АКТИВНІСТЬ КАСПАЗИ-1 ТА ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З КОМОРБІДНІСТЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Харківський національний медичний університет

Summary. Pasiëshvili T. M. **THE ACTIVITY OF CASPASE-1 AND ENZYMES OF THE GLUTATHIONE LINK OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN YOUNG PERSONS WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS.** – *National Medical University, Kharkov, Ukraine; e-mail: pasotoma2017@gmail.com.* The aim: to determine the content of caspase-1, the state and role of gastrointestinal enzymes of the second phase of biotransformation of xenobiotics (glutathione peroxidase, glutathione reductase and reduced glutathione) in young patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT). 165 students with GERD were examined. In 120 cases GERD was proceeded against the background of AIT. In patients of both groups there was an increase in the synthesis of caspase-1 as a result of the development of an inflammatory process in the mucous membrane of the esophagus and suppression of the activity of enzymes of the glutathione link of the antioxidant system. The content of these indicators can be used as biochemical markers of the effectiveness of therapeutic measures.

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, caspase-1, antioxidant system.

Реферат. Пасієшвілі Т. М. **АКТИВНОСТЬ КАСПАЗЫ-1 И ФЕРМЕНТОВ ГЛУТАТІОНОВОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТА.** Цель работы: определить содержание каспазы-1, состояние и роль гастроинтестинальных ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и восстановленного глутатиона) у больных молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Обследовано 165 студентов с ГЭРБ. В 120 случаях ГЭРБ протекала на фоне АИТ. Установлено, что у пациентов обеих групп происходило увеличение синтеза каспазы-1 в результате развития воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода и подавление активности ферментов глутатионного звена антиоксидантной системы. Содержание указанных показателей можно использовать в качестве биохимических маркеров эффективности лечебных мероприятий.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, патогенез, каспаза-1, антиоксидантная система.

Реферат. Пасієшвілі Т. М. **АКТИВНІСТЬ КАСПАЗИ-1 ТА ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З КОМОРБІДНІСТЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ.** **Мета роботи:** визначити вміст каспази-1, стан та роль гастроінтестинальних ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків: глутатионпероксидази, глутатионредуктази та відновленого глутатиону у хворих молодого віку з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та аутоімунним тиреоїдитом

(АІТ). Обстежено 165 студентів із ГЕРХ, яка у 120 випадках перебігала на тлі АІТ. Встановлено, що у хворих обох груп відбувалося збільшення синтезу каспази-1 внаслідок розвитку запального процесу у слизовій оболонці стравоходу та пригнічення активності ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи. Вміст означених показників можна використовувати в якості біохімічних маркерів ефективності лікувальних заходів.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, каспаза-1, антиоксидантна система.

На теперішній час у великих містах нашої країни сформувався прошарок суспільства - студентство – особи молодого віку з несприятливою тенденцією до виникнення великої кількості захворювань внутрішніх органів. Їх формування пов'язують з предикторами, серед яких розглядають: велику скупченість молоді, хронічний стрес, порушення часу прийому та якості їжі, ненормований робочий день та неділю, розумові навантаження тощо [1, 2]. Так, серед хвороб внутрішніх органів у таких осіб доволі часто зустрічаються гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ). За статистичними викладками ГЕРХ є найпоширенішим кислотозалежним захворюванням шлунково-кишкового тракту та зустрічається у 20-40 % населення світу, та майже у 20 % залишається недіагностованим [3, 4]. Valmus I.M. та співавт. в своїй роботі показали, що більш ніж 40 % студентів відмічаються зміни в шлунково-кишкових проявах під час стресових періодів (залики, екзамени) [5].

Наявність АІТ реєструється у 5-10 % та відзначається її постійне зростання, особливо серед дітей та молоді [6]. Початок автоімунних захворювань також доволі часто реєструється у дітей та підлітків, чому сприяють генетична схильність, порушення формування імунної системи на тлі частих вірусних захворювань; скупченість молоді у великих колективах; лікування несвоєчасне лікування «застудних захворювань», або його раннє переривання. Усі ці проблеми часто відбуваються на фоні формування ендокринної системи, зокрема, статевого визрівання [7].

Активна фаза ГЕРХ та АІТ супроводжується ініціацією антиоксидантного захисту - складної системи ферментативних і неферментативних компонентів, основною функцією якої є детоксикація продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) [8].

В організмі існує чотири лінії антиоксидантного захисту (АОЗ). Єдина система в організмі, яка бере участь в трьох лініях захисту з чотирьох є глутатіонова, яка складається з відновленого глутатіону та комплексу ферментів - глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази і глутатіонредуктази [9]. Включення антиоксидантного захисту при захворюваннях запальної природи відбувається одночасно з активацією прозапальної ланки імунитету. Підвищення синтезу прозапальних цитокінів у вогнищі ураження починається з посилення синтезу каспази-1 – попередника і активатора усіх цитокінів із прозапальним ефектом [10].

Розвиток захворювань внутрішніх органів і, зокрема, ГЕРХ та АІТ, посилює навантаження на антиоксидантну систему (АОС), що призводить до формування оксидативного стресу [11]. Контроль за змінами в системі ВРОЛ-АОЗ дозволить не тільки визначати перебіг патології, але й вирішити питання щодо використання антиоксидантної терапії.

Мета дослідження: визначити вміст каспази-1, стан та роль гастроінтестинальних ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону) у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 165 пацієнтів з ГЕРХ, що була встановлена у студентів вищих навчальних закладів міста Харкова, які звернулися до спеціалізованого студентського медичного закладу (МКЛ №20). Анамнез захворювань не перевищував трьох років. Діагноз ГЕРХ встановлювали відповідно до рекомендацій Монреальського консенсусу (2006) на підставі наявності у пацієнтів характерних клінічних симптомів і результатів ендоскопічного дослідження стравоходу. Морфологічний діагноз захворювання узгоджували з рекомендаціями Лос-Анджелеської класифікації.

У 120 пацієнтів відзначалось сполучення ГЕРХ та АІТ (основна група). Підставою до встановлення автоімунного ураження щитовидної залози (ЩЗ) була наявність антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, які у 3,6 та 4,5 рази відповідно перевищували

контрольні показники. Функцію ЩЗ оцінювали за вмістом тиреотропного гормону, тироксину і трийодтироніну, що дозволило встановити еутиреоїдний стан. Клінічний діагноз узгоджували з рекомендаціями «Протоколу ведення хворих з АІТ».

Вік досліджених не перевищував 25 років; середній вік в групі з поєднаним перебігом складав $21,9 \pm 2,7$ років; серед пацієнтів переважали жінки 93 (77,5 %).

У 45 випадках GERX була самостійною патологією; контингент обстежених, який увійшов до групи порівняння, за всіма основними параметрами відповідав основній групі.

Результати контрольних показників були отримані у 20 практично здорових осіб аналогічної статі, віку і соціального статусу.

Активність каспази-1, глутатіонпероксидази (ГПО) глутатіонредуктази (ГТр) і відновленого глутатіону (ГТв) досліджували імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США) відповідно до доданої до набору інструкції.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна.

Результати та їх обговорення. За даними анкетування хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника GerdQ, перебіг GERX на тлі АІТ супроводжувався достовірним перерозподілом у бік збільшення частоти виникнення печії, розладів сну, які обумовлені нічними епізодами печії, та, як наслідок, застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів. Так, за умов наявності АІТ печія виникала 4-7 разів на тиждень у 77,5 % хворих проти 60 % у пацієнтів з ізольованою GERX; нічні епізоди печії з розладами сну - у 65 % та 31,1 % відповідно, необхідність застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів – у 43,3 % та 20 % хворих відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл частоти основних проявів GERX за даними опитувальника GERD-Q, n, %

Показник		GERX та АІТ (n=120)				GERX (n=45)				Вірогідність різниці*
		0 днів	1 день	2-3 дні	4-7 днів	0 днів	1 день	2-3 дні	4-7 днів	
Печія	n	0	0	27	93	0	0	18	27	$\chi^2=5,053$ p=0,025
	%	0	0	22,5	77,5	0	0	40	60	
Регургітація	n	11	35	43	31	7	5	19	14	$\chi^2=6,315$ p=0,098
	%	9,2	29,2	35,8	25,8	15,6	11,1	42,2	31,1	
Епігастраль- ний біль	n	101	11	8	0	39	5	1	0	$\chi^2=1,337$ p=0,513
	%	84,2	9,2	6,6	0	86,7	11,1	2,2	0	
Нудота	n	106	8	5	1	41	2	1	1	$\chi^2=1,156$ p=0,764
	%	88,3	6,7	4,2	0,8	91,1	4,5	2,2	2,2	
Розлади сну	n	3	8	31	78	4	8	19	14	$\chi^2=16,97$ 5 p<0,001
	%	2,5	6,7	25,8	65	8,9	17,8	42,2	31,1	
Додаткові ліки	n	6	9	53	52	8	7	21	9	$\chi^2=13,35$ 3 p=0.04
	%	5,0	7,5	44,2	43,3	17,8	15,6	46,6	20,0	

Примітка: * - p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами

Наявність активного запального процесу при коморбідності GERX та АІТ була підтверджена при дослідженні активності каспази-1. Так, вміст даного цитокіну у осіб на ізольованій перебіг GERX дорівнював 1238,901 (921,3211; 1478,45) пг/мл та вірогідно відрізнявся від показника норми (510,7821 (311,8725; 618,3146) пг/мл) (U=67, p<0,01). У хворих з сукупним перебігом GERX та АІТ даний показник становив 1394,284 (1155,198; 1517,132) пг/мл, та вірогідно відрізнявся при порівнянні з групою контролю (U=102,5, p<0,01). Між групами з GERX та АІТ та з ізольованим GERX статистично значущої відмінності не знайдено (U=2207, p= 0,071265) (Рис. 1).

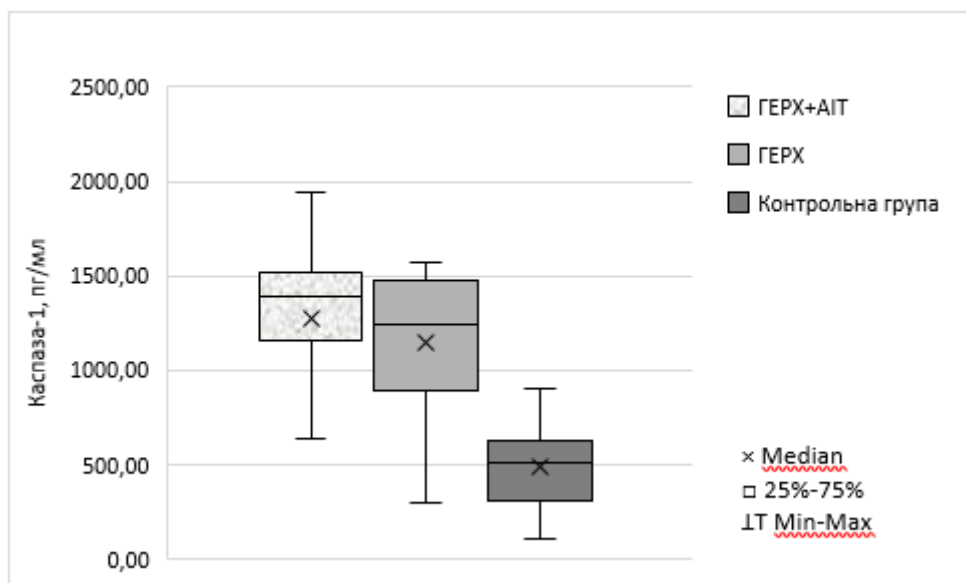


Рис. 1. Розподіл рівня каспази-1 у групах обстежених пацієнтів

Також в ході проведеного дослідження було встановлено, що в осіб молодого віку з ГЕРХ та АІТ відбуваються зміни в показниках активності ферментів другої фази АОС, а саме, спостерігається зниження активності ферментів глутатіонової ланки відносно контрольної групи (табл.2).

Таблиця 2

Показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи у хворих з ГЕРХ та АІТ

Пацієнти/ показники	ГТв, мкмоль/г Нв	ГПО, МЕ/г Нв	ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв
Контроль	1,913 (1,485; 2,55)	18,753 (16,023; 19,8)	1,875 (1,845; 1,984)
ГЕРХ+АІТ	1,2 (1,05; 1,35)	13,32 (11,1; 14,8)	1,31 (1,15; 1,367)
ГЕРХ	1,62 (1,485; 1,8)	14,82 (13,3; 15,58)	1,533 (1,444; 1,6)
Достовірність між групами	$U_{1-2}=1557, p_{1-2}<0,01$ $U_{2-3}= 1405, p_{2-3}<0,01$	$U_{1-2}=248, p_{1-2}<0,01$ $U_{2-3}= 1990, p_{2-3}<0,01$	$U_{1-2}=0,00, p_{1-2}<0,01$ $U_{2-3}=379, p_{2-3}<0,01$

Примітка: U_{1-2}, p_{1-2} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ і контрольної групи;
 U_{2-3}, p_{2-3} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ і ізольованою групою ГЕРХ

Наявність змін в показниках ферментної системи глутатіонів можна пояснити тим, що накопичення продуктів ВРОЛ у сироватці крові відбувається у доволі великому обсязі через молодий вік хворих (гіперреактивний тип нервової системи), що потребує значного напруження системи для утримання дії токсичних продуктів [12].

Так, встановлено зниження активності ферменту глутатіонредуктази, який приймає участь у перетворенні окисленої форми глутатіону у відновну. Це можна пояснити тим, що в умовах окислювального стресу інгібується один із ферментів гексозо-монофосфатного шунту глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, який поставляє відновлені коферменти НАДФН2 для регенерації глутатіону під впливом глутатіонредуктази, або, можливо, відбувається безпосереднє інгібування ГТр активними кисневими метаболітами [13]. Тобто, незважаючи на пригнічення синтезу глутатіонів, система АОЗ контролює накопичення активних форм кисню та інших токсичних речовин, що підтверджується позитивною клінічною динамікою в процесі лікування.

Як відомо, процеси вільнорадикального окиснення ліпідів супроводжуються накопиченням надлишку перекису водню, який, в свою чергу, призводить до зниження

активності загальної АОС. Надлишок перекису водню викликає ушкодження у молекулі ДНК, володіє цитотоксичною дією, інактивує ряд ферментів гліколізу, порушує фізичні властивості цитоплазматичних мембран [13]. З іншого боку, збільшення кількості H₂O₂ сприяє розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій, які забезпечують формування ендотелійнезалежної вазодилатації та спрямовано на поліпшення процесів циркуляції, тому що перекис водню є фактором гіперполяризації ендотеліоцитів [12]. Таким чином, згідно отриманих даних при поєднанні GEPX та АІТ до процесу залучаються дві системи організму: імунна через активацію прозапальної ланки цитокінів через каспазу-1, та АОС – через систему глутатіонів.

Висновки:

Поєднаному перебігу GEPX та АІТ у осіб молодого віку притаманне збільшення синтезу каспази-1 – прозапального цитокіну, вміст якого дозволяє підтвердити та контролювати активний запальний процес.

У студентському середовищі з поєднанням GEPX і АІТ реєструються зміни в показниках глутатіонової ланки антиоксидантної системи, які характеризуються зниженням активності її основних ферментів – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону, що є результатом наявності активних кисневих метаболітів та процесу детоксикації ксенобіотиків.

Література/References:

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghorri MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
2. Pasiieshvili TM. Vegetative reactivity and vegetative supply in different variants of gastroesophageal reflux disease in young patients with autoimmune inflammation. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2020;20(1):115–119. doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.115. [In Ukrainian].
3. Savarino E., de Bortoli N., De Cassan C. et al. The natural history of gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1–9. doi: 10.1111/dote.12511.
4. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63:871-880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
5. Balmus IM, Robea M, Ciobica A, Timofte D. Perceived stress and gastrointestinal habits in college students. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(2):274-275. doi:10.4183/aeb.2019.274
6. Halawani HM, Ali Naji AN, M Alahmari MS et al. A Literature Review on the Incidence of Autoimmune Thyroid Diseases. *EC Endocrinology and Metabolic Research.* 2017;1(1):10-18.
7. Aversa T, Corica D, Zirilli G, et al. Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:476. doi: 10.3389/fendo.2019.00476.
8. Patlevič P, Vašková J, Švorc P, Vaško L, Švorc P. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integrative Medicine Research.* 2016;5(4):250-258 doi.org/10.1016/j.imr.2016.07.004.
9. Kwon DH, Cha HJ, Lee H, et al. Protective Effect of Glutathione against Oxidative Stress-induced Cytotoxicity in RAW 264.7 Macrophages through Activating the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor-2/Heme Oxygenase-1 Pathway. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(4):82. Published 2019 Apr 1. doi:10.3390/antiox8040082.
10. Lee DJ, Du F, Chen SW, et al. Regulation and Function of the Caspase-1 in an Inflammatory Microenvironment. *J Invest Dermatol.* 2015;135(8):2012-2020. doi:10.1038/jid.2015.119.
11. Zuo L, Prather ER, Stetskiv M et al. Inflammation and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(18), 4472; <https://doi.org/10.3390/ijms20184472>.
12. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018;123(7):849-867. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378

УДК 616.37-008.64+616-056.527]+616.01/-099
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118649>

О. А. Солов'юк

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ БЕТА-1 У ОСІБ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Державний заклад «Запорізька медична академія після дипломної освіти МОЗ України»

Summary. Solovyuk A. A. **PECULIARITIES OF METABOLISM OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 IN PERSONS WITH EXCESS BODY WEIGHT ON THE BACKGROUND OF DISTURBANCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM.** – State Enterprise “Zaporozhiye Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health Care of Ukraine”, e-mail: cardiology1978@gmail.com. **Introduction.** Diabetes mellitus (DM) type 2 is one of the most serious medical and social problems in most developed countries in the world, as it leads to an early decrease in working capacity and disability in the population and is accompanied by the development of many complications. **The objective:** to evaluate the metabolism of transforming growth factor $\beta 1$ in type 2 diabetes mellitus in combination with excess body weight (EBW) and obesity, depending on the characteristics of the clinical course and comorbidity. **Material and research methods.** 98 people with diabetes mellitus were examined, the first group consisted of 64 people with EBW and obesity (body mass index > 25). The second group consisted of 34 people with type 2 diabetes mellitus and normal body weight (body mass index ≤ 25). As a control, a group of 28 practically healthy individuals were examined, which were comparable to the first and second groups by gender and age. **The results.** The presence of EBW and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus leads to an increase in the TGF- $\beta 1$ marker by 18.06%. Patients with glycated hemoglobin HbA1c greater than 8% showed an increase in TGF- $\beta 1$ compared to patients with compensated diabetes, the difference was more pronounced in patients with EBW and obesity (14.09%, $p < 0.05$). An increase in the duration of type 2 diabetes mellitus led to an increase in the studied marker TGF- $\beta 1$ in patients with obesity by 45.05% ($p < 0.05$) in the absence of a significant difference in patients in the second group without obesity. The development of the complicated course of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity led to an increase in TGF- $\beta 1$ by 10.69% ($p < 0.05$) in the absence of significant changes in this marker in patients with type 2 diabetes mellitus without obesity. The high and very high cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity led to a difference in TGF- $\beta 1$ values by 49.84% in favor of a very high risk, and patients without obesity did not have a statistically significant difference in TGF- $\beta 1$ levels. **Conclusion.** The value of TGF- $\beta 1$ in type 2 diabetes mellitus depends on the presence of excess body weight and obesity in patients and on the characteristics of the clinical course and comorbidity.

Key words: diabetes mellitus type 2, excess body weight, obesity, transforming growth factor beta-1.

Реферат. Солов'юк А. А. **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА-1 У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.** **Введение.** Сахарный диабет (СД) тип 2 является одной из самых серьезных медико-социальных проблем в большинстве развитых стран мира, так как приводит к раннему снижению работоспособности и инвалидизации населения и сопровождается развитием многих осложнений. **Цель исследования:** оценить метаболизм трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при сахарном диабете 2 типа в сочетании с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением в зависимости от особенностей клинического течения коморбидности. **Материал и методы исследования.** Было обследовано 98 человек с СД, первая группа состояла из 64 человек с ИМТ и ожирением (индекс массы тела > 25). Вторая группа состояла из 34 человек с СД тип 2 и с нормальной массой тела (индекс массы тела ≤ 25). В качестве контроля была обследована группа из 28 практически здоровых лиц, которая была сопоставима с первой и второй группой по полу и возрасту. **Результаты исследования.** Наличие у пациентов с СД 2 типа избыточной массы тела и ожирения приводит к подъему маркера TGF- $\beta 1$ на 18,06%. Пациенты со значениями гликированного гемоглобина HbA1c более 8% демонстрировали увеличение значений TGF- $\beta 1$ по сравнению с пациентами с компенсированным течением СД, разница была более выражена у больных с ИМТ и ожирением (14,09%, $p < 0,05$). Увеличение длительности течения СД 2 типа приводило к подъему исследуемого маркера TGF- $\beta 1$ у пациентов с ожирением на 45,05% ($p < 0,05$) при отсутствии значительной разницы у пациентов второй группы без ожирения. Развитие осложненного течения СД 2 типа у пациентов с ожирением приводило к подъему значений TGF- $\beta 1$ на 10,69% ($p < 0,05$) при отсутствии значимых изменений данного маркера у больных СД 2 типа без ожирения. Высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск у больных СД 2 типа с ожирением приводил к разнице в значениях TGF- $\beta 1$ на 49,84% в пользу очень высокого риска, а пациенты без ожирения не имели статистически значимой разницы в уровнях TGF- $\beta 1$. **Выводы.** Значение TGF- $\beta 1$ при сахарном диабете 2 типа зависит от наличия у пациентов избыточной массы тела и ожирения, а также от особенностей клинического течения коморбидности.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 2, избыточная масса тела, ожирение, трансформирующий фактор роста бета-1.

Реферат. Солов'юк О. А. **ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТРАНСФОРМУЮЩОГО ФАКТОРУ РОСТУ БЕТА-1 У ОСІБ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.** **Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) тип 2 є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем в більшості розвинених країн світу, так як призводить до раннього зниження працездатності та інвалідизації населення і супроводжується розвитком багатьох ускладнень. **Мета дослідження** була оцінка метаболізму трансформуючого фактору росту $\beta 1$ при цукровому діабеті 2 типу в поєднанні із надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням в залежності від особливостей клінічного перебігу коморбидності. **Матеріал і методи дослідження.** Було обстежено 98 осіб з ЦД, першу групу склали 64 особи з НМТ та ожирінням (індекс маси тіла > 25). Другу групу склали 34 особи з ЦД типу 2 та нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤ 25). В якості контролю була обстежена група з 28 практично здорових осіб, яка була зрівняною з першою та другою групою за статтю та віком. **Результати дослідження.** Наявність у пацієнтів із ЦД 2 типу надлишкової маси тіла та ожиріння призводить до елевачії маркера TGF- $\beta 1$ на 18,06%. Пацієнти із значеннями глікованого гемоглобіну HbA1c більше 8% демонстрували збільшення значень TGF- $\beta 1$ порівняно із пацієнтами із компенсованим перебігом ЦД, різниця була більш виражена у хворих із НМТ та ожирінням (14,09%, $p < 0,05$). Збільшення тривалості перебігу ЦД 2 типу призводило до елевачії досліджуваного маркера TGF- $\beta 1$ у пацієнтів із ожирінням на 45,05% ($p < 0,05$) при відсутності значної різниці у пацієнтів другої групи без ожиріння. Розвиток ускладненого перебігу ЦД 2 типу у пацієнтів із ожирінням призводив до підйому значень TGF- $\beta 1$ на 10,69% ($p < 0,05$) при відсутності значимих змін даного маркеру у хворих на ЦД 2 типу без ожиріння. Високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у хворих на ЦД 2 типу із ожирінням призводив до різниці в значеннях TGF- $\beta 1$ на 49,84% на користь дуже високого ризику, а пацієнти без ожиріння не мали статистично значимої різниці в рівнях TGF- $\beta 1$.

Висновки. Значення TGF- β 1 при цукровому діабеті 2 типу залежать від наявності у пацієнтів надлишкової маси тіла та ожиріння, а також від особливостей клінічного перебігу коморбідності.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, надлишкова маса тіла, ожиріння, трансформуючий фактор росту бета-1.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД), особливо інсуліннезалежний, тип 2 є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем в більшості розвинених країн світу, так як призводить до раннього зниження працездатності та інвалідизації населення і супроводжується розвитком багатьох ускладнень [1].

ЦД 2 типу є групою гетерогенних порушень вуглеводного обміну. Багато в чому цим пояснюється відсутність загальноприйнятих теорій етіології та патогенезу даного захворювання. Безсумнівно є те, що при ЦД 2 типу одночасно є два основних дефекти: інсулінорезистентність і порушення функції клітин. Це знайшло своє відображення і в останній етіологічній класифікації порушень глікемії, де вказується, що тип 2 може бути з переважанням дефектів секреції інсуліну або переважанням інсулінорезистентності. У більшості хворих на ЦД 2 типу погіршення тканинної чутливості до інсуліну є первинний (успадкований) дефект. Якщо клітини не здатні підтримувати досить високий рівень секреції інсуліну, щоб подолати інсулінорезистентність, розвивається гіперглікемія. Така послідовність подій характерна як для хворих із метаболічним синдромом, так і для хворих з нормальною масою тіла. Але у деяких хворих на ЦД 2 типу первинний дефект може виникати на рівні клітин і маніфестувати у вигляді порушення секреції інсуліну [2].

Сьогодні інсулінорезистентність визначається як порушення біологічної відповіді на екзогенний або ендогенний інсулін. Ці зміни проявляються при вивченні як метаболічних (обміну вуглеводів, жирів і білків), так і мітотичних процесів (порушення росту, диференціювання клітин, синтезу ДНК, регуляції транскрипції генів). Незважаючи на тісний зв'язок інсулінорезистентності та метаболізму глюкози, зниження чутливості до інсуліну позначається на будь-якій біологічній дії інсуліну: обміні жирів і білків, метаболізмі в ендотелії судин і експресії генів [3].

Інсулінорезистентність є центральним механізмом еволюції ЦД 2 типу, як і генералізованого метаболічного синдрому в цілому. Вона тісно пов'язана з серцево-судинними факторами ризику, такими як гіпертонія і дисліпідемія, що вносять істотний внесок в розвиток ішемічної хвороби серця, тому для зменшення ризику розвитку ускладнень необхідне не тільки досягнення компенсації вуглеводного обміну, а й комплексна корекція інших метаболічних порушень [4]. Багато в чому вибір методу лікування може визначатися ступенем порушення інсуліносекреторної функції підшлункової залози. З іншого боку, з розвитком нових методів кількісної оцінки чутливості до інсуліну, увагу дослідників привертає порушення дії інсуліну на рівні тканин.

В останні роки прийнято вважати, що є патогенетична спільність порушень, що лежать в основі ЦД типу 2, надлишкової маси тіла (НМТ), абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії в рамках так званого метаболічного синдрому. Вважають, що в основі цих порушень лежить резистентність периферичних тканин до інсуліну, а розвиток ЦД типу 2, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця реалізується через гіперінсулінемію і порушення ліпідного і вуглеводного обмінів [5].

У сучасному суспільстві ожиріння – одне з найпоширеніших хронічних захворювань. За даними ВООЗ у світі налічується понад 1,9 мільярдів дорослих осіб старше 18 років з надлишковою вагою, з них понад 650 мільйонів страждають ожирінням. З 1975 по 2016 рік кількість людей, які страждають ожирінням у всьому світі зросла більш ніж втричі. Надмірна вага – це не просто естетична проблема, а й наявність великої кількості пов'язаних з нею важких соматичних захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія. Збільшення поширеності ЦД 2 типу прямо пов'язане зі збільшенням осіб, які мають надлишкову вагу або ожиріння [6].

Споживання гіперкалорійної їжі є найбільш поширеною причиною виникнення надлишкової маси тіла та ожиріння. Підвищене вживання їжі відіграє велику роль у розвитку ожиріння, проте останні дослідження показали достовірну кореляцію між підвищеним споживанням і чутливістю до інсуліну незалежно від індексу маси тіла. Більш

того, вживання їжі, що містить велику кількість жиру, позитивно корелює з гіперінсулінемією і є маркером інсулінорезистентності, а також, пов'язане з погіршенням чутливості до інсуліну при проведенні тесту толерантності до глюкози. Зниження ваги у хворих на цукровий діабет 2 типу супроводжується істотним поліпшенням компенсації вуглеводного обміну. Проспективне Британське дослідження цукрового діабету (UKPDS) показало, що максимальне зниження рівня глюкози крові натще відзначалося у хворих, які втратили найбільшу кількість кілограмів, а нормалізація глікемії – при схудненні в середньому на 18 кг. Проте, позитивні зрушення в компенсації вуглеводного обміну спостерігаються навіть при незначному зниженні маси тіла [7].

Серед чинників стимуляції росту клітин для нас представляє інтерес трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- β 1), оскільки він регулює процеси клітинної проліферації, в тому числі ангиогенез при діабетичних мікроангіопатіях. TGF- β 1 може як стимулювати диференціювання клітин, так і пригнічувати останнє, що пов'язано з впливом певних факторів, одним із яких є гіперглікемія. Остання стимулює продукцію TGF- β 1 і сприяє накопиченню позаклітинного матриксу.

TGF- β 1 відіграє одну з головних ролей в регуляції імунної системи та зазвичай виділяється клітинами - супресорами і пригнічує активацію імунних клітин. Відомо, що TGF- β 1 пригнічує ріст та поділ нормальних клітин людини, але посилює ріст та міграцію високотрансформованих ракових клітин. В високих концентраціях TGF- β 1 може викликати загибель нормальних клітин людини (переважно шляхом апоптозу, особливо клітин імунної системи) [8].

TGF- β 1 зв'язується із рецепторами I-го та II-го типу на поверхні клітини-мішені, спричиняючи об'єднання рецепторів у каталітично активний гетеротетрамер. За рахунок такого просторового зближення, рецептор I-го типу фосфорилує рецептор II-го, активуючи його. Рецептор II-го типу фосфорилує Smad2 та Smad3 білки, які з'єднуються зі Smad4 білком, формуючи гетерогексамерний комплекс, що складається з двох Smad2, Smad3 та Smad4 білків. Цей комплекс активно транспортується в ядро, де зв'язується з промоторами генів-мішеней, регулюючи їх активність [9].

При стимуляції рецепторів TGF- β 1, які в значній кількості експресуються на поверхні подоцитів при ЦД, відбувається активація клітинного трансдуктора Smad3, який транслокується в ядро подоцитів і стимулює ряд проапоптотичних сигнальних молекул. Крім того, TGF- β 1 через Smad3 активує Smad7 сигнальний шлях, який, в свою чергу, пригнічує NF- κ B, який кодує синтез окремих факторів клітинного виживання. Нарешті, TGF- β 1 активує MAPK-p38, через яку запускається ряд проапоптотичних факторів. В результаті активуються каспази, що руйнують ядерний матеріал подоцитів з подальшою клітинною загибеллю [10].

Отже, подальше вивчення механізмів регуляції біологічних процесів в організмі хворих із ЦД типу 2 та НМТ і ожирінням розкриває можливості їх використання в якості біомаркерів пошкодження внутрішніх органів. Перспективними здаються розробки нових методів лікування ЦД типу 2 і НМТ на основі регуляції синтезу окремих білків (інсуліну, прозапальних, профіброгенних цитокінів, чинників апоптозу).

Мета дослідження: оцінити метаболізм трансформуючого фактору росту β 1 при цукровому діабеті 2 типу в поєднанні із надлишковою масою тіла та ожирінням в залежності від особливостей клінічного перебігу коморбідності.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 98 осіб з ЦД, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КУ «ОК Ендокринний диспансер» ЗОР. Діагноз ЦД був верифікований згідно первинної документації. Серед обстежених першу групу склали 64 особи (34 жінки та 30 чоловіків) з НМТ та ожирінням (індекс маси тіла > 25), середнім віком $56,3 \pm 10,23$ років, тривалість ЦД складала в середньому $7,47 \pm 5,07$ років (з розбігом від вперше виявленого до 28 років).

Другу групу склали 34 особи (19 жінки та 15 чоловіків) з нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤ 25), середній вік склав $55,6 \pm 11,92$ років, тривалість ЦД складала в середньому $6,5 \pm 5,70$ років (з розбігом від вперше виявленого до 22 років). В якості контролю була обстежена група з 28 практично здорових осіб, яка була зрівняною з першою та другою групою за статтю та віком.

Всі хворі надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

Забір крові для досліджень здійснювали вранці натщесерце між 8⁰⁰ і 9⁰⁰ з кубітальної вени.

Для взяття зразків крові використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» виробництва фірми «Becton Dickinson and C». Для отримання сироватки крові використовували пробірки із сепаруючим гелем. Забір крові і подальша обробка проводилася відповідно до інструкції виробника. Рівень трансформуючого фактору росту β_1 оцінювали ІФА методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем та набору фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Всі ІФА-методики застосовували з використанням повнопланшетного напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «SUNRISE TS» виробництва фірми Тесап (Австрія) в Центральній лабораторії ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Поріг чутливості тест-системи: 1,9 пг / мл; специфічність: крос - реактивність з TGF- β_2 і TGF- β_3 відсутня. Принцип методу полягає у визначенні TGF- β_1 твердофазним імуноферментним методом типу «сендвіч». Безпосередньо перед проведенням аналізу до сироваток, що були попередньо розведені буфером додавали 1N розчин соляної кислоти для перетворення латентного L-TGF- β_1 в активний TGF- β_1 . Після нейтралізації 1N розчином гідроксиду натрію підготовлені зразки, а також стандарти для побудови калібрувальної кривої з відомими концентраціями TGF- β_1 вносили в лунки стрипів. Набір розрахований на одночасне використання 12 стрипів по 8 лунок в кожному, всього 96 лунок, на дні яких адсорбовані анти-TGF- β_1 -антитіла («тверда фаза»). В ході 16-годинної інкубації при температурі 4° С молекули TGF- β_1 з досліджуваних зразків і стандартів зв'язувалися з антитілами в лунках, а незв'язаний матеріал видалявся шляхом декантування з триразовим промиванням лунок буфером. Потім в лунки вносили специфічні моноклональні мишачі антитіла до TGF- β_1 і проводили інкубацію протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після промивання для видалення незв'язаних антитіл в лунки вносили антимишачі антитіла IgG, кон'юговані з біотином, потім, після короткої інкубації та промивання – ферментний комплекс стрептавидин пероксидазу. Після інкубації та промивання кількість зв'язаного в лунці ферменту стає пропорційним вмісту антигену (TGF- β_1) в досліджуваному зразку. На останньому етапі вносили субстрат (тетраметилбензидин), який, окислюючись під впливом пероксидази, змінював оптичну щільність розчину. Гальмування кольорової реакції здійснювалося внесенням в лунки 0,5 М розчину сірчаної кислоти. Вимірювання оптичної щільності виконували за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм. При цьому на підставі показників оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовини будували калібрувальну криву. Автоматично проводився перерахунок показників оптичної щільності в одиниці концентрації (пікограм на мл, потім в нанограми на мл [пг/мл]). За результатами процедури вимірювання оптична щільність контрольних розчинів збіглася із зазначеними в супровідних документах значеннями з похибкою, що не перевищує $\pm 5\%$, що дозволяє вважати результати визначення вмісту TGF- β_1 в досліджуваних сироватках досить точними і відтворюваними.

Робота є фрагментом НДР кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з загальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування», ВН.Р. 03.23.03-15, № держ. реєстрації 0115U000658.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки середнього. Статистичну значимість міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи метод Mann-Whitney. Статистичний аналіз проводили з використанням програми «Statistica 6.1» (StatSoftInc, США, серійний № RGXR412D674002FWC7). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості менш ніж 0,05.

Результати дослідження

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від наявності надлишкової ваги представлено в таблиці 1.

У першої групи пацієнтів, яку складали 64 особи із ЦД типу 2, НМТ та ожирінням, рівень трансформуючого фактору росту бета-1 складав 804,19 пг/мл ($p < 0,05$). Пацієнти другої клінічної групи, у яких був діагностований ЦД типу 2 без НМТ та ожиріння мали на 18,06% менше рівень TGF- β_1 ($p < 0,05$). Коморбідність ЦД типу 2 із ожирінням призвела до статистично значимої елевації маркера TGF- β_1 у крові обстежених осіб, що відіграло важливу роль у розвитку апоптозу і блокуванні механізмів захисту клітин від програмованого знищення, а це збільшує кількість клітин, що загинуть у майбутньому.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від наявності надлишкової ваги

(Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	1 група (n=40)	2 група (n=25)	Контроль (n=11)	% різниця 2 vs 1
	1	2	3	
TGF-β ₁ , пг/мл	804,19 [725,51 – 1131,58] [#]	658,97 [623,41 – 695,64] ^{*#}	579,91 [548,54 – 655,34]	-18,06%

Примітки: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із контролем;

[#] – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із 1 групою.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від ступеня компенсації ЦД 2 типу у хворих різних груп представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від ступеня компенсації ЦД 2 типу у хворих різних груп

(Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	HbA1c <8%	HbA1c ≥ 8%	Контроль	% 2 vs 1	% 1 vs 3	% 2 vs 3
	1	2	3			
1 група						
TGF-β ₁ , пг/мл	726,83 [725,51 – 771,85]	829,22 [725,51 – 1176,75] [*]	579,91 [548,54 – 655,34]	14,09%	25,33%	42,99%
2 група						
TGF-β ₁ , пг/мл	673,44 [629,75 – 694,81]	658,97 [607,01 – 701,21]	579,91 [548,54 – 655,34]	-2,15%	16,13%	13,63%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із групою.

При дослідженні рівня TGF-β₁ у хворих із ЦД типу 2 та ожирінням значенням HbA1c, що перевищує 8% відповідали більш високі значення TGF-β₁ – 829,22 пг/мл, що на 14,09% більше, ніж у пацієнтів цієї ж групи, але із компенсованим перебігом ЦД типу 2 та показниками глікованого гемоглобіну < 8% ($p < 0,05$). Контрольна група практично здорових осіб мала на 42,99% нижчі значення TGF-β₁ відносно осіб із декомпенованим перебігом ЦД типу 2, та на 25,33% нижчі значення TGF-β₁ відносно осіб із компенсованим перебігом ЦД типу 2 ($p < 0,05$).

Пацієнти другої клінічної групи без НМТ та ожиріння за ступенем компенсації перебігу ЦД типу 2 мали статистично не значну різницю в значеннях TGF-β₁ – 2,15%, проте у здорових осіб рівень TGF-β₁ був нижче на 16,13 та 13,63% при значеннях HbA1c менше і більше 8% відповідно.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від тривалості ЦД 2 типу у хворих різних груп представлено в таблиці 3.

При збільшенні тривалості перебігу ЦД типу 2 більше 5 років у пацієнтів із НМТ та ожирінням TGF-β₁ був на 45,05% більше, ніж у пацієнтів із тривалістю ЦД до 5 років та ожиріння ($p < 0,05$). В два рази менші значення TGF-β₁ були у осіб контрольної групи – на 99,84% нижче відносно пацієнтів першої групи із тривалим перебігом ЦД.

Пацієнти другої групи із ЦД типу 2 і тривалістю перебігу більше 5 років без ожиріння за рівнем TGF-β₁ майже не відрізнялися від пацієнтів цієї ж групи, але із меншою тривалістю ЦД типу 2 – на 4,38%, але здорові особи мали нижчі значення TGF-β₁ на 10,82 та 15,90% відповідно.

Таблиця 3

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності відтривалості ЦД 2 типу у хворих різних груп
(Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	До 5 років	Більше 5 років	Контроль	%	%	%
	1	2	3			
1 група						
TGF-β1, пг/мл	798,98 [723,31 – 1015,1]	1158,9 [726,83 – 1778,5] *	579,91 [548,54 – 655,34]	45,05%	37,78%	99,84%
2 група						
TGF-β1, пг/мл	672,11 [600,29 – 705,12]	642,68 [640,31 – 669,41]	579,91 [548,54 – 655,34]	-4,38%	15,90%	10,82%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із 1 групою.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від наявності діабетичних ускладнень у хворих різних груп зазначено в таблиці 4.

Таблиця 4

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від наявності діабетичних ускладнень у хворих різних груп
(Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	Ускладнень немає	Ускладнення присутні	Контроль	%	%	%
	1	2	3			
1 група						
TGF-β1, пг/мл	731,24 [624,45 – 1778,5]	809,39 [725,95 – 1104,25] *	579,91 [548,54 – 655,34]	10,69%	26,10%	39,57%
2 група						
TGF-β1, пг/мл	658,97 [641,88 – 698,43]	674,76 [593,02 – 698,46]	579,91 [548,54 – 655,34]	2,40%	13,63%	16,36%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із 1 групою.

Хворі із ЦД типу 2, НМТ та ожирінням при наявності діабетичних ускладнень демонстрували на 10,69% вищі значення TGF-β1, ніж пацієнти аналогічної клінічної групи без діабетичних ускладнень ($p < 0,05$). Контрольна група із практично здоровими людьми мала значно нижчі показники TGF-β1 відносно пацієнтів із ЦД типу 2 і ожирінням та без діабетичних ускладнень – на 26,10% менше, а відносно пацієнтів із ЦД типу 2, діабетичними ускладненнями і ожирінням – на 39,57% менше.

Пацієнти другої групи із ЦД типу 2 без ожиріння при наявності діабетичних ускладнень мали лише на 2,40% більші значення TGF-β1, ніж пацієнти цієї ж групи без діабетичних ускладнень. Здорові особи мали дещо нижчі рівні TGF-β1 відносно пацієнтів із ЦД типу 2 без НМТ та ожиріння.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від кардіоваскулярного ризику у хворих різних груп наведено у таблиці 5.

Високий кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із ЦД типу 2 та НМТ і ожирінням призводив до збільшення TGF-β1 на 37,78% відносно контролю, проте пацієнти аналогічної групи із дуже високим кардіоваскулярним ризиком мали на 106,45% вищі значення TGF-β1 відносно контролю. Між собою пацієнти першої групи із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком відрізнялися на 49,84% ($p < 0,05$).

Суттєвої різниці між значеннями TGF-β1 у пацієнтів другої групи із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком не спостерігалось – лише 5,72% при значно нижчих показниках TGF-β1 у контрольній групі.

Рівень трансформуючого фактору росту бета-1 у крові обстежених осіб в залежності від кардіоваскулярного ризику у хворих різних груп
(Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	Високий	Дуже високий	Контроль	%	%	%
	1	2	3			
1 група						
TGF-β1, пг/мл	798,98 [725,95 – 1045,85]	1197,2 [718,89 – 1778,5] *	579,91 [548,54 – 655,34]	49,84%	37,78%	106,45%
2 група						
TGF-β1, пг/мл	655,98 [600,29 – 683,3]	693,53 [676,9 – 712,05]	579,91 [548,54 – 655,34]	5,72%	13,12%	19,59%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ у порівнянні із 1 групою.

Обговорення. На сьогоднішній день відомо, що TGF-β1 експресується інфільтративними лейкоцитами і макрофагами, а також є сплейотропним цитокином, який бере участь в ангиогенезі, імунomodуляції та утворенні позаклітинного матриксу. Він залучений в якості критичного профібротичного фактора в процесі судинного ремоделювання. У дослідженнях на лабораторних тваринах нейтралізуючі TGF-β1 антитіла та інгібітори передачі сигналів TGF-β1 були ефективні при ослабленні процесів фіброзу [11].

ЦД типу 2 супроводжується інсулінорезистентністю, метаболічними порушеннями, котрі включають ожиріння, гіпертонію та гіперліпідемію; усі ці процеси тісно пов'язані з запальними реакціями. TGF-β1 може взаємодіяти з цими факторами через його про- і протизапальну дію, збільшуючи ризик розвитку ЦД типу 2. Раніше зв'язок між поліморфізмом гена TGF-β1 і метаболічними захворюваннями були досліджені в низці робіт. Так, R. Scaglione et al. [11] повідомили, що поліморфізм гена TGF-β1 був пов'язаний з геометрією і функцією лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. J. Long et al. [12] дослідили, що гени TGF-β1 були пов'язані з фенотипами ожиріння. R. Rosmond et al. [13] відзначили, що алель Pro10 в шляху гена TGF-β1 сприяє ожирінню. N.Fuku та співавт. [14] повідомили, що у чоловіків з генотипами СТ / ТТ різні індекси маси були значно нижче, ніж у чоловіків з генотипами СС. Всі ці докази переконливо вказують на можливість того, що поліморфізм гена TGF-β1 може бути пов'язаний з розвитком ЦД типу 2.

Білки суперсімейства TGF-β здійснюють різні біологічні дії, включаючи ріст клітин, диференціювання, проліферацію, міграцію, адгезію, апоптоз і продукцію позаклітинного матриксу [15].

TGF-β1 грає вирішальну роль в процесі розвитку і / або прогресування злоякісних пухлин, аутоімунних захворювань, фіброзних змін органів, захворювань нирок і серцево-судинної системи [16]. TGF-β1 присутній в ендотеліальних клітинах, гладких м'язових клітинах, міофібробластах, макрофагах [17]. Численні дослідження показали, що активація TGF-β1 тісно пов'язана з розвитком артеріальної гіпертонії [18], гіпертрофії міокарда [19], процесів фіброзу [18], призводить до серцевої недостатності, ре стенозу після коронарного втручання [20] і атеросклерозу [20, 21]. Нещодавні дослідження показали можливу взаємодію між TGF-β1 і факторами вісцеральної жирової тканини у пацієнтів з надмірною масою тіла, що передбачає його важливе значення в розвитку метаболічного синдрому і вісцерального ожиріння [22].

В експериментальних моделях інактивація гена TGF-β1 запобігає гіперплазії неоінтими і зниженню активності процесів ремоделювання після пошкодження судин, в тому числі після ангиопластики [23]. У атеросклеротично пошкоджених судинах підвищена експресія рецепторів типу I, і TGF-β1 стимулює вироблення позаклітинного матриксу, сприяючи утворенню ранніх жирових смуг. Крім того, було повідомлено, що TGF-β1 знижує вироблення колагенази і прискорює експресію тканинних інгібіторів MMPs, що призводить до загального пригнічення деградації позаклітинного матриксу та до надмірного його накопичення. Також TGF-β1 може стимулювати гладкі м'язові клітини для синтезу колагену і бере участь у стабілізації і дестабілізації бляшки. TGF-β1 виступає медіатором судинного фіброзу, викликаного декількома факторами, що визначають серцево-судинні

захворювання, серед яких стрес, ангіотензин II, гіперглікемія та продукти надлишкового глікозилювання [24].

Останніми дослідженнями висловлено припущення, що існує зв'язок між збільшенням рівнів циркулюючих TGF- β 1 і артеріальною гіпертензією. Емілін-1, позаклітинний матриксний білок, який пов'язаний з мікрофібрилами еластичного матриксу в меді аорти, модулює присутність TGF- β 1 і бере участь в регуляції діаметра артерії. Руйнування гена еміліну-1 призводить до збільшення конверсії pro-TGF- β 1 в зрілу форму і подальшого збільшення передачі сигналів TGF- β 1, що зменшує просвіт артерій зі збільшенням опору судин і гіпертензії [25].

Розуміння молекулярного механізму, за допомогою якого стимулюється вісцеральне ожиріння, має важливе значення для запобігання серцево-судинних подій у людей з метаболічним синдромом. У популяції шведських чоловіків було виявлено варіант TGF- β 1 зі зміненою амінокислотою лейцину на пролін, що викликає збільшення ІМТ на 4%, окружності талії на 6%, концентрації інсуліну натще на 24% [20]. Розглядається можливість участі TGF- β 1 у розвитку інсулінорезистентності при ожирінні.

Численні дослідження доводять, що підвищені сироваткові концентрації TGF- β 1 пов'язані з ЦД типу 2, кореляція залишалася стабільною в багатofакторному аналізі з урахуванням демографічних, антропометричних, метаболічних факторів і факторів способу життя [22]. Проте молекулярний патогенез між підвищеними сироватковими рівнями TGF- β 1 і метаболічним синдромом або ЦД типу 2 залишається остаточно не з'ясованим, у зв'язку із чим продовжуються наукові пошуки в даному напрямку.

Висновки:

1. Наявність у пацієнтів із ЦД 2 типу надлишкової маси тіла та ожиріння призводить до елевації маркера TGF- β 1 на 18,06%.

2. Пацієнти із значеннями глікованого гемоглобіну HbA_{1c} більше 8% демонстрували збільшення значень TGF- β 1 порівняно із пацієнтами із компенсованим перебігом ЦД, різниця була більш виражена у хворих із НМТ та ожирінням (14,09%, $p < 0,05$).

3. Збільшення тривалості перебігу ЦД 2 типу призводило до елевації досліджуваного маркера TGF- β 1 у пацієнтів із ожирінням на 45,05% ($p < 0,05$) при відсутності значної різниці у пацієнтів другої групи без ожиріння.

4. Розвиток ускладненого перебігу ЦД 2 типу у пацієнтів із ожирінням призводив до підйому значень TGF- β 1 на 10,69% ($p < 0,05$) при відсутності значимих змін даного маркеру у хворих на ЦД 2 типу без ожиріння.

5. Високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у хворих на ЦД 2 типу із ожирінням призводив до різниці в значеннях TGF- β 1 на 49,84% на користь дуже високого ризику, а пацієнти без ожиріння не мали статистично значимої різниці в рівнях TGF- β 1.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою для наступних досліджень є вивчення динаміки рівня трансформуючого фактору росту бета-1 сироватки крові у хворих із метаболічним синдромом при терапії інгібіторами SGLT2.

Література:

1. Боднар П. М. Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 1) / П. М. Боднар, Л. О. Кононенко, Д. В. Кириєнко, Н. М. Кобиляк // *Ендокринологія*. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 452-459. [*Bodnar PM Diabetes mellitus with monogenic type of inheritance: clinic, diagnosis and treatment (part 1) / PM Bodnar, LO Kononenko, DV Kirienko, NM Kobylyak // Endocrinology*. - 2015. - Vol. 20, № 1. - P. 452-459].

2. Nutritional Regulation of Gene Expression: Carbohydrate-, Fat- and Amino Acid-Dependent Modulation of Transcriptional Activity. Haro D, Marrero PF, Relat J. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 19;20(6). pii: E1386. doi: 10.3390/ijms20061386.

3. Exercise Training Attenuates the Development of Cardiac Autonomic Dysfunction in Diabetic Rats. Nakos I, Kadoglou NPE, Gkeka P, Tzallas AT, Giannakeas N, Tsalikakis DG, Katsimpoulas M, Mantziaras G, Kostomitsopoulos N, Liapis CD, Kakisis J. *In Vivo*. 2018 Nov-Dec;32(6):1433-1441. doi: 10.21873/invivo.11396.

4. Altered Prolylcarboxypeptidase Expression and Function in Response to Different Risk Factors of Diabetes. Tabrizian T, Floyd L, Shariat-Madar Z. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2017;14(3):175-189. doi: 10.2174/1871525714666161229130508.

5. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Rodríguez-Monforte M, Sánchez E, Barrio F, Costa B, Flores-Mateo G. *Eur J Nutr.* 2017 Apr;56(3):925-947. doi: 10.1007/s00394-016-1305-y.
6. Parental Mental Health Associated With Child Overweight and Obesity, Examined Within Rural and Urban Settings, Stratified by Income. Foster BA, Weinstein K, Mojica CM, Davis MM. *J Rural Health.* 2019 Sep 11. doi: 10.1111/jrh.12395.
7. Abdominal obesity and dietary patterns in female shift workers. Fröhlich C, Garcez A, Canuto R, Paniz VMV, Pattussi MP, Olinto MTA. *Cien Saude Colet.* 2019 Sep 9;24(9):3283-3292. doi: 10.1590/1413-81232018249.27882017.
8. Impaired TGF- β signaling in patients with active systemic lupus erythematosus is associated with an overexpression of IL-22. Rekik R, Smiti Khanfir M, Larbi T, Zamali I, Beldi-Ferchiou A, Kammoun O, Marzouki S, Hamzaoui S, Mrad S, Barbouche MR, Houman MH, Ben Ahmed M. *Cytokine.* 2018 Aug;108:182-189. doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.011.
9. Tongxinluo Inhibits Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy: Involvement of the Suppression of Intercellular Transfer of TGF- β -Containing Exosomes from GECs to GMCs. Wu XM, Gao YB, Xu LP, Zou DW, Zhu ZY, Wang XL, Yao WJ, Luo LT, Tong Y, Tian NX, Han ZJ, Dang WY. *Am J Chin Med.* 2017;45(5):1075-1092. doi: 10.1142/S0192415X17500586.
10. Effects of interleukin 27 and its receptor on TGF β induced murine pulmonary fibroblast proliferation and transformation. Dong ZX, Tai WL, Lei W, Wang Y, Li ZK, Zhang T. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015 Oct;35(10):1411-6.
11. Scaglione R, Argano C, Duro G, Corrao S, Di Chiara T, Nuzzo D, Colomba D, Licata G. Transforming growth factor beta1 T29C gene polymorphism and hypertension: relationship with cardiovascular and renal damage. *Blood Press.* 2008;17:220-226.
12. Long JR, Liu PY, Liu YJ, Lu Y, Xiong DH, Elze L, Recker RR, Deng HW. APOE and TGF-beta1 genes are associated with obesity phenotypes. *J Med Genet.* 2003;40:918-924.
13. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. Increased abdominal obesity, insulin and glucose levels in nondiabetic subjects with a T29C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene. *Horm Res.* 2003;59:191-194.
14. Fuku N, Mori S, Murakami H, Gando Y, Zhou H, Tanaka M, Miyachi M. Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor- β 1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:292-297.
15. Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF- β signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Current Opinion in Cell Biology.* 2009;21(2):166-176.
16. Ruiz-Ortega M, Rodríguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, Egido J. TGF- β signaling in vascular fibrosis. *Cardiovascular Research.* 2007;74(2):196-206.
17. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *Journal of Cell Science.* 2003;116(2):217-224.
18. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circulation Research.* 2010;106(11):1675-1680.
19. Schultz JEJ, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF- β 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *Journal of Clinical Investigation.* 2002;109(6):787-796.
20. Harradine KA, Akhurst RJ. Mutations of TGF β signaling molecules in human disease. *Annals of Medicine.* 2006;38(6):403-414.
21. Yu H, Ma S, Sun L, Gao J, Zhao C. TGF- β 1 upregulates the expression of lncRNA-ATB to promote atherosclerosis. *Mol Med Rep.* 2019;19(5):4222-4228. doi:10.3892/mmr.2019.10109.
22. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *American Journal of Hypertension.* 2007;20(7):784-791.
23. UAN, Shi-Min; LIN, Hong. Expressions of Transforming Growth Factor β 1 Signaling Cytokines in Aortic Dissection. *Braz. J. Cardiovasc. Surg., São José do Rio Preto*, v. 33, n. 6, p. 597-602, Dec. 2018.

24. Gourdy P, Schambourg A, Filipe C, et al. Transforming growth factor activity is a key determinant for the effect of estradiol on fatty streak deposit in hypercholesterolemic mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(10):2214–2221.

25. Hata A, Chen YG. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9):a022061. Published 2016 Sep 1. doi:10.1101/cshperspect.a022061.

Робота надійшла в редакцію 10.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33-006.6-089-076/-078

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118651>

*А. О. Машуков^{1,2}, А. Г. Лурін², О. І. Ткаченко¹, О. М. Згура², О. А. Біленко¹,
Д. В. Раціборський², С. В. Мерліч², І. В. Шілін², В. Є. Максимовський¹, А. І. Бойченко²,
В. М. Сирбу²*

КЛІТИННІ ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШЛУНКА ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет¹, Україна;
КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер»², Україна

Summary. Mashukov A. O.^{1,2}, Lurin A. G.², Tkachenko O. I.¹, Zgura O. M.², Bilenko O. A.¹, Ratsiborsky D. V.², Merlich S. V.², Shilin I. V.², Maksimovsky V. E.¹, Boychenko A. I.², Sirbu V. M.². **CELLULAR PHENOTYPES OF MALIGNANT TUMORS OF THE STOMACH OF EPITHELIAL ORIGIN.** - *Odessa National Medical University¹, Ukraine; KNP "Odessa Regional Center for Oncology"², Ukraine; e-mail: mashukster@gmail.com.* . The aim: to study the effect of cell phenotype of gastric tumors on the survival of patients treated according to standard protocols. Object and methods of research. The work presents the results of a clinical study conducted on the basis of two medical institutions - the National Cancer Institute and the abdominal oncology surgery department of the Odessa Regional Oncology Center. 221 patients underwent surgery for gastric cancer (MS) from 2007 to 2013. The mean age of patients was 60.88 \pm 10.5 years, men - 180, women - 41. All patients underwent surgery, performed 143 gastrectomies and 78 distal subtotal resections of the stomach. Results. All patients included in the study were radically operated. Tumors removed during surgery were examined using histological, cytological, immunohistochemical methods and genetic tests. The obtained research results are monitored for the presence / absence of clinical parallels and mathematical correlations between them. It is concluded that some combinations of immunohistochemical (IHC) markers are effective in separating groups of patients with different biology of gastric cancer. Survival of groups of patients was analyzed on the basis of analysis of molecular markers VEGFR, p53, Her2, Ki-67 and standard histological parameters (stage, degree of differentiation, etc.). The results obtained taking into account the survival and life expectancy in this category of patients allowed us to assess the feasibility and effectiveness of our proposed classification. Conclusions. More advanced surgeries, including D2 lymph dissection, were more effective in microsatellite-unstable and Epstein-Barr virus-associated gastric cancer.

Key words: gastric cancer, oncoproteins, immunohistochemical study, new classification.

© Машуков А. О., Лурін А. Г., Ткаченко О. І., Згура О. М., Біленко О. А., Раціборський Д. В., Мерліч С. В., Шілін І. В., Максимовський В. Є., Бойченко А. І., Сирбу В. М.

Реферат. Машуков А. А., Лурин А. Г., Ткаченко А. И., Згура А. Н., Биленко А. А., Рациборский Д. В., Мерлич С. В., Шилин И. В., Максимовский В. Е., Бойченко А. И., Сырбу В. Н. **КЛЕТЧНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.** - *Одесский национальный медицинский университет*¹; *КНП «Одесский областной онкологический диспансер» Одесского областного совета*². **Цель исследования:** изучить влияние клеточного фенотипа опухолей желудка на выживаемость больных, пролеченных по стандартным протоколам. **Объект и методы исследования.** В работе представлены результаты клинического исследования, проведенного на базе двух лечебных учреждений - Национального института рака и абдоминального онкохирургического отделения КНП «Одесский областной онкологический диспансер». 221 больной оперирован по поводу рака желудка (РЖ) с 2007 по 2013 годы. Средний возраст пациентов составил $60,88 \pm 10,5$ лет, мужчин - 180, женщин - 41. Все больные подверглись оперативному вмешательству, было выполнено 143 гастрэктомии и 78 дистальных субтотальных резекции желудка. **Результаты.** Все больные, включенные в исследование, были радикально прооперированы. Изъятые во время операции опухоли исследовались с использованием гистологического, цитологического, иммуногистохимического методов и генетических тестов. Полученные результаты исследований отслежены на наличие / отсутствие клинических параллелей и математических корреляций между ними. Сделан вывод об эффективности сочетания некоторых комбинаций иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для отделения групп больных с различной биологией рака желудка. Проанализированы выживаемость групп больных на основе анализа молекулярных маркеров VEGFR, p53, Her2, Ki-67 и стандартных гистологических параметров (стадия, степень дифференцировки и др.). Полученные результаты с учетом выживания и продолжительности жизни в этой категории больных позволили оценить целесообразность и эффективность предложенной нами молекулярной классификации РЖ. **Выводы.** Выполнение более расширенных операций, в т. ч. D2 лимфодиссекций, было более эффективным при микросателитно- нестабильном и Эпштейн-Барр вирус-ассоциированном раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, онкобелки, иммуногистохимическое исследование, новая классификация.

Реферат. Машуков А. О., Лурин А. Г., Ткаченко О. И., Згура О. М., Биленко О. А., Рациборський Д. В., Мерліч С. В., Шілін І. В., Максимовський В. Є., Бойченко А. І., Сырбу В. М. **КЛІТИННІ ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШЛУНКА ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ.** **Мета дослідження:** вивчити вплив клітинного фенотипу пухлин шлунка на виживаність хворих, пролікованих за стандартними протоколами. **Об'єкт і методи дослідження.** Робота представляє результати клінічного дослідження, проведеного на базі двох лікувальних закладів - Національного інституту раку та абдоминального онкохірургічного відділення КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер». 221 хворий оперований з приводу раку шлунка (РШ) з 2007 по 2013 роки. Середній вік пацієнтів $60,88 \pm 10,5$ років, чоловіків - 180, жінок - 41. Всі хворі піддалися оперативному втручанню, було виконано 143 гастректомії та 78 дистальних субтотальних резекцій шлунка. **Результати.** Всі хворі, включені в дослідження, були радикально прооперовані. Вилучені під час операції пухлини досліджувались з використанням гістологічного, цитологічного, імуногістохімічного методів та генетичних тестів. Отримані результати досліджень відслідковані щодо наявності/відсутності клінічних паралелей і математичних кореляцій між ними. Зроблено висновок про ефективність поєднання деяких комбінацій імуногістохімічних (ІГХ) маркерів для відокремлення груп хворих з різною біологією раку шлунка. Проаналізовано виживаність груп хворих на основі аналізу молекулярних маркерів VEGFR, p53, Her2, Ki-67 і стандартних гістологічних параметрів (стадія, ступінь диференціювання та ін.). Отримані результати з урахуванням виживання і тривалості життя у цій категорії хворих дозволили оцінити доцільність і ефективність запропонованої нами класифікації. **Висновки.** Виконання більш розширених операцій, у т. ч. D2 лімфодиссекцій, було більш ефективним при микросателітно-нестабільному і Епштейн-Барр вірус-асоційованому раку шлунка.

Ключові слова: рак шлунка, онкобілки, імуногістохімічне дослідження, нова

класифікація.

Вступ. Загальновідомим є факт так званої «дисоціації» між даними впровадження в клінічну практику розширених лімфатичних дисекцій між умовними Сходом та Заходом. У той час як починаючи з 90-х років минулого століття в Японії лімфатичні дисекції при раку шлунка стали стандартом оперативного лікування, в Європі і Північній Америці протягом 20 років тривали суперечки про необхідність їх виконання. Наприклад, в німецькі національні хірургічні гайдлайни D2 лімфодисекції увійшли лише в 2010 році. Будучи мимовільними спостерігачами, і в чомусь учасниками цієї суперечки, представлений колектив авторів задався простим питанням: чи не є різні дані, які отримують різні групи авторів, тільки лише варіаціями різної пухлинної біології в різних країнах? Наприклад, відоме британське дослідження MAGIC, що стало класичним, та навіть енциклопедичним, досі критикується за те, що у 40% хворих на рак шлунка, включених у нього, взагалі не виконувалася D2 лімфодисекція. Виникає питання, чи можна пояснити настільки добре відомий факт різним співвідношенням генетичних та біологічних параметрів в досліджуваних популяціях в групах так званого «різного» раку шлунка [3, 12, 13].

У представленій роботі наведені результати власних досліджень хірургічно-патогістологічних паралелей. Всі хворі, включені в дослідження, були прооперовані, вилучені під час операції пухлини досліджувались з використанням імунологічних, гістологічних, цитологічних, імуногістохімічних методів і генетичних тестів. Також відслідковані отримані результати з точки зору наявності- відсутності статистичних паралелей і математичних кореляцій між досліджуваними маркерами.

Мета дослідження: вивчити вплив клітинного фенотипу пухлин шлунка на виживаність хворих, прооперованих в радикальному обсязі.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження увійшли 221 хворих, оперованого з приводу раку шлунка. Середній вік $60,88 \pm 10,5$ років, чоловіків - 180, жінок - 41. Всього виконано 143 гастректомії і 78 дистальних субтотальних резекцій. Дизайн дослідження полягав у формуванні чотирьох груп хворих на РШ, яким були виконані різні комбінації розширених і комбінованих оперативних втручань: поєднання D2 і мультивісцеральної резекції (МВР) - 26 хворих, тільки D2 без МВР - 36 хворих, поєднання D1 і МВР - 74 хворих, тільки D1 без МВР - 85 хворих. Дослідження було одноцентровим, ретроспективним.

Для оцінки ефективності методу лікування використовували три критерії: середню тривалість життя в групі; криві виживання, що вказували на відмінності з базовою групою ($p < 0,05$). Також, у деяких випадках, ми проводили порівняння площ під кривими виживання, що було більш ефективним, ніж оцінка середньої тривалості життя. Це давало інформацію не тільки про тривалість життя пацієнтів, але і про кількість пацієнтів, які прожили такий термін.

Як зазначено, порівняння кривих виживаності радикально прооперованих хворих на РШ з різним поєднанням ІГХ маркерів створило безліч нових груп хворих з різною тривалістю життя. При цьому, коли використовувалося порівняння по 1 маркеру, наприклад p53, криві виживання зливалися так, що навіть не було потрібно рахувати критерій Ст'юдента (Фішера, Вілкоксона та ін.), щоб зрозуміти, що це одна досліджувана група. Пошук груп, що відрізняються одна від одної, – одна з цілей будь-якого наукового пошуку. Аксиомою дизайну нашого дослідження було наступне твердження: **«Одна група має одну й таку саму тривалість життя».**

Тобто, вірно і зворотне логічне твердження: якщо дві (три, чотири, п'ять і т.д.) групи не відрізнялись, то це не дві групи, а одна. Таке заключення цілком синонімічне концепції перевірки гіпотези обчислень: H_0 – якщо а і b не відрізняються ($p > 0,05$) і H_1 – а і b відрізняються один від одного ($p < 0,05$). Якщо позначити існування групи а, незалежної від групи b, а виживаність літерою S (survival), то $a = S_1$, $b = S_2$. Тобто, це будуть дві різні криві і два різні терміна виживаності. Загальна концепція могла б мати в такому випадку наступний характер: **«Будь-яка нова онкологічна класифікація може бути такою, якщо вона створює групи хворих з незалежною, відмінною від інших виживаністю».**

Орієнтуючись на поєднання маркерів [11], нами були виділені чотири групи хворих, перспективні з точки зору впливу на виживаність при тих чи інших хірургічних втручаннях:

1) p53–, VEGFR+, her2/new+, Ki-67+, дифузний рак; 2) p53+, VEGFR–, her2/new +, кишкова форма РШ; 3) p53+, VEGFR–, her2/new –, слизо продукуюча форма, «I некардіальний рак»; 4) p53–, VEGFR–, her2/new+, «II некардіальний рак» (чисельність груп представлено в таблиці 2).

Групи багато в чому були близькі і відповідали класифікації TCGA [12, 14], але також мали багато спільного з класифікацією ACRG [13, 14], у якій наголос робиться на визначенні p53 і проявів мікросателітної нестабільності. Додатково у хворих досліджували маркери CDH1, а також MLH1, MLH3, MSH2, MSH6 (згідно з рекомендаціями ESMO- 2018 з імуноонкології, у пацієнтів повинні бути аналізовані 3 маркера: MLH1, MSH2, MSH6). Маркер BRCA-1 при РШ розглядався як кандидат для створення 5-ї групи. Водночас у 10 хворих, яким було виконано дослідження цього маркера методом піросеквенування за допомогою ПЛР в реальному часі, не було знайдено мутації гена BRCA-1 5382insC, що не дозволило виділити цих пацієнтів в окрему групу дослідження.

Таблиця 1

Розподіл генетичних груп в залежності від обсягу хірургічного втручання

Вид виконаної операції	Група, n (%)				Всього
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	
ГЕ, ДСРШ + D ₂ , без МВР	13 (5,88)	5 (2,26)	2 (0,91)	16 (7,24)	36 (16,29)
ГЕ, ДСРШ + D ₂ , в поєднанні з МВР	10 (4,53)	9 (4,07)	2 (0,91)	5 (2,26)	26 (11,77)
ГЕ, ДСРШ + без D ₂ і МВР	24 (10,86)	16 (7,24)	23 (10,41)	22 (9,96)	85 (38,46)
ГЕ, ДСРШ + МВР без D ₂	8 (3,62)	39 (17,65)	18 (8,15)	9 (4,07)	74 (33,48)
Всього	55 (24,89)	69 (31,22)	45 (20,36)	52 (23,53)	221 (100,0)

Результати дослідження

1. Експериментально виведені 4 біологічних типи рака шлунку, які диференційовано відповідають на застосування програми індивідуалізації хірургічного лікування. 1-й тип має наступну комбінацію маркерів – p53–, VEGFR+, her2/new +, Ki-67+, дифузний рак; 2-й тип має комбінацію маркерів – p53+, VEGFR–, her2/new+, кишкова форма раку шлунка; 3-й тип має комбінацію маркерів – p53+, VEGFR–, her2/new –, продукція слизу, «I некардіальний рак»; 4-й тип має комбінацію – p53–, VEGFR–, her2/new+, «II некардіальний рак».

2. Встановлено, що виконання розширених і комбінованих операцій збільшувало виживаність хворих на дифузний РШ 1-го типу. Медіана виживаності цієї групи склала 7 місяців. Відмінності між кривими виживання теж були статистично достовірні; p<0,05.

3. При раку шлунка 2-го типу найбільше поліпшувалась виживаність хворих при виконанні МВР, 48 з 69 хворих 2-го генетичного типу, що досить для підбиття підсумків. Медіана виживаності цієї групи склала 20,5 місяців. Таким чином отримані дані свідчать про те, що виконання МВР збільшує виживаність хворих 2-го типу раку шлунка з імовірністю 95 %; p<0,05.

4. Чисельність хворих, які увійшли в групи 1-го і 4-го типу були різні – 55 і 52 хворих. Медіана виживаності груп склала 7 і 11 місяців відповідно. D₂ лімфатичні дисекції збільшували виживаність хворих 1-го та 4-го типу РШ. Відмінності між кривими виживання хворих без D₂ дисекцій були статистично достовірні; p<0,05. Спостерігали статистично достовірне збільшення виживаності хворих обох груп після виконання об'єму D₂. Розмір вибірки був достатній для оформлення висновків з точністю 95 %.

5. Найбільша загальна виживаність була характерна для хворих 3-го типу РШ в поєднанні з виконанням комбінованих і мультиорганних обсягів операції. Дана категорія хворих у нашому дослідженні була близька до мікросателітно-нестабільного раку, який є перспективним для виконання хірургічного лікування в місцево-поширеній стадії.

6. Всього чисельність 4-го типу хворих на РШ становила 52 радикально прооперованих хворих. Чисельність групи D₂ без МВР – 16 хворих, медіана виживаності цієї групи склала 11 місяців. Тобто 16 хворих для отримання достовірних результатів було недостатньо. Однак існувало статистично достовірне збільшення виживаності, p<0,05, групи D₂ без МВР щодо трьох інших груп. Зроблено висновок про більшу ефективність

виконання D₂ без МВР операцій у хворих 4-го типу рака шлунку порівняно з іншими молекулярними типами.

7. Виявлена тенденція до появи відмінностей у виживаності 52 хворих 4-ї групи залежно від виду проведеної операції, особливо в підгрупі, де виконана D₂ дисекція без МВР.

Обговорення. Сьогодні однаково важливим в онкології є і стандартизація і запровадження прецизійної медицини. Оптимізація тактики і методики лікування хворих на резектабельний рак шлунку шляхом персоніфікації та індивідуалізації використання хірургії вже тривалий час знаходиться у центрі уваги спеціалістів, але здебільшого залишається невіршеною проблемою. Прецизійна, або персоніфікована, медицина, у порівнянні зі стандартною, збільшує шанси на поліпшення показників виживаності пацієнтів і медичних аспектів якості їх життя. Вона вже сьогодні становить важливу складову онкологічного лікування. Дослідження присвячене вивченню широкої гетерогенності, властивій онкологічній патології цього органу, а також розвитку сучасних мультидисциплінарних можливостей лікування раку шлунку шляхом врахування його біологічних особливостей.

Поєднання факторів спостерігалось в трьох випадках. Вони і оформлені у вигляді висновків і максимально прості. З метою деталізації біологічної агресивності пухлини, визначення прогнозу перебігу захворювання та розробки персоніфікованої тактики лікування, доцільно визначення генетичного варіанта РШ в післяопераційному періоді. Продемонстрований факт доцільності побудови індивідуального прогнозу за вказаними факторами перебігу раку шлунку з метою обґрунтованого вибору для хворого найбільш ефективної програми хірургічного лікування.

На основі численних розрахунків виживаності хворих на рак шлунку нами наглядно продемонстровано, що при збільшенні кількості цито-гістологічних, макроскопічних, ІГХ маркерів, вплив хірургічних методик на виживаність радикально прооперованих хворих на рак шлунка проступає виразніше. Запропонована морфологічно-генетична класифікація раку шлунка, що містить чотири форми – першу (p53-, VEGFR+, Her2/new+, Ki-67+ дифузний рак), другу (p53+, VEGFR-, Her2/new+, кишковий тип), третю (p53+, VEGFR-, Her2/new-, часто слизопродукуючий тип, некардіальний рак I) та четверту (p53-, VEGFR-, Her2/new+, некардіальний рак II). В результаті застосований математичний інструментарій відкрив шлях до розкриття природи цього складного явища.

Спираючись на використання розробленої генетично-морфологічної класифікації раку шлунка на основі запровадження панелі маркерів, виявлене їхнє предиктивне значення, запропоновані тактичні висновки щодо радикальної хірургії раку шлунка. Найвищий показник виживаності пацієнтів, які перенесли комбіновані операції та мультівісцеральні резекції, достовірно властивий хворим з кишковою формою раку шлунка. Розширені операції, включаючи проведені із лімфодисекцією D₂, достовірно збільшують виживаність хворих у групах дифузного раку та некардіального раку II. Встановлена позитивна предиктивна значущість виконання радикальних резекцій у хворих на місцево-поширений рак шлунка з формою некардіальний рак I.

Висновки:

1. За допомогою груп молекулярних маркерів вивчено вплив «біології» раку шлунка на результати хірургічного лікування.

2. З метою деталізації біологічної агресивності пухлини, визначення прогнозу перебігу захворювання та розробки персоніфікованої тактики лікування доцільно визначення генетичного варіанту РШ в післяопераційному періоді.

3. Групи хворих на РШ з різним ІГХ фенотипом мають різну виживаність, що створює підставу для формування нової молекулярної класифікації РШ.

4. Експериментально виведені 4 біологічних типу РШ, які диференційовано відповідають на застосування програми індивідуалізації хірургічного лікування. 1 тип характеризувався наступною комбінацією маркерів: p53-, VEGFR+, her2/new+, Ki-67+, дифузний рак; при 2 типі визначалась комбінація маркерів: p53+, VEGFR-, her2/new+, кишкова форма РШ; 3 тип мав комбінацію маркерів: p53+, VEGFR-, her2/new-, часто продукцію слизу, «I некардіальний рак»; при 4 типі виявлялась комбінація маркерів: p53-, VEGFR-, her2/new+, «II некардіальний рак».

5. Отримані дані свідчать про те, що різні поєднання молекулярних маркерів по

різному впливають на виживаність та тривалість життя хворих на рак шлунку.

Література/References:

1. Copped F., Lopomo A., Spisni R., Migliore L. (2014). Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World Journal Gastroenterology*, 20(4), 943–956. doi: 10.3748/wjg.v20.i4.943.
2. He D., Zhang Y.W., Zhang N. N., Zhou L., Chen J., Chun-kui Shao Y.J. (2015). Aberrant gene promoter methylation of p16, FHIT, CRBP1, WWOX, and DLC-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Medical Oncology*, 32(4),92. doi: 10.1007/s12032-015-0525-y.
3. Malcolm R. A. (2007). *The Cancer Handbook* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
4. Scott F.G. (2012). Commentary: ‘The Epigenotype’ by C. H. Waddington. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 20–23. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr186>.
5. Sheffield B. S., Garratt J., Kalloger S. E., Torlakovic E. E., Gilks C. B., Schaeffer D. F. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(11),1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
6. Vollan H.K.M., Caldas C. (2011). The Breast Cancer Genome – A Key for Better Oncology. *BMC Cancer*, 11, 501. doi: 10.1186/1471-2407-11-501. doi: 10.1186/1471-2407-11-501.
7. Барышев А. Г. (2011). Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в свете биомолекулярных особенностей опухоли. *Российский биотерапевтический журнал*, 2, 85–88. [Baryshev A.G. (2011). Long-term results of treatment of patients with stomach cancer in the light of biomolecular characteristics of the tumor. *Russian Biotherapeutic Journal*, 2, 85–88.]
8. Василенко И. В. Гульков Ю. К., Запорожченко Н. В. (2011). Гистологическая гетерогенность рака желудка. *Український морфологічний альманах*, 9(1), 26–31 [Vasilenko I. V. Gulkov Yu. K., Zapozhchenko N. V. (2011). Histological heterogeneity of gastric cancer. *Ukrainian morphological almanac*, 9 (1), 26–31]
9. Данилова И. В. (2005). К вопросу о клинико–морфологических вариантах рака желудка. *Архив патологии*, 67(5), 32–34 [Danilova I. V. (2005). On the issue of clinical and morphological variants of gastric cancer. *Archives of Pathology*, 67 (5), 32–34]
10. Имянитов Е. Н. (2010). Спорные аспекты HER2–диагностики. *Современная онкология* 3, 15–19 [Imyanitov E. N. (2010). Controversial aspects of HER2 diagnostics. *Modern Oncology* 3, 15–19]
11. VEGF-C expression is associated with the poor survival in gastric cancer tissue / C. Weiguo, F. Rong, Y. Weiping, W. Yunlin // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 3377–3383.
12. Tumor differentiation phenotype in gastric differentiated type tumors and its relation to tumor invasion and genetic alterations / K. Yamazaki, Y. Tajima, R. Makino [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*.–2006.–Vol. 12, № 24. – P. 3803–3809.
13. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy / J. E. Hwang, J. Y. Hong, J. E. Kim [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 541–546.
14. Qiang Wang, Qi Xie, Yang Liu, Honghai Guo, Yingchun Ren, Jianke Li, Qun Zhao. Clinical characteristics and prognostic significance of TCGA and ACRG classification in gastric cancer among the Chinese population // *Mol Med Rep*. 2020 Aug;22(2):828-840. doi: 10.3892/mmr.2020.11183. Epub 2020 May 22. PMID: 32468041, PMCID: PMC7346591

Робота надійшла в редакцію 18.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. В. Денефіль, О. О. Болюх, К. Є. Юрїїв, С. М. Чарнош

АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ОСІБ 17–21 РОКУ З НЕДОСТАТНЬОЮ, НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

Summary. Denefil O. V, Bolyukh O. O, Yuriyev K. E, Charnosh S. M. **AUTONOMIC REGULATION OF HEART ACTIVITY IN 17–21 YEARS OLD PERSONS WITH DIFFERENT BOGY WEIGHT - INSUFFICIENT, NORMAL AND OVERWEIGHT.** - I. Ya. *Horbachevskiy Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: baduik_ns@ukr.net.* Increase of body weight is one of the most pressing problems of modern medicine, it is associated with an increased risk of cardiovascular disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatosis, carcinogenesis. Obese people have altered parasympathetic or sympathetic activity of the autonomic nervous system. **The aim:** to study the features of autonomous regulation of the cardiovascular system in almost healthy young men and women with insufficient, normal body weight and overweight. **Materials and methods.** The survey included 173 student volunteers (82 men and 91 women) aged 16-23. Body mass index with insufficient body weight was less than 20 kg / m², normal - 20-24.99 kg / m², excess - 25-29.99 kg / m². All persons had their blood pressure measured. Spectral analysis of heart rate structure and cardiovascular tests were performed using the “ВНС-Микро”. **Results:** In the supine position in the examined both sexes did not show a significant dependence of the indicators of autonomic regulation of heart rate on body weight, they are dominated by the tone of the parasympathetic division of the ANS. At orthostatic loading in the inspected adequate mechanisms of regulation work - the tone of parasympathetic part of ANS decreases and sympathetic grows. Only in women with normal body weight the activity of the suprasedgmental part of regulation additionally increases, and in men with excess body weight the activity of the subcortical sympathetic vasomotor center remains unchanged. According to the results of autonomous tests, it was found that all persons had a normal sympathetic supply, and with insufficient body weight in men - parasympathetic. Also in women with normal body weight and overweight there is a violation of regulation by the ANS. **Conclusion.** The most optimal mechanisms of autonomic cardiovascular activity in physical activity in men with normal body weight, in women - with insufficient body weight.

Key words: autonomous regulation of cardiovascular system,

Реферат. Денефіль О. В, Болюх О. А., Юриив Е. Е., Чарнош С. М. **АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЛИЦ 17-21 ГОДА С НЕДОСТАТОЧНОЙ, НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.** Увеличение массы тела является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку это состояние ассоциируется с повышенным риском развития сердечно - сосудистой патологии, метаболического синдрома, сахарного диабета, неалкогольного стеатогепатоза, канцерогенеза. Люди, страдающие ожирением, имеют измененную парасимпатическую или симпатичную активность автономной нервной системы. **Цель работы:** изучить особенности автономной регуляции сердечно - сосудистой системы у практически здоровых молодых лиц мужского и женского пола с недостаточной, нормальной и избыточной массой тела. **Материалы и методы.** Обследовано 173 студента - добровольца (82 мужчин и 91 женщин) в возрасте 16 - 23 лет. Индекс массы тела при недостаточной массе тела составлял менее 20 кг / м², нормальной – 20 - 24,99 кг / м², избыточной - 25-29,99 кг / м². Всем обследуемым измеряли артериальное давление. Проводили спектральный

анализ структуры сердечного ритма и кардиоваскулярные пробы с помощью прибора "ВНС-Микро". **Результаты.** В лежачем положении у обследованных обоого пола не обнаружено значительной зависимости показателей автономной регуляции сердечного ритма от массы тела, у них преобладает тонус парасимпатического отдела АНС. При ортостатическом нагрузке у обследованных срабатывают адекватные механизмы регуляции - уменьшается тонус парасимпатического отдела АНС и растет симпатического отдела. У женщин с нормальной массой тела дополнительно возрастает активность надсегментарного отдела регуляции, а у мужчин с избыточной массой тела остается без изменений активность подкоркового симпатического вазомоторного центра. По результатам автономных проб установлено, что у всех обследованных имеет место нормальное симпатичное обеспечение, а у лиц с недостаточной массой тела (мужчин) - парасимпатическое. У женщин с нормальной и избыточной массой отмечено нарушение регуляции со стороны АНС. **Вывод.** Наиболее оптимальные механизмы автономного обеспечения сердечно - сосудистой деятельности в условиях физической нагрузки имеют место у мужчин с нормальной массой тела, у женщин - с недостаточной.

Ключевые слова: автономная регуляция сердечного ритма, масса тела, надсегментарный отдел регуляции,

Реферат. Денефіль О. В., Болух О. О., Юріїв К. Є., Чарнош С. М. **АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ОСІБ 17–21 РОКУ З НЕДОСТАТНЬОЮ, НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА.** Зростання маси тіла є одною з найактуальніших проблем медицини сьогодні, оскільки воно асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, цукрового діабету, неалкогольного стеатогепатозу, канцерогенезу. Люди, що страждають ожирінням, мають змінені парасимпатичну або симпатичну активність автономної нервової системи. **Мета роботи:** вивчити особливості автономної регуляції серцево-судинної системи у практично здорових молодих осіб чоловічої та жіночої статі з недостатньою, нормальною та надлишковою масою тіла. **Матеріали і методи.** В обстеження взято 173 студентів-добровольців (82 чоловіків і 91 жінок) віком 16–23 років. Індекс маси тіла при недостатній масі тіла становив менше 20 кг/м², нормальній – 20-24,99 кг/м², надлишкової – 25-29,99 кг/м². Усім обстежуваним вимірювали артеріальний тиск. Проводили спектральний аналіз структури серцевого ритму та кардіоваскулярні проби за допомогою приладу "ВНС-Микро". **Результати.** У лежачому положенні в обстежених обох статей не виявлено значної залежності показників автономної регуляції серцевого ритму від маси тіла, у них переважає тонус парасимпатичного відділу АНС. При ортостатичному навантаженні в обстежених спрацьовують адекватні механізми регуляції – зменшується тонус парасимпатичного відділу АНС і зростає симпатичного. Тільки у жінок з нормальною масою тіла додатково зростає активність надсегментарного відділу регуляції, а у чоловіків з надлишковою масою тіла залишається без змін активність підкіркового симпатичного вазомоторного центру. За результатами автономних проб встановлено, що в усіх обстежених нормальне симпатичне забезпечення, а з недостатньою масою тіла у чоловіків – парасимпатичне. Також у жінок з нормальною і надлишковою масою відмічено порушення регуляції з боку АНС. **Висновок.** За результатами досліджень найбільш оптимальні механізми автономного забезпечення серцево-судинної діяльності в умовах фізичного навантаження у чоловіків з нормальною масою тіла, у жінок – з недостатньою.

Ключові слова: автономна регуляція серцевого ритму, маса тіла, надсегментарний відділ регуляції,

Вступ. З 1970 року у всьому світі зростає кількість людей з надлишковою масою тіла, і в 2016 році приблизно 40 % дорослих і 18 % дітей (5 - 19 років) мали підвищену масу тіла [1]. У 2015 році 4 млн смертей були спричинені надлишковою масою тіла. Майже 40 % з них сталося у людей, які не страждали ожирінням, а понад 60 % тих, які були пов'язані з підвищеним індексом маси тіла, спричинені серцево-судинними захворюваннями [2]. Економічні витрати на лікування, пов'язані з надмірною масою тіла, у 2014 році становили 2 трильйони долари [3]. За прогнозами вчених у 2025 році ожиріння буде мати 18 % чоловіків і 21 % жінок [4]. На сьогоднішній день розповсюдженням є визначення індексу

маси тіла (ІМТ), який згідно ВООЗ і Центру США з контролю та профілактики захворювань, має становити в нормі від 18,5 до 24,9 кг/м² [5], але він також не враховує відсоток вісцерального жиру, тому і не може вказати повністю на ризик розвитку серцево-судинної патології. У різних країнах пропонується змінити межі норми індексу маси тіла [6, 7]. Аналіз показав, що еквівалентні метаболічні відхилення при ІМТ 25 кг/м² у кавказців, відповідають ІМТ 22,9 кг/м² для афроамериканців, 21,5 кг/м² для латиноамериканців, 20,9 кг/м² для китайців і 19,6 кг/м² для південноазіатців [8]. Для еквівалентного порівняння поширеність метаболічних відхилень при ІМТ 30 кг/м² у кавказців, відповідає ІМТ 24,5 кг/м² для китайських американців і 23,3 кг/м² для південноазіатських [9].

Люди, що страждають ожирінням, страждають від підвищеного ризику смертності через серцево-судинні розлади, пов'язані з постійно зниженою парасимпатичною або зміненою симпатичною активацією [10].

Метою роботи було вивчити особливості автономної регуляції серцево-судинної системи у практично здорових молодих осіб чоловічої та жіночої статі з недостатньою, нормальною та надлишковою масою тіла.

Матеріали і методи. В обстеження взято 173 студентів-добровольців (82 чоловіків і 91 жінок) Тернопільського медичного університету імені І. Я. Горбачевського віком від 16 до 23 років. Обстеження проведено за I типу медико-метеорологічної ситуації, який зараз переважає у регіоні. ІМТ при недостатній масі тіла становив менше 20 кг/м², нормальній – 20-24,99 кг/м², надлишкової – 25-29,99 кг/м². Усім обстежуваним вимірювали артеріальний тиск.

Репрезентативність вибірки досягалася завдяки випадковому відбору студентів. Перед обстеженням проводили опитування про самопочуття, недавно перенесені захворювання, гострі стреси, вроджені чи хронічні хвороби, особливості харчування, вживання алкоголю, кави, медикаментів, тютюнопаління. Обстежували практично здорових осіб з II групи здоров'я за умов пасивного неспання (м'язовий спокій, відсутність сенсорних стимулів), вдень (9.30–15.30), переважно в осінньо-зимовий та ранній весняний період. Дослідження були проведені у відповідності до нормативних вимог, що діють в Україні, та норм, які застосовуються у міжнародній практиці – правил ICH GCP, Гельсінської декларації (2000).

За допомогою приладу “ВНС-Микро” через 10 хв після спокійного лежання обстежуваного на кушетці проводили реєстрацію та аналіз серцевого ритму за допомогою спектрального аналізу структури серцевого ритму у вихідному стані та на 6-й хвилині ортостатичної проби. Обстеження проводили вдень з 9³⁰ до 15³⁰ год.

Для оцінки спектрального аналізу в кліно- та ортостазі використовували наступні показники [11]:

- а) частоту серцевих скорочень (ЧСС);
- б) LF/HF – співвідношення потужностей спектра кардіоритму в ділянці низьких і високих частот чи баланс симпатичних і парасимпатичних впливів. Вимірювання LF та HF проводиться у відносних одиницях, які відображають відсотковий внесок кожної коливальної складової в загальну потужність спектра, від якої віднімається потужність VLF компонента. Характер симпатико-парасимпатичної дії оцінюють за співвідношенням відсоткових внесків (LF/HF);
- в) % VLF – відсоток коливань хвиль дуже низької частоти в загальній потужності спектра, відображає відносний рівень активності енергометаболічної ланки регуляції;
- г) % LF – відсоток коливань хвиль низької частоти в загальній потужності спектра, відображає відносний рівень активності підкіркового симпатичного судинного (вазомоторного) центру;
- д) % HF – відсоток коливань хвиль високої частоти в загальній потужності спектра, відображає відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції;

Для визначення уражень симпатичної чи парасимпатичної ланок автономної нервової системи (АНС) проводили кардіоваскулярні проби: з глибоким диханням, 30/15, Вальсальви, ортостатичну, з ізометричним навантаженням [12]. Оцінювання проб визначалося автоматично за допомогою програми аналізу “Поли-Спектр”.

1. Проба з глибоким диханням (Кдих). Обстежуваний протягом 1 хв і 5 с робив 6 дихальних циклів. Протягом цього часу проводили реєстрацію електрокардіограм. Результати проби вважали нормальними при показниках понад 1,4, граничними – при

показниках 1,2–1,4, патологічними – при показниках, нижчих від 1,2 (парасимпатична недостатність).

2. Проба 30/15 (К 30/15). Обстежуваний змінював положення з кліно- на ортостатичне. Протягом цього часу проводили реєстрацію електрокардіограм. У здорових людей ЧСС при вставанні швидко зростає: максимальні значення відмічено після п'ятнадцятого удару, після тридцятого удару ЧСС знижується. Співвідношення між інтервалами R–R на 15-му і 30-му ударах позначається як коефіцієнт 30/15. Результати проби вважали нормальними при показниках понад 1,35, граничними – при показниках 1,2–1,35, патологічними – при показниках, нижчих від 1,2 (парасимпатична недостатність).

3. Проба Вальсальви (К Вальсальви). Обстежуваний робив видих у мундштук на рівні 40 мм рт. ст. протягом 15–20 с. Увесь цей час проводили реєстрацію електрокардіограм. Результати проби вважали нормальними при показниках понад 1,7, граничними – при показниках 1,3–1,7, патологічними – при значеннях, нижчих від 1,3 (парасимпатична чи симпатична недостатність при наявності ще одного патологічного значення зазначених показників).

4. Ортостатична проба (Орто). Обстежуваному в лежачому положенні та на 6-й хв стояння вимірювали АТс. Автоматично вираховувалася різниця тисків. Результати проби вважали нормальними при показниках, нижчих від 11, граничними – при показниках 11–25, патологічними – при показниках понад 25 (симпатична недостатність).

5. Проба з ізометричним навантаженням (Ізо). Обстежуваному у стоячому положенні вимірювали артеріальний тиск, після чого він лівою кистю максимально стискав динамометр. Фіксували значення, і після цього протягом 3 хв обстежуваний стискав динамометр з силою 30 % від максимальних показників. Автоматично вираховувалася різниця АТд. Результати проби вважали нормальними при показниках понад 15, граничними – при показниках 10–15, патологічними – при показниках, нижчих від 10 (симпатична недостатність).

Результати роботи та їх обговорення. При вимірюванні артеріального тиску виявлено, що у чоловіків систолічний тиск достовірно зростає із збільшенням ІМТ ($14,55 \pm 0,24$, $15,49 \pm 0,23$, $16,64 \pm 0,39$ кПа), діастолічний тиск однаковий у чоловіків з недостатньою і нормальною масою тіла ($9,31 \pm 0,21$ і $9,60 \pm 0,16$ кПа), і підвищується при надлишковій масі ($10,00 \pm 0,22$ кПа), порівняно з недостатньою. У жінок систолічний тиск найвищий при надлишковій масі тіла ($13,71 \pm 0,27$, $13,80 \pm 0,17$ і $15,22 \pm 0,47$ кПа), порівняно з недостатньою і нормальною, Діастолічний тиск у жінок зростає при надлишковій масі ($9,29 \pm 0,24$ кПа), порівняно з недостатньою ($8,49 \pm 0,20$ кПа), а при нормальній масі тіла показник займає проміжне значення ($8,79 \pm 0,16$ кПа). У всіх жінок, порівняно з чоловіками, значення як систолічного, так і діастолічного тиску були достовірно меншими. Такі відмінності можна пояснити меншими антропометричними даними у жінок (зріст і маса тіла).

Результати спектрального аналізу серцевого ритму молодих осіб чоловічої та жіночої статі з різною масою тіла наведено у таблицях 1–2.

У фоновому (лежачому) положенні виявлено більші значення % LF і LF/HF у чоловіків з нормальною масою тіла, порівняно з недостатньою, що вказує на активацію підкіркового симпатичного вазомоторного центру. Такі результати узгоджуються з показниками систолічного артеріального тиску і можуть вказувати на те, що навіть нормальна маса тіла може бути у майбутньому предиктором розвитку артеріальної гіпертензії. У жінок з надлишковою масою тіла, порівняно з недостатньою, була меншою ЧСС.

У всіх обстежених в ортостазі відбувалося адекватне зростання симпатичних впливів (за ЧСС), зниження вагальних впливів на роботу серця (% HF). У жінок з нормальною масою тіла також зростала активність надсегментарних відділів регуляції, що може свідчити про збільшення емоційного навантаження у них. Також у чоловіків з надлишковою масою тіла не змінювався показник % LF, що може вказувати на послаблення або недостатність регуляторних механізмів. Проаналізувавши у них значення ЧСС, %HF і LF/HF, порівняно з особами з недостатньою і нормальною масою тіла, можна думати про такий механізм адаптації.

Виявлено статеву різницю у вегетативній забезпеченості регуляції серцево-судинної системи. У жінок з надлишковою масою тіла, порівняно з чоловіками, спостерігалася

більша фонова активність холінергічних впливів.

Таблиця 1

Показники регуляції автономної нервової системи у молодих чоловіків з недостатньою, нормальною і надлишковою масою тіла (M±m)

Показник	Недостатня маса тіла (n=19)		Нормальна маса тіла (n=46)		Надлишкова маса тіла (n=17)	
	Фон	Ортостаз	Фон	Ортостаз	Фон	Ортостаз
ЧСС, уд/хв.	72,79±2,04	94,84±2,48 ^{##}	71,02±1,64	91,98±1,86 ^{##}	72,92±2,28	89,50±2,65 ^{##, &}
% VLF	36,54±3,82	38,42±2,97	32,52±1,61	37,78±2,21	36,36±4,25	40,48±4,56
% LF	24,91±2,12	48,19±2,21 ^{##}	31,65±1,97 ^{&}	45,29±1,77 ^{##}	35,70±3,81	47,36±4,10
% HF	38,55±3,60	13,40±2,12 ^{##}	35,82±2,36	16,92±1,59 ^{##}	27,93±3,10	12,17±1,55 ^{##}
LF/HF	0,75±0,09	5,40±1,10 ^{##}	1,39±0,24 ^{&}	4,26±0,63 ^{##}	1,56±0,29	4,40±0,54 ^{##}

Примітка. Тут і в наступній таблиці
^{##} – достовірність різниці порівняно з фоном;
[&] – достовірність різниці порівняно з особами з недостатньою масою тіла;
^{&&} – достовірність різниці порівняно з чоловіками з нормальною масою тіла.

Таблиця 2

Показники регуляції автономної нервової системи у молодих жінок з недостатньою, нормальною і надлишковою масою тіла (M±m)

Показник	Недостатня маса тіла (n=22)		Нормальна маса тіла (n=51)		Надлишкова маса тіла (n=18)	
	Фон	Ортостаз	Ортостаз	Ортостаз	Фон	Ортостаз
ЧСС, уд/хв.	77,95±2,27	95,18±2,06 ^{##}	75,47±1,31	93,88±1,63 ^{##}	68,83±2,10 ^{&}	82,83±1,78 ^{##, ##, & &}
% VLF	32,54±2,72	40,60±3,14	32,37±1,75	38,48±1,92 ^{##}	28,52±2,58	36,10±2,95
% LF	28,78±1,93	43,88±2,67 ^{##}	30,24±1,19	44,03±1,57 ^{##}	31,58±2,91	44,09±2,57 ^{##}
% HF	38,68±3,08	15,51±2,20 ^{##}	37,40±1,92	17,43±1,61 ^{##}	39,88±3,83 [#]	19,82±2,39 ^{##, ##}
LF/HF	0,93±0,14	3,97±0,49 ^{##}	0,98±0,08	3,85±0,40 ^{##}	1,08±0,22	2,72±0,31 ^{##, ##, &}

Примітки: [#] – достовірність різниці порівняно з чоловіками.

В ортостазі при недостатній і нормальній масі тіла достовірної різниці у досліджуваних показниках між чоловіками і жінками не виявлено. При надлишковій масі тіла у жінок відмічено меншу ЧСС і LF/HF, більші значення % HF. Такі дані можна розцінювати як недостатність регуляторних механізмів, з одного боку, або більші адаптивні механізми. Ми схиляємося до другого, оскільки не було відмічено запаморочення і втрати свідомості у жодній обстежуваній.

Оскільки виявлено напруження регуляторних механізмів у деяких груп обстежених, було проаналізовано значення показників автономних проб (табл. 3).

За їх результатами встановлено, що в усіх обстежених виявлено граничні значення парасимпатичної регуляції (за пробою з глибоким диханням). У чоловіків з недостатньою масою тіла були граничні значення парасимпатичної регуляції за пробою 30/15 (у всіх інших групах показники відповідали нормі). За пробою Вальсальви виявлено граничні значення у чоловіків з недостатньою масою тіла, у жінок з нормальною і надлишковою. Останні дані можна розцінювати як фактори ризику розвитку серцево-судинних подій у чоловіків з недостатньою масою тіла. За даними ортостатичної проби та проби з ізометричним навантаженням усі показники відповідали нормі.

Результати кардіоваскулярних тестів у молодих осіб за різних типів погоди (M±m)

Показник	Маса тіла	
	Недостатня маса тіла	
	Чоловіки (n=19)	Жінки (n=22)
Кдих	1,35±0,03	1,33±0,04
К30/15	1,22±0,02	1,51±0,14 [#]
К Вальсальви	1,57±0,07	2,06±0,36
Зниження АТс (орто)	1,05±2,80	1,14±1,80
Приріст АТд (ізо)	17,63±2,46	18,86±0,93
	Нормальна маса тіла	
	Чоловіки (n=46)	Жінки (n=51)
Кдих	1,32±0,02	1,33±0,02
К30/15	1,44±0,04 ^{&}	1,52±0,08
К Вальсальви	1,85±0,11 ^{&}	1,70±0,07
Зниження АТс (орто)	-2,65±1,30	2,08±1,13 [#]
Приріст АТд (ізо)	22,39±1,04	18,06±0,94 [#]
	Надлишкова маса тіла	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=18)
Кдих	1,27±0,03	1,28±0,03
К30/15	1,59±0,11 ^{&}	1,55±0,08
К Вальсальви	1,78±0,19	1,54±0,10
Зниження АТс (орто)	-0,29±1,79	-4,21±1,68 ^{&, &&}
Приріст АТд (ізо)	19,12±0,98 ^{&&}	18,79±1,06

На підставі результатів аналізу даних, наведених у роботі, можна зробити наступні **висновки**.

1. У лежачому положенні в обстежених обох статей не виявлено значної залежності показників вегетативної регуляції серцевого ритму від маси тіла, у них переважає тонус парасимпатичного відділу АНС. При ортостатичному навантаженні в обстежених спрацьовують адекватні механізми регуляції – зменшується тонус парасимпатичного відділу АНС і зростає симпатичного. Тільки у жінок з нормальною масою тіла додатково зростає активність надсегментарного відділу регуляції, а у чоловіків з надлишковою масою тіла залишається без змін активність підкіркового симпатичного вазомоторного центру.

2. За результатами автономних проб встановлено, що в усіх обстежених нормальне симпатичне забезпечення, а з недостатньою масою тіла у чоловіків – парасимпатичне. Також у жінок з нормальною і надлишковою масою відмічено порушення регуляції з боку АНС.

3. Зростання маси тіла супроводжується зростанням артеріального тиску і напруженням механізмів регуляції. Найоптимальніші механізми автономного забезпечення серцево-судинної діяльності в умовах фізичного навантаження у чоловіків з нормальною масою тіла, у жінок – з недостатньою.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому буде проведено кореляційних аналіз з визначенням найоптимальніших механізмів регуляції серцевої діяльності з боку АНС при різних значеннях ІМТ.

Література / References:

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCDRisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390:2627-2642.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377:13-27.
3. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis. New York: McKinsey Global Institute; 2014. mckinsey.com/industries/healthcare-

systems-and-services/our-insights/ how-the-world-could-better-fight-obesity. Accessed July 1, 2018.

4. NCD-RisC. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377–1396.

5. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet no 311 January 2015. [cited 2016 20 April 2. Available from] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

6. W. H. O. Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403): 157–163.

7. Zhou BF. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15(1):83–96.

8. Deurenberg-Yap M, Schmidt G, van Staveren WA, et al. The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(8):1011–7.

9. Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, et al. Cardiometabolic abnormalities among normal-weight persons from five racial/ethnic groups in the United States: a cross-sectional analysis of two cohort studies. *Ann Intern Med* 2017;166(9): 628–636.

9. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the “metabolically obese, normal weight” phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(6):408–417.

10. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *Journal of Endocrinology* 2000;164,59–66.

11. Heart rate variability: Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.

12. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Иваново : Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с. [*Mikhailov V. M. Heart rate variability: experience of practical application of the method / VM Mikhailov. - 2nd ed., Rev. and add. - Ivanovo: Ivan. state med. academy, 2002. - 290 p.*]

Робота надійшла в редакцію 15.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.127-005.8-036.11-092.9-085.849.19
 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118659>

В. М. Попов¹, С. В. Зяблицев², В. М. Сокрыт¹

ВПЛИВ НИЗЬКО ІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА СТАН ГІПОФІЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна;
²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Summary. Popov V. M., Ziablitsev S. V., Sokrut V. M. **EFFECT OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON THE STATE OF PITUITARY-CORTICOADRENAL SYSTEM IN ACUTE EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION.** – *Donetsk National medical University, Liman, Ukraine.* - e-mail: **Background.** It is known that the effect of low-intensity laser therapy (LILT) reduces the inflammatory process, improves trophism, proliferative tissue activity, and regeneration processes. Such an effect can be positively considered in myocardial infarction (MI), but, obviously, it will depend on the reactivity state and the adequacy of neuroendocrine regulation, in particular, – the reaction of the pituitary-corticoadrenal system (PCAS). **Aim:** to reveal the effect of LILT on the PCAS state in acute experimental MI against the background of different reactivity for the pathogenetic substantiation of the laser therapy use.

Material and methods. The study was conducted on 35 outbred adult dogs weighing 8-12 kg, in which MI was simulated by ligation of the anterior interventricular artery. The animals were divided into two series, each with 3 groups (n=5 in each group). In series II, laser therapy was used with a semiconductor laser "Uzor" (Russia) in the infrared range with a wavelength of 890 nm for 7 days; in series I laser therapy was not used. The state of hyperreactivity was caused by the introduction of pyrogenal (groups 2 and 5), the state of hyporeactivity – by the introduction of azothioprine (groups 3 and 6); in groups 1 and 2 medications were not used (state of normoreactivity). In the control group, 5 sham-operated dogs with thoracopericardiotomy were used. In animals, before surgery, on days 1, 4, 7, 11 and 15, the blood levels of ACTH, cortisol and aldosterone were determined. Statistical processing was performed using licensed packages Statistica 5.5 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.).

Results. The effect of LILT in MI was determined by the initial reactivity. In normoreactive MI, LILT caused hypercortisolism, which was caused by an increase in ACTH and continued during the laser therapy session (seven days). In hyperreactive MI, LILT led to early pronounced reactivation of the central and peripheral links of the PCAS and further depletion of ACTH secretion. This reaction was pathological, since it intensified necrotic and inhibited reparative processes. In hyporeactive MI, LILT increased the adaptive capabilities of PCAS. The secretion of glucocorticoids was activated on the seventh day, mineralocorticoids – during the entire observation period, which compensated for the aldosterone deficiency characteristic of the hyporeactivity state. **Conclusion.** The use of laser therapy is pathogenetically justified in hyporeactive and contraindicated in normo- and hyperreactive MI.

Key words: myocardial infarction, low-intensity laser therapy.

Реферат. Попов В. М., Зяблицев С. В., Сокрыт В. М. **ВЛИЯНИЕ НИЗКО ИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА.** **Актуальность.** Известно, что влияние низко интенсивного лазерного излучения (НИЛИ) уменьшает воспалительный процесс, влияет на трофику и пролиферативную активность тканей и улучшает процессы регенерации. Такое действие

можно положительно рассматривать при инфаркте миокарда (ИМ), но, очевидно, оно будет зависеть от состояния реактивности организма и адекватности нейроэндокринной регуляции, в частности, реакции гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовой системы (ГКАС). **Цель:** выявить влияние НИЛИ на состояние ГКАС при остром экспериментальном ИМ на фоне различной реактивности организма для патогенетического обоснования применения лазеротерапии. **Материал и методы.** Исследование проведено на 35 беспородных взрослых собаках массой 8-12 кг, у которых моделировали ИМ путем перевязки передней межжелудочковой артерии. Животных разделили на две серии, в каждой по 3 группы (n=5 в каждой группе). Во II серии применяли лазеротерапию полупроводниковым лазером «Узор» (РФ) инфракрасного диапазона с длиной волны 890 нм в течение 7 дней; в I – не применяли. Состояние гиперреактивности вызвали введением пирогенала (группы 2 и 5), состояние гипореактивности – введением азотиоприна (группы 3 и 6); в группах 1 и 2 медикаменты не применяли (состояние нормореактивности). В контрольной группе использовано 5 ложноперевязанных собак с торакотомией. У животных до операции, на 1, 4, 7, 11 и 15 сутки в крови определяли содержание АКТГ, кортизола и альдостерона. Статистическую обработку проводили с использованием лицензионных пакетов Statistica 5.5 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.). **Результаты.** Эффект НИЛИ при ИМ определялся начальной реактивностью организма. При нормореактивном ИМ НИЛИ вызвало гиперкортицизм, который был обусловлен приростом АКТГ и продолжался в течение сеанса лазеротерапии (семь суток). При гиперреактивном ИМ НИЛИ приводило к ранней выраженной переактивации центрального и периферического звеньев ГКАС и дальнейшему истощению секреции АКТГ. Такая реакция была патологической, так как усиливала некротические и тормозила репаративные процессы. При гипореактивном ИМ НИЛИ повышало адаптационные возможности ГКАС. Секреция глюкокортикоидов активировалась на седьмой день, минералокортикоидов – в течение всего периода наблюдения, что восполняло дефицит альдостерона, характерный для состояния гипореактивности. **Вывод.** Применение лазеротерапии патогенетически обоснованно при гипореактивном и противоположано при нормо- и гиперреактивном ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лазеротерапия, низко интенсивное лазерное излучение.

Реферат. Попов В. М., Зяблицев С. В., Сокрут В. М. **ВПЛИВ НИЗЬКО ІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА СТАН ГІПОФІЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА.** **Актуальність.** Відомо, що вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) зменшує запальний процес, впливає на трофіку і проліферативну активність тканин та покращує процеси регенерації. Таку дію можна позитивно розглядати при інфаркті міокарду (ІМ), але, вочевидь, вона буде залежати від стану реактивності організму та адекватності нейроендокринної регуляції, зокрема – реакції гіпофізарно-кортикоадrenalової системи (ГКАС). **Мета дослідження.** Виявити вплив НІЛВ на стан ГКАС при гострому експериментальному ІМ на тлі різної реактивності організму для патогенетичного обґрунтування застосування лазеротерапії. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 35 беспородних дорослих собаках масою 8-12 кг, у яких моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночнової артерії. Тварин розподілили на дві серії, в кожній – по 3 групи (n=5 в кожній групі). У II серії застосовували лазеротерапію напівпровідниковим лазером «Узор» (РФ) інфрачервоного діапазону з довжиною хвилі 890 нм протягом 7 днів; у I – не застосовували. Стан гіперреактивності викликали введенням пірогеналу (групи 2 і 5), стан гипореактивності – введенням азотиоприну (групи 3 і 6); в групах 1 і 2 медикаменти не застосовували (стан нормореактивности). У контрольній групі використано 5 хибнопереважаних собак з торакотомією. У тварин до операції, на 1, 4, 7, 11 і 15 добу у крові визначали вміст АКТГ, кортизолу та альдостерону. Статистичну обробку проводили з використанням ліцензійних пакетів Statistica 5.5 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.). **Результати.** Ефект НІЛВ при ІМ визначався початковою реактивністю організму. При нормореактивному ІМ НІЛВ викликало гіперкортицизм, який був обумовлений приростом АКТГ та тривав протягом сеансу лазеротерапії (сім діб). При гіперреактивному ІМ НІЛВ призводило до ранньої значної переактивації центральної і периферичної ланок ГКАС та

подальшого виснаження секреції АКТГ. Така реакція була патологічною, оскільки посилювала некротичні і гальмувала репаративні процеси. При гіпореактивному ІМ НІЛВ підвищувало адаптаційні можливості ГКАС. Секреція глюкокортикоїдів активувалася на 7-у добу, мінералокортикоїдів – протягом всіх термінів, що заповнювало дефіцит альдостерону, притаманний стану гіпореактивності. **Висновок.** Застосування лазеротерапії патогенетично обґрунтовано при гіпореактивному і протипоказано при нормо- та гіперреактивному ІМ.

Ключові слова: інфаркт міокарду, лазеротерапія, низко інтенсивне лазерне випромінювання.

Вступ. Патологія серцево-судинної системи складає біля 63% у загальній структурі причин смерті від різних захворювань в Україні та займає перше місце в статистиці захворюваності і смертності [1-3]. Серед самих прогностично несприятливих захворювань найбільш небезпечним є інфаркт міокарду (ІМ) [4-6]. Реакція організму на ІМ суттєво залежить від стану реактивності організму, який, у свою чергу, визначається адекватністю нейро-ендокринної регуляції [7, 8]. Патологічна реактивність (гіпер- або гіпореактивна) суттєво обтяжує перебіг ІМ, затримує відновлювальні процеси, перенавантажує або, навпаки, сприяє розвитку недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій [9-11]. Стан гіпо- або гіперреактивності при ІМ призведе до ускладненого, затяжного перебігу відновлення, основним механізмом якого є прискорення або уповільнення некротичних процесів і відстрочений розвиток репарації [10]. Неадекватні регуляторні впливи нейроендокринної регуляції, зокрема, основної гуморальної адаптивної системи – гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової (ГКАС), обумовлюють ускладнений перебіг ІМ, порушують механізми саногенезу [12, 13].

Згідно з сучасними уявленнями при лікуванні хворих з патологією серцево-судинної системи все більше застосовуються фізіотерапевтичні заходи [14, 15], що дозволяє знизити потребу у лікарських препаратах та відновлює адаптаційні можливості організму [16]. Важливим напрямом у біостимуляції відновних процесів при ІМ є використання лазеротерапії, яка має виражений протинабряковий, трофічний, грануляційний і інші ефекти [17, 18].

Низько інтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ) зменшує запальний процес, має знеболюючий, імуностимулюючий і детоксикаційний ефекти, впливає на трофіку і проліферативну активність тканин і, відповідно, покращує процеси регенерації [19-21]. Вплив лазерного випромінювання на організм викликає фотобіологічні реакції з боку фотоакцепторів, в результаті яких змінюється просторова структура різних білків, проникність клітинних мембран, активність ферментів і, відповідно, ряд метаболічних реакцій [22, 23]. Експериментально показано, що одним з фотоакцепторів інфрачервоного діапазону випромінювання може бути цитохром С-оксидаза, тоді як синьо-фіолетовий діапазон сприймає НАДН-дегідрогеназа [22, 24].

Таким чином, виявлення впливу НІЛВ на нейро-ендокринну систему в умовах ІМ на тлі різної реактивності організму є актуальним науковим завданням, яке дозволить патогенетично обґрунтувати застосування лазеротерапії.

Мета дослідження. Виявити вплив НІЛВ на стан ГКАС при гострому експериментальному ІМ на тлі різної реактивності організму для патогенетичного обґрунтування застосування лазеротерапії.

Матеріал і методи. Усі дослідження проведені строго відповідно до "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1985 р.), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3447-IV від 21.02.2006, Наказу МОЗ Україна № 690 від 23.09.2009 р., а так само згідно з висновком комісії з біоетики Донецького національного медичного університету ім. М. Горького № 132/16 від 25.11.2010 р.

Дослідження проведено на 35 безпородних дорослих собаках масою 8-12 кг. ІМ моделювали шляхом перев'язки передньої міжшлункової артерії в двох місцях: в нижній і середній її третині. Експериментальні тварини були розділені на 2 серії, кожна серія на 3 групи по 5 собак в кожній (разом 6 груп). У 1-й групі І серії моделювали базову модель ІМ без змін реактивності організму. У інших групах І серії моделювали ускладнене загоєння ІМ: у 2-й групі – гіперреактивний стан (внутрішньом'язово за 7 днів до моделювання ІМ

щодня вводили ліпополісахарид пірогенал, 10 мг на 1 кг маси, 1 раз на добу; після моделювання ІМ протягом ще чотирьох днів щодня вводили пірогенал в тій самій дозі), у 3-й групі – гіпореактивний стан (внутрішньом'язово за 7 днів до моделювання ІМ щодня вводили азотіоприн, 1,5 мг на 1 кг, 1 раз на добу; після моделювання ІМ протягом ще чотирьох днів щодня вводили азотіоприн в тій самій дозі). У ІІ серії розподіл груп і моделювання станів гіпер- і гіпореактивності був аналогічним І серії (відповідно, 4-а, 5-а і 6-а групи).

Лазеротерапію проводили у ІІ серії. Її розпочинали через три години після операції і надалі процедуру повторювали щодня в той же час впродовж семи діб. Опроміненню піддавали передсердну область (фактично – післяопераційну рану) і шкіру над скакальними венами з обох боків. Перші чотири дні кожну зону опромінювали з частотою 3000 Гц, у перші два дні – по 30 секунд, на 3-й і 4-й дні – по дві хвилини; введена доза енергії складала 6,7-26,9 мДж/см³. Надалі опромінення проводили з частотою 150 Гц: на 5-й і 6-й дні по дві хвилини, на 7-й день – п'ять хвилин з введеною дозою енергії 1,5-3,6 мДж/см³. У якості джерела НІЛВ використовували напівпровідниковий лазер «Узор» (РФ) інфрачервоного діапазону з довжиною хвилі 890 нм.

У контрольній групі використано 5 хибнооперованих тварин з торакоперикардіотомією. У тварин до операції і на 1-у, 4-у, 7-у, 11-у і 15-у добу після моделювання ІМ здійснювали забір крові для визначення гормонів: адренкортикотропного (АКТГ), кортизолу (Кр) та альдостерону (Алд). Визначення їх вмісту проводили радіоімунологічним (мітка радіоактивний ізотоп І¹²⁵) і імуоферментним методами з використанням стандартних комерційних наборів реактивів для визначення досліджуваних речовин в зразках плазми крові собаки (DSL, США та Immunotech, Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних пакетів Statistica 5.5 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.). Для проведення статистичного аналізу застосовували методи множинних порівнянь. На першому етапі у разі нормального закону розподілу показників, проводили однофакторний дисперсійний аналіз, у разі закону розподілу відмінного від нормального – використовували критерій Крускала-Уолліса. При виявленні статистично значимої відмінності (на рівні значущості $p < 0,05$) для порівняння груп між собою використовували критерій Шеффе (у разі закону розподілу відмінного від нормального – критерій Дана).

Результати та їх обговорення. Результати визначення гормонів ГКАС без (І серія) та при дії НІЛВ (ІІ серія) представлені у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Динаміка вмісту гормонів ГКАС в І серії (М±m)

Показник	Група	Конт- роль	1-а Доба	2-а доба	7-а доба	11-а доба	15-а доба
АКТГ, пг/мл	1	48,5± 3,3	156,8± 16,8 *	152,3± 14,7 *	108,7± 9,2 *	84,0± 9,2 *	51,2± 4,6
	2	45,6± 4,8	198,4± 21,6 *	195,7± 14,6 *	102,7± 9,7 *	100,8± 11,0 *	86,1± 7,5 *
	3	49,7± 5,1	95,3± 8,8 *	141,8± 12,0 *	78,4± 9,4 *	65,3± 7,0	58,2± 5,3
Кр, нмоль/л	1	211± 27	827± 66 *	903± 84 *	1023± 85 *	715± 68 *	455± 37 *
	2	205± 24	1106± 84 *	955± 97 *	871± 88 *	640± 59 *	377± 32 *
	3	208± 24	687± 54 *	884± 79 *	628± 57 *	514± 46 *	410± 31 *
Алд, пг/мл	1	145± 13	501± 42 *	456± 41 *	373± 30 *	211± 17 *	135± 11
	2	148± 12	622± 67 *	591± 51 *	584± 53 *	319± 28 *	205± 22 *
	3	142± 15	340± 31 *	184± 17	160± 14	131± 12	105± 9 *

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольним рівнем

Динаміка вмісту гормонів ГКАС в II серії; $M \pm m$

Показник	Група	Конт- роль	1-а доба	2-а доба	7-а доба	11-а доба	15-а доба
АКТГ, пг/мл	4	47,3± 4,2	188,4± 16,8 *	144,1± 12,1 *	152,2± 13,9 *	51,2± 4,8	33,0± 2,7 *
	5	46,4± 4,0	220,7± 19,5 *	180,4± 17,2 *	166,7± 15,0 *	72,1± 6,4 *	57,0± 6,1
	6	48,0± 4,4	137,4± 12,6 *	130,8± 12,7 *	95,6± 8,8 *	72,8± 6,4 *	54,7± 4,3
Кр, нмоль/л	4	208± 18	1047± 85 *	841± 66 *	953± 72 *	478± 35 *	239± 24
	5	211± 16	1241± 116 *	920± 88 *	754± 52 *	514± 42 *	375± 28 *
	6	212± 16	783± 62 *	812± 62 *	802± 60 *	623± 37 *	351± 25 *
Алд, пг/мл	4	144± 13	598± 60 *	607± 56 *	645± 58 *	112± 9 *	126± 10
	5	140± 14	714± 49 *	703± 52 *	754± 49 *	427± 34 *	438± 33 *
	6	140± 14	475± 34 *	357± 25 *	286± 22 *	230± 19 *	127± 11

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольним рівнем

В цілому, в динаміці вмісту гормонів ГКАС у II серії відмічена чітка тенденція до збільшення у всіх групах тварин (рис 1.) .

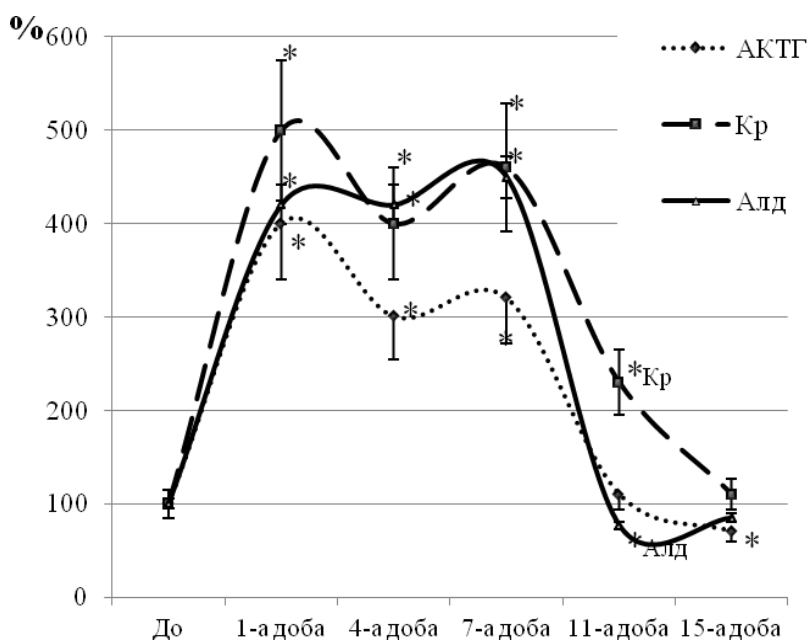


Рис. 1. Динаміка вмісту у крові АКТГ, Кр і Алд у тварин 4-ї групи (при нормореактивному перебігу ІМ та дії НІЛВ). Виражено у % від контрольного рівня, який прийнятий за 100%;* – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольним рівнем.

Так, при нормореактивному перебігу ІМ (4-а група) рівень АКТГ був вищим за контрольні значення на 1-у, 4-у і 7-у добу у 3,0-4,0 рази ($p < 0,05$ в усіх випадках). По

закінченню курсу НІЛВ вміст гормону різко знижувався і на 11-у добу фактично не відрізнялося від контрольного, а на 15-у добу – навіть був нижче за нього ($p < 0,05$). Це вказувало на стимулюючу дію лазерного випромінювання на секрецію АКТГ, що проявлялося протягом дії НІЛВ (7 діб після ІМ).

Порівняння динаміки вмісту АКТГ в крові тварин 1-ї і 4-ї груп (нормореактивний перебіг ІМ без та при дії НІЛВ) показало таке (рис. 2).

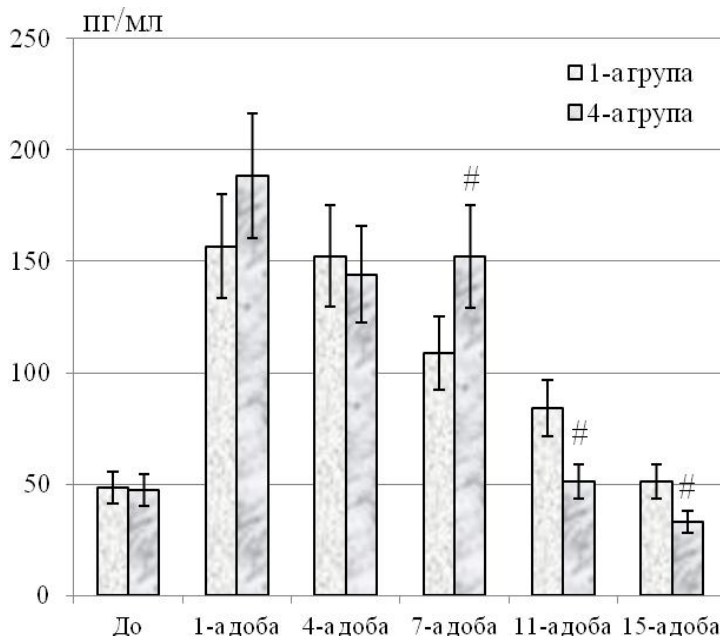


Рис. 2. Порівняльна динаміка вмісту у крові АКТГ у тварин 1-ї і 4-ї групи (при нормореактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ); # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 1-ї і 4-ї груп.

Відмінності полягали у більш високих значеннях АКТГ в 4-й групі на 1-у і 7-у добу. По закінченню дії НІЛВ, навпаки, рівень АКТГ в 1-й групі був істотно вищим, ніж у 4-й ($p < 0,05$ в обох випадках). Отже лазеротерапія стимулювала центральну ланку ГКАС, що тривало тільки під час дії НІЛВ.

Реакція на НІЛВ кори надниркових залоз мала таку саму спрямованість, що й реакція гіпофізу (див. рис. 1). Вміст гормонів на 1-7-у добу був суттєво збільшеним (у 4,0-5,0 рази; $p < 0,05$ в усіх випадках), а в подальшому – знижувався і на 15-у добу для Кр не відрізнявся від контрольних значень, а для Алд навіть був нижчим за такий.

Порівняння даних 4-ї групи з даними 1-ї групи представлено на рис. 3. Вміст Кр при дії НІЛВ був вищим на 1-у добу у 4-ї групі, а в подальшому – в 1-й, що було статистично значимим після закінчення сеансу НІЛВ (у 1,5-1,9 рази; $p < 0,05$ в обох випадках). На наш погляд, такий результат можна було пояснити ранньою переактивацією під впливом НІЛВ і подальшим виснаженням кори надниркових залоз. Та ж тенденція відмічена і для Алд: на 1-7-у добу рівень гормону був вищим в 4-й групі, а у подальшому – у 1-й, що було значимим на 11-у добу (у 1,9 рази; $p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані показали, що у відповідь на НІЛВ і центральна, і периферична ланки ГКАС істотно активувалися. Виявлений гіперкортицизм носив центральний характер, тобто був обумовлений приростом рівня в крові АКТГ, що розвивалося в результаті стимулюючого впливу НІЛВ на гіпофізарну секрецію. Тривалість реакції гіперсекреції відповідала тривалості лазерного опромінювання (сім діб після ІМ).

У тварин 5-ї групи при гіперреактивному перебігу ІМ та застосуванню НІЛВ динаміка вмісту гормонів ГКАС в якісному відношенні не відрізнялася від такої у 4-ї групі при нормореактивному перебігу (табл. 2 та рис. 4). Проте в кількісному відношенні приріст змісту гормонів ГКАС був виражений в більшому ступені. Вміст АКТГ вже на 1-у добу

сягав максимального значення: збільшився в 4,8 рази у порівнянні з контрольним ($p < 0,05$). В подальшому рівень гормону дещо знижувався, але був вище контрольного і на 15-у добу (у 1,2 рази; $p < 0,05$). Отже, застосування НІЛВ на тлі гіперреактивності ще більше посилювало гіперергічну реакцію центральної ланки ГКАС.

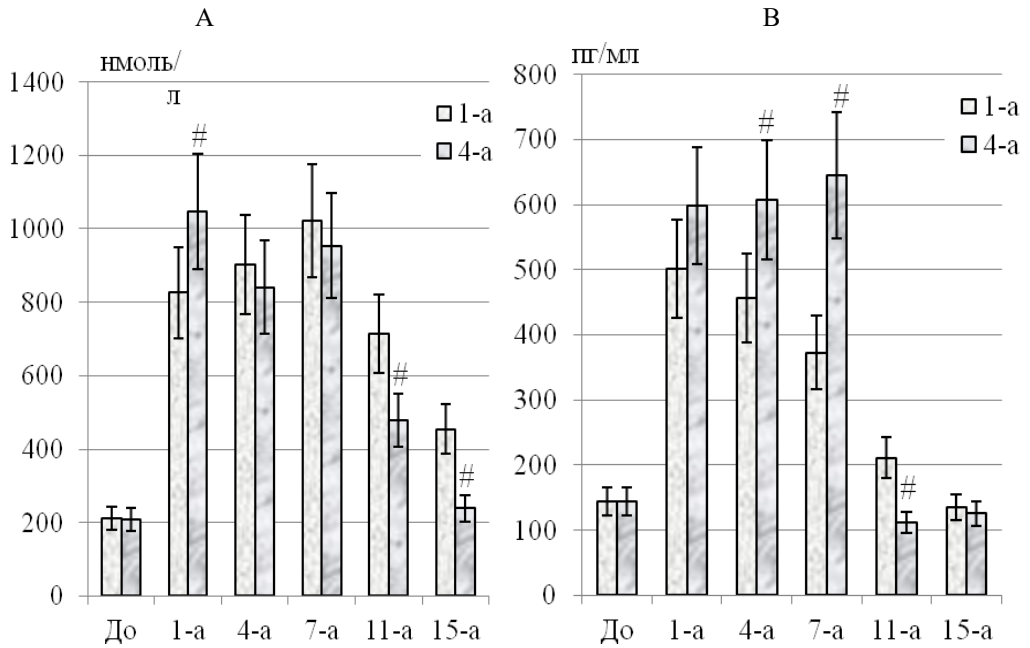


Рис. 3. Порівняльна динаміка вмісту у крові гормонів надниркових залоз в 1-й і 4-й групах (при нормореактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ). А – показники Кр; В – показники Алд. # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 1-ї і 4-ї груп.

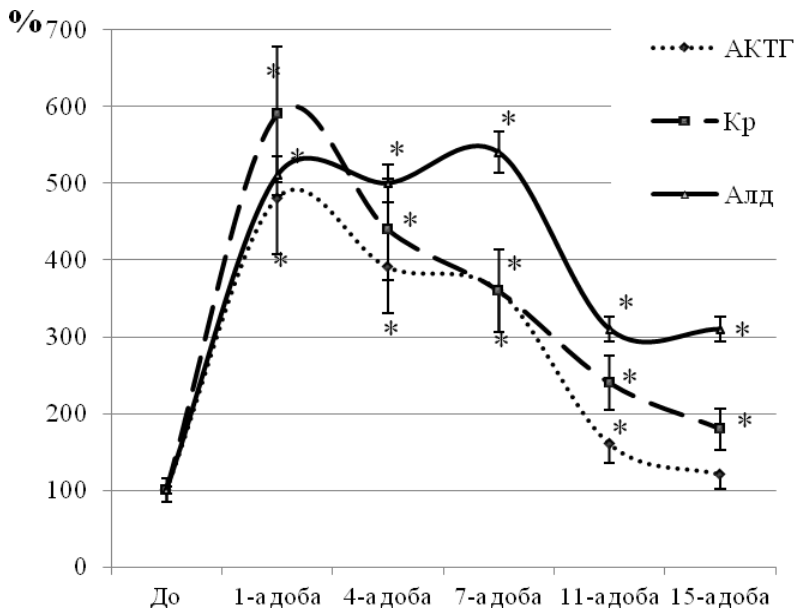


Рис. 4. Динаміка вмісту у крові АКТГ, Кр і Алд у тварин 5-ї групи (при гіперреактивному перебігу ІМ та дії НІЛВ). Виражено у % від контрольного рівня, який прийнятий за 100%. * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольним рівнем.

Порівняння реакції центральної ланки ГКАС на НІЛВ, яке проведено по рівню АКТГ у крові тварин 2-ї і 5-ї груп (с гіперреактивним перебігом ІМ без та при дії НІЛВ), показало таке (мал. 5). На 1-у і 4-у добу вміст гормону в групах не відрізнявся, тоді як на 7-у добу він був вищим у 5-ї групі (у 1,6 рази; $p < 0,05$). У цьому можна було бачити стимулюючий ефект НІЛВ на гіпофізарну секрецію АКТГ.

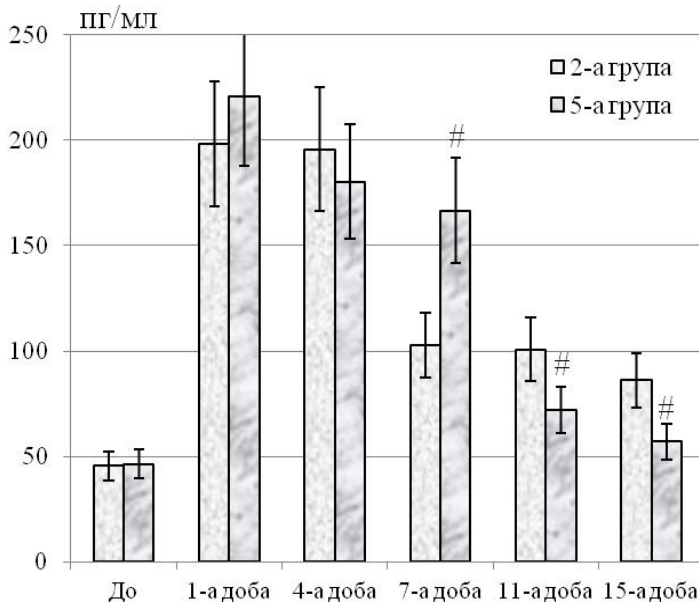


Рис. 5. Порівняльна динаміка вмісту у крові АКТГ у тварин 2-ї і 5-ї груп (при гіперреактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ); # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ї і 5-ї груп.

По закінченню курсу лазеротерапії рівень АКТГ у 5-ї групі був значимо нижчий, ніж в 2-ій (у 1,4 рази на 11-у і у 1,5 рази на 15-у добу; $p < 0,05$ в обох випадках). Ці дані вказували на те, що, як і при нормореактивному перебігу, переактивація центральної ланки ГКАС внаслідок дії НІЛВ супроводжувалася її подальшим виснаженням.

Реакція периферичної ланки ГКАС у 5-ї групі відрізнялася тією ж спрямованістю (див. рис. 4). Вміст гормонів наднирників значно перевищував контрольний до 7-ї доби, на 11-у і 15-у добу рівень гормонів дещо знижувався. Порівняння даних 4-ої і 5-ої груп показало, що вміст гормону був завжди вищий в 5-ї групі, але статистично значимим ця відмінність була тільки на 11-у і 15-у добу. Це вказувало на те, що при застосуванні НІЛВ гіперреактивність сприяє гіперсекреції гормонів наднирників, що більшою мірою стосується Алд.

Порівняльна динаміка вмісту гормонів надниркових залоз в 2-ї і 5-ї групах представлена на рис. 6.

Вміст Кр в групах статистично значимо не відрізнявся, а, отже, застосування НІЛВ при гіперреактивному перебігу ІМ на секрецію цього гормону не впливало. Зворотний результат був відмічений для Алд, вміст якого на всіх термінах був вищим у 5-ї групі. Це доводило виражений активуючий вплив НІЛВ на секрецію Алд, як протягом сеансу лазеротерапії, так і по його закінченню; тобто ефект НІЛВ у цьому випадку мав виражену післядію. Враховуючи виражену прозапальну дію Алд [8] такий ефект НІЛВ при гіперреактивності організму можна було розглядати як патологічний, той що посилює некротичні і гальмує репаративні процеси.

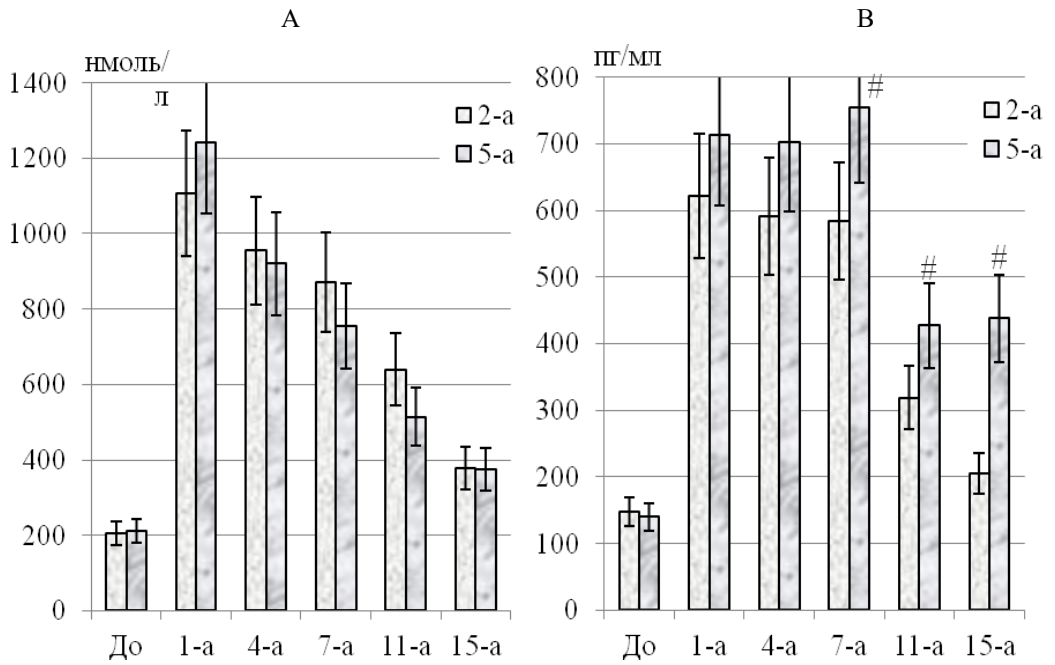


Рис. 6. Порівняльна динаміка вмісту у крові гормонів надниркових залоз у 2-ї і 5-ї групах (при гіперреактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ). А – показники Кр; В – показники Алд; # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ї і 5-ї груп.

У 6-ї групі при гіпореактивному перебігу ІМ при застосуванні НІЛВ реакція гормонів ГКАС характеризувалася певною співдружністю (див. табл. 2 та рис. 7).

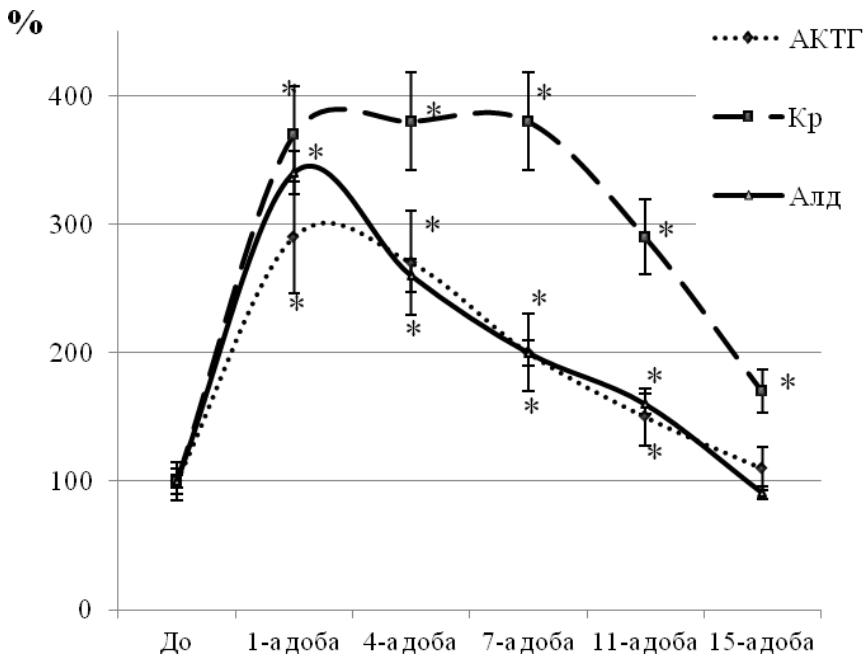


Рис. 7. Динаміка вмісту у крові АКТГ, Кр і Алд у тварин 6-ї групи (при гіпореактивному перебігу ІМ та дії НІЛВ). Виражено у % від контрольного рівня, який прийнятий за 100%. * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольним рівнем.

Рівень АКТГ у 6-ї групі був статистично вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольним увесь період спостереження (за винятком 15-ої доби). При цьому, показники

були нижчими за такі у 4-й і, тим більше, 5-й групах (див. табл. 2). Необхідно, проте, помітити, що після закінчення сеансу НІЛВ на 11-у і 15-у добу рівень АКТГ у 6-й групі був досить високим. Це вказувало на збереження адаптаційних можливостей центральної ланки ГКАС, а ефект НІЛВ можна характеризувати як такий, що підвищує адаптаційні можливості при гіпореактивності організму.

При порівнянні вмісту АКТГ у 3-й та 6-й групах (гіпореактивний перебіг ІМ без та при дії НІЛВ) суттєвих відмінностей виявлено не було (рис. 8). Виняток становив рівень 1-ї доби, коли вміст гормону був вищим в 6-й групі у 1,4 рази ($p < 0,05$), в чому можна було бачити стимулюючий вплив НІЛВ.

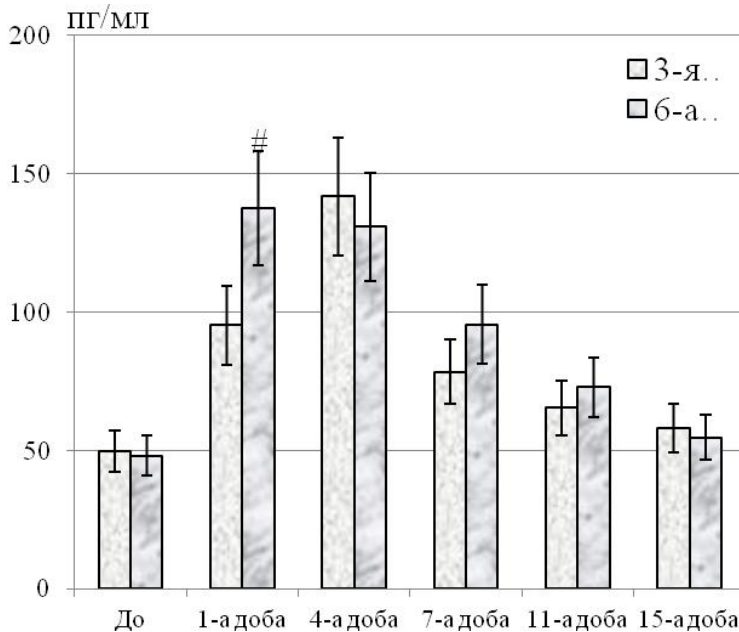


Рис. 8. Порівняльна динаміка вмісту у крові АКТГ у тварин 3-ї та 6-ї груп (при гіпореактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ); # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 3-ї та 6-ї груп.

Секреторний процес периферичної ланки ГКАС при дії НІЛВ також активувався (див. рис. 7). При цьому, подібно до порівняльної динаміки АКТГ, вміст Кр в період дії НІЛВ був вищий в 4-й групі (у 1,3 рази на 1-у добу; $p < 0,05$), а в подальшому – у 6-й групі (у 1,3 рази на 11-у і у 1,5 рази на 15-у добу; $p < 0,05$ в обох випадках). Це так само підтверджувало висловлене раніше припущення про те, що первинна надмірна гіперактивація при дії НІЛВ на тлі нормо- і гіперреактивності мала пошкоджуючий характер, тоді як при гіпореактивності, навпаки, підвищувала адаптивний резерв ГКАС.

Вміст Алд у 6-й групі в період застосування НІЛВ також був статистично значимо підвищеним (див. рис. 7). Максимум приросту припав на 1-у добу, коли рівень гормону перевищував контрольний в 3,4 рази ($p < 0,05$). Потім вміст Алд планомірно знижувався до контрольної величини на 15-у добу.

Порівняльна динаміка секреції гормонів надниркових залоз у 3-й і 6-й групах представлена на рис. 9.

У всі терміни спостереження значення Кр в 3-й і 6-й групах статистично значимо не відрізнялися. Виняток становив рівень 7-ї доби, коли вміст Кр в 6-й групі перевищив такий в 3-й у 1,3 рази ($p < 0,05$). У цьому проявлявся стимулюючий вплив НІЛВ на надниркову глюкокортикоїдну секрецію. Більш ярко така тенденція проявлялася для динаміки Алд, вміст якого у 6-й групі з 1-ї по 11-у добу був значно вищий, ніж у 3-й групі, що вказувало на виражений активуючий вплив НІЛВ на секрецію Алд.

Отже, реакція периферичної ланки ГКАС при гіпореактивному перебігу ІМ мала такі особливості: секреція глюкокортикоїдів активувалася тільки на 7-у добу, тоді як секреція мінералокортикоїдів істотно посилювалася. Цей ефект, на наш погляд, мав позитивний

характер, оскільки посилення дії прозапального Алд підвищувало реактивність та збільшувало адаптивний резерв при гіпореактивному перебігу ІМ.

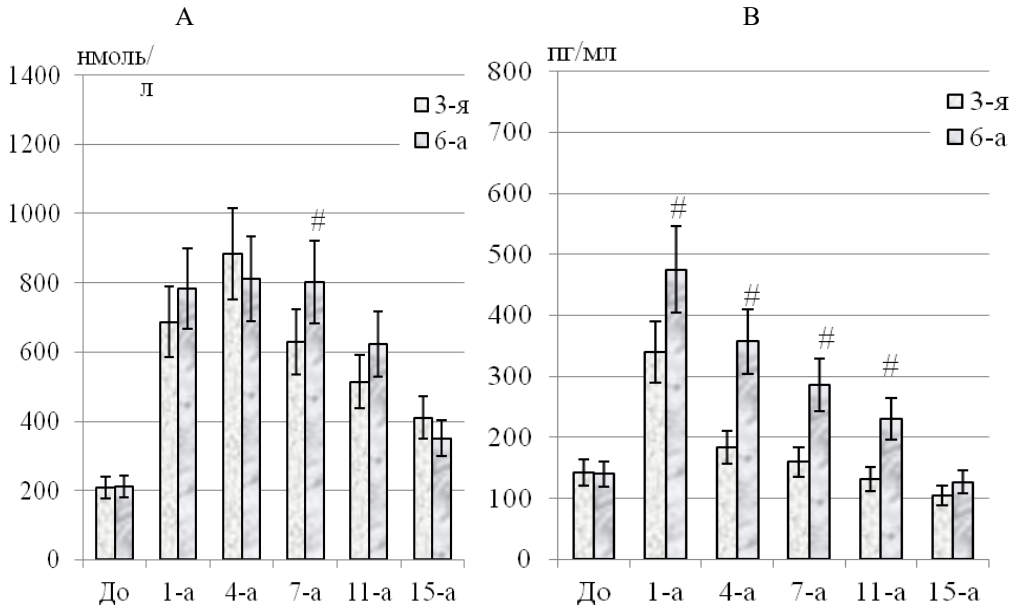


Рис. 9. Порівняльна динаміка вмісту у крові гормонів надниркових залоз у 3-ї та 6-ї груп (при гіпореактивному перебігу ІМ без та при дії НІЛВ). А – показники Кр; В – показники Алд; # – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 3-ї та 6-ї груп.

Висновки

1. Ефект НІЛВ при ІМ визначався початковою реактивністю організму. При нормореактивному перебігу ІМ відповіддю на НІЛВ була істотна активація ГКАС. Гіперкортицизм був обумовлений приростом АКТГ, а його тривалість відповідала тривалості лазеротерапії (сім діб).

2. При гіперреактивному перебігу ІМ була відмічена значна рання переактивація центральної ланки ГКАС, що призводило до подальшого виснаження секреції АКТГ. При цьому НІЛВ не впливало на секрецію глюкокортикоїдів (яка і без того була максимально виражена), але істотно активувало секрецію мінералокортикоїдів. Така реакція була патологічною, оскільки посилювала некротичні і гальмувала репаративні процеси.

3. При гіпореактивному перебігу ІМ НІЛВ підвищувало адаптаційні можливості ГКАС. Секреція глюкокортикоїдів активувалася на 7-у добу, мінералокортикоїдів – протягом всіх термінів, що заповнювало дефіцит дії Алд на тлі гіпореактивності організму. Отже, застосування НІЛВ мало патогенетичне обґрунтування тільки при гіпореактивному перебігу ІМ.

Література:

1. Бабушкина А. В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям (по материалам X нац. конгресса кардиологов Украины) / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2009. - № 5. - С. 10-14.
2. Іпатов А.В. Інвалідність унаслідок хвороб системи кровообігу (первинна, прихована, прогнозована) / А.В. Іпатов, І.В. Дроздова, І.Я. Ханюкова, О.М. Мацуга // Український терапевтичний журнал. – 2013. - № 2. – С. 47-53.
3. Красуля О.І. Дослідження сучасного стану надання лікарської допомоги хворим на інфаркт міокарда в країнах світу та в Україні / О.І. Красуля, А.А. Котвіцька, О.О. Суріков // Запорозький медичинський журнал. 2010. – Т. 12, № 3. – С. 18-20.
4. Коваленко В.М. Інфаркт міокарда в Україні: від профілактики до високоспеціалізованого лікування. Еволюція поглядів, міркувань і дій протягом століття / В.М. Коваленко // Ліки України. – 2009. – № 9. – С. 22-32.

5. Ішейкіна Ю.О. Особливості захворюваності населення екокризового регіону України на стенокардію та інфаркт міокарда / Ю.О. Ішейкіна, К.Є. Ішейкін // Пробл. екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 5/6. – С. 46-50.
6. Chun-Jung Huang. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity / Chun-Jung Huang, Heather E. Webb, Michael C. Zourdos, Edmund O. Acevedo // Front. Physiol. – 2013. – Vol. 4. – P. 314. doi: 10.3389/fphys.2013.00314
7. Волков В. С. Фармакотерапия и стандарты лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: Руководство для врачей / В.С. Волков, Г.А. Базанов – М.: ООО «Медицинские информационные системы». – 2010. – 360 с.
8. Волненко Н. Б. Патогенетичне та клінічне значення нейрогуморальних змін та їх корекція в гострому періоді інфаркту міокарда: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Н.Б. Волненко ; Харк. держ. мед. ун-т. – Х., 2006. – 35 с.
9. Genetically determined platelet reactivity and related clinical implications / T. Strisciuglio, G. Di Gioia, C. De Biase [et al.] // High blood press. cardiovasc. prev. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 257-264.
10. Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery / T. K. Kim, Y. J. Cho, J. J. Min [et al.] // Crit. care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 316.
11. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial / P. Li, Y. Yang, T. Chen [et al.] // Sci. rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 13789.
12. Low-frequency transcranial magnetic stimulation is beneficial for enhancing synaptic plasticity in the aging brain / Z. Zhang, F. Luan, C. Xie [et al.] // Neural. regen. res. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P 916-924.
13. Бабов К. Д. Стимуляція стрес- лімітуючої системи організму фізичними факторами як метод патогенетичної терапії інфаркту міокарда / К. Д. Бабов, О. С. Павлова, Б. А. Насібуллін // Фізіологічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 67.
14. Загускина С. С. Эффективность биоуправляемой магнитолазерной терапии в реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / С. С. Загускина. – Ростов – на – Дону, 2003. – 24 с.
15. Озеревская С. В. Особенности клинического применения общей магнитотерапии у лиц пожилого возраста / С. В. Озеревская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24, № 25. – С. 9 - 13.
16. Ушаков А. А. Практическая физиотерапия / А.А. Ушаков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 608 с.
17. Добро Л. Ф. Лазеры в медицине: учеб. пособие / Л.Ф. Добро, Н.М. Богатов, В.В. Супрунов. – Краснодар: Кубанский гос. ун-т, 2011. – 80 с.
18. Попов К. В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца / К.В. Попов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №3 (117). – С. 21-25.
19. Донцов А.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / А.В. Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 144-147.
20. Кару Т. Й. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии / Т.Й. Кару // Успехи современной биологии. – 2001. – № 1. – С. 110-128.
21. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения / С.В. Москвин // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 168-173.
22. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.И. Нечипуренко, И.Д. Пашковская, Ю.И. Степанова, Л.А. Василевская // Медицинские новости. – 2008. – № 12. – С. 17-21.
23. Low reactive level laser therapy for mesenchymal stromal cells therapies / T. Kushibiki, T. Hirasawa, S. Okawa, M. Ishihara // Stem. cells int. – 2015. – 974864.
24. Зубкова С. М. Биофизические основы лазерной терапии / С. М. Зубкова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. – № 5. – С. 3 - 8.

References:

1. Babushkina A.V. Myocardial infarction: from fundamental research to practical achievements (based on the materials of the X National Congress of Cardiologists of Ukraine) / A.V. Babushkina // Ukr. med. chasopis. - 2009. - No. 5. - P. 10 - 14.
2. Ipatov AV Disability due to diseases of the circulatory system (primary, latent, predicted) / A.V. Ipatov, I. V. Drozdova, I. Ya. Ханюкова, O. M. Matsuga // Ukrainian Therapeutic Journal. - 2013. - № 2. - P. 47-53.
3. Krasulya O. I. Research of the current state of medical care for patients with myocardial infarction in the world and in Ukraine / O. I. Красуля, A. A. Kotvitska, O. O. Surikov // Zaporozhye Medical Journal. - 2010. - Vol. 12, № 3. - P. 18-20.
4. Kovalenko V. M. Myocardial infarction in Ukraine: from prevention to highly specialized treatment. Evolution of views, considerations and actions during the century / V. M. Kovalenko // Medicines of Ukraine. - 2009. - № 9. - P. 22-32.
5. Ishcheikina YO Peculiarities of morbidity of the population of the eco-crisis region of Ukraine for angina and myocardial infarction / Yu.O. Ishcheikina, KE Ishcheikin // Probl. ecology and medicine. - 2010. - Vol. 14, № 5/6. - P. 46-50.
6. Chun-Jung Huang. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity / Chun-Jung Huang, Heather E. Webb, Michael C. Zourdos, Edmund O. Acevedo // Front. Physiol. - 2013. - Vol. 4. - P. 314. doi: 10.3389/fphys.2013.00314
7. Volkov V.S. Pharmacotherapy and treatment standards for diseases of the cardiovascular system: A guide for physicians / V. S. Volkov, G. A. Bazanov - M.: LLC "Medical Information Systems". - 2010. - 360 p.
8. Volnenko N. B. Pathogenetic and clinical significance of neurohumoral changes and their correction in the acute period of myocardial infarction: Synopsis dis ... dr. med. science: 14.01.11 / N.B. Volnenko; Khark. State Med. university. - Kharkov, 2006. - 35 p.
9. Genetically determined platelet reactivity and related clinical implications / T. Strisciuglio, G. Di Gioia, C. De Biase [et al.] // High blood press. cardiovasc. prev. - 2015. - Vol. 22, № 3. - P. 257-264.
10. Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery / T. K. Kim, Y. J. Cho, J. J. Min [et al.] // Crit. care. - 2015. - Vol. 19, № 1. - P. 316.
11. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial / P. Li, Y. Yang, T. Chen [et al.] // Sci. rep. - 2015. - Vol. 5. - P. 13789.
12. Low-frequency transcranial magnetic stimulation is beneficial for enhancing synaptic plasticity in the aging brain / Z. Zhang, F. Luan, C. Xie [et al.] // Neural. regen. res. - 2015. - Vol. 10, № 6. - P 916-924.
13. Babov K. D. Stimulation of the stress-limiting system of the body by physical factors as a method of pathogenetic therapy of myocardial infarction / K. D. Babov, O. S. Pavlova, B. A. Nasibullin // Physiological Journal. - 2000. - Vol. 46, № 2 (Appendix). - P. 67.
14. Zaguskina S. S. Efficiency of bio-controlled magnetic laser therapy in the rehabilitation of patients with myocardial infarction: Synopsis of candidate Thesis: spec. 14.00.05 "Internal Diseases" / S. S. Zaguskin. - Rostov/ Don. - 2003. - 24 p.
15. Ozerevskaya S. V. Features of the clinical application of general magnetic therapy in the elderly / S. V. Ozerevskaya // Scientific Bulletin of Belgorod State University. - Series: Medicine. Pharmacy. - 2013. - T. 24, No. 25. - P. 9 - 13.
16. Ushakov A. A. Practical physiotherapy / A. A. Ushakov. - M.: LLC "Medical Information Agency", 2009. - 608 p.
17. Good LF Lasers in medicine: textbook. allowance / L.F. Dobro, N.M. Bogatov, V.V. Suprunov. - Krasnodar: Kuban State. un-t, 2011. - 80 p.
18. Popov KV About the mechanisms of realization of the clinical effects of low-intensity laser therapy in coronary heart disease / KV. Popov // Bulletin of the SB RAMS. - 2005. - No. 3 (117). - S. 21-25.
19. Dontsov A.V. Low-intensity laser radiation in the treatment of patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome / A.V. Dontsov // Bulletin of new medical technologies. - 2012. - T. XIX, No. 4. - P. 144-147.
20. Karu T.Y. Cellular mechanisms of low-intensity laser therapy / T.Y. Karu // Advances in modern biology. - 2001. - No. 1. - S. 110-128.

21. Moskvina S.V. To the question of the mechanisms of the therapeutic action of low-intensity laser radiation / S.V. Moskvina // Bulletin of new medical technologies. - 2008. - T. XV, No. 1. - S. 168-173.

22. Mechanisms of action and biological effects of low-intensity laser radiation / N.I. Nechipurenko, I. D. Pashkovskaya, Yu.I. Stepanova, L.A. Vasilevskaya // Medical News. - 2008. - No. 12. - S. 17-21.

23. Low reactive level laser therapy for mesenchymal stromal cells therapies / T. Kushibiki, T. Hirasawa, S. Okawa, M. Ishihara // Stem. cells int. – 2015. – 974864.

24. Zubkova S. M. Biophysical bases of laser therapy / S. M. Zubkova // Physiotherapy, balneology and rehabilitation. - 2008. - No. 5. - P. 3 - 8.

Робота надійшла в редакцію 04.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.314+616.716.8:611.08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118664>

В. С. Иванов, С. А. Шнайдер, Е. К. Ткаченко

ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ И КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»

Summary. Ivanov V. S., Schneider S. A., Tkachenko E. K. **INFLUENCE OF SUCCINIC ACID ON THE CONDITION OF THE DENTITION AND TISSUE CAVITY OF THE MOUTH OF RATS UNDER THE ACTION OF INTRAUTERINE HYPOXIA AND CARIOGENIC DIET.** - State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"...- e - mail: vestnik@ukr.net. **The aim:** to study the influence of the dietary supplement "Succinic acid" on the condition of the dentition and tissues of the oral cavity of rats under conditions of intrauterine hypoxia and cariogenic diet. **Materials and methods.** The experiment was carried out on 47 white Wistar rats of herd breeding. In females, from 10 to 19 days of gestation, tissue hypoxia was reproduced by intraperitoneal administration of sodium nitrite (NaNO₂) at a dose of 10 mg / kg of body weight to rats. During 30 days, the rats received a solution of the dietary supplement "Succinic acid" per os against the background of the experimental effects (hypoxia + cariogenic diet). **Research results.** Succinic acid, administered orally to the offspring of rats that underwent intrauterine hypoxia, showed antioxidant, anti-inflammatory properties

Key words: tissue intrauterine hypoxia, cariogenic diet, succinic acid, antihypoxic effects, rats.

Реферат. Иванов В. С., Шнайдер С. А., Ткаченко Е. К. **ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ И КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА.** **Цель.** Изучить влияния диетической добавки «Янтарная кислота» на состояние зубочелюстной системы и тканей полости рта крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариеогенного рациона. **Материалы и методы.** Опыт проведен на 47 белых крысах линии Вистар стадного разведения. У самок с

10 по 19 дни беременности воспроизводили тканевую гипоксию введением в/брюшинно нитрита натрия (NaNO_2) в дозе 10 мг/кг массы тела крыс. В продолжении 30 дней крысы на фоне полученных экспериментальных воздействий гипоксия+кариесогенный рацион) получали per os раствор диетической добавки «Янтарная кислота». **Результаты исследований.** Янтарная кислота, вводимая перорально потомству крыс, перенесших внутриутробную гипоксию проявила антиоксидантные, противовоспалительные свойства.

Ключевые слова: тканевая внутриутробная гипоксия, кариесогенный рацион, янтарная кислота, антигипоксические эффекты, крысы.

Реферат. Иванов В. С., Шнайдер С. А., Ткаченко Є. К. **ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА СТАН ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ І ТКАНИННОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ГІПОКСІЇ І КАРІЕСОГЕННОГО РАЦІОНУ.** **Мета.** Вивчення впливу дієтичної добавки «Бурштинова кислота» на стан зубощелепної системи і тканин порожнини рота щурів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії і карієсогенного раціону. **Матеріали та методи.** Дослід проведено на 47 білих щурах лінії Вістар стадного розведення. У самок з 10 по 19 дні вагітності відтворювали тканинну гіпоксію введенням в/бр нітриту натрію (NaNO_2) в дозі 10 мг / кг маси тіла щурів. У продовженні 30 днів щури на тлі отриманих експериментальних впливів (гіпоксія + карієсогенний раціон) отримували per os розчин дієтичної добавки «Бурштинова кислота». **Результати досліджень.** Бурштинова кислота, що вводиться перорально потомству щурів, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію проявила антиоксидантні, протизапальні властивості

Ключові слова: тканинна внутрішньоутробна гіпоксія, карієсогенний раціон, бурштинова кислота, антигіпоксичні ефекти, щури.

Гипоксия возникает при недостаточном снабжении тканей кислородом или при нарушении его утилизации в процессе биологического окисления [1]. Различные формы заболеваний имеют в своей основе гипоксические явления и могут возникать также у плода в период антенатального развития. Интерес стоматологов к этой проблеме возник в связи с изучением влияния факторов риска развития патологии плода и последующей гипоксии на формирование зубочелюстной системы ребенка, о существенном повышении у таких детей заболеваемости кариесом зубов [2].

Одним из видов гипоксии является тканевая гипоксия, вследствие чего нарушается способность клеток поглощать кислород или в результате действия различных ингибиторов ферментов биологического окисления, нарушения синтеза ферментов и др [3]. Известно, что кислородное голодание в тканях сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Для профилактики и лечения таких состояний в клинической практике в последнее время нашли применение антигипоксиканты и антиоксиданты. Одним из таких веществ является янтарная кислота. Янтарная кислота – двухосновная кислота природного происхождения, участвует в процессах клеточного дыхания кислорододышащих организмов. В лекарственных препаратах применяется в качестве активного вещества как метаболическое средство, улучшающее энергообеспечение тканей и уменьшающее их гипоксию. Проявление антиоксидантного действия янтарной кислоты описано на различных моделях индукции ПОЛ, в частности при гипервитаминозе D_3 , при патологической беременности у крыс. Введение янтарной кислоты устраняло эти патологические явления и нормализовало уровень перекисных соединений [4].

Цель исследования: изучить влияния диетической добавки «Янтарная кислота» на состояние зубочелюстной системы и тканей полости рта крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона.

Материалы и методы: Объектами исследований служили 47 белых крыс линии Вистар стадного разведения, из которых 18 крыс-самок и 9 крыс-самцов, а также 20 самок 1-мес. возраста из вивария ГУ «ИСЧЛХ НАМН». Крысы, используемые в экспериментах, были здоровы, имели свободный доступ к воде и пище. Все воздействия на крысах проводились по утверждённым в ГУ «ИС ЧЛХ НАМН» стандартным операционным процедурам [5].

У крыс половозрелого возраста было исследовано влияние внутриутробной тканевой гипоксии и карисогенного рациона на состояние зубочелюстной системы и органов ротовой полости крыс. Для воспроизведения потомства в 4-х группах к 18 крысам-самкам было посажено по 2 самца. Затем у самок предположительно с 10 по 19 дни беременности воспроизводили тканевую гипоксию введением в/брюшинно нитрита натрия (NaNO_2) в дозе 10 мг/кг массы тела крыс [3]. В продолжении 30 дней крысы на фоне полученных экспериментальных воздействий (гипоксия+карисогенный рацион) получали per os раствор диетической добавки «Янтарная кислота» (ООО ПТФ «Фармаком», г. Харьков, Украина). 1 табл. диетической добавки «Янтарная кислота» массой 250 мг содержит: янтарной кислоты – 150,0 мг, аскорбиновой кислоты – 20,0 мг, кальция стеарат – 5,0 мг.

Животных выводили из опыта путем тотального кровопускания из сердца (тиопентал натрия 40 мг/кг). Объектами биохимических исследований служили сыворотка крови и гомогенаты слизистой оболочки полости рта (25 мг/мл) и кости альвеолярного отростка (50 мг/мл). Состояние соединительной ткани (СТ) крыс оценивали: по содержанию сиаловых кислот в сыворотке крови; состоянию коллагена – по содержанию оксипролина [6] и гликозаминогликанов (ГАГ) в тканях пародонта [7]. Для оценки состояния тканей крыс определяли биохимические показатели, используя коммерческие наборы реактивов: активность щелочной фосфатазы (ЩФ); кислой фосфатазы (КФ); содержание лактата и пирувата. Уровень процессов ПОЛ оценивали по содержанию в тканях малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [8]. Определяли активность глутатион-пероксидазы (ГПО) [9] и каталазы [10]. На макропрепаратах выделенных челюстей крыс определяли количество кариозных полостей (на 1 крысу), а также глубину кариозных поражений зубов крыс кариесом (в баллах). Выделенные челюсти крыс подвергали морфометрическому исследованию [11].

Результаты экспериментов обрабатывали общепринятыми методами с определением критериев достоверности различий по Стьюденту.

Результаты исследований и их обсуждение. Пероральное введение крысам витаминно-минерального комплекса, активным веществом которого является янтарная кислота, осуществляли в условиях действия внутриутробной гипоксии и содержания потомства от этих крыс на карисогенном рационе. Исследования показали значительное снижение количества кариозных поражений в среднем на 1 крысу – на 56 % ($p_1 < 0,001$; табл. 1). Достоверно снижалась (на 61 %; $p_1 = 0,003$) также глубина поражений зубов крыс кариесом под действием янтарной кислоты. В то же время показатели резорбции костной ткани пародонта достоверно не изменялись.

Таблица 1

Влияние янтарной кислоты на состояние зубочелюстной системы крыс ($M \pm m$; p ; p_1)

Группы животных	Показатели резорбции костной ткани пародонта (%)	Количество кариозных полостей на 1 крысу	Глубина поражений зубов кариесом (в баллах)
Интактная	16,3±0,9	2,5±0,3	3,2±0,4
Г+КгР	25,2±1,6 $p=0,001$	3,2±0,2 $p=0,08$	3,1±0,3
Г+КгР +янтарная кислота	22,6±1,3	1,8±0,2 $p_1 < 0,001$	1,9±0,2 $p_1 = 0,003$

Примечание. В табл. 1-6 показатель достоверности p рассчитан по сравнению с интактной группой; p_1 – по сравнению с группой (Г+КгР)

Под влиянием янтарной кислоты в пульпе зубов крыс достоверно снижалась активность КФ – в 1,5 раза ($p_1 = 0,009$); активность ЩФ увеличивалась в 1,6 раза ($p_1 = 0,006$), что говорит об активации одонтобластов при применении янтарной кислоты в условиях воспроизведения гипоксии и карисогенного рациона (табл. 2).

Таблица 2

Влияние янтарной кислоты на активность фосфатаз в пульпе зубов крыс (M±m; p; p₁)

Группы животных	Активность	
	КФ (нкат/л)	ЩФ (мкат/л)
Интактная	68,8±10,6	2,10±0,27
Г+КгР	183±4,85 p<0,001	1,13±0,14 p=0,02
Г+КгР +янтарная кислота	125±14,5 p ₁ =0,009	1,84±0,053 p ₁ =0,006

Об улучшении состояния коллагена костной ткани пародонта под влиянием янтарной кислоты свидетельствовало увеличение содержания оксипролина по сравнению с контрольной группой (Г+КгР): в 1,4 раза (p₁<0,001) и в 2,1 раза (p₁<0,001) – свободного (табл. 3). Под действием янтарной кислоты содержание ГАГ в слизистой оболочке полости рта крыс увеличивалось вдвое (p₁ = 0,002): 0,12±0,007 мг/г против 0,060±0,010 мг/г и практически достигало уровня интактной группы: 0,13±0,010 мг/г. В кости альвеолярного отростка содержание ГАГ увеличивалось на 34 % (p₁<0,001; табл. 3).

Таблица 3

Влияние янтарной кислоты на показатели состояния межклеточного матрикса костной ткани пародонта крыс (M±m; p; p₁)

Группы животных	Содержание			
	оксипролина (мкмоль/г)			ГАГ (мг/г)
	общий	связанный	свободный	
Интактная	686±21,4	220±39,1	466±47,2	0,16±0,0050
Г+КгР	366±18,4 p<0,001	188±7,20	178±11,3 p=0,001	0,097±0,0032 p<0,001
Г+КгР +янтарная кислота	502±10,8 p ₁ <0,001	142±7,00 p ₁ =0,008	366±16,8 p ₁ <0,001	0,13±0,0030 p ₁ <0,001

Об уменьшении воспалительных явлений в сыворотке крови судили по снижению уровня сиаловых кислот, который существенно уменьшался (на 19%; p₁=0,04) относительно контрольной группы и достигал уровня интактной. Содержание лактата в сыворотке крови достоверно снижалось, не достигая, однако, уровня интактной группы (табл.4).

Таблица 4

Влияние янтарной кислоты на содержание лактата и сиаловых кислот в сыворотке крови крыс (M±m; p; p₁)

Группы животных	Содержание	
	лактат (ммоль/л)	сиаловые кислоты (ммоль/л)
Интактная	0,75±0,067	2,03±0,012
Г+КгР	1,15±0,030 p=0,003	2,52±0,10 p=0,004
Г+КгР +янтарная кислота	1,00±0,054 p ₁ =0,04	2,05±0,15 p ₁ =0,04

Изменения метаболических маркеров в слизистой оболочке полости рта под действием янтарной кислоты представлены в табл.5. Так, уровень лактата в слизистой оболочке полости рта увеличивался в 1,4 раза (p₁<0,001); содержание пирувата снижалось в 1,7 раза (p₁=0,003), приближаясь к данным интактных групп. Соотношение лактат/пируват приближалось к уровню интактной группы (табл. 5).

Влияние янтарной кислоты на содержание лактата и пирувата в слизистой оболочке полости рта крыс (M±m; p; p₁)

Группы Животных	Содержание		
	лактат (ммоль/г)	пируват (ммоль/г)	лактат/пируват
Интактная	1,53±0,62	0,47±0,032	3,3
Г+КГР	0,98±0,33 p<0,001	0,92±0,078 p=0,003	1,07
Г+КГР +янтарная кислота	1,41±0,57 p ₁ <0,001	0,54±0,025 p ₁ =0,003	2,6

Янтарная кислота в избранных экспериментальных условиях проявила антиоксидантные свойства. Она снижала интенсивность перекисных процессов в сыворотке крови и, локально, в костной ткани пародонта (табл.6). При этом активность антиоксидантных ферментов в кости альвеолярного отростка увеличивалась по сравнению с контрольной группой: каталазы – на 12% (p₁=0,05), глутатион-пероксидазы – в 1,9 раза (p₁<0,001; табл.6).

Таблица 6

Влияние янтарной кислоты на содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в сыворотке крови и костной ткани пародонта крыс (M±m; p; p₁)

Группы животных	Содержание МДА (нмоль/мл, нмоль/г)	Активность	
		каталаза (мкат/мл; мкат/г)	ГПО (мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г)
сыворотка крови			
Интактная	4,46±0,34	2,05±0,29	3,06±0,18
Г+КГР	6,42±0,22 p=0,04	1,30±0,16 p=0,05	1,62±0,11 p=0,01
Г+КГР +янтарная кислота	4,89±0,17 p ₁ <0,001	1,69±0,13	1,93±0,12 p ₁ =0,001
кость альвеолярного отростка			
Интактная	3,58±0,012	33,8±0,43	114±0,023
Г+КГР	4,06±0,023 p<0,001	28,5±0,87 p=0,003	50,8±1,61 p<0,001
Г+КГР +янтарная кислота	3,94±0,023 p ₁ =0,023	31,9±1,30 p ₁ =0,05	95,4±7,51 p ₁ <0,001

В слизистой оболочке полости рта крыс, получавших янтарную кислоту при сочетании внутриутробной гипоксии и карисогенного рациона, активность КФ снижалась на 11 %: 77,6±4,39 нкат/г против 87,2±3,39 нкат/г в группе (Г+КГР) (p₁=0,05), что свидетельствовало об уменьшении воспалительных явлений в данном объекте исследования.

Заключение. Янтарная кислота, вводимая перорально потомству крыс, перенесших внутриутробную гипоксию и содержащихся на карисогенном рационе в продолжении 30 дней, проявила карис-профилактическое действие – количество кариозных полостей (в среднем на 1 крысу) снижалось в 1,8 раза, тяжесть кариозного процесса (в баллах) снижалась в 1,6 раза на фоне увеличения активности щелочной фосфатазы пульпы зубов.

Янтарная кислота в избранных условиях опыта оказала положительное влияние на метаболизм межклеточного матрикса СТ пародонта: увеличивалось содержание гликозаминогликанов, улучшалось состояние коллагена костной ткани и гликопротеинов СТ. Противовоспалительное действие янтарной кислоты выразилось в снижении

содержания сиаловых кислот в сыворотке крови и активности кислой фосфатазы в слизистой оболочке полости рта.

Уровни метаболических маркеров лактата и пирувата под влиянием янтарной кислоты достигали уровней интактных групп. Лактат-пируватный индекс в этих условиях также нормализовался.

Янтарная кислота проявила антиоксидантные свойства – нормализовала интенсивность перекисных процессов в сыворотке крови и, локально, в кости альвеолярного отростка, а также активировала антиоксидантные ферменты.

Литература:

1. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекции антиоксидантами. СПб.: Элби-СПб, 2008, 224 с.
2. Яцкевич Е.Е. Механизм развития стоматологической патологии, принципы ее профилактики и лечения у детей при врожденных и наследственных заболеваниях с гипоксией: Автореф. дис. докт. мед. наук / Е.Е. Яцкевич – Тверь – 2011. – 186 с.
3. Zamorskii I. I. et al. Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-*r*-2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia //News of pharmacy. – 2016. – №. 1 (85). – С. 67-70.
4. Денисенко Т. С., Киреев И. В. Разработка и доклинические исследования препарата для профилактики и лечения свободнорадикальной патологии у животных //Иновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. – 2017. – С. 228-230.
5. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. / Ланималогия. – 1993. – №1. – С.29-31.
6. Писарева Е.В., Власов М.Ю., Голуб Ю.В. Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови / Вестник Самарского государственного университета. – 2012. - №9. – С. 211-216.
7. Николаева А. В. Экспериментальная модель нарушений структурно-функционального состояния соединительнотканного матрикса пародонта //Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2014. – №. 2. – С. 121-127.
8. Тиханов В. И. и др. Продукты и субстратные составляющие перекисного окисления липидов ткани печени при введении ацетилхолина *in situ* //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №. 55. – С. 24-31.
9. Николаева А. В., Шнайдер С. А., Ткаченко Е. К. Разработка экспериментальной модели пародонтита с помощью гиалуронидазы //Вестник стоматологии. – 2014. – №. 4 (89). – С.3-8.
10. Дерхо М. А. Реакция системы СОД-каталаза эритроцитов крыс при действии вибрационного стресс-фактора //Иновационно-технологическое развитие науки: сб. ст. межд. науч.-практ. конф. – 2017. – С. 42-45.
11. Сухова Т. В., Зеленина Т. Г. Изменения нервной системы и их значение в патогенезе генерализованного пародонтита //Клиническая неврология. – 2017. – №. 4. – С. 36-41.

References:

1. Evseev A.V., Shabanov P.D., Parfenov E.A., Pravdivtsev V.A. Acute hypoxia: mechanisms of development and correction by antioxidants. SPb.: Elbi-SPb, 2008, 224 p.
2. Yatskevich E.E. The mechanism of development of dental pathology, the principles of its prevention and treatment in children with congenital and hereditary diseases with hypoxia: Author's abstract. dis. doct. honey. sciences / E.E. Yatskevich - Tver - 2011. -- 186 p.
3. Zamorskii I. I. et al. Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-*r*-2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia //News of pharmacy. – 2016. – №. 1 (85). – С. 67-70.
4. 4. Denisenko TS, Kireev IV Development and preclinical studies of the drug for the prevention and treatment of free radical pathology in animals // Innovative technologies in agriculture, veterinary medicine and food industry. - 2017. -- S. 228-230.
5. International recommendations for conducting biomedical research using animals. / Lanimology. - 1993. - No. 1. - pp. 29-31.

6. Pisareva EV, Vlasov M.Yu., Golub Yu.V. Modification of the method for determination of oxyproline fractions in blood serum / Bulletin of Samara State University. - 2012. - No. 9. - S. 211-216.

7. Nikolaeva AV Experimental model of violations of the structural and functional state of the connective tissue matrix of the periodontium // Laboratory diagnostics of Eastern Europe. - 2014. - No. 2. - S. 121-127.

8. Tihanov VI et al. Products and substrate components of lipid peroxidation of liver tissue with the introduction of acetylcholine in situ // Bulletin of physiology and pathology of respiration. - 2015. - No. 55. -- S. 24-31.

9. Nikolaeva AV, Schneider SA, Tkachenko EK Development of an experimental model of periodontitis using hyaluronidase // Bulletin of Dentistry. - 2014. - No. 4 (89). - P.3-8.

10. Derkho MA The reaction of the SOD-catalase system of erythrocytes of rats under the action of a vibration stress factor // Innovative and technological development of science: collection of articles. Art. int. scientific-practical conf. - 2017. -- S. 42-45.

11. Sukhova TV, Zelenina TG Changes in the nervous system and their significance in the pathogenesis of generalized periodontitis // Clinical neurology. - 2017. - No. 4. - S. 36-41.

Робота надійшла в редакцію 20.08.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК [616.314-089.23+616.379-008.64]:57.084.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118670>

¹П. Д. Рожко, ²В. В. Гаргин

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ

¹Одесский национальный медицинский университет;

²Харьковский национальный медицинский университет

Summary. ¹Rozhko P. D., ²Gargin V. V. **MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ORAL CAVITY OF RATS DURING MODELING OF DIABETES MELLITUS AND DENTAL IMPLANTATION.** - ¹Odessa National Medical University, ²Kharkiv National Medical University. - e-mail - yesnik@email.ua. It has been shown that dental implantation in rats on the background of modeling diabetes mellitus aggravates the morphological picture of destructive-inflammatory processes in the oral cavity of animals with continuing vasoconstrictive changes in the microvasculature, with narrowing of arterioles and expansion of venules, which underlies further activation of apoptosis and remodeling of the oral tissue. The results obtained indicate the need to develop and use therapeutic and prophylactic measures to accompany orthopedic treatment of patients with diabetes mellitus using implants.

Key words: rats, morphology, implants, diabetes mellitus.

Реферат. Рожко П. Д., Гаргин В. В. **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ.** Показано, что фиксация имплантатов у крыс на фоне моделирования сахарного диабета усугубляет морфологическую картину деструктивно-воспалительных процессов в ротовой полости животных с продолжающимися вазоконстрикторными изменениями микроциркуляторного русла, с сужением артериол и расширением венул, что лежит в основе дальнейшей активации апоптоза и перестройки ткани

ротовой полости. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки и использования лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с сахарным диабетом с использованием имплантатов.

Ключевые слова: крысы, морфология, имплантаты, сахарный диабет.

Реферат. Рожко П. Д., Гаргін В. В. **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПОРОЖНИНІ РОТА ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ВСТАНОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ.** - ¹Одеський національний медичний університет; ²Харківський національний медичний університет. - Показано, що фіксація імплантатів у щурів на фоні моделювання цукрового діабету посилює морфологічну картину деструктивно-запальних процесів в ротовій порожнині тварин із триваючими вазоконстрикторними змінами мікроциркуляторного русла, зі звуженням артеріол і розширенням венул, що лежить в основі подальшої активації апоптозу і перебудови тканини ротової порожнини. Отримані результати свідчать про необхідність розробки і використання лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом із використанням імплантатів.

Ключові слова: щури, морфологія, імплантати, цукровий діабет.

Проведение ортопедического лечения пациентов с использованием имплантатов существенно осложняется наличием у них такой системной патологии как сахарный диабет (СД) 2 типа, в основе которого лежат нарушения углеводного, жирового обмена, костного метаболизма, а также сосудистые нарушения. Такое лечение требует специальной разработки сопроводительных лечебно-профилактических мероприятий, включающих биологически активные вещества, регулирующие углеводный обмен, адаптогены, усиливающие иммунитет и резистентность, антиоксидантные препараты, витаминно-минеральные комплексы, нормализующие костный метаболизм, улучшающие кровообращение в тканях пародонта [1-6].

Целью данной работы была оценка морфологических нарушений в полости рта крыс при моделировании установки имплантатов и СД 2 типа.

Материалы и методы. В эксперименте использовали самок белых крыс линии Вистар стадного разведения в возрасте 10 месяцев массой 230±38 г (6 крыс – интактная группа, 6 крыс – СД 2 типа и установка имплантата).

Воспроизведение сахарного СД 2 типа у крыс осуществляли при помощи внутримышечного введения протамин сульфата («Merck», Германия) в дозе 18 мг/кг ежедневно дважды в день в течение 5 дней и после двух дней перерыва – ещё в течение последующих 5 дней.

Всем животным опытных групп под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) фиксировали имплантат. С помощью фигурного бора диаметром 1 мм на верхней челюсти в точке на расстоянии 1,5 мм от моляров с заходом на акуловую кость на 1-1,5 мм, делали канал глубиной 2 мм под углом 120° к плоскости моляров и вкручивали имплантат диаметром 1,2 мм и длиной 4 мм (используется в стоматологии в качестве анкера).

Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг) после чего проводились морфологические исследования.

В исследуемых группах животных изучалось состояние слизистой оболочки полости рта, собственной пластинки, сосудов микроциркуляторного русла и костных тканей [7].

Препарированные ткани фиксировались в 10% растворе формалина с дальнейшими рутинными методами обезжиривания и дегидратации. В ходе дальнейшего этапа эксперимента были подготовлены срезы толщиной 5×10⁻⁶ м и применены несколько видов окраски для выявления особенностей тканевой ротовой полости путем проведения микроскопии.

Окраска гематоксилином и эозином использовалась для изучения состояния структур ротовой полости, микроархитектоники тканей, определения особенностей клеточного состава, взаиморасположения различных клеток, волокон, васкуляризации ткани. Данный способ окраски помогает идентифицировать не только количественный состав клеток, особенности их локации, но и качество их. Окраска по ван Гизону использовалась для выявления особенностей строения элементов соединительной ткани, определения

особенностей патологического процесса. Модифицированная окраска по Маллори позволяла определить взаиморасположения коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон и межклеточного вещества. Окраска по Рего проводилась для выявления зон ишемии, что важно для понимания особенностей васкуляризации.

Иммуногистохимическое исследование проводилось постановкой непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами к VEGF (моноклон, фактор роста эндотелия сосудов) и BAX (моноклон, активатор апоптоза) фирмы Thermo scientific. Реакция визуализировалась с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific) с докрасиванием ядер гематоксилином Майера.

Микропрепараты изучались при помощи микроскопа «Olympus BX-41» с объективами x4, x100, x200, x400, результаты подвергались дальнейшей обработке программой «Olympus DP-soft version 3.2». Для каждого микропрепарата морфометрическая обработка проводилась на 30 полях зрения.

Степень экспрессии рецепторов VEGF и BAX оценивали полуколичественным методом, считая реакцию в 1 балл отрицательной, 2 балла – слабоположительной ($1\% < n < 10\%$), 3 балла – умеренноположительной ($11\% < n < 20\%$) и 4 балла – сильноположительной ($n > 21\%$).

Результаты и обсуждение. У интактных животных слизистая оболочка была бледно-розовой, влажной, чистой, без кровоизлияний, при дотрагивании шпателем не кровоточила. Ротовая полость на большем своем промежутке была покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием и лишь в области маргинальной и альвеолярной поверхности десны определялись участки ороговевающего эпителия. Все слои эпителиального пласта выражены в достаточной степени, границы между ними четкие, хорошо визуализируются. Процессы кератинизации выражены незначительно. Признаков погружного роста эпителия у животных исследуемой группы не наблюдалось. Собственная пластинка была представлена эластическими волокнами без каких-либо признаков их деструктивных изменений. Воспалительные инфильтраты практически отсутствовали. Важным показателем отсутствия повреждающего фактора являлась слабоположительная реакция на активатор апоптоза BAX. Следует отметить, что все клеточные элементы были расположены единично, не образовывали скоплений и инфильтратов. Имело место полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Диаметр артериол в данной подгруппе составлял $22,68 \pm 0,54 \times 10^{-6}$ м, прекапиллярных артериол $13,03 \pm 1,02 \times 10^{-6}$ м, капилляров $7,65 \pm 0,47 \times 10^{-6}$ м, посткапиллярных венул $27,44 \pm 1,63 \times 10^{-6}$ м, венул $47,03 \pm 0,31 \times 10^{-6}$ м (в интактной группе $38,80 \pm 1,88 \times 10^{-6}$ м). При постановке пероксидазной реакции к VEGF установлено, что паттерном экспрессии рецепторов данного белка выступают цитоплазма, клеточная мембрана и составляющие межклеточного матрикса. Костно-деструктивные процессы не были выражены.

При исследовании группы животных, которым в процессе эксперимента моделировался СД с последующей установкой имплантатов, была выявлена бледная слизистая оболочка полости рта, которая была истончена, местами отечна, легко ранима, кровоточила при дотрагивании шпателем. В области десны определялись многочисленные точечные, местами сливающиеся эрозивные дефекты и единичные язвенные. Следует отметить выраженные в значительной степени явления гиперкератоза, что проявлялось утолщением рогового слоя на фоне сглаженности, истончения шиповатого и зернистого, выявлялись участки эрозий (рис. 1).

Участки некроза слизистой оболочки чередовались с участками атрофии и пролиферации. Процессы пролиферации происходили за счёт клеток в большей степени зернистого, шиповатого, а в меньшей степени и базального слоя. Плоскоклеточный пласт был неравномерно утолщен. Клетки зернистого слоя были несколько увеличены в объеме, имели вытянутую в длину, веретенообразную форму, расположены параллельно. Цитоплазма была практически тотально заполнена включениями кератогиалина. Клетки шиповатого слоя были также значительно увеличены в размерах, полиморфны. Определялась тенденция связи между формой клеток и их локализацией. Так, в поверхностных слоях они были сходны по форме с клетками зернистого слоя, веретенообразные, далее приобретали ромбовидную форму и в глубоких слоях становились полиэдрическими.

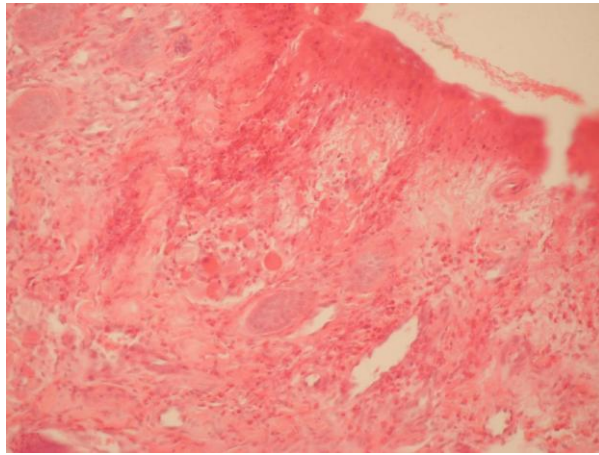


Рис. 1. Зона повреждения эпителия с выраженными эрозивными изменениями. Диффузная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой. Окраска гематоксилином и эозином. x200.

Митотическая активность клеток была резко снижена, митозы были единичны. Базальная мембрана была неравномерно утолщена, кое-где отечна, была представлена слоём ретикулиновых волокон и базальной пластинкой и при окраске как гематоксилином и эозином, так и по ван Гизону выглядели однородно уплотненными. В зоне зубодесневого соединения формировались пародонтальные карманы (рис. 2).

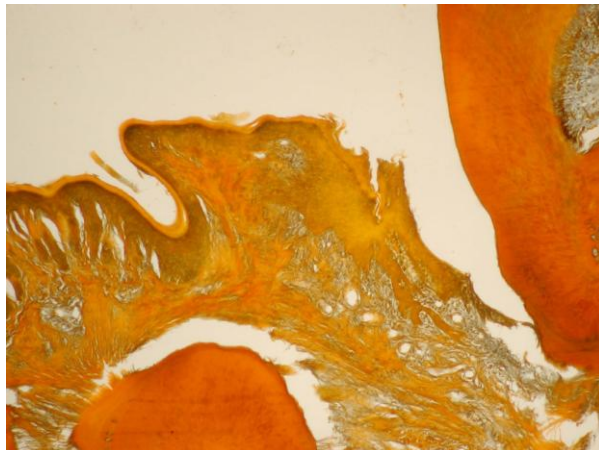


Рис. 2. Формирование пародонтального кармана в зоне зубо-десневого соединения. Модифицированная окраска по Маллори, увеличение x100.

Интраэпителиально определялись воспалительные инфильтраты, достигающие иногда значительных размеров и распространяющиеся вплоть до сосочкового слоя дермы. Данные инфильтраты местами сливались. Представлены они были преимущественно скоплением лимфоцитов.

В то же время в области зубодесневого кармана процессы кератинизации были выражены слабо, преобладали дистрофические изменения, проявляющиеся истончением и дистрофическими изменениями, максимально выраженными в шиповатом и базальном слое.

Сосочковый слой был сглажен, количество сосочков было увеличено. Обращает на себя внимание обилие воспалительных инфильтратов в собственной пластинке, которые были представлены обилием клеток: тканевыми базофилами, тучными клетками, лимфоцитами, макрофагами. Указанные воспалительные элементы были диффузно распределены по всему сосочковому слою собственной пластинки, проникая вплоть до базальной мембраны, местами, до гладкомышечных волокон, расслаивая их. Также лимфоплазмочитарные инфильтраты располагались в периваскулярном пространстве.

При проведении иммуногистохимической реакции к ВАХ отмечалась тенденция к ещё большей активации апоптоза, что в данной группе соответствует $2,88 \pm 0,52$ усл.ед., что следует рассматривать как активный апоптотический процесс в тканях пародонта.

Сосуды микроциркуляторного русла были неоднородны, кровенаполнение было неравномерно. Встречались как суженные, стенозированные сосуды, так и паретически дилатированные. В просвете сосудов часто встречались микротромбы, местами достигающие больших размеров, практически полностью обтурирующие сосуд. При этом тромботические массы определялись в капиллярах, посткапиллярах и венах. Стенки сосудов были отёчны, набухшие, резко утолщены, с признаками мукоидного набухания. Данные изменения соответствовали участкам слизистой с максимально выраженной воспалительной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Коллагеновые волокна в периваскулярном пространстве были лизированы, фрагментированы.

В данной группе отмечалась заметная активация ангиогенеза, о чём свидетельствует повышение интенсивности иммуногистохимической реакции до $1,96 \pm 0,21$ усл. ед. (рис. 3).

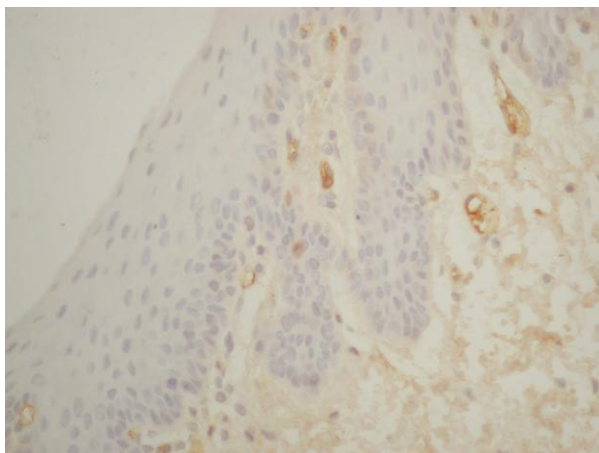


Рис. 3. Активации ангиогенеза в собственной пластинке слизистой. Пероксидазная реакция с МКА к VEGF. Увеличение. X400.

В патологический процесс был вовлечён и подслизистый слой ротовой полости животных. Здесь определялись множественные скопления клеточных элементов, которые диффузно располагались, захватывая практически весь слой подслизистой оболочки, особенно часто встречаются в области сосудов. Клеточные элементы были разнообразны и представлены лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами, тканевыми базофилами, тучными клетками. Отмечалась особенно выраженная воспалительная реакция со стороны сосудистой стенки в местах максимального скопления данных инфильтратов, проявляющаяся ее отеком, набуханием, наличием участков десквамации эндотелия, вплоть до полного оголения базальной мембраны. Недостаточное кровоснабжение привело к появлению участков практически гомогенного черноватого окрашивания при использовании методики Рего (рис. 4).

У подопытных животных наблюдались сосуды различного калибра с тромботическими массами в их просвете. Часть их патологически была расширена. Вокруг них определялись диапедезные кровоизлияния. Определялась тенденция к возникновению на более поздних сроках исследования большего количества паретически расширенных сосудов, чем на ранних. Вены, венулы и капилляры были полнокровны.

При проведении морфометрических исследований установлено, что диаметр артериол в данной подгруппе составляет $15,24 \pm 1,37 \times 10^{-6}$ м, прекапиллярных артериол $9,55 \pm 0,68 \times 10^{-6}$ м, капилляров $4,77 \pm 0,37 \times 10^{-6}$ м, посткапиллярных венул $32,52 \pm 0,32 \times 10^{-6}$ м, венул $48,58 \pm 1,44 \times 10^{-6}$ м, что усугубляет морфологическую картину микроциркуляторного русла по сравнению с интактной группой крыс.

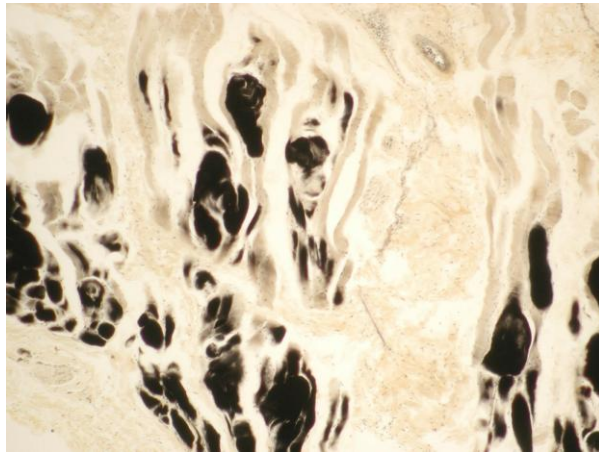


Рис. 4. Зоны выраженной ишемии в глубоких слоях ткани ротовой полости. Окраска по Рего. x100.

При этом также отмечались резко выраженные процессы резорбции кости, преобладающие над репаративными процессами (рис. 5).

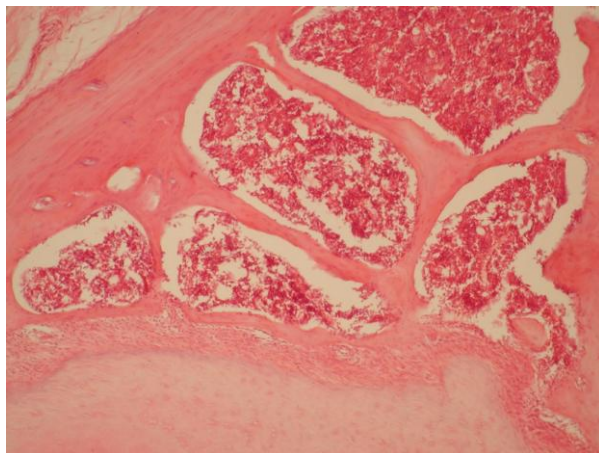


Рис. 5. Истончение костных трабекул. Окраска гематоксилином и эозином. x100.

Трабекулы были неоднородны, часто встречались и уменьшенные в размерах, слепо заканчивающиеся трабекулы, которые редко анастомозировали между собой. Поперечные трабекулы были плохо развиты. На их поверхности визуализировалось значительное количество остеокластов – многоядерных клеток с гофрированной поверхностью гиперхромными ядрами. На поверхности разреженной трабекулярной сети определялись хорошо выраженные участки западения, соответствующие месту скопления остеокластов (рис. 6).

В глубоких слоях надкостницы определялись остеобласты, которые были преимущественно функционально неактивными, изредка встречались функционально активные клетки с базофильной цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами. Коллагеновые волокна были расположены хаотично, со следами деструктивных изменений, лизиса. Определялись также единичные ретикулярные волокна. Деструктивные процессы затронули и пластинки остеона, на поверхности которых определялись места разрушения, западения костной ткани.



Рис. 6. Выраженные участки западения на поверхности разреженной трабекулярной сети, соответствующие месту максимального скопления остеокластов. Модифицированная окраска по Маллори, увеличение $\times 100$.

Выводы. Фиксация имплантатов у крыс на фоне моделирования сахарного диабета усугубляет морфологическую картину деструктивно-воспалительных процессов в ротовой полости животных с продолжающимися вазоконстрикторными изменениями микроциркуляторного русла с сужением артериол и расширением венул, что лежит в основе дальнейшей активации апоптоза и перестройки ткани ротовой полости. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки и использования лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения с использованием имплантатов у пациентов с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Товмасын А.М. Использование дентальных имплантатов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и остеопеническим синдромом / А.М. Товмасын, А. М. Панин, А. М. Мкртумян, М. В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – №2. – С. 242-244.
2. Кузнецов С.В. Дентальная имплантация у пациентов с соматической патологией : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. н. : спец. 14.00.21 «Стоматология». - Москва, 2009. 27 с.
3. Рева Г. В. Морфология слизистой оболочки рта в динамике дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Г. В. Рева, В. Е. Толмачёв, И. О. Калинин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №1. – С. 60-71.
4. Загорский В. А. Морфология костной ткани при дентальной имплантации / В. А. Загорский // Методические рекомендации. – Москва: Либри Плюс, 2017. – 21 с.
5. Иващенко А. В. Морфологические аспекты дентальной имплантации (обзор литературы) / А. В. Иващенко, И. И. Марков, А. Н. Ильин // Морфологические ведомости. – 2007. – №3-4. – С. 186-189.
6. Никитин В. С. Особенности дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом // В. С. Никитин, О. П. Капитонова, И. Н. Антонова // Трансляционная медицина. – 2015. – №6. – С. 25-31.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника: Руководство. / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М: Медицина, 1996. – 544 с.

REFERENCE:

1. Tovmasyan A.M., Panin A. M., Mkrtyumyan A. M., Kozlova M. V. The use of dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus and osteopenic syndrome. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009;5(2):242-244.
2. Kuznetsov S.V. Dental'naya implantatsiya u patsientov s somaticheskoy patologiei [Dental implantation in patients with somatic pathology]: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Moscow, 2009, 27 p.

3. Reva G. V., Tolmachov V. Ye., Kalinin I. O. [et al.] Morphology of the oral mucosa in the dynamics of dental implantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;1:60-71.
4. Zagorskiy V. A. *Morfologiya kostnoy tkani pri dental'noy implantatsii* [Morphology of bone tissue during dental implantation]. *Metodicheskiye rekomendatsii*. Moscow: *Libri Plyus Publ.*, 2017. 21p.
5. Ivashchenko A. V., Markov I. I., Il'in A. N. Morphological aspects of dental implantation (literature review). *Morfologicheskiye vedomosti*. 2007;3-4:186-189.
6. Nikitin V. S., Kapitonova O. P., Antonova I. N. Features of dental implantation in patients with diabetes. *Translyatsionnaya meditsina*. 2015;6:25-31.
7. Sarkisov D.S., Perov YU. L. *Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo* [Microscopic technique: Manual]. Moscow: *Meditsina Publ.*, 1996. 544 p.

Робота надійшла в редакцію 10.08.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616 - 092.9 : 616 - 0.35

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4156227>

S. G. Znamerovsky, I. V. Savytskyi, O. F. Dzygal

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BILE PERTONITIS

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary. Znamerovsky S. G., Savytskyi I. V., Dzygal O. F. **DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BILE PERTONITIS.** - *Odessa National Medical University*. Biliary peritonitis (BP), which is a severe disease of the abdominal cavity in severity, prognosis and mortality rate depends on endogenous intoxication Systemic Inflammatory Reaction Syndrome (SIRS) is considered in surgical practice as a non-specific response to injury. The study was performed on 180 Wistar rats weighing 180-200 g. The animals were divided into 4 groups. As a result of the conducted researches it is proved that the level of leukocytes is an important diagnostic test in the pathogenesis of experimental peritonitis. When studying the dynamics of leukocyte levels on the first and third days of the experiment, its increase is noted against the background of experimental biliary peritonitis. The results of the 4th group indicate a decrease in this indicator against the background of the proposed method of remediation and are closer to the values of the norm in comparison with the 3rd group. On the 7th day of the experiment, data on the normalization of this marker in the 4th group were obtained.

Key words: biliary peritonitis, model, sanitation of abdominal cavity, leukocytes, correction.

Реферат. Знамеровский С. Г., Савицкий И. В., Дзигал А. Ф. **ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА.** – *Одесский национальный медицинский университет*. Желчный перитонит (ЖП) - тяжелое заболевание брюшной полости, исход которого зависит от степени эндогенной интоксикации. Синдром системной воспалительной реакции (ССЗР) в хирургической практике рассматривается как неспецифический ответ организма на повреждение. Исследование выполнено на 180 крысах линии Вистар весом 180-200 г.

Животные были разделены на 4 группы. Доказано, что уровень лейкоцитов является важным диагностическим тестом в патогенезе экспериментального перитонита. При исследовании динамики уровня лейкоцитов на 1 и 3 сутки эксперимента, отмечается ее повышение на фоне экспериментального желчного перитонита. Результаты 4 - й группы свидетельствуют о снижении данного показателя на фоне предложенного способа санации и больше приближаются к значениям нормы по сравнению с третьим группой. На 7-е сутки эксперимента были получены данные о нормализации данного маркера в 4-й группе.

Ключевые слова: желчный перитонит, модель, санация брюшной полости, лейкоциты, коррекция.

Реферат. ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ. Жовчний перитоніт (ЖП), який є важким захворюванням черевної порожнини по ступеню важкості, прогнозу і відсотку летальності, залежить від ендогенної інтоксикації. Синдром системної запальної реакції (ССЗР) у хірургічній практиці розглядається як неспецифічна відповідь організму на пошкодження. Дослідження виконано на 180 щурах лінії Вістар вагою 180-200 г. Тварини були розподілені на 4 групи. В результаті проведених досліджень доведено, що рівень лейкоцитів є важливим діагностичним тестом у патогенезі експериментального перитоніту. При дослідженні динаміки рівнюлейкоцитів на першу та третю добу експерименту відмічається його підвищення на фоні експериментального жовчного перитоніту. Результати 4-ї групи свідчать про зниження даного показника на фоні запропонованого способу санации і більше наближаються до значень норми в порівнянні з 3-ю групою. На 7-му добу експерименту були отримані дані про нормалізацію даного маркера у 4-й групі.

Ключові слова: жовчний перитоніт, модель, санация черевної порожнини, лейкоцити, корекція.

Introduction. Bile peritonitis (BP), which is a severe abdominal disease in terms of severity, prognosis and mortality rate depends on endogenous intoxication [1]. Therefore, an important element of comprehensive treatment of biliary peritonitis is the effective rehabilitation of the abdominal cavity [2-4].

One of the effective ways to treat peritonitis, as noted, is the method of indirect electrochemical oxidation. Its use allows to reproduce the detoxification function of cytochrome P-450 of liver hepatocytes and bactericidal function of the enzyme myeloperoxidase of neutrophilic granulocytes [5]. Decamethoxine has also proven to be an effective means of detoxification therapy [6].

A number of studies have proven the effectiveness of hyaluronic acid as a prevention of adhesive disease [7]. Based on the above, our study was based on the task to analyze the effectiveness of the complex effect of sodium hypochlorite and decamethoxine in combination with hyaluronic acid on the pathogenetic links of experimental biliary peritonitis.

The aim: to determine the main pathophysiological mechanisms of changes in the number of leukocytes in experimental biliary peritonitis and pathogenetic substantiation of methods of correction of the pathology under study.

Materials and methods: The study was conducted on 180 Wistar rats, the average weight of which was 180-200 grams.

The animals were divided into 4 groups:

1st group - intact (20 animals).

2nd group - rats, which simulated biliary peritonitis without further correction (80 animals).

In the 3rd group rats correction of simulated biliary peritonitis was performed by rehabilitating the abdominal cavity with a solution of chlorhexidine bigluconate (0.02% solution), followed by the use of standard antibiotic therapy (40 animals).

In the 4th group rats simulated biliary peritonitis was corrected using a combined scheme of rehabilitation of the abdominal cavity.

1st remediation - 0.04% solution of sodium hypochlorite, 12 hours after the second injection of bile (Tereshchenko O. A. et al., 2001).

2nd remediation - a mixture consisting of a combination of decamethoxine (10 mg / 50 ml solution), sodium hyaluronate (250 mg / 50 ml solution) and succinate buffer - 6 hours after the

first remediation (40 animals).

Bile peritonitis was modeled according to E. A. Petrosyan's and V. I. Sergienko's scheme (2001): animals were injected intramuscularly with a sterile 10% solution of calcium chloride (1.0 ml / 100 g of animal weight), which created a focus of aseptic inflammation. Then, after 72 hours, a layered incision of soft tissues 2.5 cm long was performed under local infiltrative anesthesia (using 20 ml of 0.25% solution of novocaine) from the xiphoid process of the sternum along the white line of the abdomen. The rectus muscles were pulled to the sides. A puncture of the abdominal cavity was performed with a thick blunt needle, through which a conductor was inserted. Then the needle was removed and a catheter 8 cm long was inserted into the abdominal cavity through a conductor. 0.33 ml / 100 g of animal weight with an interval of 12 hours was injected twice intrauterinely through the catheter [8]. After the first injection, a rubber stopper was put on the catheter pavilion and the edges of the wound were sutured. The next injection was performed through a catheter, piercing the plug with a needle. It is known that eight hours after the first intraperitoneal injection of bile, the simulated peritonitis is aseptic. After 24 hours, it becomes bacterial, due to the translocation of microorganisms from the intestinal lumen into the abdominal cavity due to damage to the mucous membrane of the intestinal wall caused by hypoxia [9].

Twenty-four hours after the start of biliary peritonitis simulation, the catheter was removed. Anesthetized animals of groups 3 and 4 underwent upper median laparotomy and revision of the abdominal cavity. Inflammatory exudate was removed with an electroaspirator. Carried out the first rehabilitation of the abdominal cavity (in the 3rd group - chlorhexidine bigluconate 0.02% solution), in the 4th - 0.04% sodium hypochlorite solution). Then the wound was drained and sutured in layers (Povylyaeva T. L., 2004).

Animals of the fourth group underwent a two-stage remediation. The second step was performed by administering a solution consisting of decamethoxine and sodium hyaluronate. Sanitized as follows: in the ileocecal corner of the abdominal cavity was injected 5 ml of gel antiseptic solution (Feleshtynsky J. P., Demkovich O. P., Smishchuk V. V., Trilis O. L., 2018). Animals were anesthetized with sodium thiopental during the manipulations.

Blood sampling from the caudal vein was performed at the end of the 1st, 3rd and 7th days of modeling the BP.

The research was conducted in accordance with the "Rules of performance of works using experimental animals", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 249 from 01.03.2012 and the Law of Ukraine № 3447-IV "On protection of animals from cruel treatment" (amended 15.12.2009 and 16.10.2012).

Blood sampling from the caudal vein was performed at the end of the 1st, 3rd and 7th days of modeling the BP.

Determination of the level of leukocytes during a general blood test was performed using an automated hematology analyzer BC-2800Vet (PRC) using MINDRAY (South Korea) reagents.

The following indicators and methods in the package of statistical analysis SPSS 19.0 were used as mathematical and statistical methods of processing the results.

Before using parametric, based on the normality of the statistical distribution, methods were used to verify the studied series of quantitative data for normality using the Shapiro-Wilk's test (Shapiro-Wilk's W test). Ensuring that the distribution of data in the samples did not differ from normal, used the parametric Student's t test with Bonferroni correction.

Research results and their discussion

It is known from the literature that the pool of leukocytes is characterized by a strong autoaggressive potential [10]. In this regard, when decompensating buffer systems of anti-inflammatory resistance and reducing the functional reserves of organs and systems of the body, the inflammatory process goes beyond the protective reaction and inflammation leads to the development of systemic damage [10, 11].

A number of scientists note that the leukocyte formula is characterized by entropy [12, 13], which is considered as an integral characteristic of the leukocyte ratio [10].

The data obtained during our study confirm the information [10, 14] on the increase in the level of leukocytes on the background of simulated biliary peritonitis (Fig. 1-3). This is due to the fact that the systemic nature of the inflammatory process, which is associated with the development of peritonitis, leads to the mobilization of bone marrow reserve and parietal pool of peripheral blood neutrophils in response to endogenous intoxication [10].

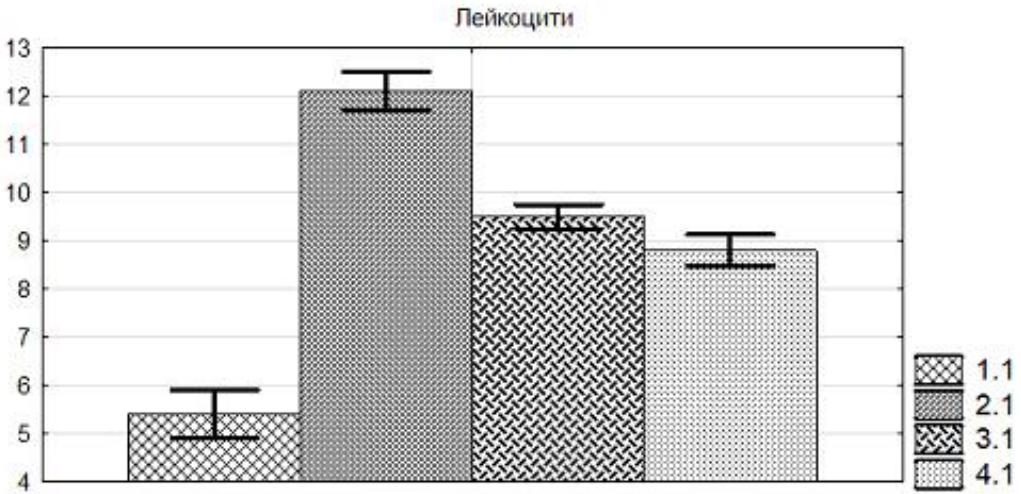


Fig.1. Leukocyte dynamics in experimental biliary peritonitis and its correction on the 1st day of the study.

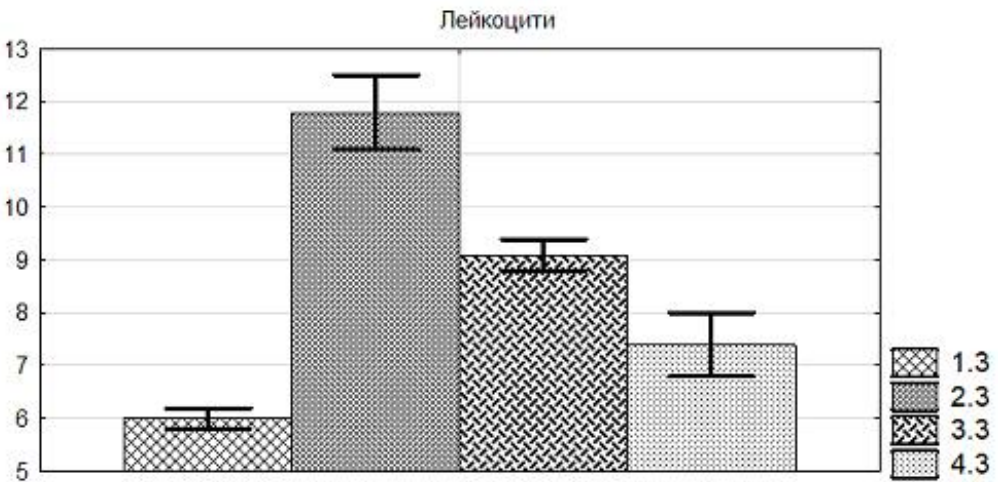


Fig.2. Leukocyte dynamics in experimental biliary peritonitis and its correction on the 3rd day of the study

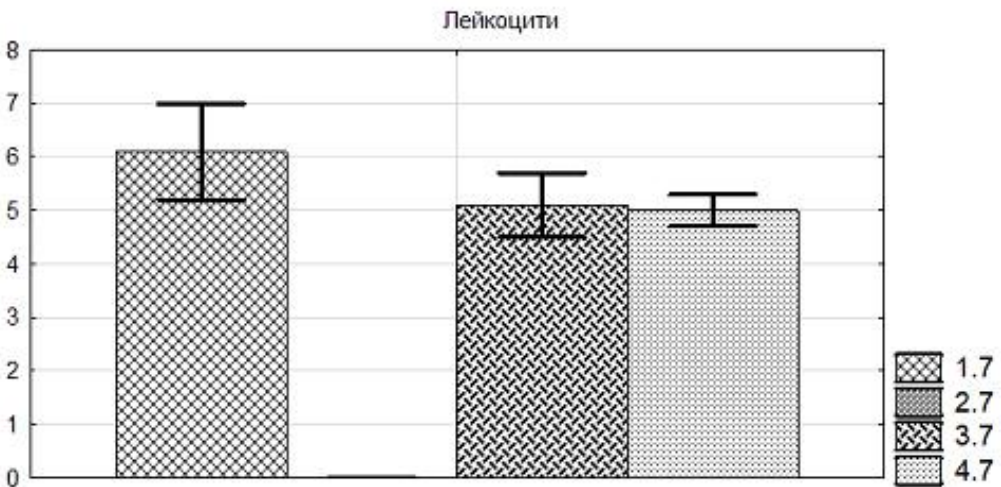


Fig.3. Leukocyte dynamics in experimental biliary peritonitis and its correction on the 7th day of the study

It is also noted that the increase in white blood cell count is a reflection of the severity of the inflammatory process. The combination of high LII and leukocytosis indicates the intensity of compensatory detoxification mechanisms [10, 14].

Systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS), which underlies the development of peritonitis [15, 16], is associated with the spread of the inflammatory process from the primary focus of localization, entry into the bloodstream of proinflammatory mediators, impaired permeability of cell membranes and the development of multiorgan failure [14]. It is noted that the list of parameters on which the diagnosis of SIRSs is based, includes a change in the number of blood leukocytes and an increase in the content of rod-shaped forms [17].

It is also indicated that the main factor that leads to an increase in the leukocyte intoxication index is the relative content of rod-shaped neutrophils [8].

The results obtained during the experimental study indicate a significant increase in the number of leukocytes on the first day in all groups with simulated biliary peritonitis. At the same time already at this stage the positive influence of correction of the investigated pathology is shown. In the third and fourth groups, the level of the studied indicator is lower than in the group in which the BP was not adjusted. It is noteworthy that the use of sodium hypochlorite, decamethoxine and hyaluronic acid has a more pronounced positive effect: in group 4 (correction of pathology in which this method was performed) the least pronounced manifestations of systemic inflammatory reaction (Fig. 1).

On the third day of the study in the second group, whose animals were not corrected simulated pathology, found a more pronounced increase in the number of leukocytes, which indicates a critical activation of the inflammatory process. As for the third and fourth groups, the trend detected on the first day remains. The data obtained from the analysis of the number of leukocytes indicate that the two-stage rehabilitation proposed by us is more effective in comparison with antibiotic therapy and rehabilitation with chlorhexidine (Fig. 2).

Rats of the second group did not live to the seventh day of the experiment. The results of the number of leukocytes of the third group at this stage of the study are close to those of the fourth group, but the effectiveness of correction in the 4th remains more pronounced (Fig. 3).

Conclusions:

1. As a result of the researches conducted it is proved that the level of leukocytes is an important diagnostic test in the pathogenesis of experimental peritonitis.
2. When studying the dynamics of leukocyte levels on the first and third days of the experiment, its increase is noted against the background of experimental biliary peritonitis.
3. The results of the 4th group indicate a decrease in this indicator against the background of the proposed method of remediation and are closer to the values of the norm in comparison with the 3rd group.
4. On the 7th day of the experiment, data on the normalization of this marker in the 4th group were obtained.

Literature:

1. Kapoor S, Nundy S. Bile Duct Leaks from the Intrahepatic Biliary Tree. A Review of Its Etiology, Incidence, and Management. 2012; 9 p.
2. Савельев ВС, Филимонов МИ, Подачин ПВ, Ступин ВА. Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита. Инфекции в хирургии. 2007;3:6-13.
3. Тищенко ОМ, Малоштан ОВ, Іванніков СВ, Смачило РМ. Лапароскопічна холецистектомія і дренування черевної порожнини при деструктивному холециститі. Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2001;14:109-110.
4. Салахов ЕК, Власов АП. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространенными формами перитонита. Фундаментальные исследования. 2014;4:158-162.
5. Петросян ЭА, Сергиенко ВИ, Сухинин АА, Захарченко ИС, Оганесян СС. Влияние комплексного применения натрия гипохлорита и альфа-токоферола на состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном желчном перитоните. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005;139(4):391-4.
6. Хаджибаев АМ, Асомов ХХ, Рискиев УР, Мухамеджанова НН, Сигалов ДО. Программированная санация брюшной полости при перитоните. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3(26):244-6.

7. Дронов АИ, Задорожная КО, Дронова ВЛ, Насташенко МИ. Патогенез, осложнения и контроль спаечного процесса в гинекологии и хирургии. Хирургия. Восточная Европа. 2015;2(14):124-9.
8. Патент РФ №2175784. Способ моделирования желчного перитонита. Патентообладатель: Петросян Э.А. Авторы: Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Каде А.Х., Петровский А.Н., Любавин А.Н., Горбов Л.В., Погосян А.Э., Бабаева Г.А. Дата публикации: 10.11.2001, бюл.31
9. Радзиховский АП., Бобров ОЕ., Мендель НА., Драч ЛЕ., Зубаль ВИ. К вопросу о путях развития гнойно-септических осложнений при остром панкреатите небелиарного генеза. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ. 2000;9(4):579-585.
10. Купреева МС, Петросян ЭА, Сухинин АА. Оценка состояния лейкоцитов крови при желчном перитоните. Кубанский научный медицинский вестник. 2009;5:60-64.
11. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА, Зотова НВ. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008;7(1):15-23.
12. Сороко ЭМ. Структурная гармония систем. Минск. 1984:221.
13. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. System in flammatory response and organ dysfunction . JAMA. 1999;279:226–280.
14. Боташев АА, Терещенко ОА, Помещик ЮВ, Иванов ВВ, Лайпанов АМ, Хасаева МА, Рыкунова ВЕ, Карипиди ГК, Петросян ЭА. Оценка состояния системной воспалительной реакции при желчном перитоните. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;9:39-42.
15. Сергиенко ВИ, Петросян Э, Боташев АА, Терещенко ОА, Помещик ЮВ. Роль системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе желчного перитонита. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 2(38):60-63.
16. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. Цитокины и воспаление. 2007;4:9-21.
17. Петросян ЭА, Боташев АА, Терещенко ОА, Помещик ЮВ, Губаз СГ. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов при экспериментальном желчном перитоните. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;6:64-67.

References:

1. Kapoor S, Nundy S. Bile Duct Leaks from the Intrahepatic Biliary Tree. A Review of Its Etiology, Incidence, and Management. 2012: 9 p.
2. Saveliev VS, Filimonov MI, Podachin PV, Stupin VA. Relaparotomy in surgery for generalized peritonitis. Infections in surgery. 2007; 3: 6-13
3. Tishchenko OM, Maloshtan OV, Ivannikov SV, Smachilo RM. Laparoscopic cholecystectomy and drainage of the abdominal cavity in destructive cholecystitis. Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series "Medicine". 2001; 14: 109-110
4. Salakhov EK, Vlasov AP. Programmed laparoscopic sanitation of the abdominal cavity in patients with common forms of peritonitis. Basic research. 2014; 4: 158-162.
5. Petrosyan EA, Sergienko VI, Sukhinin AA, Zakharchenko IS, Oganesyanyan SS. The effect of the combined use of sodium hypochlorite and alpha-tocopherol on the state of the pro- and antioxidant blood systems in experimental biliary peritonitis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005; 139 (4): 391-4.
6. Khadzhibaev AM, Asomov XX, Riskiev UR, Mukhamedzhanova NN, Sigalov DO. Programmed sanitation of the abdominal cavity with peritonitis. Ukrainian Chemotherapy Journal. 2012; 3 (26): 244-6.
7. Dronov AI, Zadorozhnaya KO, Dronova VL, Nastashenko MI. Pathogenesis, complications and control of adhesions in gynecology and surgery. Surgery. Eastern Europe. 2015; 2 (14): 124-9.
8. RF patent №2175784. Method for modeling biliary peritonitis. Patentee: Petrosyan E.A. Authors: Petrosyan E.A., Sergienko V.I., Kade A.Kh., Petrovsky A.N., Lyubavin A.N., Gorbov L.V., Pogosyan A.E., Babaeva G.A. Date of publication: 10.11.2001, bul. 31
9. Radzikhovsky AP., Bobrov OE., Mendel NA., Drach LE., Zubal VI. To the question of the ways of development of purulent-septic complications in acute pancreatitis of non-belly

genesis. Collection of Science Practitioners KMAPO IM. P.L. Shupika. Kiev. 2000; 9 (4): 579-585.

10. Kupreeva MS, Petrosyan EA, Sukhinin AA. Assessment of the state of blood leukocytes in bile cross-over. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009; 5: 60-64.

11. Gusev EYu, Yurchenko LN, Chereshnev VA, Zotova NV. Methodology for studying systemic inflammation. *Cytokines and inflammation*. 2008; 7 (1): 15-23.

12. Soroko EM. *Structural harmony of systems*. Minsk. 1984: 221.

13. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. System in flammatory response and organ dysfunction . *JAMA*. 1999;279:226–280.

14. 14. Botashev AA, Tereshchenko OA, Pomeshchik YuV, Ivanov VV, Laipanov AM, Khasaeva MA, Rykunova VE, Karipidi GK, Petrosyan EA. Assessment of the state of the systemic inflammatory response in biliary peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010; 9: 39-42.

15. Sergienko VI, Petrosyan E, Botashev AA, Tereshchenko OA, Landowner YuV. The role of systemic inflammatory response and endothelial dysfunction in the pathogenesis of biliary peritonitis. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2011; 2 (38): 60-63.

16. Gusev EYU, Chereshnev VA, Yurchenko LN. *Cytokines and inflammation*. 2007; 4: 9-21.

17. Petrosyan EA, Botashev AA, Tereshchenko OA, Landowner YuV, Gubaz SG. Phagocytic activity of neutrophilic granulocytes in experimental biliary peritonitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; 6: 64-67.

Робота надійшла в редакцію 02.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.311-07-089.22-089.27:612.014.421.8:611-018
 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118674>

О. В. Павленко, М. А. Бойко

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАГОЄННЯ ТА ЗДІЙСНЕННЯ
 ГЕМОСТАЗУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНИХ РАН ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ
 ГЕМОСТАТИЧНОЇ ГУБКИ ТА КОНВЕКЦІЙНО-ІНФРАЧЕРВОНОЇ
 ТЕРМОХІРУРГІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ**

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

Summary. Pavlenko O. V., Boyko M. A. **COMPARATIVE EVALUATION OF HEALING EFFICIENCY AND HEMOSTASIS OF POSTEXTRACTION WOUNDS AFTER USE OF HEMOSTATIC SPONGE AND CONVECTION-INFRARED THERMOSURGICAL TECHNOLOGY.** – P. L. Shchupik National medical academy of post-graduate education, Kiev, Ukraine; e-mail: mikola.boiko.stom@gmail.com. **Introduction.** Due to the large number of methods of hemostasis, the search for the most optimal. Due to the active push in the chemical and technical spheres, the development and introduction of new and modified methods of hemostasis in the surgical field is observed. Due to the lack of a single view on the problem of hemostasis of post-extraction wounds in the oral cavity, it is important to conduct a dynamic assessment of wound healing in the early postoperative period. **Objective:** to compare the effect of local passive hemostatic agent (hemostatic sponge) and convection-infrared thermosurgical technology (CITT) hemostasis on post-extraction wound healing, to explore the advantages and disadvantages of each method. **Materials and methods.** We examined and treated 28 patients of different sexes aged 19-45 years who required elective dental surgery in the form of a typical removal of the lower wisdom tooth. Patients were divided into 2 groups of 14 people each. Depending on the method of hemostasis, the control group (hemostatic sponge "Alvanes") and the main (CITT) were distinguished. To determine the intensity of pain, a visual analog scale (VAS) was chosen. The intensity of wound healing was assessed according to the scale of edema, bleeding and local thermometry. Statistical data processing was performed using the program STATISTICA 13, the difference was considered significant with a probability of statistical error $p \leq 0.05$. **Conclusions.** The use of convection-infrared thermosurgical technology eliminates post-extraction bleeding for 15 s, accelerates the formation of a stable blood clot, ensures the absence of foreign bodies in the wound, has better performance in the early postoperative period compared to hemostatic sponge.

Key words: postextraction wound, hemostasis, hemostatic sponge, convection-infrared thermosurgical technology.

Реферат. Павленко А. В., Бойко Н. А. **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ И ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПОСТЭКСТРАКЦИОННЫХ РАН ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ГУБКИ И КОНВЕКЦИОННО-ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРМОХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ.** - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина; e-mail: mikola.boiko.stom@gmail.com. **Актуальность.** В связи с большим количеством методов гемостаза, продолжается поиск наиболее оптимального. Учитывая активное толчок в химической и технической сферах, наблюдается освоение и внедрение новых и модифицированных способов гемостаза в хирургической области. Ввиду отсутствия единого взгляда на проблему гемостаза постэкстракционных ран в полости рта, актуальным

является проведение динамической оценки заживления ран в раннем послеоперационном периоде. **Цель:** сравнить влияние локального пассивного гемостатического агента (губка гемостатическая) и конвекционно-инфракрасной термохирургической технологии (КИТТ) гемостаза на заживление постэкстракционных раны, исследовать преимущества и недостатки каждого из методов. **Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 28 пациентов разного пола 19-45 лет, которые нуждались планового хирургического стоматологического вмешательства в виде обычного удаления нижнего зуба мудрости. Пациентов были разделены на 2 группы по 14 человек в каждой. В зависимости от методики гемостаза выделено контрольную группу (губка гемостатическая «Альванес») и основную (КИТТ). Для определения интенсивности болевых ощущений, был избран визуально-аналоговую шкалу (VAS). Интенсивность заживления раны оценивали по шкале отека, кровотечения и локального термометрии. Была проведена статистическая обработка данных с использованием программы STATISTICA 13 разницу считали достоверной при вероятности статистической ошибки $p \leq 0,05$.

Выводы. Применение конвекционно-инфракрасной термохирургической технологии позволяет устранить постэкстракционных кровотечение в течение 15 с, ускорить образование стабильного кровяного сгустка, обеспечить отсутствие постороннего тело в ране, имеет лучшие показатели по течению раннего послеоперационного периода по сравнению с гемостатической губкой.

Ключевые слова: постэкстракционных рана, гемостаз, губка гемостатическая, конвекционно-инфракрасная термохирургическая технология.

Реферат. Павленко О. В., Бойко М. А. **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАГОЄННЯ ТА ЗДІЙСНЕННЯ ГЕМОСТАЗУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНИХ РАН ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ГУБКИ ТА КОНВЕКЦІЙНО-ІНФРАЧЕРВОНОЇ ТЕРМОХІРУРГІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ.** Актуальність. У зв'язку з великою кількістю методів гемостаза, триває пошук найбільш оптимального. Зважаючи на активний поштовх у хімічній та технічній сферах, спостерігається освоєння та впровадження нових та модифікованих способів гемостаза в хірургічній галузі. Зважаючи на відсутність єдиного погляду на проблему гемостаза постекстракційних ран в порожнині рота, актуальним є проведення динамічної оцінки загоєння ран в ранньому післяопераційному періоді. **Ціль:** порівняти вплив локального пасивного гемостатичного агенту (губка гемостатична) та конвекційно-інфрачервоної термохірургічної технології (КИТТ) гемостаза на загоєння постекстракційної рани, дослідити переваги та недоліки кожного з методів. **Матеріали та методи.** Обстежено та проліковано 28 пацієнтів різної статі 19-45 років, котрі потребували планового хірургічного стоматологічного втручання у вигляді типового видалення нижнього зуба мудрості. Пацієнтів було розділено на 2 групи по 14 людей у кожній. В залежності від методики гемостаза виділено контрольну групу (губка гемостатична «Альванес») та основну (КИТТ). Для визначення інтенсивності больових відчуттів, було обрано візуально-аналогову шкалу (VAS). Інтенсивність загоєння рани оцінювали згідно шкали набряку, кровотечі та локального термометрії. Була проведена статистична обробка даних з використанням програми STATISTICA 13, різницю вважали достовірною при вірогідності статистичної помилки $p \leq 0,05$. **Висновки.** Застосування конвекційно-інфрачервоної термохірургічної технології дозволяє усунути постекстракційну кровотечу протягом 15 с, пришвидшити утворення стабільного кров'яного згустка, забезпечити відсутність стороннього тіла в рані, має кращі показники щодо перебігу раннього післяопераційного періоду в порівнянні з гемостатичною губкою.

Ключові слова: постекстракційна рана, гемостаз, губка гемостатична, конвекційно-інфрачервона термохірургічна технологія.

Якісний гемостаз тканин порожнини рота є важливим етапом кожного хірургічного втручання, від якості котрого, залежить візуалізація операційного поля та виконання кропітких технічних елементів втручання [1]. Зі збільшенням кількості реконструктивних втручань на м'яких та твердих тканинах порожнини рота, з'являється потреба у пошуку нових методів гемостаза, які б відповідали таким критеріям як ефективність, зручність та ергономічність [2, 3].

У зв'язку з науково-технічним прогресом, розвиток медичної галузі стрімко набирає оберти. Наразі, доступним є виконання гемостазу за допомогою хімічних, біологічних агентів та фізичних методів [3, 4]. Однак, фізичні методи гемостазу в хірургії порожнини рота позбавлені належної уваги, не зважаючи на це, з'являються нові за принципом дії на тканини [4, 5]. Колективом авторів ІЕЗ ім. Є. О. Патона розроблена конвекційно - інфрачервона термохірургічна технологія (КІТТ), яка має широке впровадження в хірургічній галузі [6].

У зв'язку з наявністю великої кількості різних методик гемостазу постекстракційних ран, відсутністю даних літератури щодо використання КІТТ в хірургії порожнини рота, єдиного погляду на проблему, виникає потреба у проведенні даного дослідження.

Ціль: порівняти вплив локального пасивного гемостатичного агенту (губка гемостатична «Альванес») та конвекційно - інфрачервоної термохірургічної технології (КІТТ) гемостазу на загоєння постекстракційної рани, дослідити переваги та недоліки кожного з методів.

Матеріали та методи. Обстежено та проліковано 28 пацієнтів різної статі 19 - 45 років, котрі потребували планового хірургічного стоматологічного втручання у вигляді типового видалення нижнього зуба мудрості. Пацієнтів було розділено на 2 групи по 14 людей у кожній. В залежності від методики гемостазу виділено контрольну групу (губка гемостатична «Альванес») та основну (КІТТ). Для визначення інтенсивності больових відчуттів, було обрано візуально-аналогову шкалу (VAS). Інтенсивність загоєння рани оцінювали згідно шкали набряку, кровотечі та локального термометрії. Була проведена статистична обробка даних з використанням програми STATISTICA 13, різницю вважали достовірною при вірогідності статистичної помилки $p \leq 0,05$.

Ключові слова: постекстракційна рана, гемостаз, губка гемостатична, конвекційно-інфрачервона термохірургічна технологія.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено та проліковано 28 пацієнтів різної статі віком від 19 до 45 років без когнітивних порушень та хвороб опорно-рухової системи, котрі потребували планового хірургічного втручання у вигляді типового видалення нижнього зуба мудрості. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Протокол хірургічного втручання: обробка операційного поля 0,05% розчином хлоргексидину, під місцевою провідниковою анестезією «Септанест» 4%, 1/100 000, 1,7 мл проведено відшарування циркулярної зв'язки, видалено зуб за допомогою прямого елеватора та щипців. У всіх випадках, операційне поле охоплювало не більше одного зуба. Дослідження було проведено на базі кафедри стоматології НМАПО та стоматологічного відділення КНП Носівська ЦРЛ ім. Ф. Я. Примака Чернігівської області.

Всіх пацієнтів було розділено на 2 групи по 14 людей у кожній в залежності від методу гемостазу постекстракційної рани. Було виділено контрольну групу, де використовували губку гемостатичну «Альванес» (Рис. 1, 2) та основну, де використовували КІТТ (Рис. 3, 4), розроблену колективом авторів ІЕЗ імені Є. О. Патона [2, 6] в температурному режимі 125°, тривалість впливу 10 с, відстань 5 см, потужність нагрівального елемента 50 Вт, витрата повітря 3-4 л/хв (Рис. 3).

Після хірургічного лікування, з огляду на об'єм рани та причини з якої було проведено втручання, в кожній групі було призначено антибактеріальну та протизапальну терапію. Оцінку результатів хірургічного лікування в кожній з груп здійснювали на 1, 2, 3, 5 та 7 добу.

Для визначення інтенсивності больових відчуттів в ранньому післяопераційному періоді, в кожній групі було обрано візуально-аналогову шкалу (VAS) (табл.1). Інтенсивність загоєння рани оцінювали згідно шкали набряку (Табл. 2), кровотечі (Табл. 3) та локального термометрії (Табл. 4) за допомогою безконтактного інфрачервоного термометра WT 320 з лазерною вказівкою, похибка виміру якого складає $\pm 0,2$. Аналіз та статистична обробка даних була здійснена на персональному комп'ютері з використанням спеціалізованого пакету аналізу медико – біологічних даних для програми Excel та

програми STATISTICA 13. Різницю вважали достовірною при вірогідності статистичної помилки $p \leq 0,05$.

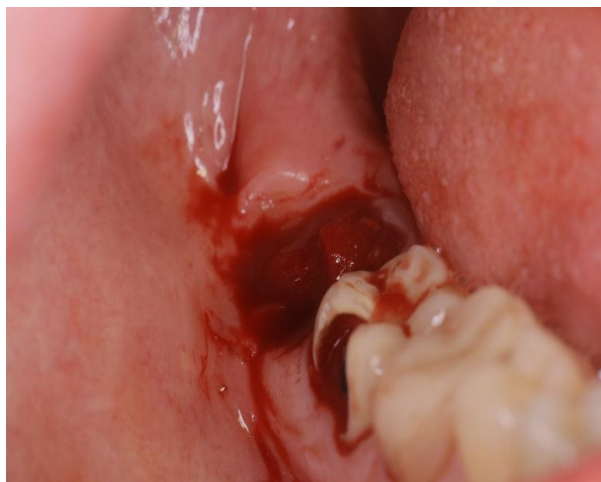


Рис. 1. Губка гемостатична «Альванес» в лунці видаленого зуба 4.8.



Рис. 2. Стан постекстракційної рани з губкою «Альванес» через 15 с (той самий пацієнт). Спостерігається тривала кровотеча з лунки зуба 4.8.



Рис. 3. Вплив КІТТ на лунку видаленого зуба 4.8. з використанням спеціальної Г-подібної стоматологічної насадки розробленої колективом авторів ІЕЗ ім. С. О. Патона. Спостерігається утворення коагуляційної плівки на поверхні рани.

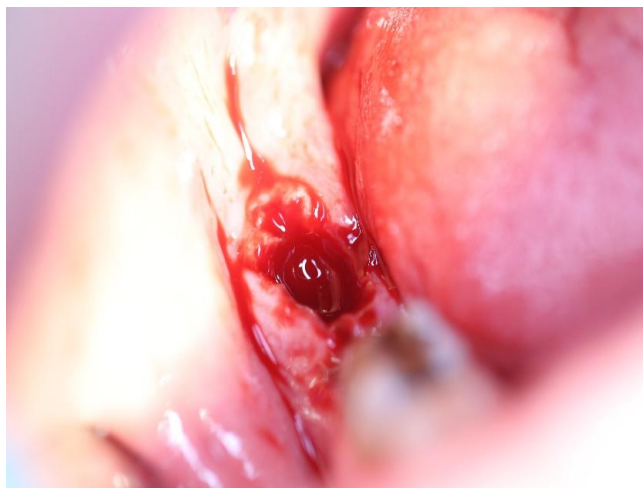


Рис. 4. Стан постекстракційної рани після впливу КІТТ через 15 с (той самий пацієнт).
Спостерігається сформований кров'яний згусток, надійний гемостаз.

Результати та обговорення. Шляхом порівняння інтенсивності болювого синдрому, виявили, що на 1 добу спостерігається різниця бальної величини в межах $1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) по відношенню до основної групи, що свідчить про більш виражений болювий синдром в основній групі спостереження. На 3 та 5 добу спостерігалась достовірність бальної величини в основній групі, що склала $1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи, що свідчить про швидшу динаміку згасання болювих відчуттів в основній групі, ніж в контрольній (Табл.1). На 7 добу бальна величина вказує на відсутність болювого синдрому в основній групі, тоді як в контрольній групі залишаються його прояви, про що свідчить різниця бальної величини $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Результати індексної оцінки болювих відчуттів груп спостереження згідно візуально-аналогової шкали (VAS) (у балах, $M \pm m$)

Група/ Метод гемостазу	Доба			
	1	3	5	7
Контрольна (губка гемостатична)	$5,0 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,5$
Основна (КІТТ)	$6,0 \pm 0,5$ $p > 0,05$	$2,0 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$1,0 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$0,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$

Примітка: p – коефіцієнт вірогідності щодо контролю

Згідно оцінки набряку тканин на 1 добу спостерігалась різниця бальної величини в межах $1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) по відношенню до основної групи, що свідчить про більш виражений набряк тканин у місці втручання в основній групі спостереження. На 3 добу, не виявлено достовірної різниці між обома групами спостереження, однак на 5 добу, спостерігались ознаки посилення набряку в контрольній групі, про що свідчить достовірність бальної величини, що складає $1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблиця 2

Результати оцінки набряку тканин ($M \pm m$, у балах)

Група/ Метод гемостазу	Доба			
	1	3	5	7
Контрольна (губка гемостатична)	$3 \pm 0,5$	$3 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,5$
Основна (КІТТ)	$4,0 \pm 0,5$ $p > 0,05$	$3,0 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$1,0 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$0,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$

Примітка: p – коефіцієнт вірогідності щодо контролю

За результатами оцінки постекстракційної кровотечі спостерігається достовірність бальної величини в основній групі, що на 1 добу склала $1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), на 2 добу $0,5 \pm 0,5$

($p < 0,05$) та на 3 добу $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) відповідно до контрольної групи (Табл. 3).

Таблиця 3

Результати оцінки постекстракційної кровотечі ($M \pm m$, у балах)

Група/ Метод гемостазу	Доба		
	1	2	3
Контрольна (губка гемостатична)	$2 \pm 0,5$	$1 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,5$
Основна (КІТТ)	$1,0 \pm 0,5$ $p > 0,05$	$0,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$0,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$

Примітка: p – коефіцієнт вірогідності щодо контролю

Показники локальної температури різнились незначно, на 1 добу спостерігається різниця бальної величини в межах $0,6 \pm 0,2$ ($p > 0,05$) по відношенню до основної групи, що свідчить про більш активний перебіг запального процесу в основній групі спостереження. Однак починаючи вже з 3 доби спостерігається стрімке зниження локальної температури в основній групі на $0,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), на 5 добу на $0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), на 7 добу на $0,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), про що свідчить різниця температурних даних (Табл.4).

Таблиця 4

Локальна температура у пацієнтів обох груп спостереження ($^{\circ}\text{C}$, $M \pm m$)

Група/ Метод гемостазу	Доба			
	1	3	5	7
Контрольна (губка гемостатична)	$38,6 \pm 0,2$	$37,5 \pm 0,2$	$37,3 \pm 0,2$	$36,7 \pm 0,2$
Основна (КІТТ)	$39,2 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$37,2 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$36,8 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$36,5 \pm 0,2$ $p < 0,05$

Примітка: p – коефіцієнт вірогідності щодо контролю

Результати індексної оцінки больових відчуттів, набряку, тканин, постекстракційної кровотечі та локальної температури, сумарно, дозволяють стверджувати про ефективність обох методів гемостазу з перевагою електротермохірургічної методики при зупинці луночкових кровотеч в ранньому післяопераційному періоді [2 - 4].

Таблиця 5

Порівняльні характеристики губки «Альванес» та КІТТ

Критерії оцінки	Види локального гемостазу	
	Губка гемостатична (14 пацієнтів)	КІТТ (14 пацієнтів)
Стабільність кров'яного згустка	не стабільний	стабільний
Кровотеча після застосування методу	можлива	малоймовірна
Надійність гемостазу	не надійний	надійний
Час здійснення гемостазу, с ($X \pm \sigma$)	27-43	7-15
Потреба у використанні стерильного матеріалу	+	–
Наявність стороннього тіла в рані	+	–
Потреба у з'єднанні країв рани (за допомогою швів)	+	–
Потреба в асистенті	+	\pm
Ретенція залишків їжі	\pm	\pm
Ергономічність методу	\pm	+
Потреба у повторному візиті пацієнта	\pm	–

Висновки

1. Застосування конвекційно-інфрачервоної термохірургічної технології дозволяє усунути постекстракційну кровотечу протягом 15 с, пришвидшити утворення стабільного кров'яного згустка, забезпечити відсутність стороннього тіла в рані.

2. Згідно оцінки больових відчуттів на 3 та 5 добу спостерігалась достовірність бальної величини в основній групі що склала $1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи, що свідчить про швидшу динаміку згасання больових відчуттів.

3. Оцінка набряку тканин, вказують на позитивну динаміку в основній групі, починаючи з 3-5 добу посилення набряку в контрольній групі, про що свідчить достовірність бальної величини, що складає $1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) по відношенню до основної. За результатами оцінки постекстракційної кровотечі спостерігається достовірність бальної величини в основній групі, що на 1 добу склала $1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), на 2 добу $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) та на 3 добу $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) відповідно до контрольної групи. Показники локальної температури різнились незначно, але з достовірною різницею на користь основної групи спостереження, вже з 3 доби.

4. За даними результатів дослідження конвекційно - інфрачервона термохірургічна технологія має кращі показники щодо перебігу раннього післяопераційного періоду в порівнянні з гемостатичною губкою.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на актуальність використання конвекційно - інфрачервоної термохірургічної технології при лікуванні хірургічної патології м'яких та твердих тканин порожнини рота.

Література:

1. Кирсанова Н. М. Общие и частные вопросы гемостазов реконструктивной хирургии полости рта / Кирсанова Н. М., Ломакин М. В., Солощанский И. И. // Российский стоматологический журнал. –2018.– 22.–С. 212 – 216.

2. Худецкий І. Ю. Оптимізація медико-технічних характеристик багатofункціональних термохірургічних апаратів для стоматології / Худецкий І. Ю., Камалов Р. Х., Пономаренко В. О., Сухін І. А. //Проблеми військової охорони здоров'я. – 2013. – 36. – С. 225 – 229.

3. Kumar S. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. / Kumar S // Asian J Pharm Clin Res. –2016. – 9. – P.35-41.

4. Veleska-Stevkoska D. Haemostasis in Oral Surgery with Blue-Violet Light. / Veleska-Stevkoska D., Konesk F. //J Med Sci. – 2018. – 6. – P. 687-691.

5. Усенко О. Ю. Дослідження впливу коагуляції конвекційно-інфрачервоної термохірургічної технології на резекційну поверхню печінки (експериментальне дослідження) / Усенко О. Ю., Литвиненко О. М., Тернавський О. П., Савицька І. М. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – 2. – С.77-81.

6. Худецкий І. Ю. Візуалізація температурних параметрів конвекційно-інфрачервоних потоків термохірургічного інструменту / Худецкий І. Ю., Хрепгун Є. І., Антонова – Рафі Ю. В. // Біомедична інженерія і технологія. – 2018. – 1. – С.45 - 51.

References:

1. Kirsanova N. M., Lomakin M.V., Soloshhanskij I. I. General and private issues of hemostasis in reconstructive oral surgery. Rosijskij stomatologicheskij zhurnal. 2018; 22(4): 212 – 216.

2. Khudetskyi I. Iu., Kamalov R. Kh., Ponomarenko V. O., Sukhin I. A. Optimization of medical and technical characteristics of multifunctional thermosurgical devices for dentistry. Military health problems. - 2013; 36: 225 – 229.

3. Kumar S. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. Asian J Pharm Clin Res. 2016; 9(3): 35 - 41.

4. Veleska-Stevkoska D., Konesk F. Haemostasis in Oral Surgery with Blue-Violet Light. J Med Sci. 2018; 6(4):687 - 691.

5. Усенко О.Ю., Litvinenko O. M., Ternavsky O. P., Savitskaya I. M. Investigation of the influence of coagulation of convection-infrared thermosurgical technology on the liver resection surface (experimental research). Clinical and experimental pathology. 2017;2(60): 77 - 81.

6. Khudetsky I. Yu., Khreptun E. I., Antonova-Rafi Yu. V. Visualization of temperature parameters of convection-infrared flows of thermosurgical instrument. Biomedical engineering and technology. 2018. 1 (1): 45 - 51.

Робота надійшла в редакцію 11.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617-001.17-085.322:582.663.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4127132>

О. Л. Чулак¹, Б. А. Насибуллин², Л. Д. Чулак¹

ВЛИЯНИЕ МАСЛА АМАРАНТА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ОЖОГОВОЙ РАНЫ

¹Международный гуманитарный университет, Одесса;

²Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса

Summary. Chulak O. L., Nasibullin B. A., Chulak L. D. **INFLUENCE OF AMARANTH OIL ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF BURN WOUND.** - *International Humanitarian University, Odessa; Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Ukraine, Odessa; e-mail: baduik_ns@ukr.net.*

The aim - to evaluate the effect of amaranth oil (*Amaránthus*) on the activity of the fibrinolytic system of experimental animals body with thermal injury. In an experiment on 70 white Wistar rats, kutobred dilution weighing 180-200 g, the effect of amaranth oil on the condition of a burn wound was assessed by the content of plasmin, plasminogen and the total fibrinolytic activity of the blood. The results obtained showed that in the case of using amaranth oil, the fibrinolytic activity was low, perhaps this was due to the fact that the compounds that make up amaranth have a beneficial effect on the regulation of protein synthesis, due to which there is no accumulation of substandard compounds, the need for large amounts of plasmin and there is no plasminogen and these indicators are reduced.

Key words: amaranth oil, burn wound, fibrinolysis

Реферат. Чулак О. Л., Насибуллин Б. А., Чулак Л. Д. **ВЛИЯНИЕ МАСЛА АМАРАНТА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ОЖОГОВОЙ РАНЫ** Цель работы - оценить влияние масла амаранта (*Amaránthus*) на активность фибринолитической системы организма экспериментальных животных с термической травмой. В эксперименте на 70 белых крысах линии Вистар, кутобредного разведения массой тела 180-200 г оценивали влияние масла амаранта на состояние ожоговой раны по содержанию плазмينا, плазминогена и общей фибринолитической активности крови. Результаты исследований показали, что в случае применения масла амаранта фибринолитическая активность была невысокой, возможно, это связано с тем, что соединения, входящие в состав амаранта благотворно влияют на регуляцию белкового синтеза, благодаря чему не происходит накопления некондиционных соединений, потребности в больших объемах плазмينا и плазминогена нет и эти показатели снижаются.

Ключевые слова: масло амаранта, ожоговая рана, фибринолиз

Реферат. Чулак О. Л., Насібулін Б. А., Чулак Л. Д. **ВПЛИВ ОЛІЇ АМАРАНТУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ І ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ОПКОВОЇ РАНИ.** - *Міжнародний гуманітарний університет, Одеса; Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України, Одеса.* Мета роботи - оцінити вплив масла амаранту (*Amaranthus*) на активність фібринолітичної системи організму експериментальних тварин з термічною травмою. В експерименті на 70 білих щурах лінії Вістар, кутобредного розведення масою тіла 180-200 г оцінювали вплив масла амаранту на стан опікової рани за змістом плазміну, плазміногену та загальної фібринолітичної активності крові. Результати досліджень показали, що в разі застосування масла амаранту фібринолітична активність була невисокою, можливо, це пов'язано з тим, що сполуки, що входять до складу амаранту благотворно впливають на регуляцію білкового синтезу, завдяки чому не відбувається накопичення некондиційних з'єднань, потреби у великих обсягах плазміну і плазміногену немає і ці показники знижуються.

Ключові слова: масло амаранту, опікова рана, фібриноліз

Вступлення. Ежегодно в результате различных травм в мире погибает около 5 миллионов человек, что составляет почти 9% от общего числа смертей, а сам травматизм является одной из основных причин в структуре «глобального бремени болезней» и, соответственно, экономических потерь. По оценкам ВОЗ, ежегодно происходит 180.000 случаев смерти, вызванных ожогами, подавляющее большинство из них происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. Несмертельные ожоги являются одной из основных причин заболеваемости, включая длительную госпитализацию, обезображивание и инвалидность, часто сопровождаемые стигматизацией и неприятием. Ожоги входят в число основных причин лет жизни, скорректированных на инвалидность (ДАЛИ) [1-5].

Одним из негативных последствий/осложнений термической травмы считают формирование грубых рубцов, которые не только создают эстетические неудобства, но и усложняют или нарушают возможность функционирования соответствующей части тела [1, 2, 6].

Заживление ожоговой раны - комплекс местных и системных биохимических реакций направленных на заживление раневого дефекта. Процесс заживления сопровождается многими типическими реакциями - воспалением, регенерацией клеток, миграцией и пролиферацией клеток соединительной ткани, синтезом неспецифических белков, ремоделированием соединительнотканых образований, уплотнением новообразованной ткани.

Процесс циклический и разделяется на ряд этапов.

Следует отметить, что на всех этапах заживления термического повреждения, организм активно использует фибрин, белки и полипептиды межучочного вещества собственной кожи. Эти соединения создают грануляционную ткань [7, 8]. На границе этапов грануляции и ремоделирования соединительной ткани возникают условия дна формирования ожогового рубца. Состояние и активность протеолитической системы в этот период раневого процесса имеет большое значение, т. к. она наряду с системами энергообеспечения и белкового синтеза, определяет качество и количество волокнистой и межучочной компаненты соединительной ткани и влияет на организацию её структуры.

Для предотвращения формирования грубых рубцов используются фармакологические и природные препараты, улучшающие течение обменных процессов в соединительной ткани, антиоксидантные и противовоспалительные средства для защиты клеточных мембран и поддержания неизменной гемодинамики. Среди препаратов природного происхождения в последнее время внимание привлекает масло амаранта (*Amaranthus*), обладающее широким спектром действия.

Цель работы: оценить влияние масла амаранта на активность фибринолитической системы организма экспериментальных животных с термической травмой.

Материалы и методы исследований. Исследование проводили на белых крысах линии Вистар, кутобредного разведения массой тела 180-200 г (n = 70). Содержание животных в виварии и работа с ними осуществлялись в соответствии с Европейской конвенцией «О защите позвоночных животных, которые используются для исследовательских и других научных целей» (Страсбург, 18 марта 1986 г.)

В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 3 группы:

1 группа - 10 животных, которые не подвергались никаким воздействиям. Результаты, полученные при работе с ними служили контролем.

2 группа - 30 крыс, которым под лёгким эфирным наркозом наносили термический ожог на боковую поверхность тела, предварительно удалив волосяной покров.

3 группа - 30 животных, которым на фоне ожоговой травмы проводили аппликации маслом амаранта.

Ожоговую травму наносили прикладывая к боковой поверхности тела монеты номиналом 10 копеек, разогретые не менее, чем до 200° С. Эксперимент проводили в течении 3, 7, 10 суток после ожога.

При выведении крыс из эксперимента у них забирали 5 мл крови.

В выделенной крови с использованием набора реактивов НПО РЕНАМ (г. Харьков) определяли содержание плазмينا, плазминогена и общую фибринолитическую активность крови.

Динамику состояния раны, оценивали визуальными, ежедневными наблюдениями, а также по результатам гистологических исследований материала, взятого из краевой зоны и дна раны. Для проведения гистологических исследований при выведении животных из опыта у них забирали участок кожи, включающий пограничный валик и дно раны. Материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида, проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в целлоидин. Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 7 - 9 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали с помощью светового микроскопа.

Результаты и их обсуждения

Микроскопические и макроскопические исследования течения раневого процесса в случаях коррекции его аппликациями масла амаранта и в случаях нативного развития выявили ряд отличий.

Прежде всего имела место смена струпа из некротизированных тканей зоны ожога на струп, образованный из вышедших белков крови. Пограничный валик, формирующийся вокруг зоны некроза в случаях применения масла амаранта более бледный и не такой высокий, как при некорректируемом течении ожога. У животных с коррекцией ожогового процесса, в отличие от нативного ожога, не наблюдалось нагноения раны под струпом. Если при некорректируемом ожоге в дне раны, на ранних этапах его развития определяется довольно широкий слой гомогенного вещества, включающий остатки волокон и миоцитов, под которым располагаются отёчные и дезинтегрированные пучки фиброзных волокон, бледные разрозненные миоциты и единичные кожные придатки, то в случаях применения аппликаций амарантового масла, слой гомогенного вещества на дне раны визуально тонкий и более однородный. Слой изменённых фиброзных волокон и миоцитов менее отёчный, в нём меньше лимфоидных элементов и больше мелких сосудов. Аналогичные отличия имеют место в пограничной зоне термического ожога. К моменту окончания эксперимента размеры ожогового дефекта при некорректируемом его течении составляла до 1,0 см, а при применении амаранта – 0,5-0,7 см. В обоих вариантах остатки струпа легко отделялись от раны, в случаях некорректируемого ожога дно раны сероватое, неровное, иногда с белесыми отложениями; в случаях применения амаранта дно раны белесовато - розовое и на нём выступают отдельные капельки крови. Микроскопические исследования дна раны, в случаях применения амаранта, показали лучше сформированную сосудистую сеть; имеются участки упорядоченного размещения пучков фиброзных волокон и сохранных миоцитов; сохранившиеся придатки кожи, по внешнему виду близки к данным контроля. Кроме того, в этих случаях и на дне раны и в пограничной зоне практически не определялись лимфоидные элементы. Кроме того, во течении всего времени эксперимента, на дне раны и пограничной зоне в случаях коррекции раневого процесса аппликациями масла Амаранта, отмечается меньше количество межучточного вещества и для него характерно темно-розовая окраска или окраска ближе к оранжевой. При некорректируемом отёке окраска межучточной ткани тёмно-красная, сочная. Определяется разное количество мелких кровеносных сосудов [9 - 12].

Вышеописанные различия в структурно-функциональных изменений кожи при разном ведении термического поражения сопровождалось отличием в динамике фибринолитической активности. Результат исследования этой системы приведены в

Особенности динамики показателей фибринолитической активности при разных способах введения ожоговой раны

Показатели\сроки	Фибринолитическая активность %	Плазмин	Плазминоген
3 сутки	188±16,0	103,39±9,0	69,3±6,0
7 сутки	125,34±12,0	82,1±10,0	79,3±12,0
10 сутки	115,6±6,0	70,9±8,5	86,9±10,0
3 сутки	77,27±7,4	79,1±4,2	17,92±1,6
7 сутки	74,54±8,3	24,49±1,1	16,7±0,89
10 сутки	87,1±6,0	57,73±4,0	56,15±1,9
Контроль %	100±18	100±12	100±18

Как следует из данных таблицы 1, фибринолитическая активность первоначально резко усиливается, а в последующие сроки наблюдений снижается. В тоже время в случаях применения масла Амаранта она остаётся близкой контролю на всём протяжении эксперимента. Можно полагать, что изменения окраски межтучного вещества при некоррегируемом отёке связано с образованием некондиционных белков, которые надлежит лизировать, чем и объясняется первоначальный рост фибринолитической активности. Однако длительно такое положение дел весьма нагрузочно для этой системы, что приводит к её истощению и соответственно к снижению значения этого препарата. В случае применения масла Амаранта накопления таких некондиционных соединений не происходит, поэтому фибринолитическая активность на протяжении эксперимента остаётся на нижней границе физиологического коридора.

Ферментом фибринолитической активности является плазмин, образующийся из плазминогена. Как следует из данных таблицы 1. в случаях некоррегируемого течения ожога при высокой активности фибринолиза эти показатели находились на нижней границе физиологического коридора, возможно это связано с перенапряжением системы. В случае применения масла Амаранта фибринолитическая активность была невысокой, возможно, это связано с тем, что соединения, входящие в состав Амаранта благотворно влияют на регуляцию белкового синтеза, благодаря чему не происходит накопления некондиционных соединений, потребности в больших объёмах плазмينا и плазминогена нет и эти показатели снижаются.

Література:

1. Тателадзе Д. Г., Симонов С. Н. Клинико-статический анализ больных с термическими поражениями // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер.: Естествен. и технич. науки. Тамбов, 2017. Т. 22. Вып. 1.- С. 204 - 210.
2. Соколов В. А., Скворцов Ю. Р. Зарубежная статистика ожогов // Скорая мед. помощь. - 2011. - № 3. - С. 58–61.
3. Шаповалов С. Г., Рогалев К. К. Модель и принципы организации оказания медицинской помощи пострадавшим от ожоговой травмы в чрезвычайных ситуациях // Вестн. С.-Петерб. ун-та.- Сер.11. Медицина.- 2014.- № 1. - С.238-249
4. WHO and the International Society for Burn Injuries issue new fact sheet on burns [Internet]. [cited 2012 Oct 18]. Available from: http://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/other_injury/en/burns_factsheet.pdf
5. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns [Text] / I. Kaddoura, G. Abu-Sittah, R. Karamanoukian, N. Papazian // Ann Burns Fire Disasters. – 2017. – Vol. 30 (2). – P. 95-102.
6. Козинец Г.П.- Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, А. П. Радзиховский, Б. С. Шейман.- М.: Мед прессинформ, 2005. – 83 с.
7. Чеснокова Н. П. Патогенез ожогового шока и термических поражений различной степени тяжести / Н. П. Чеснокова, Н. В. Полутова, Н. В. Островский., Т. А. Неважжай // Шок, как проявление реакции дезадаптации при стрессе: Под ред П. В. Глыбочко. – М.:

Прессфарм, 2009. - С 237 - 279

8. Петров С. В. Общая хирургия: 3-е изд., переработ. и доп.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010.- 767 с.

9. Горячковский Н. П. Клиническая биохимия. – Одесса: Экология, 2005.- 678 с.

10. Михин И. В. Ожоги и обморожение / И. В. Михин, Ю. В. Кухтенко: Уч.-метод. пособие. – Волгоград, 2012. – 87 с.

11. Esselman, P. C. Burn rehabilitation: an overview [Text] / P. C. Esselman // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 88 (12). – P. 3 - 6.

12. Gozhenko A. I. Advantages of high olein sunflower oil over palm oil according to biochemical research results / A. I. Gozhenko, A. P. Levitsky, V. T. Stepan, I. P. Pustovoi, N. S. Badiuk, A. K. Maslyukov - PhOL – PharmacologyOnLine - N 2. - P. 293-301. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2020/vol2/PhOL_2020_2_A028_Gozhenko.pdf

References:

1. Tateladze D.G., Simonov S.N. Clinical and static analysis of patients with thermal lesions // Vestn. Tambov. un-that. Ser. : Natural. and technical Sciences. Tambov, 2017.Vol. 22. Issue. 1.- S. 204 - 210.

2. Sokolov VA, Skvortsov Yu. R. Foreign statistics of burns // Ambulance. help. -2011.- No. 3. - S. 58–61.

3. Shapovalov SG, Rogalev KK Model and principles of the organization of medical care to victims of burn injury in emergency situations // Vestn. St. Petersburg. University - Ser. 11. Medicine. - 2014.- No. 1. - P.238-249

4. WHO and the International Society for Burn Injuries issue new fact sheet on burns [Internet]. [cited 2012 Oct 18]. Available from: http://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/other_injury/en/burns_factsheet.pdf

5. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns [Text] / I. Kaddoura, G. Abu-Sittah, R. Karamanoukian, N. Papazian // Ann Burns Fire Disasters. – 2017. – Vol. 30 (2). – P. 95-102.

6. Kozinets GP. Burn intoxication. Pathogenesis, clinic, principles of treatment / G.P. Kozinets, S.V. Slesarenko, A.P. Radzikhovskiy, B.S.Sheiman.- М. : Med pressinform, 2005. - 83 p.

7. Chesnokova N. P. Pathogenesis of burn shock and thermal injuries of varying severity / N. P. Chesnokova, N. V. Polutova, N. V. Ostrovskiy., T. A. Nevazhai // Shock as a manifestation of the reaction of maladjustment in Stress: Under the editorship of P.V. Glybochko. - М. : Presspharm, 2009 .-- С 237 - 279

8. Petrov SV General surgery. - 3rd ed., Revised and additional - М. : GEOTAR - Media, 2010. - 767 p.

9. Goryachkovskiy NP - Clinical biochemistry. - Odessa: Ecology, 2005.- 678 p.

10. Mikhin IV Burns and frostbite / IV Mikhin, Yu. V. Kukhtenko: Uch.-method. allowance. - Volgograd, 2012 .- 87 p.

11. Esselman, P. C. Burn rehabilitation: an overview [Text] / P. C. Esselman // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 88 (12). – P. 3 - 6.

12. Gozhenko A. I. Advantages of high olein sunflower oil over palm oil according to biochemical research results / A. I. Gozhenko, A. P. Levitsky, V. T. Stepan, I. P. Pustovoi, N. S. Badiuk, A. K. Maslyukov - PhOL – PharmacologyOnLine - N 2. - P. 293-301. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2020/vol2/PhOL_2020_2_A028_Gozhenko.pdf

Робота надійшла в редакцію 02.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*Н. А. Мацегора, І. М. Смольська, О. Я. Лекан, О. Є. Шпота, Л. П. Омел'ян,
В. В. Сухаренко*

ТУБЕРКУЛЬОЗ КІСТОК ТА СУГЛОБІВ

Одеський національний медичний університет

Актуальність. Туберкульоз (ТБ) являє собою хронічне інфекційне захворювання, збудником якого є мікобактерії, він характеризується формуванням в уражених тканинах осередків специфічного грануломатозного запалення та загальної реакції організму токсико-алергійного генезу. Це одне з найнебезпечніших та поширеніших інфекційних захворювань. У більшості людей ТБ асоціюється з хворобами легень, що досягає 80 % уражень. Але в 20 % випадків реєструються позалегенові форми ТБ (ПЛТБ), які останніми роками мають тенденцію до зростання. ПЛТБ можуть формуватися як первинно, без патології легень, й мати тривало латентний перебіг, так і вторинно, у хворих на ТБ легень, що є наслідком спроможності мікобактерій розповсюджуватися гематогенним та лімфогенним шляхами.

Найбільш часто позалегеновою локалізацією туберкульозу є кістково-суглобова система, що уражується в 47 %, досить часто – ТБ сечостатевої системи – 37%, очей – 5,5 %, ЦНС – 4 %, периферичних лімфатичних вузлів – 2,5 %, органів черевної порожнини – 1,5 %, шкіри – 1,5%.

Усього на кінець 2018 р. в Україні зареєстровано 2865 випадків позалегенового ТБ, з них 2363 – нові випадки, з яких на кістково-суглобовий туберкульоз (КСТ) припадає 17 на 100 тис. населення лише на Одещині; відбувається поширення показника захворюваності на КСТ в осіб молодого віку.

КСТ діагностується вкрай погано, хворі виявляються на пізніх етапах його розвитку, що призводить до тяжких наслідків захворювання і високої інвалідизації, необхідності тривалого й складного, частіше оперативного, лікування. Основними факторами, що сприяють запізненню діагностики КСТ, є низька поінформованість щодо позалегенових форм ТБ, недостатні знання і відсутність настороженості щодо ТБ у лікарів загальної лікувальної мережі, дефіцит фахівців відповідного профілю в протитуберкульозній службі, а також поліморфізм клінічних проявів і об'єктивні труднощі діагностики, викликані різноманітністю локалізації та латентним перебігом процесу.

У зв'язку з вищевикладеним актуальною є проблема професійної підготовки не тільки лікарів-фтизіатрів, але й лікарів загальної мережі, які першими зустрічаються із хворими на численні види патології, включаючи легеневі та позалегенові форми ТБ. Це зумовило необхідність складання методичної розробки, присвяченої вдосконаленню знань лікарів з основних етапів діагностики кістково-суглобового туберкульозу.

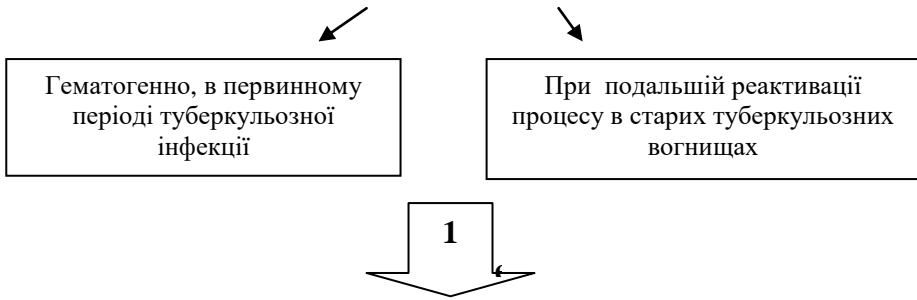
Туберкульоз кісток та суглобів — специфічне ураження будь-якої частки скелету. Хворі на КСТ складають 47 % від позалегенових форм ТБ та 3-5 % — від усіх хворих на туберкульоз. Хворіють у будь-якому віці. У дітей та підлітків хвороба відрізняється більшою поширеністю та значними порушеннями функцій ураженої частки скелету. Приблизно у половині випадків туберкульозний процес локалізується у хребті, рідше – у кульшовому та колінному суглобах, значно рідше – у ліктьовому та плечовому суглобах, кістках стопи, кисті та інших місцях.

Групи ризику:

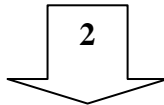
- артрити з тривалим перебігом захворювання;
- поліартрити, остеомиєліти метафізарної локалізації, які ускладнюються норицями;
- остеохондроз хребта;
- радикуліти, а також стійкі болі в спині, суглобах;
- порушення ходи.

Патогенез ТБ кісток і суглобів

Шляхи розвитку



В розвитку кістково-суглобового туберкульозу виділяють 4 етапи:



Первинний остит або вогнищевий туберкульоз кістки. В губчастій тканині формуються туберкульозні гранульоми. Казеозно-некротичні зміни призводять до некрозу кісткових балок. Навколо зон руйнування утворюється капсула: внутрішній шар – специфічна грануляційна тканина, зовнішній шар – неспецифічна.



При поширенні туберкульозного процесу на суглоб виникає *туберкульозний артрит*. У порожнині суглоба утворюється серозно-фібринозний або гнійний ексудат. Хрящ суглоба некротизується та відторгується, оголюються суглобові поверхні.



Виражений сподиліт або артрит: суглобові поверхні поступово руйнуються, з'являються абсцеси. Перехід запалення на суглобову капсулу та її некроз призводять до виникнення зовнішніх нориць та вторинного інфікування суглоба неспецифічною флорою.



Поствакцинальні БЦЖ-остити

У дітей кісткові ураження можуть бути наслідком ускладнення вакцинації - поствакцинальні БЦЖ-остити. Їх причиною є дисемінація вакцинного штаму МБТ в кісткову тканину гематогенним та/або лімфогенним шляхами. Уражаються частіше кістки нижніх кінцівок, рідше плечова кістка, грудина.

Клінічна картина поствакцинальних БЦЖ-оститів відрізняється невідповідністю між великою деструкцією кістки і добрим загальним станом дитини. Явні симптоми зазвичай з'являються досить пізно, коли деструкція кістки стає приводом порушення функції суглоба.

Діагноз в частині випадків може бути верифікований бактеріологічним дослідженням гною з виділенням вакцинного штаму БЦЖ, а також морфологічним дослідженням операційного матеріалу.

В якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу призначені молекулярні аналізи.

Використання Xpert MBT/RIF та Xpert ULTRA має високу точність для діагностики

ТБ легень та позалегеневих форм. У якості еталонного стандарту застосовується бактеріологічна культура, що отримується із позалегеневих зразків.

Контрольні питання

1. Хто входить до груп ризику розвитку туберкульозу кісток?
2. Які етапи патогенезу визначають в розвитку туберкульозу кісток?
3. Назвіть ділянки скелета, що частіше уражуються туберкульозним процесом?
4. Перелічіть клінічні ознаки та дані об'єктивного обстеження при діагностиці туберкульозу хребта?
5. Чи є особливості кістково-суглобового ТБ у дітей молодшого віку (до 7 років)?
6. Що є приводом для обстеження на туберкульоз кісток та суглобів?
7. План дослідження та діагностичні методи для постановки діагнозу туберкульоз кісток і суглобів.
8. Назвіть рентгенологічні стадії туберкульозного сподиліту.
9. Перелічіть ускладнення та залишкові зміни, які можуть бути при кістковому туберкульозі.
10. Механізм розвитку поствакцинальних БЦЖ-оститів?
11. З якими захворюваннями проводять диференційну діагностику кісткового туберкульозу?

Тести для самоконтролю

1. Шляхи розвитку туберкульозу кісток
 - А) Гематогенно в первинному періоді туберкульозної інфекції
 - В) При реактивації процесу в старих туберкульозних вогнищах
 - С) Лімфогенним шляхом
 - Д) Лімфо-гематогенним шляхом
 - Е) Бронхогенним шляхом (Прав. відповідь А,В)
2. Які кістки вражаються частіше при БЦЖ-оститах?
 - А) Кістки нижніх кінцівок
 - В) Плечова кістка
 - С) Грудина.
 - Д) Кістки верхніх кінцівок
 - Е) Ключиця (Прав. відповідь А,В,С)
3. Які рентгенологічні ознаки пресподилітичної фази?
 - А) Віялоподібне розташування ребер.
 - В) Епідуральний абсцес.
 - С) Сколіоз
 - Д) Кіфоз
 - Е) Бочкоподібна грудна клітина (Прав. відповідь А)
4. Які рентгенологічні ознаки сподилітичної фази?
 - А) Віялоподібне розташування ребер.
 - В) Епідуральний абсцес.
 - С) Сколіоз
 - Д) Кіфоз
 - Е) Бочкоподібна грудна клітина (Прав. відповідь В)
5. Які рентгенологічні ознаки постспондилітичної фази?
 - А) Віялоподібне розташування ребер.
 - В) Епідуральний абсцес.
 - С) Сколіоз
 - Д) Кіфоз
 - Е) Бочкоподібна грудна клітина (Прав. відповідь С,Д)

6. Яка з форм позалегенового туберкульозу є найбільш розповсюдженою?
- Туберкульоз кісток та суглобів
 - Туберкульоз нервової системи
 - Туберкульоз ока
 - Туберкульоз шкіри
 - Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (Прав. відповідь А)
7. Які препарати призначають для лікування туберкульозного спондиліту?
- Ізоніазид+левофлоксацин+стрептоміцин
 - Ізоніазид +рифампіцин +піразинамід +етамбутол
 - Стрептоміцин+рифампіцин+ПАСК
 - Ізоніазид+стрептоміцин
 - Ізоніазид +рифампіцин+ципрофлоксацин (Прав. відповідь В)
8. Які симптоми характерні для туберкульозного спондиліту?
- Менінгіальні ознаки
 - Напливні абсцеси («холодні»)
 - Нориці і виразки (зовнішні і внутрішні)
 - Біль у хребті
 - Біль у суглобах (Прав. відповідь В,С)
9. У якій фазі перебігу кістково-суглобового туберкульозу настає затухання туберкульозного процесу?
- Преспондилітична
 - Спондилітична
 - Постспондилітична
 - Преартроза
 - Артроза (Прав. відповідь С)
10. Як можна верифікувати діагноз «поствакцинальний БЦЖ-остит»?
- Бактеріологічне дослідження гною з виділенням вакцинного штаму БЦЖ
 - Морфологічне дослідження операційного матеріалу
 - Бактеріоскопічне дослідження мокротиння
 - Бактеріологічне дослідження мокротиння
 - Загальний аналіз крові та сечі (Прав. відповідь А,Б)

Задачі

1. Хлопчик, 8 років, впав з велосипеда і вдарився спиною. Через деякий час став млявим, перестав грати в рухливі ігри, підвищилася стомлюваність, з'явився біль у хребті, який посилювався ввечері, особливо після фізичного навантаження. На рентгенограмі виявлено остеопороз тіл хребців, звуження міжхребцевих щілин.

Питання:

- Яке захворювання можна запідозрити у хворого?
- Які дослідження підтвердять діагноз?

Еталони відповідей:

- Туберкульозний спондиліт,
- Рентгенографія, КТ, МРТ

2. Дитина, 12 років, тубінфікована, півроку тому отримала травму лівого проміневоzap'ястного суглоба. Скарги на болі в суглобі, припухлість, обмеження руху.

Питання:

- Яке захворювання можна запідозрити у хворого?
- Які протитуберкульозні препарати слід призначити хворому?

Еталони відповідей:

- Туберкульоз лівого проміневоzap'ястного суглоба.
- Ізоніазид+рифампіцин+піразинамід+етамбутол

3. У підлітка, 14 років, після гри у футбол з'явилися болі під час ходи в правому тазостегновому суглобі. Об'єктивно: обмеження рухливості в правому тазостегновому суглобі, припухлість м'яких тканин, гіперемія шкіри, потовщення шкірної складки. В анамнезі: туберкульозний бронхоаденіт. На рентгенограмі звуження суглобової щілини. Реакція Манту - 21 мм.

Питання: яке захворювання найбільш ймовірне?

Еталон відповіді: Туберкульозний коксит

4. Хворому встановлений клінічний діагноз: туберкульозний спондиліт. Спрямований фтизіоортопедом до стаціонарного лікування в спеціалізоване відділення туберкульозної лікарні.

Питання:

Які ускладнення кістково-суглобового туберкульозу можливі при несвоєчасному діагностуванні та лікуванні?

Еталон відповіді:

Здавлення спинного мозку, утворення абсцесів, утворення нориць, хибна статура.

5. Хворий на кістково-суглобовий туберкульоз завершив основний курс лікування в стаціонарі 5 років тому.

Питання:

Які залишкові зміни після вилікуваного кістково-суглобового туберкульозу вважаються великими?

Еталон відповіді:

Деформуючий артроз 3 ступеня

6. Хворий 12 років протягом місяця лікується у травматологічному відділенні дитячої лікарні з приводу артриту колінного суглоба, який розвинувся після травми. Лікування антибіотиками широкого спектра неефективно.

Питання:

1. Які дослідження необхідні для постанови діагнозу?

2. Які клінічні симптоми туберкульозу кісток і суглобів вважаються ранніми?

Еталони відповідей:

1. Консультація фтизіоортопеда, рентгенографія суглоба у двох проекціях, за необхідності КТ або МРТ суглоба.

2. Обмеження рухливості, біль, атрофія і напруженість м'язів, потовщення шкірної складки

7. Хворий 17 років лікується в кістково-туберкульозному відділенні туберкульозної лікарні з приводу туберкульозу кульшового суглоба протягом 5 місяців.

Питання:

1. У якій фазі перебігу кістково-суглобового туберкульозу настає затухання туберкульозного процесу?

2. Які ознаки цієї стадії?

Еталони відповідей:

1. Постспондилітична

2. Зменшення вогнищ деструкції. Тіла хребців зливаються в єдиний кістковий конгломерат. Деформація хребта: сколіоз, кіфоз.

Література:

1. Внегочный туберкулез: руководство для врачей /под.ред Н.А. Браженко. – СПб.:СпейЛит, 2013. -395 с.

2. Голка Г. Г. Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби/ Г. Г. Голка, О. Г. Фадеєв, Д. А. Истомін, В. В. Веснін// Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ - інфекція - 2015. - №2. – С. 86-91.

3. Голка Г. Г. Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту /Голка Г. Г., Веснін В. В //Ортопедия, травматология и протезирование. Научно-практический журнал. — 2016 — № 3. — С. 85-89.

4. Дужий І. Д. Кістковий туберкульоз – причина інших форм туберкульозу/ Дужий І. Д., Бондаренко Л. А., Олещенко В. О.//Туберкульоз. Легеневі хвороби .ВІЛ-інфекція – 2016 - №4. – С. 65 – 67.
5. Ковешникова Е. Ю. Туберкулезный спондилит сегодня: клинко-эпидемиологические особенности /Е. Ю. Ковешникова, Е. В. Кульчавеня// Медицина и образование в Сибири. — 2012. — № 2. — С. 5–8.
6. Мушкин А. Ю. 14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей./ Мушкин А. Ю., Малярова Е. Ю., Маламашин Д. Б., Отген Т. Ф., Соловьева Н. С. //Медицинский альянс.-2013.-№2.- С.49-52.
7. Аналітично-статистичний довідник. Туберкульоз в Україні. – К.: МОЗ України, ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», 2018. – 105 с.
8. Решетнева Е. В. Анализ рисков послеоперационных осложнений у пациентов с туберкулезным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-инфекции/ Решетнева Е. В, Мушкин А. Ю., Зимина В. Н. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. - № 4. – С. 36-42.
9. Тодоріко Л. Д. Досягнення та складні питання щодо подання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів)/ Тодоріко Л.Д., Петренко В. І., Валеский Ю. М., Шевченко О. С., Сем'янів І. О., Макойда І. Я., Сахелашвілі М. І., Грішук Л. А.// Туберкульоз. Легеневі хвороби .ВІЛ-інфекція. – 2020 - № 1. – С. 10 – 17.
10. Шармазанова О. П. Возможности рентгенографии, компьютерной та магнитно-резонансной томографии у диагностики туберкулезных спондилитов Шармазанова О. П., Дереш Н. В. //Ортопедия, травматология и протезирование. - 2014. - № 2. – С. 63-68.
11. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим (УКПМД) «Туберкульоз».
12. World Health Organization. Швидке повідомлення. Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегового туберкульозу та резистентності до рифампіцину. //Туберкульоз. Легеневі хвороби .ВІЛ-інфекція – 2020 - № 1. – С. 25 – 28.

Робота надійшла в редакцію 21.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 61:378(477.74-25)(091)"18/19"
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118689>

Н. В. Антропова

БЕЗЫМЕННАЯ ПЛОЩАДЬ, ГДЕ ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ...

Одесский национальный медицинский университет

Summary. N. V. Antropova. **Bezymennaya Square, where everything began...- Odessa National Medical University; e-mail: n.v.antro@gmail.com.** The article is devoted to the history of construction of the Novorossiysk University Medical Faculty clinics and their location on Bezymennaya Square in Odessa.

Key words: Medical Faculty of Novorossiysk University, history of Odessa National Medical University, Bezymennaya Square, clinics, history of Odessa

Реферат. Антропова Н. В. **БЕЗЫМЕННАЯ ПЛОЩАДЬ, ГДЕ ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ...** Статья посвящена истории строительства клиник медицинского факультета Новороссийского университета и их территориальном расположении на Безыменной площади г. Одессы.

Ключевые слова: медицинский факультет Новороссийского университета, история Одесского национального медицинского университета, Безыменная площадь, клиники, история Одессы

Вопрос о создании медицинского факультета при Новороссийском университете поднимался еще с середины 19 в.

17 июня 1857 года тогдашний попечитель Одесского и Киевского учебных округов, великий хирург и гуманист Николай Иванович Пирогов в Министерстве Народного Просвещения, обнародовав проект реконструкции Ришельевского лицея в Новороссийский университет, настойчиво доказывал необходимость открытия медицинского факультета при университете. Однако бюрократические проволочки и отсутствия финансирования не позволили осуществиться этой идее. И только через 3 десятилетия, в начале 1885 года, Городская Управа вошла в Городскую Думу с ходатайством этого проекта. И вот, уже на рассмотрении у «высшаго Правительства» были вопросы о выделении первой части денежных средств в размере 100000 руб. [6] (на строительство клиник и анатомического театра), большого здания по Дворянской улице, принадлежавшей на тот момент одесскому купцу Л. Когану, и поиска непосредственно территории для последующей постройки анатомического театра и корпусов факультета.

6 мая 1886 года был утвержден приказ об Учреждении медицинского факультета при Новороссийском университете в Одессе.

18 июля 1886 года Городская Дума сообщила, что для строительства клиник было отведено, так называемое, «дворовое место» на углу Софиевской и Ольгиевской улиц, а под анатомический театр – Безыменная площадь, размером «7600 квадр. сажень, т.е. ок. 3 ¼ десятинь» [10].

«При проектировании Одессы великий де Волан задумал восемь обширных площадей, расположенных на большой территории. Благодаря этому сразу стало понятно: начато строительство крупного города. Центральный корпус Медина начали возводить на одной из запланированных де Воланом площадей спустя сто лет. Почти китайский пример стратегического мышления» [4].

Интересен тот факт, что в самом начале 19 века, эта место – далекая окраина, что приглянулась «бедняку-греку» Эммануилу Попову, пожелавшему использовать ее как территорию для выращивания винограда (кстати, это был один из первых обширных виноградников в Одессе). Однако, так называемые «сады Попова» слишком тяготили его хозяина по причинетого, что «на его обязанности лежало содержать в чистоте улицу и,

домовладелец-грек собственными руками должен был собирать грязь и вывозить ее на чумную гору» [8].

История с площадью затянулась, потом перешла к Нарышкину и позднее была выкуплена у наследников графа. Впоследствии территория отошла городу и, вплоть до 40-х годов 19 века была практически не застроена, и использовалась как место для хлебного торжища. С Пересыпи и Водяной балки по Херсонскому и Нарышкинскому спуску сюда поднимались обозы с зерном. Площадь была лишена капитальных торговых помещений, здесь имелись лишь временные деревянные сооружения, весы и меры, водопой. Окаймлялась она частными домами, но главным образом – крупными хлебными магазинами (амбарами), предназначенными для хранения и просушки зерна [7].

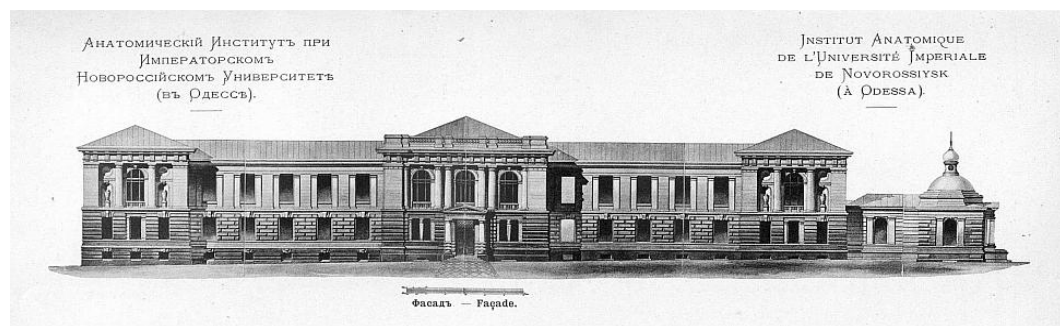
«Очень много хлебных магазинов было на Херсонской улице; вся безымянная площадь, где нынче университетские клиники, была окружена ими. Эта площадь, как близкая к Херсонской заставе... всегда была запружена возами с хлебом». (9) Принадлежали они крупному зерноторговцу, одному их старейших и авторитетнейших биржевых маклеров Одессы времен порто-франко, гофмаклеру Одесского коммерческого суда Леопольду Валиху. По завещанию Л. Валиха два больших магазина на Безыменной площади передавались городу под богадельню. Позже, идея с постройкой приюта «для старых и немощных мужчин и женщин с отделением для детей» была реализована его вдовой. Выработкой проекта учреждения (1894-1895гг.) занимались известный деятель Городской управы В.Ф. Докс и архитектор И.Ф. Яценко [7].

Это было в конце 19 в., мы же возвращаемся к самой площади начала 80-х. Хлебные торжища перемещаются на Пересыпь, на площади тренируют солдат, а в 1881г. ее отдают в аренду Осе (литературный псевдоним М. Ф. Фрейденберга, дяде лауреата Нобелевской премии, писателя и поэта Бориса Пастернака), разработчику первой автоматической телефонной станции, который на Безыменной площади... запуская аэростаты [5]

В 1896 году площадь снова освобождается и начинает застраиваться новыми корпусами медицинского факультета Новороссийского университета. Была создана строительная комиссия во главе с ректором Новороссийского университета проф. Ф. Н. Шведовым. В состав комиссии вошли профессор В. Н. Лигин, А. А. Вериго, В. В. Заленский и А. Х. Ринек, врачи О. О. Мочутковский и Н. А. Строганов, инспектор городской управы профессор А. В. Корш, архитекторы Н. К. Толвинский и А. Н. Бернардацци. В марте Государственный Совет ассигновал на строительство ок. 1,5 млн. рублей [13].

Закладка первого камня здания – анатомического театра – состоялась в торжественной обстановке в 12 часов 5 сентября 1896 года. Как сообщала на следующий день газета «Одесскія Новости» это событие сопровождалось молебном, краткими историческими данными о возникновении вопроса создания медицинского факультета в Одессе и речью «Постановка медицинскаго дѣла въ Росіи» Министра народного просвещения Н. М. Аничкова [1, 2]. Ранее ректором Новороссийского университета проф. Ф. Н. Шведовым приглашения присутствовать «на радостномъ для всего юга событіи» были разосланы профессорам города, представителям администрации и городской Думы, одесской врачебной управы.

Здание строилось в северо-восточной части Безыменной площади и обращено фасадом на небольшой переулок, который «не имѣлъ до сихъ поръ названія и который отнынѣ естественно будетъ называться «Анатомическимъ» [10].



Анатомический институт ныне морфологический корпус. Арх. Н.К. Толвинский (1)

Самым **большим** корпусом из воздвигнутых, было здание медицинских лабораторий (1898-1903г), ныне главного учебного корпуса по адресу ул. Ольгиевская, 4. Первый камень застройки был заложен 2 сентября 1898 г. [2]. К 1903 г. в 4-х этажном корпусе было помещено шесть кафедр.



*Медицинские лаборатории Медицинского факультета Новороссийского университета.
Арх. Толвинский*

Здание является памятником № 567/1 архитектуры и градостроительства местного значения под названием "Главный корпус теоретических кафедр и лабораторий", и входит в состав комплекса из четырёх зданий "Ансамбль Медицинского факультета Новороссийского университета".



*Здание Центральной амбулатории при клиниках медицинского факультета
Императорского Новороссийского университета.
Арх. Толвинский Н. К., Бернардацци А. И.*

Открытие медицинского факультета состоялось 1 сентября 1900 года вступительной лекцией «Физика как основа естествознания», а 5 сентября в здании морфологического корпуса профессором Н. А. Батуевым была прочитана первая лекция по анатомии.

А меж тем, продолжалась постройка центральной амбулатории (поликлиники) (Валиховский пер., 5), освященной и открывшейся 10 октября 1903 г., и зданий клиник [13].

В 1914-1917 г.г. Офицерский лазарет Одесского Центрального Комитета Красного Креста имени императрицы Марии Фёдоровны, Здание является памятником архитектуры и градостроительства местного значения № 567/3 под названием "Корпус хирургический" (годы постройки: 1899 — 1902, арх. Толвинский Н. К.) и входит в состав комплекса из четырёх зданий "Ансамбль Медицинского факультета Новороссийского университета"

16 апреля 1901 года «Одесскія Новості» сообщили, что приоритетными при постройке клиник медицинского факультета будут здания терапевтической и пропедевтической клиник [8].

Постройка университетских клиник медицинского факультета Новороссийского университета уже началась. Пока приступлено к сооружению двух клиник, постройка которых поставлена в первую очередь, — терапевтической и пропедевтической; клиники эти сооружаются, как мы в свое время сообщали, по планам детально разработанным архитектором Новороссийского университета А. И. Бернардацци.

По поводу открытия Первого клинического корпуса пропедевтической (диагностической) клиники ректор проф. Ф. Н. Шведов сообщал: «имею честь уведомить господ членов строительной комиссии при Новороссийском университете, что в пятницу, 14 сего февраля в 1 час дня состоится освещение помещения для диагностической клиники» [13].



Терапевтическая клиника Медицинского факультета Новороссийского университета (Пастера, 9). Арх. Бернардацци А. И.

Здание является первым корпусом, сооружённым по проекту А. И. Бернардацци для факультетских клиник. В цокольном этаже располагались квартиры для сотрудников, 1-эт. — пропедевтическая клиника, 2-эт. — факультетская терапевтическая клиника, 4-эт. — аудитория на 182 места.

Здание является памятником № 617/3-Од архитектуры и градостроительства местного значения под названием "Корпус детской клиники", памятником истории местного значения и входит в состав комплекса из трёх зданий "Комплекс зданий "Университетские клиники".

29 февраля 1904 г. был освящен Второй корпус акушерско-гинекологической и факультетской хирургических клиник по ул. Пастера, 7 [13].



*Клиника хирургии, акушерства и женских болезней Медицинского факультета
Новороссийского университета.
Арх. Толвинский Н. К., Бернардацци А. И.*

В небольших крыльях, которые выходят на улицу располагались лаборатории и квартиры персонала. В левом длинном крыле: подвал — помещение для приёма рожениц, изолятор, квартира кастелянши, 1-эт. — акушерское отделение гинек. клиники, 2-эт. — гинекологическое отделение. В правом крыле: факультетская хирургическая клиника. Здание является памятником № 617/1-Од архитектуры и градостроительства местного значения под названием "Корпус клиники хирургии, акушерства и женских болезней", памятником истории местного значения и входит в состав комплекса из трёх зданий "Комплекс зданий "Университетские клиники"

Строительство здания и последующее открытие Третьего корпуса клиники детских и нервных болезней (Валиховский пер., 5) стало возможным благодаря огромному пожертвованию княжны Любови Абамелик. В письме к декану медицинского факультета В. В. Подвысоцкому сообщалось следующее: *«Милостивый Государь Владимир Владимирович! Желая по мере сил своих содействовать развитию отечественной науки и процветанию медицинского факультета Императорского Новороссийского университета, прошу Вас исходатайствовать надлежащим путем разрешение на принятие пожертвования моего капитала в размере семидесяти пяти тысяч рублей на постройку детской клиники медицинского факультета Новороссийского университета. Деньги обещаю внести, когда потребуется приступить к постройке клиники.*

Княжна Абамелик» [13]

Первые маленькие пациенты клиники были зарегистрированы в 1905 г. и, конечно же, до 1920 года лечебное учреждение носило имя княжны Абамелик, при содействии которой и был построен корпус.



Детская клиника им. Л. А. Абамелик и клиника нервных болезней Медицинского факультета Новороссийского университета.

Арх. А. И. Бернардацци

Здание является памятником № 617/2-Од архитектуры и градостроительства местного значения под названием "Корпус детской клиники", памятником истории местного значения и входит в состав комплекса из трёх зданий "Комплекс зданий "Университетские клиники".

В том же 1905 г. был сооружен и открыт для посещения больных Четвертый корпус офтальмологической клиники (ул. Ольгиевская, 4/1), где 1 октября была проведена

первая операция.



Клиника глазных болезней Медицинского факультета Новороссийского университета.
Арх. Бернардацци А. И.

В 1846 г. - склад (магазин) архитектора коллежского ассессора Ф. К. Боффо. В 1883 году участок имел адрес Безымянная пл., 4 / Ольгиевская ул., 4.

Здание является памятником истории местного значения № 567/4 под названием "Корпус микрохирургии глаза" и входит в состав комплекса из четырёх зданий "Ансамбль Медицинского факультета Новороссийского университета".

Кроме указанных корпусов на бывшей Безыменной площади в те же годы выстроены

котельное здание для центрального отопления, Центральная электростанция с высокой кирпичной трубой, на цоколе которой помещена дата "1899", здания квартир для техперсонала, кухня и прачечная. 9 Рубрика «Хроника и мелкіязвѣстія» издания «Врачъ» за 1901 год сообщала об уникальном архитектурном **нововведении**, имевшем место при сооружении новых клиник медицинского факультета. Речь шла о том, что все здания клиник, расположенных на Безыменной площади, соединены между собой подземными ходами для перехода или транспортировки больных между корпусами клиник или аудиторий [14].

С 1 января 1901 года при содействии министра финансов С. Ю. Витте в собственность университета перешло здание бывшего хлебного магазина братьев Эфрусси, на тот момент, занятый под казармы для проходящих через Одессу войск [15].



Здание ректората Одесского национального медицинского университета

После реконструкции (1902-03 гг., арх. А.О. Бернадацци) в здании разместились факультетская канцелярия, зал факультетских заседаний и жилые квартиры для сотрудинок.

Так все начиналось. Безыменная площадь стала не такой уж и безымянной и дала рождение прогрессивной научной мысли в теперешнем Одесском национальном медицинском университете на берегу города, омываемого волнами Черного моря.

Литература:

1. Анатомический институт при Императорском Новороссийском университете в Одессе. Фасад и план. Разрез [Электронный ресурс] // Зодчий. – 1896. – Вып. 6. – Доп. (V-заведения. Лист № 1). – Режим доступа: <http://books.totalarch.com/magazines/architect/1896>
2. Васильев К. Медицинский факультет Новороссийского университета : документальне очерки / К. Васильев. – Одесса : Optimum, 2008. – 407 с.
3. Васильев К. Г. Очерки истории Высшей медицинской школы в Одессе : к 100-летию мед. ун-та / К. Г. Васильев, П. Г. Чуев, К. К. Васильев. – Одесса, 1999. – 240 с.
4. Вассерман А. Прогулки по умным местам [Электронный ресурс] / А. Вассерман, В. Вассерман. – Москва : АСТ, 2016. – 384 с. – Режим доступа: <http://flibusta.site/b/463756/read>

5. Где Идем?! Одесса: Переулоч Валиховский HD [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.youtube.com/watch?v=ondM0dhcKZo>
6. Грабовская Л. И. Развитие научной теоретической мысли в Новороссийском университете (1865–1920) : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.04 / Л. И. Грабовская. – Одесса, 1953. – 421 с.
7. Губарь О. Валиховский приют и Когановские учреждения [Электронный ресурс] / О. Губарь // Дерибасовская - Ришельевская : Одес. альманах. – 2006. – № 24. – С. 6–13. – Режим доступа: <http://odessitclub.org/index.php/skrytyj-almanakh/49-almanakh-deribasovskaya-rishelevskaya>
8. Губарь О. Леопольд Валлих и фасады Боффо [Электронный ресурс] / О. Губарь // Всемирные одесские новости. – 2018. – № 104. – С. 11. – Режим доступа: <https://www.odessitclub.org/index.php/vsemirnye-odesskie-novosti/2229-von-104>
9. Дерибас А. М. Старая Одесса : историч. очерки и воспоминания / А. М. Дерибас ; под ред. А. Морозова. – Одесса : Ассоц. культ. Развития Одессы, 1990. – 380 с.
10. Краткое описание зданий медицинского факультета Новороссийского университета : с 10 фот. и одним планом / сост. В. В. Подвысоцкий. – СПб. : К. Л. Риккер, 1900. – Отд. отт. Из журн. «Рус. арх. патологии, клин. медицины и бактериологии».
11. Местные новости : закладка зданий клинических учреждений медицинского факультета при Новороссийском университете [Электронный ресурс] // Одесские новости. – 1896. – 3736 (3 сент.). – С. 3. – Режим доступа: http://rarebook.onu.edu.ua:8081/bitstream/123456789/9681/1/3736_1896%20%21%81%20%2b5%20%2b%21%82%21%8f%20%2b1%21%80%21%8c%2b.pdf
12. Одесская жизнь [Электронный ресурс] // Одесские новости. – 1991. – 16 апр. – Вечер. прил. к № 5271. – Режим доступа: http://rarebook.onu.edu.ua:8081/bitstream/123456789/11138/1/5271прил_1901%20апрель%2b.pdf
13. Одесский медуниверситет. 1900–2000 / И. Л. Бабий, Ю. И. Бажора, С. А. Гешелин [и др.]; под ред. В. Н. Запорожана; Одес. гос. мед. ун-т. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 200 с.
14. Постановка медицинского дела в России // Одесские новости. – 1896. – № 3739 (6 сент.). – С. 2. – Режим доступа: http://rarebook.onu.edu.ua:8081/bitstream/123456789/9682/1/3739_1896%20%21%81%20%2b5%20%2b%21%82%21%8f%20%2b1%21%80%21%8c%2b.pdf
15. Хроники и мелкие известия // Врач. – 1901. – Т. XXI, № 18. – С. 598.

Робота надійшла в редакцію 09.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Suzanne Stannard. **COVID-19 in the maritime setting: the challenges, regulations and the international response.** Norwegian Centre of Maritime and Diving Medicine, Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway. – International maritime Health.- 2020.- Vol. 71, N 2.- P. 85–90

Lakkana Thaikruea. **Irukandji-like syndrome caused by single-tentacle box jellyfish found in Thailand, 2007–2019.** Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand **ABSTRACT. Background:** Irukandji syndrome definition is still widely misunderstood. Irukandji-like syndrome is more unclear than Irukandji syndrome. This study **aimed to** describe Irukandji-like syndrome in cases involving stinging by single-tentacle box jellyfish species in Thailand. **Materials and methods:** Surveillance system and networks of toxic jellyfish incidents were established to enable case detection. In the period 2007 to 2019, all cases of stinging by single-tentacle box jellyfish resulting in collapse, hospital attendance or death were investigated. **Results:** The majority of the 19 Irukandji-like syndrome cases were male (68.2%), median age 35.0 years (range 6.0–60.0), and Thai nationality (52.3%). Clinical manifestations of Irukandji-like syndrome were categorised as severe wound pain with immediate systemic reaction (66.7%), moderate wound pain with gradual systemic reaction (16.7%), and moderate wound pain with the immediate systemic reaction after a physical/chemical trigger (16.7%). The pain occurring when being stung differed from the pain occurring during the systemic reaction. The five most common symptoms were pain (100.0%), high blood pressure (100.0%), palpitations (86.7%), respiratory distress (52.6%), and near collapse/collapse (31.6%). The pain occurs when being stung was excruciating or burning pain at the wounds, felt like an electric shock, and rapidly expanded to heart pain. While the pain occurring during the systemic reaction was back pain, muscle pain, joint pain, abdominal pain, and body aches. The marks from the tentacles appeared similar in appearance to the caterpillar tracks of tanks. In 6 cases the species could be identified and all of them involving the *Morbakka* spp. **Conclusions:** This was the largest study of Irukandji-like syndrome cases involving stings by single-tentacle box jellyfish in Thailand and the different clinical manifestations might be caused by different species of single-tentacle box jellyfish. (*Int Marit Health* 2020; 71, 2: 91–96).

Key words: Irukandji-like syndrome, box jellyfish, envenomation, sign, symptom, definition

Getu Gamo Sagaro¹, Francesco Amenta^{1, 2}. **Past, present, and future perspectives of telemedical assistance at sea: a systematic review** ¹Telemedicine and Telepharmacy Centre, School of Medicinal and Health Products Sciences, University of Camerino, Italy; ²Research Department, International Radio Medical Centre (CIRM), Rome, Italy; **ABSTRACT Background:** Telemedicine is an effective technology for evaluating, diagnosing, treating, and providing health care services for remote populations, including seafarers, in case of diseases or accidents on board. Delivery of telemedicine in a maritime environment is not an easy task and, in general, differs from what can be done onshore. **The aim** of this review is to provides an overview of Telemedical Maritime Assistance Services (TMAS) in Europe by describing the previous and current status in terms of communication technologies as well as the nature of services rendered at sea. Secondly, to discuss the areas needing improvement and future directions to improve the quality of offshore telemedicine services. **Materials and methods:** Different databases, including PubMed (Medline), Google Scholar, Scopus, and journal of International Maritime Health, were searched between August 1 and September 15, 2019. Articles only published from 1969 to 2019 were considered. Relevant articles were selected by reviewing keywords, titles, and abstracts initially based on our inclusion and exclusion criteria. We critically reviewed the full-text articles included in this review. Information on the means of communication, telemedicine services, years of publication, and the name of the first author was extracted from selected studies. The quality of the selected studies was assessed using the criteria of the Newcastle-Ottawa scale. **Results:** Initially, 135 articles were identified through searching various databases by using keywords, abstracts, and titles. After removing the duplicates, 121 articles remained. Then we performed an

independent article assessment and selection based on the selection criteria, which removed an additional 61 studies, leaving 60 papers. Finally, 27 full-text papers left, and we critically reviewed it. In 27 accepted articles, email and telephone were used most often and accounted for 30% (17/57) and 28% (16/57) of all communication links, respectively. Teleconsultation was the most used telemedicine service on board and represented 58.6% (17/29) of accepted papers. **Conclusions:** Email and telephone were the principal means of TMAS doctors to provide medical advice as well as assistance for patients at sea. Despite the potential offered by technological progress, there are still many limitations to the provision of adequate medical care at sea. The modernisation of telemedicine services will help decrease the gap in healthcare delivery at sea. (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 97–104*)

Key words: telemedicine, telemedical maritime assistance service, medical advice, seafarers, teleconsultation, telemonitoring, telemedicine services

Harleen Uppal , Uditha Jayatunga Department of Neurorehabilitation, Leicester General Hospital, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, United Kingdom **Decompression illness type II with stroke: challenging situation in acute neurorehabilitation.** **ABSTRACT.** A professional 55-year-old female experienced diver, who surfaced after the second dive, had a lucid interval before dropping Glasgow Coma Scale (GCS) to 3/15. She was admitted to intensive care unit and commenced on hyperbaric oxygen therapy. Her initial computed tomography of the head was normal but her magnetic resonance imaging of the brain at 48 hours showed extensive bilateral cortical watershed territory infarcts. She developed acute respiratory distress syndrome which resolved within a few days. Her GCS gradually improved from 3/15 to 6/15, was repatriated to United Kingdom after about 2 weeks of the insult and admitted to a tertiary care hospital where she had myoclonic seizures and was started on anti-epileptics. Then she was transferred to the Rehabilitation Medicine Ward of Leicester General Hospital, with GCS 14/15 with poor sitting balance, for her management and rehabilitation. She had weakness of right upper and lower limbs, dysarthria, neuropathic bilateral shoulder pains, pressure ulcer of left heel, bladder and bowel incontinence and cognitive issues. She improved to have significant neurological recovery within next 3 months, became ambulant independently and bladder and bowel continent. Her Barthel index (from 4 to 17), Montreal Cognitive Assessment Test, Adembrook Cognitive Examination and Berg Balance scale (from 33/56 to 44/56) improved significantly. Early diagnosis, treatment and rehabilitation can have a significant impact on the recovery of decompression illness. (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 105–108*).

Key words: decompression sickness, scuba diving, the bends, hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric chamber.

Pere Sanz-Gallen¹ , Narciso Amigó de Bonet¹, María Luisa Canals² , Gabriel Martí-Amengual¹. **Fatal accident involving a welder employed by a shipping container company, associated with the use of tramadol and antidepressant agents.** - ¹Unit of Occupational Medicine and Toxicology, School of Medicine and Health Sciences of Barcelona, University of Barcelona, Spain ²Maritime Health Unit, ISM Tarragona, Spain. **ABSTRACT.** The widespread use of opioids for the treatment of moderate or severe acute and chronic pain has become a public health problem due to the physical and psychological dependence and tolerance they produce. The increasingly higher doses that patients require may reach toxic levels or lead to accidents, including fatalities. We present the case of a welder who, while working for a shipping container company, fell from height without a safety harness and subsequently died as a result of a traumatic brain injury. Post-mortem examination revealed a cardiac blood tramadol concentration of 2.83 mg/L, which is 3–4 times higher than the maximum therapeutic dose. The combined use of synthetic opioids and antidepressants may heighten the adverse neurological and psychiatric effects. A review of the literature, identified studies, including previous reports of fatalities, supported our causal hypothesis of a serotonin syndrome. This syndrome can lead to a loss of cognitive and sensory capacity, interfere with decision-making ability, and produce mental confusion and dizziness, among other symptoms. In order to prevent harm to themselves and others, all persons who are currently taking these kinds of drugs should avoid dangerous tasks at work and must be advised by a physician regarding the type of activities that are safe for them to perform. (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 109–113*).

Key words: fatal outcomes, occupational accidents, poisoning, opioid abuse, antidepressant

agents, drug-related side effects, adverse reactions

Thanawat Sae-Jia¹, Pornchai Sithisarankul. **Medical evacuations among offshore oil and gas industries in the Gulf of Thailand. ABSTRACT Background:** Medical evacuation in the offshore oil and gas industry is costly and risky. Previous studies have found that the main cause of medical evacuation due to illness is increasing. In Thailand, there have been no studies on the causes and costs of medical evacuation in the offshore oil and gas industry. **This study aims** to study on the causes and costs of medical evacuation among offshore oil and gas industry in the Gulf of Thailand. **Materials and methods:** A retrospective review of data of medical evacuation among the offshore oil and gas industry in the Gulf of Thailand from 2016 to 2019 for a period of 36 months. **Results:** During the research period, a total of 416 cases were evacuated. The majority of the causes of Medevac (84.13%) were illness. We found that 60.1% of all Medevacs were unpreventable or difficult to prevent, and only 39.9% were preventable. The cost of Medevac ranged from 10,000 to 880,000 THB per case. The cost of Medevac occurring from preventable causes was 17,160,000 THB for this period of 36 months. **Conclusions:** Reducing the cost of Medevac can be done by: 1) vaccination to prevent vaccine-preventable diseases, 2) screening to prevent people at risk of getting complications from pre-existing diseases to work offshore, and 3) increasing treatment capability of offshore facilities. Offshore oil and gas industry may consider cost-benefit of these approaches compared to status quo. (*Int Marit Health* 2020; 71, 2: 114–122).

Key words: medical evacuation, Medevacs, oil and gas industry, offshore

Rosanda Mulić^{1, 2}, Iris Jerončić Tomić¹ ¹School of Medicine, University of Split, Croatia ²Faculty of Maritime Studies, University of Split, Croatia. **Supplying ships with safe drinking-water. ABSTRACT. Background:** Ships are supplied with water from various sources: directly from the public utility system at the port, from water supply vessels or barges, bottled water, ice or, if water production on board is possible, through processes such as desalination and reverse osmosis. All elements of a ship's water supply chain are exposed to the influence of different factors that may have a negative impact on water safety on board or on human health. Potable water standards are the same for vessels and for land-based facilities. In recognition of the importance of drinking water and the impact it can have on human health, stringent quality standards have been laid down in national and global regulations. **The aim** of the study was to describe the water supply system on ships and its weak points, as well as the health risks that the use of polluted drinking water can entail. **Materials and methods:** The Medline Database has been searched using the following key words: ship, water supply, waterborne infections. Other available literature has also been used, as well as national and international regulations on drinking-water safety. **Results and Conclusions:** Drinking water on ships is managed in line with the hygienic and health standards applied along the entire supply chain, from the source to the point of consumption. Regardless of the sanitary control system used by the authorised institutions on the ground, ship officers must oversee the entire water supply and distribution system on board, as well the water production systems if these exist. That means that they must be well aware of all of the fundamental facts of the supervision system, as well as the weaknesses of the water supply system. Maritime studies students, future deck officers and engine officers, must all receive training on the weak points of the system and on water contamination prevention. (*Int Marit Health* 2020; 71, 2: 123–128).

Key words: potable water, ship water supply, waterborne infections, safe drinking-water

Krzysztof Korzeniewski. **Post-travel screening of symptomatic and asymptomatic travelers. ABSTRACT** Until last year, terrorism, economic instability, poverty and natural disasters were considered the major threats to humans globally. Infectious diseases were seen as a minor problem. This, however, changed in 2020 when the global COVID-19 pandemic broke out and a new danger emerged. The latest events generated a lot of discussion on health hazards associated with international tourism and uncontrolled spread of pathogens across the borders. The major health problems of travelers to developing countries with harsh environmental conditions and endemic infectious diseases include gastrointestinal disorders, dermatoses, respiratory infections and fevers of unknown origin. A medical interview by an experienced physician is the foundation of the post-travel screening process both in symptomatic and asymptomatic travelers; the interview should focus on identifying exposure to risk factors (endemic infectious diseases,

failure to adopt disease prevention measures, consumption of food or water from unsafe sources, insect bites, animal bites, travelling in large groups, unsafe sex with casual partners). While physical examination (identification of abnormalities) and diagnostic tests (identification of pathogens) can be useful for detecting illnesses and asymptomatic infections as well as assessing the general health condition of a patient, including his immune system. **The aim** of the article is to provide information on the post-travel screening process in symptomatic and asymptomatic travelers who have returned from areas with harsh climate conditions and low sanitation standards. (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 129–139*).

Key words: travelers, risk factors, diseases, diagnostics

Mieczysław Płopa¹, Ryszard Makarowski, Wojciech Płopa. **Stress dynamics in long-term isolation at sea. A demographic variables model. ABSTRACT** The current article describes a naturalistic research programme carried out among fishermen during a 6-month expedition to the southern Atlantic Ocean. Stress levels of 81 participants were measured 4 times during the expedition. Social-demographic variables (age, years of experience at sea, job satisfaction, education, current and childhood place of residence, relationship status) were also included in the analysis. **Results** show that these variables should be considered when analysing stress dynamics among people experiencing long-term work-related isolation. (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 140–146*)

Key words: sea isolation, demographic variables, stress, anxiety, longitudinal study

Richard Pougnet, Laurence Pougnet, Jean-Dominique Dewitte, David Lucas, Brice Loddé. **COVID-19 on cruise ships: preventive quarantine or abandonment of patients?** (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 146–148*)

Ken Inoue, Yoshiyuki Ohira, Haruo Takeshita. **The risk of the collapse of public health centres under the current system to prevent the spread of COVID-19.** (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 148–150*)

Ken Inoue, Haruo Takeshita, Yoshiyuki Ohira. **The current effects of the spread of COVID-19 in learning environments involving Japanese college students: what is the state of those environments elsewhere in the world?** (*Int Marit Health 2020; 71, 2: 150–152*)



Уважаемые друзья и коллеги!

С глубоким прискорбием сообщаем печальную весть о смерти прекрасного Человека, известного Ученого, академика НАМН Украины, члена Нью-Йоркской Академии наук, члена Международной академии информатизации, Почетного члена совещательного Совета Международного биографического центра в Кембридже, Заслуженного врача Украины, Заслуженного деятеля науки и техники Украины, основателя морской медицины в Украине и СНГ – Анатолия Александровича Лобенко...

Анатолий Александрович Лобенко родился 17.07.1937 года в многодетной семье служащих с. Мостовое Мостовский района Николаевской области, был с детства приучен к труду и заботе о тех, кто живет рядом.

Всю свою жизнь А. О. Лобенко посвятил медицине. Окончил военно-медицинское училище в г. Одессе. В 1964 году окончил Одесский медицинский институт Н.И.Пирогова, работал судовым врачом на судах Черноморского морского пароходства, соединив таким образом любовь к медицине с морем.

С 1966 года возглавлял медико-санитарную часть Одесского торгового порта, через 6 лет Черноморскую центральную бассейновую клиническую больницу на водном транспорте, которая объединила медицинские учреждения Черноморского и Дунайского бассейнов, производственных объединений «Антарктика» и «Атлантика». В период 1992 - 2006 г.г. - директор Государственного предприятия «Украинский научно-исследовательский институт морской медицины».

Административную и лечебную деятельность А. А. Лобенко творчески сочетал с активной научной и педагогической работой. В 1985 году с успехом защитил докторскую

диссертацию на тему: «Медицинские аспекты травматизма плавсостава морского транспортного флота», уже в 1986 году был избран заведующим кафедрой морской медицины факультета усовершенствования врачей Одесского медицинского института. В 1987 году стал первым профессором морской медицины в нашей стране, а 22.03.1993 года академиком Национальной академии медицинских наук Украины по специальности «Морская медицина». Председатель специализированного Ученого совета, главный редактор журнала "Вестник морской медицины".

Основные научные исследования были направлены на изучение механизмов фенотипической адаптации человека к условиям трудовой деятельности в Мировом Океане, причин дезадаптации и особенностей формирования патологии у моряков. Им разработаны теоретические основы жидкокристаллической термографии, методология использования этого метода в медицине, изучены хронобиологические механизмы изменений сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной и эндокринной систем человека под влиянием судовых и рейсовых факторов; раскрыты биомеханизмы функционирования опорно-двигательного аппарата и характер изменений в организме во время трансконтинентальных переходов, что позволило разработать методологию ускорения адаптации к условиям плавания, повышения работоспособности, профилактики и реабилитации моряков. В практике морской медицины введены новые диагностические подходы и системы лечения заболеваний сердца, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата.

А. А. Лобенко автор более 800 научных работ, в т. ч. 20 монографий, 9 учебных пособий, 30 изобретений, научный руководитель 17 докторов и 46 кандидатов медицинских наук.

А. А. Лобенко - основатель Национальной академии медицинских наук Украины, член президиума Всеукраинского общества ортопедов-травматологов и социал - гигиенистов, эксперт ВОЗ по вопросам морской медицины, член Всемирного совета морских медиков, член Всемирной организации хирургов ортопедов - травматологов, член редакционного совета журнала "Врачебное дело", член редакционных коллегий ряда ведущих научных журналов.

В 1990 и 1994 г.г. - народный депутат Украины двух созывов, член Комиссии Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения.

Это был удивительный, разносторонний Человек, с добрым сердцем, любивший жизнь, работу, семью, людей, морскую медицину, Одессу, передавший частичку себя, своей души многочисленным ученикам, продолжающим дело своего Учителя!

Светлая и вечная память о великом Человеке, Учителе навсегда останется в наших сердцах!

Коллектив кафедры профессиональной патологии и функциональной диагностики (в прошлом кафедры морской медицины) ОНМедУ, благодарные ученики, коллеги, друзья; редакция журнала «Вестник морской медицины»

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”,

„Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї. ” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;
б) ініціали та прізвище автора (-ів);
в) назва статті;
г) повна назва установи, де виконано роботу;
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);

й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
COVID-19	COVID-19
Савчук А. И., Гайдей В. Р. Мовлянова Н. В., Лаврюкова С. Я. Бошкова Л. К. ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОДЕССКОГО РЕГИОНА.....3	Savchuk A. I., Gaidey V. R. Movlyanova N. V., Lavryukova S. Ya. Boshkova L. K. COVID-19 INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE ODESSA REGION 3
Федорова О. А., Волобуев О. Є. Варуха К. В., Холодова М. І. РЕТРОСПЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ПРИЧИНИ СМЕРТІ, АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19, В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (РОЗБІР ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)8	Fiodorova Ye. A., Volobuyev A. Ye. Varukha Ye. V., Kholodova M. I. RETROSPECTIVE DIAGNOSTICS OF FATALITY REASONS ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE PRACTICE OF FORENSIC PATHOLOGIST (ANALYSIS OF OWN CLINICAL CASES AND REVIEW OF LITERARY SOURCES)....8
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
Иванюк А. В., Канюра О. А. ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ АМБУЛАТОРНО - ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КИЕВСКОЙ ОБЛАСТИ16	Ivanyuk A. V., Kanyura O. A. PROBLEMS OF OUTPATIENT CARDIOLOGICAL CARE ORGANIZATION IN KIEV REGION.....16
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
Кулинич М. О., Яковенко Л. М. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ДЕФЕКТУ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМ НЕЗРОЦЕННЯМ ГУБИ І ПІДНЕБІННЯ23	Kulynych M. O., Jakovenko L. M. RESULTS OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF THE ALVEOLAR PROCESS DEFECT OF THE UPPER JAW IN CHILDREN WITH CONGENITAL NON-FUSION OF THE LIP AND PALATE23
Пасієшвілі Т. М. АКТИВНІСТЬ КАСПАЗИ-1 ТА ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З КОМОРБІДНІСТЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ 30	Pasiieshvili T. M. THE ACTIVITY OF CASPASE-1 AND ENZYMES OF THE GLUTATHIONE LINK OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN YOUNG PERSONSE WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS.....30
Солов'юк О. А. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ БЕТА-1 У ОСІБ ІЗ НАДЛИШКОВОЇ МАСОЮ ТІЛА НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....35	Solovyuk A. A. PECULIARITIES OF METABOLISM OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTORBETA-1 IN PERSONS WITH EXCESS BODY WEIGHT ON THE BACKGROUND OF DISTURBANCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM.....35

Машуков А. О., Лурін А. Г. Ткаченко О. І., Згура О. М. Біленко О. А., Раціборський Д. В. Мерліч С. В., Шілін І. В. Максимовський В. Є., Бойченко А. І. Сирбу В. М. КЛІТИННІ ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШЛУНКА ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ 45	Mashukov A. O., Lurin A. G. Tkachenko O. I., Zgura O. M. Bilenko O. A., Ratsiborsky D. V. Merlich S. V., Shilin I. V. Maksimovsky V. E., Boychenko A. I. Sirbu V. M. CELLULAR PHENOTYPES OF MALIGNANT TUMORS OF THE STOMACH OF EPITELIAL ORIGIN45
Денефіль О. В., Болух О. О. Юрїїв К. Є., Чарнош С. М. АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ОСІБ 17–21 РОКУ З НЕДОСТАТНЬОЮ, НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА51	Denefil O. V, Bolyukh O. O. Yuriyev K. E, Charnosh S. M. AUTONOMIC REGULATION OF HEART ACTIVITY IN 17–21 YEARS OLD PERSONS WITH DIFFERENT BOGY WEIGHT - INSUFFICIENT, NORMAL AND OVERWEIGHT51
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ	EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE
Попов В. М., Зяблицев С. В. Сокрут В. М. ВПЛИВ НИЗЬКО ІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА СТАН ГІПОФІЗАРНО-КОРТИКО- АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- МУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА 58	Popov V. M., Ziablitsev S. V. Sokrut V. M. EFFECT OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON THE STATE OF PITUITARY-CORTICOADRENAL SYSTEM IN ACUTE EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION58
Іванов В. С., Шнайдер С. А. Ткаченко Е. К. ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ТКАНЕВОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ И КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА71	Ivanov V. S., Schneider S. A. Tkachenko E. K. INFLUENCE OF SUCCINIC ACID ON THE CONDITION OF THE DENTITION AND TISSUE CAVITY OF THE MOUTH OF RATS UNDER THE ACTION OF INTRAUTERINE HYPOXIA AND CARIOGENIC DIET71
Рожко П. Д., Гаргин В. В. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ77	Rozhko P. D., Gargin V. V. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ORAL CAVITY OF RATS DURING MODELING OF DIABETES MELLITUS AND DENTAL IMPLANTATION77
Знамеровский С. Г., Савицкий И. В. Дзыгал А. Ф. ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА 84	Znamerovsky S. G., Savytskyi I. V. Dzygal O. F. DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BILE PERTONITIS 84

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Павленко О. В., Бойко М. А.
**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА
 ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАГОЄННЯ ТА
 ЗДІЙСНЕННЯ ГЕМОСТАЗУ
 ПОСТЕКСТРАКЦІЙНИХ РАН ПІСЛЯ
 ВИКОРИСТАННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ
 ГУБКИ ТАКОНВЕКЦІЙНО-ІНФРА-
 ЧЕРВОНОЇ ТЕРМОХІРУРГІЧНОЇ
 ТЕХНОЛОГІЇ.....** 91

Чулак О. Л., Насибуллин Б. А.
 Чулак Л. Д.
**ВЛИЯНИЕ МАСЛА АМАРАНТА НА
 СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
 ИЗМЕНЕНИЯ И ФИБРИНОЛИТИ-
 ЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ОЖОГОВОЙ
 РАНЫ**98

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Pavlenko O. V., Boyko M. A.
**COMPARATIVE EVALUATION OF
 HEALING EFFICIENCY AND
 HEMOSTASIS OF POSTEXTRACTION
 WOUNDS AFTER USE OF
 HEMOSTATIC SPONGE AND
 CONVECTION-INFRARED
 THERMOSURGICAL TECHNOLOGY
**91

Chulak O. L., Nasibullin B. A.
 Chulak L. D.
**INFLUENCE OF AMARANTH OIL ON
 STRUCTURAL AND FUNCTIONAL
 CHANGES AND FIBRINOLYTIC
 ACTIVITY OF BURN WOUND
**98

ЛЕКЦІЇ

Мацегора Н. А., Смольська І. М.
 Лекан О. Я., Шпота О. Є
 Омел'ян Л. П., Сухаренко В. В.
**ТУБЕРКУЛЬОЗ КІСТОК ТА
 СУГЛОБІВ**103

LECTURES

Matsegora N. A., Smolska I. M.
 Lekan O. Ya., Shpota O. Ye.
 Omelyan L. P., Sukharenko V. V.
**OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS
**103

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Антропова Н. В.
**БЕЗЫМЕННАЯ ПЛОЩАДЬ, ГДЕ ВСЕ
 НАЧИНАЛОСЬ.....** 110

HISTORY OF MEDICINE

Antropova N. V.
**BEZYMENNAYA SQUARE, WHERE
 EVERYTHING BEGAN.....**110

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ,
 ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
 «INTERNATIONAL MARITIME
 HEALTH»**

.....118

**ABSTRACTS FROM
 «INTERNATIONAL
 MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....118

НЕКРОЛОГ

.....122

NECROLOGY

.....122

ІНФОРМАЦІЯ

.....124

INFORMATION

.....124