

ISSN 2664-472X

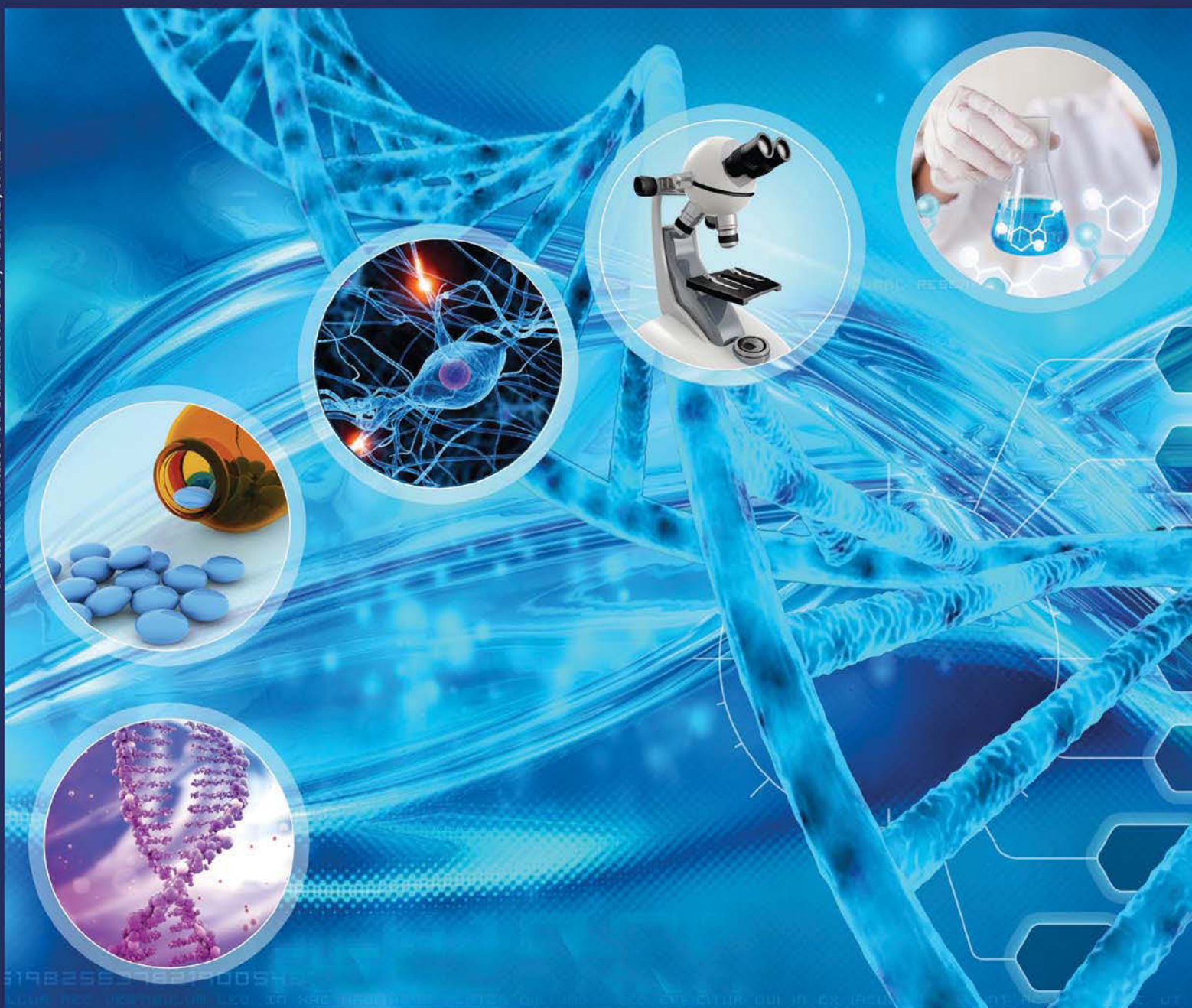
e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2019, Vol. 15, № 1-2

Medical Science of Ukraine. 2019, Vol. 15, № 1-2



ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2019, Vol. 15, № 1-2

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421ПП dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Naumenko O.M.

Deputy Chairmen of the Editor in Chief: Kanyura O.A.

Members of the editorial board:

Ventskiy B.M. (Ukraine), Vygovska O.V. (Ukraine),
Guryanov V.G. (Ukraine), Dyndar O.A. (Ukraine),
Zhaboedov G.D. (Ukraine), Zakharchuk U.M. (Ukraine),
Kulbasha Y.A. (Ukraine), Mykhailichenko B.V. (Ukraine),
Natus L.V. (Ukraine), Netyazhenko N.V. (Ukraine),
Nespryadko V.P. (Ukraine), Nizhenkivska I.V. (Ukraine),
Omelchuk S.T. (Ukraine), Panova T.I. (Ukraine),
Sova S.G. (Ukraine), Ushko I.A. (Ukraine),
Fomin P.D. (Ukraine), Khaytovych M.V. (Ukraine),
Chaly K.O. (Ukraine), Gruzeva O. (Sweden),
Grando S.O. (USA), Kulchytsky V.A. (Belarus),
Hliebov O.M. (Barbados), Razdaybedin V.M. (USA)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine, that are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).(Decision of the State Accreditation Commission of Ukraine dated 02/28/2017, approved by the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374)

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26
Web-site: msu-journal.com
e-mail: panova10000@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff. In case of reprinting the reference is required.

Recommended for publication
by the Academic Council of the O.O. Bogomolets National Medical University

Signed for print 30.09.2019
Conditional printed sheets 11. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House "KIM"
Krzhizhanovskogo Str., 3, Kyiv, 03680, Kyiv
Phone: +38044 221 41 05
Certificate DK № 2888 from 03.07.2007.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина наука України
2019, Т. 15, № 1-2

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421ПП від 18.08.2015

Періодичність видання
1 раз на квартал

Галузь науки: медична
Категорія: В
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Науменко О. М.

Заступник редактора: Канюра О. А.

Члени редколегії:

Венцківський Б. М. (Україна), Виговська О. В. (Україна),
Гур'янов В. Г. (Україна), Диндар О. А. (Україна),
Жабоедов Г. Д. (Україна), Захараш Ю. М. (Україна),
Кульбашна Я. А. (Україна), Михайліченко Б. В. (Україна),
Натрус Л. В. (Україна), Нетяженко Н. В. (Україна),
Неспрядько В. П. (Україна), Ніженківська І. В. (Україна),
Омельчук С. Т. (Україна), Панова Т. І. (Україна),
Сова С. Г. (Україна), Ушко Я. А. (Україна),
Фомін П. Д. (Україна), Хайтович М. В. (Україна),
Чалий К. О. (Україна), Грузєва О. (Швеція),
Грандо С. О. (США), Кульчицький В. А. (Білорусь),
Глебов О. М. (Барбадос), Раздайбедін В. М. (США)

Журнал «Медицина наука України» включено в список наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора медичних наук та кандидата медичних наук.
(Рішення ДАК України від 28.02.2017, затверджено наказом Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017 № 374).

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)
Сайт видання: msu-journal.com
e-mail: panova10000@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Рекомендовано до друку
Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 26.09.2019, протокол №2

Підписано до друку 30.09.2019
Ум. друк. арк. 11. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим.
Надруковано у ТОВ «Видавництво КІМ»
Україна, 03680, м. Київ, вул. Кржижановського, 3,
Тел. +38044 221 41 05
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007.

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2019, Vol. 15, № 1–2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

*Зайченко Г.В., Ляпунов М.О., Єфанов В.С.,
Безугла О.П., Ляпунова А.М., Сімонова О.А.*
Теоретичне та експериментальне обґрунтування
складу крему з наночастинками церію діоксиду

*Zaychenko G. V., Liapunov M. O., Iefanov V. S.,
Bezuhla O. P., Liapunova A. M., Simonova O. A.*
Theoretic and experimental substantiation
of a composition of a cream with cerium
dioxide nanoparticles

Мироненко О.І., Натрус Л.В., Панова Т.І.
Роль оксиду азоту та нітрозативного стресу
у загоєнні опікової рани при цукровому діабеті

Myronenko O.I., Natrus L.V., Panova T.I. The role
of nitrogen oxide and nitrosative stress in burn
wound healing in diabetes mellitus

Побігун Н. Г. Зміни морфологічного стану
щитоподібної залози у гіпотиреоїдних щурів за умов
впливу довготривалого стресу очікування

Pobigun N. G. Changes of morphofunctional state
of thyroid gland in hypothyroid rats in conditions
of influence long-term stress

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

*Шипулін В.П., Парунян Л.М., Тищенко В.В.,
Коляда О.К., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г.*
Ефективність лікування піоглітазоном у хворих
на неалкогольну жирову хворобу печінки
з супутнім метаболічним синдромом залежно
від наявності rs 1801282 (PRO12ALA)
поліморфізму гена PPAR-γ

*Shypulin V.P., Parunyan L.M., Tishhenko V.V.,
Kolyada O.K., Ponomarov O.M., Melnyk N.G.*
Effectiveness of treatment with pioglitazone
in patients with non-alcoholic fatty liver disease
and concomitant metabolic syndrome depending
on presence rs 1801282 (PRO12ALA)
polymorphism in gene PPAR-γ

*Лукашук В.Д., Баб'як В.І., Бовкун О.А.,
Дмитришин Б.А., Бондаренко Н.Ю.,
Людвік Т.А., Палагнюк Н.О., Вакуліч К.В.*
Клінічне значення сироваткових цитокінів і генотипу
інтерлейкіну-8-251 T>A у дітей з хронічним
гастритом, індукованим *Helicobacter pylori*

*Lukashuk V.D., Babyak V.I., Bovkun O.A.,
Dmitrishin B.A., Bondarenko N.Yu., Lyudvik T.A.,
Palagnyuk N.O., Vakulich K.V.* Clinical significance
of serum cytokines and genotype interleukin-8 -251
T>A in children with chronic gastritis induced
Helicobacter pylori

<i>Безродний Б. Г., Колосович І.В., Слободяник В.П., Петренко О.М., Філатов М.С.</i> Технологія паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею	40	<i>Bezrodnyi B.G., Kolosovich I.V., Slobodjanyk V.P., Petrenko O.M., Filatov M.S.</i> Technology of palliative surgical treatment of patients with unresectable cancer of the head of the pancreas, complicated by mechanical jaundice	40
<i>Морозова Н.Л., Ткаченко М.М., Танасичук-Гажисва Н. В., Романенко Г.О.</i> Можливості рентгенологічної діагностики ураження легень у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз	51	<i>Morozova N.L., Tkachenko M.M., Tanasicuk-Ghazieva N.V., Romanenko A.A.</i> Radiologic diagnostic's capabilities of lung injury in adult patients with cystic fibrosis	51
<i>Вовк В.В., Неспрядько В.П.</i> Визначення кореляційних зв'язків між дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу та патологічними змінами в шийному відділі хребта	59	<i>Vovk V.V., Nespriadko V.P.</i> Determination of correlation relationship between the dental diffusion of the hams and the pathological changes in the cervical department	59
<i>Варуха К.В.</i> Визначення кількісного вмісту простагландину F2a як маркера менструальної крові	65	<i>Varuha K.V.</i> Determination of the quantitative content of prostaglandin F2a as a marker of menstrual blood	65
МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ		MEDICAL PSYCHOLOGY	
<i>Місюра О.М., Хайтович М.В.</i> Особливості особистості підлітків із первинною артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла/ожирінням	69	<i>Misiura O.M., Khaitovych M.V.</i> Peculiarity personality of adolescents with essential arterial hypertension and overweight/obesity	69
<i>Хайтович М.В., Потаскалова В.С., Савельєва-Кулик Н. О., Темірова О. А., Ситник І.М.</i> Підвищення навчальної мотивації студентів з використанням методу командно-орієнтованого навчання	74	<i>Khaitovych M.V., Potaskalova V.S., Savelieva-Kulyk N.O., Sytnyk I.M., Temirova O.A.</i> Improving students' motivation in case of team-based learning method	74
ОГЛЯДИ		REVIEWS	
<i>Чернобривцев О.П., Зябліцев С.В., Панова Т.І., Панченко Ю.О.</i> Ендотеліальна дисфункція при цукровому діабеті 2 ^{го} типу. Огляд	80	<i>Chernobrivtsev O.P., Zyablitsev S.V., Panova T.I., Panchenko Yu.O.</i> Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Review	80
<i>Чумаченко О.В., Топчий Д.В., Громовий Ю.С., Пляцко С.В.</i> Скафолди в періодонтальній хірургії. Огляд	87	<i>Chumachenko O.V., Topchii D.V., Gromovy U.S., Plyatsko S.V.</i> Scaffolds in periodontal surgery. Review	87
<i>Яременко О.Б., Коляденко Д.І.</i> Остеоартроз у жінок: чи є відмінності? Огляд	93	<i>Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.</i> Osteoarthritis in women: are there any differences? Review	93
<i>Венціківський Б.М., Жегулович В.Г.</i> До питання про патогенез преєклампсії	101	<i>Ventskovsky B.M., Zhegulovych V.G.</i> On the pathogenesis of pre-eclampsia	101
ХРОНІКА		CHRONIC	
Євген Гнатович Гончарук – ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у 1984–2003 рр. (до 90-річчя від дня народження)	107	Yevgen Gnatovych Goncharuk. Rector of Bogomolets National Medical University in 1984–2003 (to the 90th Birthday)	107

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СКЛАДУ КРЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЦЕРІУ ДІОКСИДУ**¹*Зайченко Г.В.* (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>)²*Ляпунов М.О.* (<https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>)³*Єфанов В.С.* (<https://orcid.org/0000-0001-5408-1086>)²*Безугла О.П.* (<https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>)²*Ляпунова А.М.* (<https://orcid.org/0000-0002-8208-4812>)¹*Сімонова О.А.* (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)¹*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна*²*НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Харків, Україна*³*ТОВ «НаноМедТех», Київ, Україна**ok.simonova.phd@gmail.com*

Актуальність. Злоякісні новоутворення шкіри є однією з найбільш розповсюджених форм раку, захворюваність на них зростає, як у світі загалом, так і в Україні зокрема. Одним з факторів ризику даної патології є негативний вплив ультрафіолетового випромінювання, чому запобігає застосування фотопротекторів. Доцільною є розробка нового ефективного та безпечного сонцезахисного засобу з наночастинками церію діоксиду, що позбавлений фотокаталітичних властивостей, має виражену фотопротекторну та антиоксидантну дію.

Мета: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу крему з наночастинками церію діоксиду шляхом проведення скринінгу фотопротекторної активності на моделі фотодинамічної травми у мурчаків з подальшим вибором крему-лідера.

Матеріали та методи. Фотодинамічну травму у мурчаків моделювали за допомогою ультрафіолетового опромінювача з експозицією 5 мінімальних еритемних доз. За 20 хвилин до опромінювання тваринам наносили крем з 0,1%, 0,25% чи 0,5% наночастинок церію діоксиду або референтний зразок – крем з 3% титану діоксиду. Крем-лідер обирали за такими показниками, як фотопротекторна активність, температура шкірних покривів, кількість лейкоцитів та вміст гістаміну в крові.

Результати. Кремом-лідером був визнаний крем з наночастинками церію діоксиду у концентрації 0,25%, тому що для нього показник фотопротекторної активності становив 43,6% у порівнянні з 23,1% і 35,9% для кремів з концентраціями 0,1% та 0,5%, відповідно; при його нанесенні спостерігали меншу кількість виразок і глибоких уражень шкірних покривів, на 17,4% менш виражений лейкоцитоз, ніж у групі контрольної патології, найменше (на 0,16°C), у порівнянні з іншими тест-зразками, підвищення температури шкірних покривів через 1 годину після опромінювання, не виявляли підвищення вмісту гістаміну в крові.

Крем з 0,25% наночастинок церію діоксиду перевищив за ефективністю референтний зразок. Через 4 години після опромінювання у групі тварин, яким наносили крем-лідер, відмічали на 57,1% менший ступінь вираженості еритеми, ніж у групі застосування крему з 3% титану діоксиду. Фотопротекторна активність референтного зразка становила лише 23,1%. Через 4 години після опромінювання температура шкірних покривів у групі застосування референтного зразка була на 0,26°C вищою, ніж у групі тварин, яким наносили крем з 0,25% наночастинок церію діоксиду. Крім того, у групі нанесення крему з 3% титану діоксиду відмічали на 8,6% більш виражений, у порівнянні з групою застосування крему-лідера, лейкоцитоз.

Висновок. За сукупністю досліджених показників крем з наночастинками церію діоксиду 0,25% визнаний зразком-лідером та рекомендований для обрання технології і кінцевого складу лікарської форми та подальшого поглибленого фармакологічного вивчення.

Ключові слова: крем з наночастинками церію діоксиду, скринінг, фотопротекторна активність, фотодинамічна травма.

Актуальність. Сонячний опік – запальна реакція, що виникає після гострого переривчастого впливу на шкірні покриви інтенсивних сонячних променів – є поширеною патологією, що охоплює більше 50% населення країн Європи молодшого та середнього віку та є важливим предиктором раку шкіри [8]. Фотоканцерогенез обумовлений спричиненими ультрафіолетом (УФ) ушкодженням ДНК, запаленням та імуносупресією, при цьому дані ефекти реалізуються напряму або опосередковано, внаслідок утворення активних форм кисню [11].

Злоякісні новоутворення шкіри є однією з найбільш розповсюджених форм раку, захворюваність на них зростає, як у світі загалом, так і в Україні зокрема. Меланома, базальноклітинний та плоскоклітинний рак шкіри характеризуються високою смертністю, призводять до значних економічних витрат для суспільства [1, 7].

Негативному впливу сонячного опромінювання на організм запобігає застосування фотопротекторних лікарських та косметичних засобів, активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) яких поглинають або

відбивають УФ промені. Незважаючи на широке представлення на світовому фармацевтичному ринку та доведену ефективність, багато сонцезахисних кремів мають низку недоліків, пов'язаних з токсичністю. Ефективність таких засобів також часто обмежується здатністю поглинати чи відбивати УФ промені лише певної ділянки спектру. Пошук нових фотопротекторів має бути спрямований на розробку засобів, здатних захищати від випромінювання широкого діапазону, включаючи УФ-А та УФ-В [9, 13].

Перераховані вище факти обумовлюють доцільність розробки нових ефективних та безпечних сонцезахисних засобів, в якості АФІ яких можуть виступити наночастинки церію діоксиду (НЦД), що позбавлені фотокаталітичних властивостей, мають виражену фотопротекторну та антиоксидантну дію [6].

На першому етапі доклінічного вивчення нового фотопротектору доцільно провести скринінг активності кремів з НЦД з метою визначення оптимальної дози АФІ, яка б забезпечувала належне співвідношення користь/ризик.

Мета: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу крему з НЦД шляхом проведення скринінгу фотопротекторної активності на моделі фотодинамічної травми у мурчаків з подальшим вибором крему-лідера.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Застосована у технології виробництва досліджуваних кремів субстанція НЦД є нанокмползитом, у якому наночастинки CeO_2 іммобілізовані на поверхні алюмосилікатних нанотрубок. Синтезована шляхом відновлення церію нітрату амонію гідроксидом у водній суспензії алюмосилікатних нанотрубок (Sigma-Aldrich Corporation, США), з наступною

фільтрацією осаду, промиванням та сушкою – за оригінальною методикою, розробленою співробітниками ТОВ «НаноМедТех».

За даними трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) та скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) (Hitachi H-800, Hitachi High-Technologies Corporation, Японія та MIRA 3 LMU, TESCAN, Чехія, відповідно), наночастинки CeO_2 мають наближену до округлої форму та рівномірно розподілені у нанокмползиті, іммобілізовані на поверхні алюмосилікатних нанотрубок; вільних частинок церію діоксиду не виявлено.

Розмір наночастинок CeO_2 вимірювали із застосуванням методу електронної дифракції у вибраній області на темнопольних ТЕМ зображеннях з використанням програми лінійних вимірювань з вибіркою більше 30 об'єктів для зразка (рис. 1).

Отримані дані щодо монодисперсності НЦД та середнього розміру 6-15 нм, аналіз проведений згідно з вимогами стандарту ISO 13322-1:2014 (Аналіз розміру частинок – Методи аналізу зображень – Частина 1: Методи аналізу статичних зображень).

Електроннограма частинки церію діоксиду показала кубічну структуру CeO_2 флюоритового типу (рентгенофазний дифрактометр ДРОН-4-07, АТ «Инновационный центр «Буревестник»», Російська Федерація) (рис. 2).

Елементний склад НЦД визначали методом енергодисперсійного спектроскопічного хімічного аналізу (приставка до СЕМ, прилад Oxford X-MAX, Oxford Instruments, Великобританія). Виявлені елементи O, Al і Si відображають склад алюмосилікатних нанотрубок, O і Ce – церію діоксиду, C – підкладки, на яку наносили зразок (рис. 3).

Порівняльний склад тест-зразків кремів з НЦД у концентраціях 0,1%, 0,25% і 0,5%, референтного

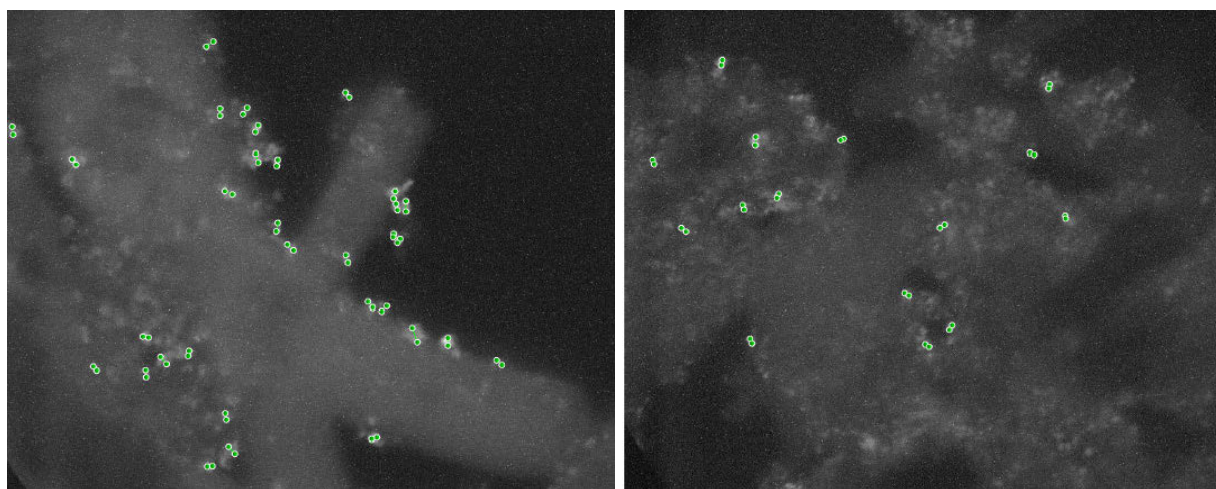


Рис. 1. Електронно-мікроскопічні зображення субстанції наночастинок церію діоксиду (нанокмползит наночастинок церію діоксиду з алюмосилікатними нанотрубками) у процесі визначення розміру частинок CeO_2

зразку – крему з титану діоксидом (ТД) у концентрації 3% та кремової основи, розроблених у НТК «Інститут монокристалів» НАН України для скринінгового дослідження фотопротекторної активності, наведений у таблиці 1. Тест-зразки кремів містили наступні допоміжні речовини: діетиламіногідроксибензоїлгексилбензоат (Uvinul A Plus), етилгексилметоксі-циннамат (Uvinul MC 80), біс-етилгексил-оксіфенолметоксіфенілтріазин (Tinosorb S), метилен біс-бензотріазолілтетраметилбутилфенол (Tinosorb M), феноксіетанол, етилгексилгліцерин, дібутиладипат, С12-15 алкілбензоат, макроголу 20 цетостеариловий ефір, цетостеариловий спирт, циклометикон, динатрію едетат, ксантанова камедь, пропіленгліколь, вода очищена.

Фотопротекторну активність кремів вивчали на моделі фотодинамічної травми у мурчаків – гострого фотодинамічного запалення шкіри (УФ еритеми), яке викликали за допомогою УФ опромінювача типу ОКН-011М (Завет, Україна). Діапазон опромінення становив 220-400 нм. Ефективність кремів з НЦД порівнювали з референтним зразком – кремом з ТД, а також з кремовою основою.

Експеримент проводили на 70 нелінійних мурчаків обох статей, розподілених на 7 груп (по 10 тварин у кожній): група 1 – контрольні здорові інтактні

тварини – інтактний контроль, група 2 – опромінені тварини – контрольна патологія (УФ), група 3 – тварини, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,1% (НЦД 0,1% + УФ), група 4 – тварини, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,25% (НЦД 0,25% + УФ), група 5 – тварини, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,5% (НЦД 0,5% + УФ), група 6 – тварини, яким перед опроміненням наносили крем ТД 3% – референтний зразок (ТД 3% + УФ), група 7 – тварини, яким перед опроміненням наносили кремову основу (плацебо + УФ).

Тварин утримували у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за температури повітря 16-25 °С та відносній вологості 40-70%, з вільним доступом до корму і води. Період карантину та акліматизації тривав 7 діб. Дослідні групи формували методом рандомізації [2].

Експерименти проведені із дотриманням положень Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

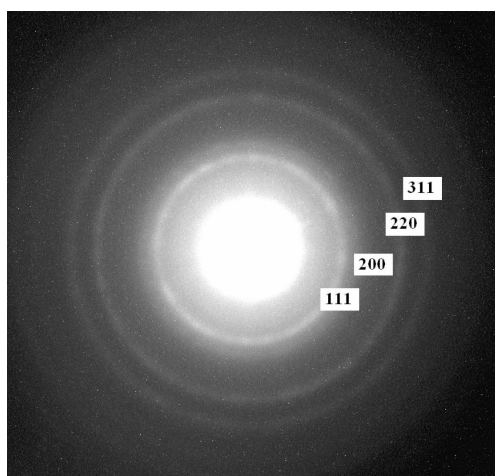


Рис. 2. Електроннограма частинки церію діоксиду з характерними для даної речовини дифракційними піками

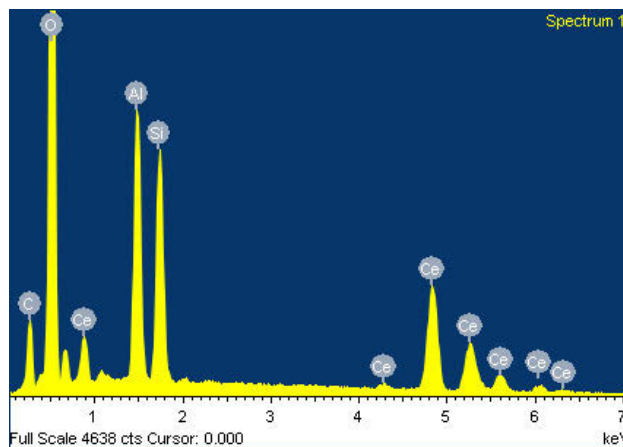


Рис. 3. Енергодисперсійний спектр субстанції наночастинок церію діоксиду за даними приладу Oxford X-MAX
Примітка. На осі абсцис – величина енергії частинок у КеВ; на осі ординат – частка кількості імпульсів за секунду (імпл/с) та енергії (еВ).

Таблиця 1
Склад тест-зразків кремів для скринінгового дослідження фотопротекторної активності (у г на 100 г)

Компоненти	Тест-зразки кремів				
	НЦД			ТД 3%	Кремова основа
	0,1%	0,25%	0,5%		
НЦД	0,1	0,25	0,5	–	–
ТД	–	–	–	3,0	–
Uvinul A Plus	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Uvinul MC 80	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Tinosorb S	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Tinosorb M	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Мурчаків виводили з експерименту під хлороформним наркозом через 24 години після опромінення.

Перед початком досліду всім тваринам проводили депіляцію на ділянці спини, яку умовно поділяли за допомогою трафарету на три «вікна», площа кожного з яких становила 3 см².

Джерело УФ випромінювання розміщували на відстані 10 см від поверхні шкіри тварини, тривалість опромінення становила 3 хвилини. Доза УФ опромінення відповідала 5 МЕД (мінімальним еритемним дозам).

Креми наносили в профілактичному режимі на депільовані ділянки шкіри тварин за 20 хвилин до опромінення дозою 2 мг/см². Таким чином, мурчаків з груп 3, 4 і 5 отримували нашкірно дозу НЦД 0,04, 0,1 і 0,2 мг/кг, відповідно.

Оцінку ступеня вираженості еритеми проводили через 1, 2, 4, 8, 16 та 24 години після опромінення і фіксували в балах за колориметричною шкалою С.В. Суворова: 0 – відсутність еритеми, 1 – слабка еритема (рожевий тон), 2 – помірно виражена еритема (рожево-червоний тон), 3 – виражена еритема (червоний тон), 4 – різко виражена еритема (яскраво-червоний тон). За значення показника у кожної тварини приймали середнє арифметичне ступеня вираженості еритеми, виміряного у трьох вікнах.

Фотопротекторну активність (ФПА) кремів розраховували за формулою 1:

$$\text{ФПА} = (E_{\text{ко}} - E_{\text{кр}}) \times 100 / E_{\text{ко}} \quad (1)$$

де $E_{\text{кр}}$ – ступінь вираженості еритеми (в балах) на ділянці шкіри, де було нанесено крем (групи 3–7), через 24 години після опромінення;

$E_{\text{ко}}$ – ступінь вираженості еритеми (в балах) на ділянці шкіри, яка підлягала УФ опроміненню (група 2 – контрольна патологія), через 24 години після опромінення.

Для оцінки ступеня УФ ушкодження тканин та здатності кремів попереджати розвиток запалення протягом 4 годин після опромінення визначали температуру шкірних покривів, що є інтегральним показником активності запального процесу та маркером васкулярних змін дерми при даній патології. Підвищення температури проявляється за рахунок вивільнення прозапальних і вазоактивних медіаторів, таких як гістамін, серотонін, брадикінін, простагландини та інтерлейкіни [10]. Вимірювання температури шкірної складки тварин проводили за допомогою термометра МТ1931 (Microlife, Швейцарія).

Перебіг патологічного процесу також оцінювали за наявністю лейкоцитозу як гематологічного маркера системної запальної реакції на УФ опромінення. Забір крові проводили з вušних капілярів мурчаків безпосередньо перед дослідом та через 24 години від початку експерименту. Кількість лейкоцитів підраховували у камері Горяєва.

Пошкодження тканин шкіри УФ опроміненням супроводжується дегрануляцією тучних клітин та виходом гістаміну – медіатору ранньої фази запалення [4]. Вміст даного маркера запалення у крові з вušних капілярів тварин визначали методом світлової колориметрії через 1 годину після опромінення. Принцип методу заснований на утворенні забарвленого комплексу гістаміну з діазотованим *n*-нітроаніліном.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США) та Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США). Результати окремих вимірювань представлені в абсолютних одиницях у вигляді середніх арифметичних значень (M) зі стандартними помилками середнього (m).

Розмір вибірок визначали згідно з методичними рекомендаціями [2].

Наявність промахів перевіряли за допомогою Q-тесту Діксона. Надалі за W-критерієм Шапіро-Уїлка визначали нормальність розподілу. Для незалежних вибірок у випадку розподілу, відмінного від нормального, порівняння проводили із застосуванням тесту Манна-Уїтні.

Дисперсії нормально розподілених вибірок, у свою чергу, порівнювали за допомогою двовибіркового F-тесту, після чого залежно від отриманого значення F-критерію застосовували двовибірковий t-тест з однаковими або різними дисперсіями. Для порівняння залежних вибірок застосовували парний двовибірковий t-тест для середніх.

У випадку множинних порівнянь використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з post-hoc порівняннями із застосуванням HSD-критерію Тьюкі.

Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом експерименту динаміку розвитку гострого фотодинамічного запалення шкіри оцінювали за ступенем вираженості еритеми (табл. 2). У групі контрольної патології спостерігали зростання показника протягом всього періоду спостереження (24 години). У даних мурчаків виявляли ділянки особливо сильної еритеми та виразок на шкірі.

Схожу картину спостерігали у групі нанесення плацебо. Лише через 24 години після опромінення відмічали зменшення вираженості еритеми у мурчаків, ФПА крему становила 7,7%.

У всіх групах нанесення кремів з НЦД виявляли менший ступінь вираженості еритеми, ніж у групі контрольної патології. Найкращий результат спостерігали при застосуванні крему НЦД 0,25%, ФПА якого складала 43,6%, у порівнянні з ФПА 23,1% і 35,9% для кремів НЦД 0,1% та НЦД 0,5%, відповідно. У групі мурчаків, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,25%, на 1 годину експерименту

ступінь вираженості еритеми не відрізнявся від такого у інтактних тварин. Еритема була менш вираженою, ніж у групі застосування крему НЦД 0,1% на 2-24 години досліді та у групі застосування крему НЦД 0,5% – на 2-8 години. Більша ефективність крему НЦД 0,25%, у порівнянні з кремом НЦД 0,5%, можливо, пояснюється тим, що наночастинки у більшій концентрації через втрату стабільності здатні утворювати конгломерати, які виявляють меншу фотопротекторну активність.

У групі тварин, яким перед опроміненням наносили референтний зразок – крем ТД 3%, фотодинамічна травма також була менш вираженою, ніж у групі контрольної патології. Через 1 годину після опромінення ступінь вираженості еритеми не відрізнявся від такого у інтактних тварин. Однак за ефективністю крем ТД 3% поступався крему НЦД 0,25%. На шкірі тварин, яким наносили референтний зразок, відмічали більшу кількість виразок, площа ураження була поширенішою. Вже через 4 години після опромінення у групі тварин, яким наносили крем НЦД 0,25%, відмічали на 57,1% менший ступінь вираженості еритеми, ніж у групі застосування крему ТД 3%. ФПА референтного зразка становила 23,1%.

Таким чином, крем НЦД 0,25% виявив найбільшу фотопротекторну активність, порівняно з іншими тест-зразками кремів з НЦД, за ступенем вираженості еритеми – локальної ознаки запалення,

перевищуючи дію референтного зразка. На опроміненних ділянках шкіри мурчаків, яким профілактично наносили крем з НЦД, виявлена менша кількість виразок і глибоких уражень шкірних покривів. Площа та інтенсивність фотодинамічного запального процесу, головною складовою якого є еритема, в групі тварин, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,25%, були меншими.

Для виявлення здатності тест-зразків кремів попереджати розвиток системного запального процесу після УФ опромінення визначали їх вплив на динаміку зміни температури шкірних покривів мурчаків. У групі інтактного контролю значення показника не виходили за межі фізіологічної норми [5] (табл. 3). У опроміненних мурчаків, починаючи з 1 години експерименту, спостерігали підвищення температури шкіри як порівняно з інтактними тваринами, так і у порівнянні з вихідним значенням. Через 4 години після опромінення показник зростав на 0,35 °С.

У групі тварин, яким наносили плацебо, температура шкірних покривів протягом періоду реєстрації підвищувалася на 0,26 °С, на 4 годину була на 0,16°С нижчою, ніж у тварин групи контрольної патології, що вказує на помірну здатність кремової основи попереджати запалення.

У групах тварин, яким перед опроміненням наносили креми з НЦД, через 1 годину експозиції спостерігали зростання температури шкірних покривів,

Таблиця 2

Динаміка розвитку еритеми у мурчаків в умовах моделі фотодинамічної травми та в групах тварин, яким перед опроміненням наносили тест-зразки кремів з наночастинками церію діоксиду (n = 10; M±m)

Групи тварин	Ступінь вираженості еритеми, бали					
	1 година	2 години	4 години	8 годин	16 годин	24 години
Інтактний контроль	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Патологія (УФ)	2,30±0,26*	2,50±0,27*	3,10±0,18*	3,50±0,17*	3,80±0,13*	3,90±0,10*
НЦД 0,1% + УФ	0,30±0,15***,###	0,80±0,20***,###	1,80±0,20***,###	2,30±0,21***,##	2,70±0,21***,##	3,00±0,26***,##
НЦД 0,25% + УФ	0,10±0,10***,##	0,30±0,15***,##,†††	0,60±0,16***,##,†††	1,60±0,16***,##,†††	2,10±0,23***,##,†††	2,20±0,20***,##,†††
НЦД 0,5% + УФ	0,30±0,15***,###	0,70±0,21***,###	1,50±0,22***,##	2,10±0,23***,##	2,20±0,29***,###	2,50±0,24***,##
ТД 3% + УФ	0,00±0,00***,##	0,30±0,15***,##	1,40±0,16***,##	2,30±0,21***,##	2,89±0,31***,##	3,00±0,26***,##
Плацебо + УФ	1,80±0,33*	2,20±0,33*	2,80±0,29*	3,30±0,15*	3,50±0,17*	3,60±0,16***

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – p < 0,05 у порівнянні з групою інтактного контролю; ** – p < 0,05 у порівнянні з групою контрольної патології; # – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили плацебо, ## – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем ТД 3%, † – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,1%, †† – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,5%.

Таблиця 3

Динаміка зміни температури шкіри у мурчаків при фотодинамічній травмі та в групах тварин, яким перед опроміненням наносили тест-зразки кремів з наночастинками церію діоксиду

Групи тварин	Температура шкірних покривів, M±m °C			
	Вихідне значення	1 година	2 години	4 години
Інтактний контроль (n = 10)	36,93±0,05	36,90±0,05	36,93±0,05	36,85±0,05
Контрольна патологія (УФ) (n = 10)	36,97±0,03	37,82±0,05**	38,08±0,04**	37,32±0,06**
НЦД 0,1% + УФ (n = 10)	36,90±0,03	37,18±0,07***,###,††	36,97±0,06***,###	36,93±0,05***,###
НЦД 0,25% + УФ (n = 10)	36,92±0,04	37,08±0,07***,###,††	36,99±0,08***,###	36,97±0,06***,###
НЦД 0,5% + УФ (n = 10)	36,92±0,05	37,37±0,05***,###,††	37,05±0,08***,###	36,90±0,07***,###
ТД 3% + УФ (n = 10)	36,91±0,04	37,38±0,07***,††	37,53±0,06***,††	37,23±0,08**
Плацебо + УФ (n = 10)	36,90±0,03	37,50±0,04***,††	37,57±0,06***,††	37,16±0,04***,††

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – p < 0,05 у порівнянні з групою інтактного контролю; ** – p < 0,05 у порівнянні з групою контрольної патології; # – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили плацебо, ## – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем ТД 3%, †† – p < 0,05 у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,5%, • – p < 0,05 у порівнянні з вихідним значенням.

яке становило 0,28°C, 0,16°C і 0,45°C для кремів НЦД 0,1%, НЦД 0,25% та НЦД 0,5%, відповідно. Однак значення показника нормалізувалося на 2 і 4 години експерименту. Найбільш ефективними у попередженні запалення виявилися креми НЦД 0,1% та НЦД 0,25% – на 4 годину експерименту температура шкірних покривів у даних групах була, відповідно, на 0,39°C і 0,35°C нижчою, ніж у групі контрольної патології.

Референтний зразок поступався за ефективністю кремам з НЦД. Через 4 години після опромінення температура шкірних покривів не відрізнялася від такої у тварин групи контрольної патології та була, відповідно, на 0,30°C, 0,26°C і 0,33°C вищою, ніж у групах тварин, яким наносили креми НЦД 0,1%, НЦД 0,25% та НЦД 0,5%. Нормалізації показника протягом періоду визначення не спостерігали, температура шкірних покривів після нанесення крему ТД 3% залишалася підвищеною.

Вплив тест-зразків кремів на вираженість запального процесу також оцінювали за наявністю лейкоцитозу як гематологічного маркера реакції на УФ опромінення (табл. 4). У групах контрольної патології та нанесення плацебо спостерігали найбільш виражений лейкоцитоз – збільшення кількості лейкоцитів, відповідно, на 45,7% і 43,4% у порівнянні з інтактними тваринами.

У групах тварин, яким перед опроміненням наносили креми з НЦД, лейкоцитоз був менш вираженим. Найбільш ефективними виявилися креми НЦД 0,25% та НЦД 0,5% – кількість лейкоцитів у крові мурчаків була, відповідно, на 17,4% і 16,8% меншою, ніж у групі контрольної патології. За зазначеним показником, крем НЦД 0,1% поступився крему НЦД 0,25% на 8,0%.

Референтний препарат за здатністю попереджати запалення менш ефективний, ніж креми НЦД 0,25% та НЦД 0,5% – лейкоцитоз у групі застосування крему ТД 3% був, відповідно, на 8,6% і 7,9% більш виражений.

Гістамін є маркером ранньої фази запалення, що вивільняється з базофілів та опасистих клітин внаслідок їх деструкції, зокрема, під впливом УФ [4]. Щодо вмісту гістаміну в крові мурчаків, даний показник був найвищим у групі контрольної патології та застосування плацебо, тоді як у групі нанесення крему НЦД 0,25% – не відрізнявся від такого у інтактних тварин (табл. 5). Креми НЦД 0,1% та НЦД 0,5% дещо поступалися за ефективністю – у мурчаків спостерігали підвищений вміст гістаміну в крові, але на 38,5% і 35,4% менший, ніж у групі контрольної патології.

Крем ТД 3% за досліджуваним показником виявився не менш ефективним, ніж крем НЦД 0,25%.

Таблиця 4

Кількість лейкоцитів у крові мурчаків в умовах моделі фотодинамічної травми та в групах тварин, яким перед опроміненням наносили тест-зразки кремів з наночастинками церію діоксиду

Групи тварин	Кількість лейкоцитів у крові, $M \pm m \cdot 10^9 / л$	
	Вихідне значення	24 години
Інтактний контроль (n = 10)	11,00±0,49	11,05±0,46
Контрольна патологія (УФ) (n = 10)	11,15±0,43	16,10±0,31* [*]
НЦД 0,1% + УФ (n = 10)	11,45±0,43	14,45±0,22* ^{*,*,#,†}
НЦД 0,25% + УФ (n = 10)	11,25±0,40	13,30±0,40* ^{*,*,#,###,†}
НЦД 0,5% + УФ (n = 10)	10,85±0,37	13,40±0,33* ^{*,*,#,###,†}
ТД 3% + УФ (n = 10)	11,30±0,36	14,55±0,42* ^{*,*,#,†}
Плацебо + УФ (n = 10)	11,70±0,53	15,85±0,47* [*]

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою інтактного контролю; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контрольної патології; # – $p < 0,05$ у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили плацебо; ### – $p < 0,05$ у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем ТД 3%; † – $p < 0,05$ у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем НЦД 0,1%; • – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним значенням.

Таблиця 5

Вміст гістаміну в крові мурчаків в умовах моделі фотодинамічної травми та в групах тварин, яким перед опроміненням наносили тест-зразки кремів з наночастинками церію діоксиду

Групи тварин	Вміст гістаміну в крові, $M \pm m$ г/л
Інтактний контроль (n = 10)	0,050±0,002
Контрольна патологія (УФ) (n = 10)	0,096±0,003*
НЦД 0,1% + УФ (n = 10)	0,059±0,002* ^{*,*,#}
НЦД 0,25% + УФ (n = 10) (n = 10)	0,055±0,001* ^{*,#}
НЦД 0,5% + УФ (n = 10)	0,062±0,002* ^{*,*,#,###}
ТД 3% + УФ (n = 10)	0,053±0,001* ^{*,#}
Плацебо + УФ (n = 10)	0,093±0,003*

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою інтактного контролю; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контрольної патології; # – $p < 0,05$ у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили плацебо; ### – $p < 0,05$ у порівнянні з групою тварин, яким перед опроміненням наносили крем ТД 3%.

Статистично значущих відмінностей між групами тварин, яким перед опроміненням наносили дані тест-зразки, не відмічали.

Отримані результати щодо фотопротекторної та протизапальної активності НЦД узгоджуються з результатами експериментів *in vitro*, систематизованих іншими дослідниками [3, 6, 12].

Крем з НЦД проявив фотопротекторну активність у широкому діапазоні УФ випромінювання – у спектрі УФ-А (315-400 нм) та УФ-В (280-315 нм), що вказує на перевагу даного АФІ у порівнянні з багатьма органічними фільтрами [9].

Результати скринінгу дозволили визначити оптимальну концентрацію НЦД у кремні (0,25%) та обумовили доцільність подальших досліджень фармакологічної активності та безпеки даної топікальної лікарської форми як фотопротектору, призначеного для попередження ураження шкіри УФ випромінюванням.

ВИСНОВКИ

Профілактичне нанесення кремів з НЦД перед УФ опроміненням шкіри зменшувало прояви фотодинамічної травми у мурчаків. За фотопротекторною активністю крем НЦД 0,25% виявився найбільш ефективним (ФПА – 43,6% у порівнянні з ФПА 23,1% і 35,9% для кремів НЦД 0,1% та НЦД 0,5%, відповідно). У тварин з групи нанесення даного зразка спостерігали меншу вираженість еритеми – меншу кількість виразок і глибоких виразкових уражень шкірних покривів.

Застосування кремів з НЦД здатне попередити розвиток системного запального процесу у мурчаків. Нашкірне нанесення крему НЦД 0,25% сприяло найменшому (на 0,16°C), у порівнянні з іншими тест-зразками, підвищенню температури шкірних покривів через 1 годину після опромінення. Через 4 години експозиції температура нормалізувалася у всіх групах нанесення кремів з НЦД.

У групах тварин, яким перед опроміненням наносили креми НЦД 0,25% та НЦД 0,5%, спостерігали найменш виражений лейкоцитоз – кількість лейкоцитів у крові мурчаків була, відповідно, на 17,4% і 16,8% меншою, ніж у групі контрольної патології. За вмістом гістаміну в крові найкращий результат продемонстрував крем НЦД 0,25% – у мурчаків даної групи зазначений показник не відрізнявся від такого у інтактних тварин, тоді як у інших групах застосування кремів з НЦД спостерігали підвищені значення даного показника.

Крем НЦД 0,25% перевищив за ефективністю референтний зразок. Вже через 4 години після опромінення у групі тварин, яким наносили крем НЦД 0,25%, відмічали на 57,1% менший ступінь вираженості еритеми, ніж у групі застосування крему ТД 3%, площа ураження та кількість виразок були мен-

шими. ФПА референтного зразка становила 23,1%. Через 4 години після опромінення температура шкірних покривів у групі застосування референтного зразка була на 0,26 °C вищою, ніж у групі тварин, яким наносили крем НЦД 0,25%. Крім того, у групі нанесення крему ТД 3% відмічали на 8,6% більш виражений, у порівнянні з групою застосування крему НЦД 0,25%, лейкоцитоз.

За сукупністю досліджених показників крем НЦД 0,25% визнаний зразком-лідером та рекомендований для обрання технології і кінцевого складу лікарської форми та подальшого поглибленого фармакологічного вивчення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Bulletin of the National Cancer Registry No. 19 – Cancer in Ukraine, 2016-2017 / Ed. OO Kolesnik / Kyiv: National Cancer Institute, 2018. 136 p. [Ukrainian] http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm
2. Preclinical drug research: guidelines / ed. OV Stefanov. Kiev: Avicenna, 2001. 528 p. [Ukrainian] <https://www.twirpx.com/file/537410/>
3. Nanocrystalline cerium dioxide: properties, production, application / V.K. Ivanov et al. Tomsk: Tomsk University Publishing House, 2013. 284 p. [Russian] https://www.researchgate.net/profile/Alexander_Shcherbakov6/publication/273205483_NANOCRYSTALLINE_CERIUM_DIOXIDE_properties_synthesis_applications/links/54fbf9590cf_20700c5e85dee/NANOCRYSTALLINE-CERIUM-DIOXIDE-properties-synthesis-applications.pdf
4. Pathological physiology: textbook. / NN Zaiko et al. Moscow: MEDPress-Inform, 2007. 640 p. [Russian]
5. Directory. Physiological, biochemical and biometric parameters of experimental animals / Ed. V.G. Makarov, M.N. Makarova. St. Petersburg: Lemma, 2013. 116 p. [Russian] <http://doclinika.ru/wp-content/uploads/2016/02/SPRAVOCHNIK.-Fiziologicheskie-biohimicheskie-i-biometricheskie-pokazateli-normy-e-ksperimental-ny-h-zhivotny-h.pdf>
6. Caputo F, De Nicola M, Sienkiewicz A, Giovanetti A, Bejarano I, Licoccia S, Traversa E, Ghibelli L. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis // *Nanoscale*. 2015; 7 (38): P. 15643-56. doi: 10.1039/c5nr03767k.
7. Guy G.P., Ekwueme D.U. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature //

- Pharmacoeconomics. 2011; 29 (10): 863-74. doi: 10.2165/11589300-000000000-00000.
8. Wu S, Cho E, Li WQ, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of severe sunburn and risk of skin cancer among women and men in 2 prospective cohort studies // *Am. J. Epidemiol.* 2016. 183 (9): 824-33. doi: 10.1093/aje/kwv282.
 9. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres TV, Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review / J. A. Ruszkiewicz et al. // *Toxicol. Rep.* 2017; 4: 245-59. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.05.006. eCollection 2017.
 10. Pasparakis M., Haase I., Nestle F.O. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (5): 289-301. doi: 10.1038/nri3646.
 11. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update // *Anticancer Res.* 2018; 38 (2): 1153-8. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>
 12. Li Y, Li P, Yu H, Bian Y. Recent advances (2010-2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 44: 25-9. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.004>
 13. Stiefel C., Schwack W. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015; 37 (1): 2-30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>
- Отримано: 10.05.2019

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА КРЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ

Зайченко А.В.¹, Ляпунов Н.А.², Ефанов В.С.³, Безуглая Е.П.², Ляпунова А. Н.², Симонова О. А.¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, Харьков, Украина

³ООО «НаноМедТех», Киев, Украина
ok.simonova.phd@gmail.com

Актуальность. Злокачественные новообразования кожи являются одной из наиболее распространённых форм рака, заболеваемость ими растёт, как в мире в целом, так и в Украине в частности. Одним из факторов риска данной патологии является негативное влияние ультрафиолетового излучения, что предотвращается применением фотопротекторов. Целесообразной является разработка нового эффективного и безопасного солнцезащитного средства с наночастицами диоксида церия, которое лишено фотокаталитических свойств, обладает выраженным фотопротекторным и антиоксидантным действием.

Цель: теоретическое и экспериментальное обоснование состава крема с наночастицами диоксида церия путем проведения скрининга фотопротекторной активности на модели фотодинамической травмы на морских свинках с последующим выбором крема-лидера.

Материалы и методы. Фотодинамическую травму у морских свинок моделировали с помощью ультрафиолетового облучателя с экспозицией 5 минимальных эритемных доз. За 20 минут до облучения животным наносили крем с 0,1%, 0,25% или 0,5% наночастиц диоксида церия или референтный образец – крем с 3% диоксида титана. Крем-лидер выбирали по таким показателям, как фотопротекторная активность, температура кожных покровов, количество лейкоцитов и содержание гистамина в крови.

Результаты. Крем-лидером был признан крем с наночастицами диоксида церия в концентрации 0,25%, так как для него показатель фотопротекторной активности составил 43,6% по сравнению с 23,1% и 35,9% для кремов с концентрациями 0,1% и 0,5%, соответственно; при его нанесении наблюдали меньшее количество язв и глубоких поражений кожных покровов, на 17,4% менее выраженный лейкоцитоз, чем в группе контрольной патологии, меньшее (на 0,16 °C), по сравнению с другими тест-образцами, повышение температуры кожных покровов через 1 час после облучения, не выявляли повышение содержания гистамина в крови.

Крем с 0,25% наночастиц диоксида церия превысил по эффективности референтный образец. Через 4 часа после облучения в группе животных, которым наносили крем-лидер, отмечали на 57,1% меньшую степень выраженности эритемы, чем в группе применения крема с 3% диоксида титана. Фотопротекторная активность референтного образца составляла лишь 23,1%. Через 4 часа после облучения температура кожных покровов в группе применения референтного образца была на 0,26 °C выше, чем в группе животных, которым наносили крем с 0,25% наночастиц диоксида церия. Кроме того, в группе нанесения крема с 3% диоксида титана отмечали на 8,6% более выраженный, по сравнению с группой применения крема-лидера, лейкоцитоз.

Выводы. По совокупности исследованных показателей крем с наночастицами диоксида церия 0,25% признан образцом-лидером и рекомендован для избрания технологии и конечного состава лекарственной формы и дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Ключевые слова: крем с наночастицами диоксида церия, скрининг, фотопротекторная активность, фотодинамическая травма.

**THEORETIC AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF A COMPOSITION
OF A CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES**

**Zaychenko G. V.¹, Liapunov M. O.², Iefanov V. S.³, Bezuhla O. P.²,
Liapunova A. M.², Simonova O. A.¹**

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Institute of Single Crystals of NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

³*LLC 'NanoMedTech', Kyiv, Ukraine*

ok.simonova.phd@gmail.com

Relevance. Cutaneous malignancies are one of the most widespread form of cancer with increasing prevalence and Ukraine and worldwide. A negative impact of ultraviolet radiation is one of the risk factors of this pathology, and it can be prevented by photoprotectors. It is expedient to develop a new effective and safe sunscreen with cerium dioxide nanoparticles, which is deprived of photocatalytic properties and has prominent photoprotective and antioxidant action.

Objective: theoretic and experimental substantiation of a composition of a cream with cerium dioxide nanoparticles by the means of a screening of photoprotective action on a model of a photodynamic injury in guinea pigs with further identification of a leader cream.

Material and methods. A photodynamic injury in guinea pigs was modeled with ultraviolet emitter with an exposition of 5 minimal erythema doses. Twenty minutes prior to exposure a cream with 0.1%, 0.25% or 0.5% cerium dioxide nanoparticles or a comparator cream with 3% titanium dioxide was applied topically. A leader cream was then chosen based on the following criteria: photoprotective action, skin temperature, blood leukocyte count, and serum histamine level.

Results. The cream with 0.25% cerium dioxide nanoparticles was identified as a leader cream, because its photoprotective action was 43.6%, compared to 23.1% and 35.9% for 0.1% and 0.5% creams, respectively. After an application of the cream with 0.25% cerium dioxide nanoparticles there were less ulcers and deep skin lesions and 17.4% less leukocytosis than in pathology control group; the lowest increase (0.16 °C) in skin temperature was observed in comparison with other test creams; no increase in serum histamine level was detected.

The cream with 0.25% cerium dioxide nanoparticles was more effective than a comparator. Four hours post-exposure there was 57.1% less pronounced erythema in the leader cream group than in the cream with 3% titanium dioxide group. photoprotective action of a comparator was only 23.1%. Skin temperature in a comparator group 4 hours post-exposure was 0.26 °C higher than in the cream with 0.25% cerium dioxide nanoparticles group. Moreover, 8.6% more pronounced leukocytosis was observed in the cream with 3% titanium dioxide group, compared to the leader cream group.

Conclusions. The cream with cerium dioxide nanoparticles 0.25% was recognized as the leading sample and recommended for choosing technology and final composition of the finished dosage form, for further in-depth pharmacological study by totality of studied parameters.

Key words: cream with cerium dioxide nanoparticles, screening, photoprotective action, photodynamic injury.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.02>
 УДК 616-092[616-008+616-003]

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ У ЗАГОЄННІ ОПІКОВОЇ РАНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Мироненко О.І. (<https://orcid.org/0000-0001-5221-7218>)

Натрус Л.В. (<https://orcid.org/0000-0002-0416-2600>)

Панова Т.І. (<https://orcid.org/0000-0002-0298-802X>)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
om.ua.md@gmail.com

Актуальність. Ризик розвитку синдрому діабетичної стопи складає 25% протягом життя у пацієнтів із цукровим діабетом. Пригнічення загоєння виразок при цьому пов'язують з порушенням поляризації макрофагів, зменшенням біодоступності факторів росту, посиленою активацією матриксних металопротеїназ, що може бути пов'язано не тільки з вираженістю оксидативного стресу, але й нітрозативного.

Мета. Дослідити показники нітрозативного стресу в регенераті сполучної тканини шкіри під час загоєння опікової рани у щурів із модельованим цукровим діабетом, у порівнянні зі щурами без цукрового діабету.

Матеріали та методи. Використано дві групи лабораторних щурів лінії Wistar: в експериментальній групі (n=24) було змодельовано цукровий діабет та термічні опіки, у контрольній групі (n=24) – тільки опіки. Цукровий діабет було відтворено шляхом введення щурам експериментальної групи стрептозотоцину в дозі 50 мг/кг. Термічні опіки загальною площею 18–20% поверхні тіла були відтворені шляхом прикладання до шкіри щурів мідних пластинок, розігрітих у воді до 100 °С. Тварини були виведені з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом по 6 щурів у кожній групі на 3, 7, 14 та 21 добу спостереження. У зразках тканинного регенерату методом Вестерн-блот аналізу вимірювалися показники індукцибельної NO-синтази (iNOS), 3-нітротирозинових протеїнів та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали у сироватці крові щурів шляхом реакції з тіобарбітуровою кислотою та наступним спектрофотометричним аналізом. Вимірювані показники виражали в умовних одиницях оптичної густини (arbitrary units, a.u.).

Результати. Показано, що експресія індукцибельної NO-синтази (iNOS) суттєво зменшувалася під час загоєння опікової рани при цукровому діабеті порівняно з контрольною групою на 7 та 14 добу загоєння опікової рани. Так, на 7 добу рівень iNOS складав $1,24 \pm 0,05$ a.u. в контрольній групі та $0,72 \pm 0,03$ a.u. в експериментальній, а на 14 добу – $0,93 \pm 0,08$ a.u. та $0,32 \pm 0,02$ a.u., відповідно.

Статистично значущі відмінності рівня 3-нітротирозинових сполук між контрольною та експериментальною групами виявлені тільки на 3 добу спостереження: $1,0 \pm 0,05$ та $0,69 \pm 0,04$ a.u., відповідно.

Рівень малонового діальдегіду суттєво зростає в експериментальній групі з 3 по 14 добу спостереження, від $0,77 \pm 0,01$ a.u. до $8,17 \pm 0,07$ a.u., що свідчить про вираженість пероксидного окиснення ліпідів при цукровому діабеті. Статистично значуща різниця рівня МДА між контрольною та експериментальною групою спостерігалася в усі терміни спостереження: від $4,13 \pm 0,09$ та $0,77 \pm 0,01$ a.u., відповідно, на 3 добу до $4,18 \pm 0,09$ та $3,46 \pm 0,25$ a.u., відповідно, на 21 добу.

Описано позитивний кореляційний зв'язок між рівнем малонового діальдегіду та 3-нітротирозиновими сполуками ($R=0,647$; $p<0,05$) при цукровому діабеті. Коли в групі без цукрового діабету він був негативний ($R=-0,528$, $p<0,05$).

Виявлено зменшення рівня VEGF у тканинному регенераті при цукровому діабеті порівняно з контрольною групою на 3, 7 та 21 добу спостереження, що корелювало з порушеною експресією саме iNOS ($R=-0,703$; $p<0,05$) при цукровому діабеті. Так, на 3 добу спостереження рівень VEGF складав $1,0 \pm 0,06$ a.u. у контрольній групі та $0,4 \pm 0,03$ a.u. в експериментальній групі; на 7 добу – $2,76 \pm 0,05$ та $1,46 \pm 0,08$ a.u., відповідно; на 21 добу – $2,61 \pm 0,09$ та $1,26 \pm 0,06$ a.u., відповідно.

Висновки. При цукровому діабеті під час загоєння опікової рани відбувається локальне зменшення рівня експресії iNOS, що призводить до пригнічення утворення NO та його фізіологічних ефектів. Посилений оксидативний стрес при цьому додатково зменшує біодоступність NO через утворення пероксинітритів. Одним з важливих ефектів NO під час загоєння рани є посилення утворення VEGF. Показане нами зменшення рівня NO (через зменшену експресію iNOS) корелює зі зниженням рівня VEGF у тканинному регенераті при цукровому діабеті, що є одним з важливих факторів порушеного загоєння рани.

Ключові слова: цукровий діабет, загоєння рани, нітрозативний стрес, індукцибельна NO-синтаза, пероксинітрит.

Актуальність. Оксид азоту (*NO) є важливим ендогенним газотрансмітером та регулятором клітинних функцій, який у дозозалежний спосіб може обумовлювати низку як фізіологічних, так і патологічних ефектів. За своєю хімічною природою, ця сполука є вільнорадикальною молекулою, що утворюється з L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS), є стабільною протягом лише кількох секунд, після чого у присутності молекулярного кисню зазнає перетворення в нітрит (NO₂)

[1]. Існує три форми NO-синтази: ендотеліальна (eNOS), нейрональна (nNOS), а також індукцибельна (iNOS), що відіграє провідне значення при запальній реакції та експресується переважно макрофагами, нейтрофілами та епітеліальними клітинами внаслідок активації ядерного транскрипційного фактору NF-κB під дією флогенів в осередку запалення [2].

Конститутивні eNOS та nNOS генерують низькі внутрішньоклітинні концентрації молекул NO, що

опосередковують цГМФ-залежний сигналінг – як от релаксація гладеньких м'язів при вазодилатації. Більші рівні оксиду азоту продукуються переважно іNOS (меншою мірою – eNOS) під час запального процесу при загоєнні рани та забезпечують стимуляцію ангіогенезу, міграцію фібробластів, кератиноцитів та антимікробний ефект. Високі концентрації NO, що спостерігаються при деяких патологічних станах, наприклад, при цукровому діабеті, призводять до нітрозативного стресу з утворенням азотних вільних радикалів (reactive nitrogen species, RNS) – переважно шляхом їхньої взаємодії з кисневими (reactive oxygen species, ROS) – та чинять власне ушкоджувальну дію на клітинні структури [3]. Серед головних RNS виділяють N_2O_3 , NO_2^- , HNO_2 , $ONOO^-$, провідним механізмом дії яких є нітрозилювання амінокислотних залишків внутрішньоклітинних поліпептидів та компонентів екстрацелюлярного матриксу з утворенням 3-нітротирозинових сполук, S-нітрозотіолів (приєднання нітрогрупи до цистеїнових амінокислотних залишків), що може призвести до активації чи інгібування функцій певних білків [4]. Варто зазначити, що 3-нітротирозин також розцінюється як гаптен, що обумовлює його потенційну роль в імунних механізмах пошкодження клітин під час хронічного запалення [5].

При багатьох патологічних процесах нітрозативний стрес тісно пов'язаний з оксидативним (дисбаланс між ROS та антиоксидантними системами): так, молекули NO взаємодіють з O_2^{*-} (супероксидними аніон-радикалами), утворюючи пероксинітрил ($ONOO^-$), який є одним з найнебезпечніших метаболітів [6]. Він активує полі(АДФ-рибозо)полімерази-1 (PARP-1), наслідком чого є пошкодження ДНК, мітохондріальна дисфункція, активація NF- κ B та metalloпротеїназ, пригнічення антиоксидантних систем, що може негативно вплинути на процес загоєння рани та сприяти хронічному перебігу запалення [7].

Саме оксидативно-нітрозативний стрес (ROS/RNS) на тлі хронічної гіперглікемії є характерною інтегральною ланкою патогенезу діабетичної полінейропатії, мікро- та макроангіопатії судин нижніх кінцівок, що сприяє розвитку синдрому діабетичної стопи з формуванням хронічних виразок та ран, що погано загоюються [8].

Метою дослідження було вивчення показників нітрозативного стресу в регенераті сполучної тканини шкіри під час загоєння опікової рани у щурів із модельованим цукровим діабетом, у порівнянні зі щурами без цукрового діабету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження процесу загоєння опікової рани при цукровому діабеті проводили на тваринній моделі з оцінкою показників нітрозативного стресу в

тканинному регенераті шкіри на 3, 7, 14 та 21 добу спостереження. Було використано 48 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar, вагою 180-220 г, без видимої соматичної патології.

Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводилися з дотриманням загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами у відповідності до міжнародних та національних положень стосовно проведення експериментів із залученням тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальні етичні принципи проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.); Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (Україна, 2006 р.); «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», затверджений Наказом Міністерства освіти і науки від 1 березня 2012 р. № 249; засідання Комісії з Біоетики НМУ імені О.О. Богомольця, протокол № 94 від 16 березня 2016 р.

Лабораторні тварини були розділені на дві групи: експериментальна (n=24) – з моделюванням цукрового діабету, та контрольна (n=24) – без цукрового діабету. Кожну з цих груп було поділено на 4 підгрупи (по n=6) – відповідно до терміну спостереження і виведенням з експерименту (3, 7, 14, 21 доба).

В експериментальній групі цукровий діабет викликали інтраперитоніальним введенням тваринам стрептозотину (одноразово в дозі 50 мг/кг). Через місяць в обох групах лабораторних тварин під ефірним наркозом моделювали опік шкіри шляхом накладання (з експозицією 10 секунд) на симетричні оголені частини тіла щурів двох мідних пластин у вигляді еліпсу (площею 0,0052 м²), витриманими попередньо у воді за температури 100°C протягом 10 хвилин (метод за Regas F.C., з модифікацією Gunas I., 1997 р.). Загальна площа опіку шкіри складала 18-20% поверхні тіла, що є достатнім для формування опіку II ступеня (дермального).

Після спостереження за тваринами, у вказані вище терміни (на 3, 7, 14, 21 добу) щурам одноразово інтраперитоніально робили ін'єкцію летальної дози тіопенталу натрію і виводили з експерименту шляхом декапітації.

Показниками вираженості нітрозативного стресу (RNS) у тканинному регенераті є рівень експресії іNOS та 3-нітротирозинові пептиди [9]. Показником оксидативного (ROS) стресу є накопичення продуктів пероксидного окислення ліпідів – маленового діальдегіду. Оскільки васкуляризація тканинного регенерату є вкрай важливою умовою для утворення грануляційної тканини, то VEGF обрано загальним біомаркером процесу загоєння рани [10].

У тканинному регенераті методом Вестерн-блот аналізу визначали вміст судинного ендотеліального

фактору росту VEGF, iNOS, 3-нітротирозинових протеїнів. Для приготування зразків фрагменти шкіри (200-250 мг) подрібнювали у порцеляновому тиглі і розтирали за присутності рідкого азоту до гомогенного стану. Концентрацію загального протеїну вимірювали спектрофотометрично за методом Stoscheck з модифікаціями, використовуючи спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ «Спектр», РФ). Електрофоретичне розділення протеїнів зразків шляхом електрофорезу у поліакриламідному гелі (SDS-PAGE електрофорез) проводили у вертикальній камері BioRad (США). Для ідентифікації молекулярних мас протеїнів використовували суміш забарвлених протеїнових маркерів (PageRuler, кат. № 26616, Fermentas, Литва).

Перенесення протеїнів з гелю до нітроцелюлозних мембран (діаметр пор 0.45 мкм, GE Healthcare, Amersham, Велика Британія) проводили у трансфербуфері. Після блокування мембрани інкубували зі специфічними антитілами проти VEGF, iNOS, 3-нітротирозинових протеїнів (Merck, ФРН, кат. № 05-1117, 1:2000 у PBST). Детекцію комплексів антиген-антитіло проводили за допомогою методу підсиленої хемілюмінесценції (ECL). Візуалізацію специфічного забарвлення здійснювали на рентгеновських плівках Konica Minolta (Medical & Graphic, Inc, Японія). Отримані плівки сканували для проведення кількісного денситометричного аналізу з використанням програми TL-120 (TotalLab Ltd., США). Відносний вміст VEGF, iNOS та 3-нітротирозинових протеїнів виражали в умовних одиницях оптичної густини (arbitrary units).

Рівень 3-нітротирозину визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору «Nitrotyrosine» (Голландія). Визначення вмісту малонового діальдегіду відбувалося за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою – спектрофотометрично в довжині хвилі 523 нм.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакету IBM SPSS Statistics 22. Для перевірки розподілу на нормальність кількісних показників використано критерій Шапіро-Уїлка. Для перевірки статистичних гіпотез при нормальному законі розподілу було використано метод багатфакторного дисперсійного аналізу: застосовано критерій множинного порівняння непов'язаних між собою вибірок – критерій Шеффе. Цей критерій використано, тому що необхідно було порівняти експериментальну й контрольну групи тварин на всіх термінах спостереження (по 4 підгрупи в кожній групі). Для виявлення кореляційних зв'язків між кількісними ознаками було використано метод лінійної регресії з розрахунком коефіцієнту Пірсона (R), з 95% довірчим інтервалом ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обрані періоди для дослідження (і, відповідно, поділ експериментальної та контрольної групи на 4

підгрупи в кожній) відповідали сучасним уявленням процесу загоювання рани, коли на 3 добу припадає завершення стадії запалення та розпочинається проліферація, на 7 добу – на тлі проліферації розпочинається стадія ремоделювання, на 14 добу – стадія проліферації добігає кінця, а процес відновлення архітекtonіки тканини набуває активності, на 21 добу – завершується активне ремоделювання тканини з формуванням щільного сполучнотканинного рубця.

Вивчено динаміку рівня індукбельної NO-синтази (iNOS) (рис.1) у тканинному регенераті у процесі загоювання опікової рани у шурів контрольної групи: максимальний рівень спостерігався на 7 добу, що в 1,2 та 1,3 рази перевищувало показники, на 3 та 14 добу, але, за критерієм Шеффе, ця відмінність не була статистично значущою ($p > 0,05$); при множинних порівняннях середніх значень лише показник 21 доби достовірно відрізнявся від усіх інших підгруп і майже втричі був меншим, ніж показник 7 доби ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки рівня індукбельної NO-синтази (iNOS) у тканинному регенераті у процесі загоювання опікової рани у шурів експериментальної групи, шляхом множинних порівнянь підгруп (сформованих за часом спостереження), статистично значущою була відмінність лише між 7 та 14 добою, а також між 7 та 21 добою, коли рівень iNOS знизився майже вдвічі на 14 та 21 добу, порівняно із 7 добою ($p < 0,05$).

При порівнянні між собою відповідних підгруп (3, 7, 14, 21 доба) контрольної та експериментальної груп тварин концентрація iNOS достовірно майже вдвічі була меншою в експериментальній групі порівняно з контрольною лише на 7 та 14 добу спостереження ($p < 0,05$). Відмінність вмісту iNOS між контрольною та експериментальною групами на 3 та 21 добу спостереження не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Дослідження рівня 3-нітротирозинових пептидів в підгрупах контрольної групи (рис. 2), за критерієм Шеффе, показало, що вміст цих сполук на 3 добу майже вдвічі перевищував рівень 14 доби ($p < 0,05$), а потім майже в 1,5 рази збільшився на 21 добу ($p < 0,05$). Відмінність вмісту 3-нітротирозинових сполук між 3 та 7 добою, 7 та 14 добою не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Множинні порівняння рівня 3-нітротирозинових пептидів у підгрупах експериментальної групи тварин показали, що відмінності показників всіх підгруп між собою статистично не значущі ($p > 0,05$), тобто суттєвих коливань протягом усього терміну спостереження не зареєстровано.

При порівнянні між собою відповідних підгруп (3, 7, 14, 21 доба) контрольної та експериментальної груп вміст 3-нітротирозинових пептидів у тканинному регенераті шкіри тварин достовірно зменшу-

вався в 1,5 рази на 3 добу в експериментальній групі порівняно з контрольною ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей вмісту вказаних сполук між контрольною та експериментальною групами на 7, 14, 21 добу не виявлено ($p > 0,05$).

При множинних порівняннях за критерієм Шеффе вміст малонового діальдегіду (МДА) (рис. 3) у всіх підгрупах контрольної групи достовірно відрізнявся й мав хвилеподібну динаміку: його концентрація зменшувалася в 2,5 рази на 7 добу порівняно з 3 добою, на 14 добу вміст МДА зростав майже в 1,8 рази відносно 7 доби, а на 21 добу знову зменшувався в 1,4 рази порівняно з 14 добою спостереження ($p < 0,05$).

Аналіз показників вмісту малонового діальдегіду (МДА) також достовірно відрізнявся між усіма підгрупами (в усі терміни спостереження) експериментальної групи: на 7 добу вміст МДА у тканинному

регенераті зростав у 6 разів відносно 3 доби; на 14 добу він збільшився в 1,3 рази порівняно з 7 добою; але на 21 день спостерігалось зменшення вмісту МДА в 2,2 рази відносно 14 доби спостереження ($p < 0,05$).

При порівнянні між собою відповідних підгруп (3, 7, 14, 21 доба) контрольної та експериментальної груп вміст МДА достовірно відрізнявся у кожний період спостереження: на 3 добу був у 4 рази менше в експериментальній групі відносно контрольної; на 7 добу вміст МДА в експериментальній групі в 4 рази перевищував показник контрольної групи; на 14 добу вміст вказаної сполуки в експериментальній групі всього в 1,2 рази перевищував показник контрольної групи; на 21 добу вміст МДА в експериментальній групі в 1,3 рази знизився відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

При множинних порівняннях показник VEGF (рис. 4) у тканинному регенераті у підгрупах конт-

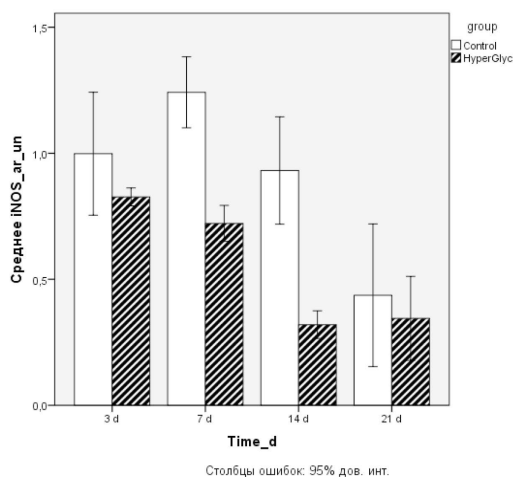


Рис. 1. Рівень індукцибельної NO-синтази (iNOS) у тканинному регенераті опікової рани щурів контрольної та експериментальної груп на 3, 7, 14 та 21 добу, в ум.од.

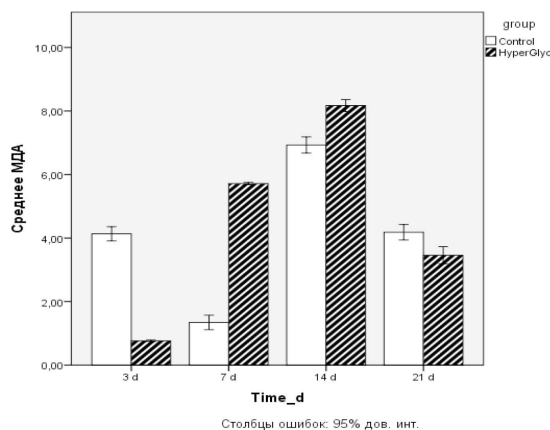


Рис. 3. Рівень малонового діальдегіду (МДА) у тканинному регенераті опікової рани щурів контрольної та експериментальної груп на 3, 7, 14 та 21 добу, в ум.од.

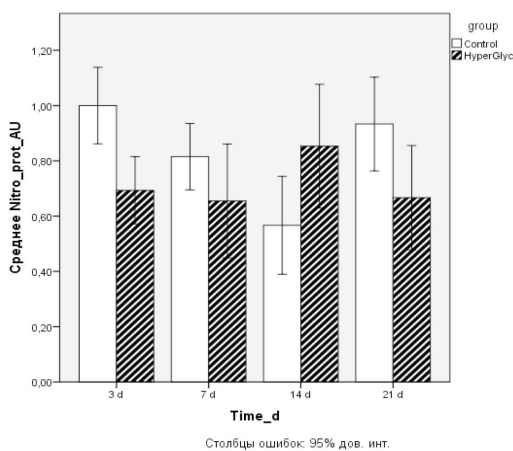


Рис. 2. Рівень 3-нітротирозинових сполук у тканинному регенераті опікової рани щурів контрольної та експериментальної груп на 3, 7, 14 та 21 добу, в ум.од.

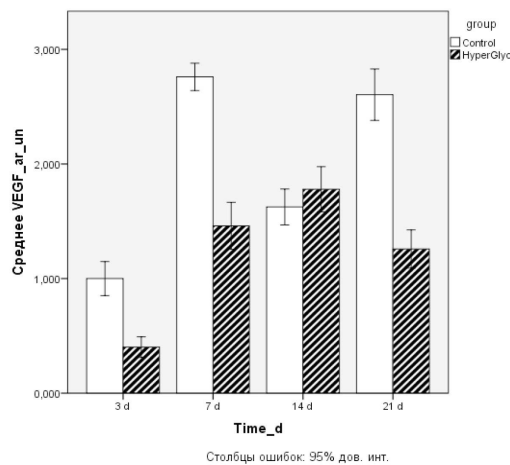


Рис. 4. Рівень судинного ендотеліального фактору росту VEGF у тканинному регенераті опікової рани щурів контрольної та експериментальної груп на 3, 7, 14 та 21 добу, в ум.од.

рольної групи мав хвилеподібну динаміку із статистично значущими коливаннями: зростав в 2,7 разів на 7 добу відносно 3 доби; на 14 добу майже вдвічі зменшувався відносно 7 доби; на 21 добу знову зростав в 1,4 рази відносно 14 доби спостереження ($p < 0,05$).

В експериментальній групі статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності між показниками VEGF серед підгруп спостерігалися тільки між показниками 3 та 7 доби (коли рівень цього фактору на 7 добу зростав майже втричі відносно 3 доби); 3 та 14 доби (зростав в 3,5 рази на 14 добу відносно 3 доби); 14 та 21 доби (в 1,4 рази зменшився на 21 добу відносно 14 доби). Відмінності показників 7 та 14 доби не були статистично значущими ($p > 0,05$).

При порівнянні між собою відповідних підгруп (3, 7, 14, 21 доба) контрольної та експериментальної груп показники VEGF статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися на 3, 7 та 21 добу спостереження: на 3 добу показник експериментальної групи в 2,2 рази був меншим за показник контрольної групи; на 7 та 21 добу показник VEGF в експериментальній групі був удвічі меншим за показник контрольної. На 14 добу спостереження показники цього фактору росту статистично не відрізнялися ($p > 0,05$).

Наступним етапом було проведено кореляційний аналіз із застосуванням коефіцієнта Пірсона при 95% довірчому інтервалі ($p < 0,05$) для виявлення взаємозв'язків між наведеними вище показниками нітрозативного стресу, продуктами ПОЛ та VEGF контрольної та експериментальної груп під час загоєння опікової рани (табл. 1).

Як показали наші дослідження, рівень експресії індукцибельної NO-синтази в тканинному регенераті під час загоєння рани на 3 добу після моделювання опіків достовірно не відрізняється в експериментальній групі (з цукровим діабетом) та контрольній групі (без діабета). А от на 7 та 14 добу спостерігалось зменшення вмісту iNOS в обох групах, але значення цього показника в експериментальній групі майже вдвічі менше від значення в контрольній групі. На нашу думку, такі відмінності можна пояснити тим, що у щурів контрольної групи на 3 добу загоєння рани вже завершується нормергічне гостре

запалення й починається проліферація, коли в тканинному регенераті прозапальні M1-макрофаги, що здатні синтезувати NO за рахунок активації iNOS, будуть поляризуватися в протизапальний M2-фенотип. Для цукрового діабету характерне уповільнення стадій загоювання рани, їхнє «розтягнення» у часі, тому на 3 добу в тканинному регенераті буде переважати еміграція нейтрофілів, які за рахунок мієлопероксидази будуть генерувати кисневі вільні радикали (ROS). Цим можна пояснити й менший майже вдвічі рівень iNOS у тканинному регенераті в експериментальній групі порівняно з контрольною: хронічне запалення при цукровому діабеті супроводжується постійною еміграцією нейтрофілів, які значно поступаються макрофагам у здатності генерувати NO й активно продукуватимуть ROS, що підтверджується майже 6-разовим збільшенням рівня малонового діальдегіду (як показника пероксидного окиснення ліпідів) на 7 день спостереження в експериментальній групі порівняно з контрольною.

Як було показано, зниження рівня VEGF в експериментальній групі на 3, 7, 21 добу після моделювання опіку, порівняно з контрольною групою, корелює саме з порушеною експресією iNOS ($R = -0,703$; $p < 0,05$). Це може пояснюватися тим, що NO може нітрозилувати HIF-пролілгідроксилазу, що призводить до стабілізації гіпоксіє-індуцибельного фактора (HIF), який і регулює експресію VEGF [18].

Наявність помірного негативного кореляційного зв'язку ($R = -0,528$; $p < 0,05$) між iNOS та МДА (маркер оксидативного стресу і наявності вільних кисневих радикалів) в експериментальній групі говорить про те, що нормальний механізм активації iNOS під дією ROS порушений, адже відомо, що саме під дією ROS виникає гіперфосфорилування I κ B, її убіквітізація – і, як наслідок, активація прозапального транскрипційного NF- κ B з експресією iNOS [11].

За даними літератури, при цукровому діабеті підвищена експресія iNOS спостерігається в тканинах нирок, серця та сітківці [12]. Але при цьому, у процесі загоєння рани при цукровому діабеті, незважаючи на хронічне запалення та закономірну активацію NF- κ B, експресія iNOS макрофагами, кератиноцитами та фібробластами, як було показано раніше, пригнічена [13]. Інгібування iNOS і зменшення продукції NO призведе до таких ефектів, як порушений рекрутинг макрофагів, зменшення антимікробних властивостей тканинного регенерату, пригнічення ре-епітелізації та проліферації кератиноцитів. Фібробласти з пригніченою iNOS, швидко старішають, не продукують колаген та гинуть апоптозом, що унеможливує процес загоєння.

Отримані показники малонового діальдегіду свідчать про наростання активності пероксидного окиснення ліпідів від 3 до 14 доби загоювання рани

Таблиця 1
Значення коефіцієнта кореляції Пірсона для показників тканинного регенерату контрольної та експериментальної груп лабораторних тварин ($p < 0,05$)

Діабет	iNOS	3-nitro	МДА	VEGF
Контроль	1	-0,534	-0,593	-0,704
iNOS	1	-0,231	0,647	0,484
3-nitro	-0,231	1	1	0,959
МДА	-0,384	-0,528	1	1
VEGF	-0,155	-0,042	-0,550	1

у експериментальній групі з цукровим діабетом і перевищують ці показники в контрольній групі ($p < 0,05$). Це свідчить про активність оксидативного стресу. Цей процес при цукровому діабеті обумовлений, з одного боку, посиленням утворення ROS, а з іншого – пригніченням антиоксидантних систем (переважно внаслідок неферментативного глікозилювання білків). Утворення кисневих вільних радикалів при цукровому діабеті є прямим наслідком некорегованої гіперглікемії: джерелом ROS є підвищений гліколіз, сорбітоловий шлях утилізації глюкози, аутооксидация глюкози через формування енедіольних таутомерів, активація протеїнази C із залежною активацією НАДФ-оксидази, гексозамінові реакції та неферментативне глікозилювання білків з формуванням AGEs (advanced glycolisation and products) [14].

Описаний позитивний кореляційний зв'язок між МДА та 3-нітротирозиновими сполуками ($R = 0,647$; $p < 0,05$) доводить, що оксидативний стрес пов'язаний з нітрозативним, коли під дією ROS утворюється пероксинітрит та зменшується біодоступність NO з пригніченням усіх його фізіологічних функцій. За сучасними уявленнями, окрім активації PARP-1 (про що згадувалося раніше), пероксинітрит через реакції нітрозилування пригнічує eNOS та простагліциніназу, інгібує синтез колагену фібробластами дерми, інактивує матриксу металопротеїназ-7, яка, відповідно, не вивільнює фактор росту нервів та субстанції P, які сприяють поляризації макрофагів та утворенню грануляційної тканини [15, 16].

ВИСНОВОК

Таким чином, під час загоєння опікової рани при цукровому діабеті пригнічується експресія iNOS, а оксид азоту, який при цьому в меншій кількості продукується, інактивується кисневими вільними радикалами з утворенням пероксинітриту. Отже, внаслідок хронічної гіперглікемії посилений оксидативний стрес зменшує біодоступність NO, інгібуючи при цьому всі його позитивні ефекти на процес загоєння [17]. Окрім того, пригнічення пероксинітритом ще й eNOS створює вкрай несприятливі умови для процесу загоєння опікової рани. Тому напрямком патогенетичного впливу на процес загоєння рани при цукровому діабеті є не тільки корекція гіперглікемії і зменшення оксидативного стресу, але й посилення біодоступності NO у рані.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Malone-Povolny M.J., Maloney S.E., Schoenfisch M.H. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing // *Adv. Healthcare Mater.* 2019; 8 (12): e1801210. DOI: 10.1002/adhm.201801210
2. Van Dyke K. New Concepts in Prevention and Treatment of Diabetes 1 and 2 // *Transl Med.* 2016; 6: 3. DOI: 10.4172/2161-1025.1000179
3. Thuyle T.T., Thuy T.T.V., Hai H., Kawada N. Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Hepatic Fibrosis // *Liver Pathophysiology.* 2017: 213-24. DOI: 10.1016/B978-0-12-804274-8.00016-3
4. Tecilazich F., Veves A. Role of Peripheral Neuropathy in the Development of Foot Ulceration and Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus / In: *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome.* 2 ed., Ed. Debasis Bagchi et al. / 2018: 95-104. DOI: 10.1016/B978-0-12-812019-4.00007-6
5. Safia Habibet, Moinuddin, Asif Ali. Role of Nitric Oxide in Sports Nutrition / In: *Nutrition and Enhanced Sports Performance,* 2 ed., Ed. Debasis Bagchi et al. / 2019: 317-25. DOI: 10.1016/B978-0-12-813922-6.00027-8
6. Douglas D. Thomas, Julie L. Heinecke, Lisa A. Ridnour, Robert Cheng, Aparna H. Kesarwala, Christopher H. Switzer, Daniel W. McVicar, David D. Roberts, Sharon Glynn, Jon M. Fukuto, David A. Wink and Katrina M. Miranda. Signaling and stress: The redox landscape in NOS2 biology // *Free Radical Biology and Medicine.* 2015. 87: 204-225. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.002
7. Bőröny T., Simon A., Szaby G., Benko R. Oxidative Stress-Related Parthanatos of Circulating Mononuclear Leukocytes in Heart Failure // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017; 15: 1-12. DOI: 10.1155/2017/1249614
8. Papatheodorou K., Banach M., Bekiari E., Rizzo M., Edmonds M. Complications of Diabetes 2017 // *Journal of Diabetes Research.* 2018. DOI: 10.1155/2018/3086167
9. Ergul Belge Kurutas. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current status // *Nutrition Journal.* 2016; 15:71. DOI: 10.1186/s12937-016-0186-5
10. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation // *Journal of wound care.* 2016; 25 (1): 46-55. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.1.46
11. Dholia N., Ramteke J., Varghese J.F., Rani V., Yadav U.C.S. Oxidative Stress-Induced Molecular and Genetic Mechanisms in Human Health and Diseases / In: *Free Radicals in Human Health and Disease.* 2015; 1: 91-103. DOI: 10.1007/978-81-322-2035-0_7
12. G. Lucarini, Tirabassi G., Zizzi A., Balercia G. Uncoupling of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Gingival Tissue of Type 2 Diabetic Patients //

- Inflammation. 2016; 39 (2). DOI: 10.1007/s10753-015-0288-9
13. Newsholme P. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes // Biochemical Journal. 2016; 473: 4527-50. DOI: 10.1042/BCJ20160503C
 14. Chikezie P.C., Ojiako O., Ogbuj A.C. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus // Int. J. Biol. Chem. 2015; 9 (3): 92-109. DOI: 10.3923/ijbc.2015.92.109
 15. Al-Nimer M.S., Al-Ani F.S., Ali F.S. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J Neurosci Rural Pract. 2012; 3 (1): 41-4. DOI: 10.4103/0976-3147.91932
 16. Pacher P., Obrosova I.G., Mabley J.G., Szabo C. Role of Nitrosative Stress and Peroxynitrite in the Pathogenesis of Diabetic Complications. Emerging New Therapeutic Strategies // Current Medicinal Chemistry. 2005; 12 (3): 267-75. DOI: 10.2174/092986705336320
 17. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., Leaper D., Georgopoulos N.T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process // Int Wound J. 2015; 14 (1). DOI: 10.1111/iwj.12557

Отримано: 02.06.2019

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА В ЗАЖИВЛЕНИИ ОЖОГОВОЙ РАНЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Мироненко О.И., Натрус Л.В., Панова Т.И.

*Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна
ot.ua.md@gmail.com*

Актуальность. Риск развития синдрома диабетической стопы в течение жизни составляет 25% у пациентов с сахарным диабетом. Угнетение заживления язв при этом связывают с нарушением поляризации макрофагов, уменьшением биодоступности факторов роста, усиленной активацией матриксных металлопротеиназ, что может быть связано с выраженностью не только оксидативного, но и нитрозативного стресса.

Цель. Изучить показатели нитрозативного стресса в регенерате соединительной ткани кожи во время заживления ожоговой раны у крыс с моделируемым сахарным диабетом, в сравнении с крысами без сахарного диабета.

Материалы и методы. Использованы две группы лабораторных крыс линии Wistar: в экспериментальной группе (n=24) были смоделированы сахарный диабет и термические ожоги, в контрольной группе (n=24) – только ожоги. Сахарный диабет был воспроизведен путем введения крысам экспериментальной группы стрептозоцина в дозе 50 мг/кг. Термические ожоги общей площадью 18-20% поверхности тела были воспроизведены путем приложения к коже крыс медных пластинок, разогретых в воде до 100°C. Животные были выведены из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым наркозом – по 6 крыс из каждой группы на 3, 7, 14 и 21 сутки наблюдения. В образцах тканевого регенерата методом Вестерн-блот анализа измерялись показатели индуцибельной NO-синтазы (iNOS), 3-нитротирозиновых протеинов и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли в сыворотке крови крыс путем реакции с тиобарбитуровой кислотой и последующим спектрофотометрическим анализом. Измеряемые показатели выражали в условных единицах оптической плотности (arbitrary units, a.u.).

Результаты. Нами показано, что экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) существенно уменьшалась во время заживления ожоговой раны при сахарном диабете по сравнению с контрольной группой на 7 и 14 сутки наблюдения. Так, на 7 сутки уровень iNOS составлял $1,24 \pm 0,05$ a.u. в контрольной группе и $0,72 \pm 0,03$ a.u. в экспериментальной, а на 14 сутки – $0,93 \pm 0,08$ a.u. и $0,32 \pm 0,02$ a.u., соответственно.

Статистически значимые различия уровня 3-нитротирозиновых соединений между контрольной и экспериментальной группами обнаружены только на 3 сутки наблюдения: $1,0 \pm 0,05$ и $0,69 \pm 0,04$ a.u., соответственно.

Уровень малонового диальдегида существенно возрастал в экспериментальной группе с 3 по 14 сутки наблюдения, от $0,77 \pm 0,01$ a.u. до $8,17 \pm 0,07$ a.u., что свидетельствует о выраженности перекисного окисления липидов при сахарном диабете. Статистически значимая разница уровня МДА между контрольной и экспериментальной группой наблюдалась во все сроки наблюдения от $4,13 \pm 0,09$ и $0,77 \pm 0,01$ a.u., соответственно, на 3 сутки до $4,18 \pm 0,09$ и $3,46 \pm 0,25$ a.u., соответственно, на 21 сутки.

Описаны положительная корреляционная связь между уровнем малонового диальдегида и 3-нитротирозиновыми соединениями ($R=0,647$; $p<0,05$) при сахарном диабете, тогда как в группе без сахарного диабета он был отрицательный ($R=-0,528$, $p<0,05$).

Выявлено снижение уровня VEGF в тканевом регенерате при сахарном диабете по сравнению с контрольной группой на 3, 7 и 21 сутки наблюдения, оно коррелировало с нарушенной экспрессией iNOS ($R=-0,703$; $p<0,05$) при сахарном диабете. Так, на 3 сутки наблюдения уровень VEGF составлял $1,0 \pm 0,06$ a.u. в контрольной группе и $0,4 \pm 0,03$ a.u. в экспериментальной группе; на 7 сутки – $2,76 \pm 0,05$ и $1,46 \pm 0,08$ a.u., соответственно; на 21 день – $2,61 \pm 0,09$ и $1,26 \pm 0,06$ a.u., соответственно.

Выводы. При сахарном диабете во время заживления ожоговой раны происходит локальное снижение уровня экспрессии iNOS, что приводит к подавлению образования NO и его физиологических эффектов. Усиленный оксидативный стресс при этом и дополнительно уменьшает биодоступность NO за счёт образования пероксинитрита. Одним из важных эффектов NO во время заживления раны является усиление образования VEGF. Показано нами снижение уровня NO (через уменьшенную экспрессию iNOS) коррелирует со снижением уровня VEGF в тканевом регенерате при сахарном диабете, что является одним из важных факторов нарушенного заживления раны.

Ключевые слова: сахарный диабет, заживление раны, нитрозативного стресс, индуцибельной NO-синтаза, пероксинитрит.

THE ROLE OF NITROGEN OXIDE AND NITROSATIVE STRESS IN BURN WOUND HEALING IN DIABETES MELLITUS

Myronenko O.I., Natrus L.V., Panova T.I.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
om.ua.md@gmail.com*

Relevance. The risk of developing of diabetic foot ulcers is 25% over the lifetime of patients with diabetes mellitus. Inhibition of wound healing is associated with impaired macrophage polarization, decreased bioavailability of growth factors, enhanced activation of matrix metalloproteinases, which in turn is probably associated with severity of not only oxidative stress, but also nitrosative one.

Objective. To investigate the indices of nitrosative stress in connective tissue regeneration in the healing of burn wound in rats with simulated diabetes, compared with rats without diabetes.

Materials and methods. Two groups of laboratory rats of the Wistar line were used: diabetes mellitus and thermal burns were simulated in the experimental group (n=24), and only burns were modelled in the control group (n=24). Diabetes mellitus was reproduced by administering of streptozotocin at a dose of 50 mg/kg to rats of the experimental group. Thermal burns with a total area of 18-20% of the body surface were reproduced by applying of copper plates heated in water to 100°C to the skin of rats. Animals were removed from the experiment by decapitation under thiopental anesthesia, 6 rats of each group at a time on 3, 7, 14 and 21 day of observation. Concentration of inducible NO-synthase (iNOS), 3-nitrotyrosine proteins and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured in tissue regenerate samples by Western-blot analysis. The content of malondialdehyde (MDA) was determined in the blood serum of rats by reaction with thiobarbituric acid and subsequent spectrophotometric analysis. The measured values are expressed in arbitrary optical density units (arbitrary units, a.u.).

Results. The expression of inducible NO-synthase (iNOS) was shown to be significantly decreased during burn wound healing in diabetes mellitus compared with controls at 7 and 14 day of burn wound healing. Thus, iNOS level was 1.24 ± 0.05 a.u. in the control group and 0.72 ± 0.03 a.u. in the experimental one at 7 day of observation; 0.93 ± 0.08 a.u. and 0.32 ± 0.02 a.u., respectively, at 14 day.

Statistically significant differences in the level of 3-nitrotyrosine compounds between the control and experimental groups were detected only at 3 day of observation: 1.0 ± 0.05 and 0.69 ± 0.04 a.u., respectively.

The level of malondialdehyde (MDA) increased significantly in the experimental group from 3 to 14 day of observation, from 0.77 ± 0.01 a.u. to 8.17 ± 0.07 a.u., which indicates the severity of lipid peroxidation in diabetes. A statistically significant difference in MDA levels between the control and experimental groups was observed at all observation periods: from 4.13 ± 0.09 and 0.77 ± 0.01 a.u., respectively, at 3 day of observation to 4.18 ± 0.09 and 3.46 ± 0.25 a.u., respectively, at 21 day.

A positive correlation between the level of malondialdehyde and 3-nitrotyrosine compounds ($R=0.647$; $p<0.05$) in diabetes mellitus is described, while in the non-diabetic group, it was negative ($R=-0.528$, $p<0.05$).

A decrease in the level of VEGF in tissue regeneration samples in diabetes mellitus was found compared with the control group at 3, 7 and 21 days of observation, which correlated with impaired expression of iNOS ($R=-0.703$; $p<0.05$) in diabetes mellitus. Thus, at 3 day of observation, VEGF level was 1.0 ± 0.06 a.u. in the control group and 0.4 ± 0.03 a.u. in the experimental group; on 7 day – 2.76 ± 0.05 and 1.46 ± 0.08 a.u., respectively; on 21 day – 2.61 ± 0.09 and 1.26 ± 0.06 a.u., respectively.

Conclusions. It is shown that in diabetes mellitus during healing of the burn wound, there is a local decrease in the level of iNOS expression, which leads to inhibition of NO formation and its physiological effects. Increased oxidative stress, while further reducing the bioavailability of NO through the formation of peroxynitrite. One of the important effects of NO during wound healing is the enhancement of VEGF formation. Shown reduction of NO (due to the reduced expression of iNOS) is correlated with the decrease of VEGF level in tissue regeneration in diabetes, which is one of the important factors of impaired wound healing.

Key words: diabetes mellitus, wound healing, nitrosative stress, inducible NO-synthase, peroxynitrite.

ЗМІНИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ДОВГОТРИВАЛОГО СТРЕСУ ОЧІКУВАННЯ

Побігун Н.Г. (<https://orcid.org/0000-0001-8367-3419>)

*Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна
nadiia.pobigun @ukr.net*

Актуальність. Поряд з іншими факторами (недостатність споживання йоду, несприятливі чинники навколишнього середовища, високі техногенні навантаження, погіршення загальної екологічної обстановки, порушення структури харчування та ін.), на підвищення частоти тиреоїдної патології також впливає хронічний стрес. Зміни ланки гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза, за умов стресу, залишаються недостатньо з'ясованими, що пояснюється впливом різних за природою та тривалістю дії стресорних чинників.

Мета: вивчення впливу хронічного емоційно-больового стресу (ХС) на зміни морфофункціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) на фоні експериментального гіпотиреозу (ЕГ).

Матеріали та методи. Дослідження провели на 48 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях, які були розділені на чотири групи: 1 – інтактні тварини; 2 – тварини з ЕГ; 3 – тварини за умов впливу ХС; 4 – тварини з ЕГ, які піддавались дії ХС. ЕГ моделювали щоденним додаванням до питної води тварин мерказолілу, з розрахунку 10мг/кг маси тіла, протягом 15 днів. ХС моделювали щоденно по 1 год протягом 30 днів. Функціональну активність ЩЗ оцінювали шляхом визначення у плазмі крові концентрації тиреотропного гормону аденогіпофіза (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4) та розрахунку показника тиреоїдного індексу (ТІ). Морфологічний стан ЩЗ вивчали за допомогою світлооптичної та електронної мікроскопії. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні-Холма в програмі Statistica 6.0. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Тривалий вплив стресорних чинників спричинив достовірне зниження рівня тиреоїдних гормонів в плазмі крові відносно показників інтактних тварин. Дані світлової та електронної мікроскопії ЩЗ щурів, які зазнавали впливу ХС, підтверджують біохімічні зміни і свідчать про появу ознак зниження її секреторної функції. На фоні дії мерказолілу довготривалий стрес очікування призвів до більш виражених змін функціонального стану ЩЗ (вірогідного зростання рівня ТТГ, зменшення вмісту вТ4 та показника ТІ) відносно даних у тварин із ЕГ. Структурні особливості ЩЗ тварин, що знаходились за умов впливу ХС на фоні ЕГ, також вказують на пригнічення функції залози.

Висновки. У щурів при ХС виявлено зменшення гормонсинтезуючої активності ЩЗ. Тривала дія стресорів на фоні гіпотиреозу призводить до більш вираженого погіршення тиреоїдного профілю.

Ключові слова: гіпотиреоз, хронічний стрес, тиреоїдні гормони, морфологія щитоподібної залози.

Актуальність. Одне з основних місць у структурі ендокринних захворювань посідає патологія щитоподібної залози (ЩЗ). За даними епідеміологічних досліджень, гіпотиреоз є однією з найчастіших дисфункцій ЩЗ [1, 6]. Поряд з іншими факторами (недостатність споживання йоду, несприятливі чинники навколишнього середовища, високі техногенні навантаження, погіршення загальної екологічної обстановки, порушення структури харчування та ін.) на підвищення частоти тиреоїдної патології також впливає хронічний стрес [6, 9]. Тривала дія стресогенних факторів (нестабільність соціально-економічного стану, висока психоемоційна напруга) викликає виснаження функціональних резервів та порушення адаптаційних можливостей організму [4, 11]. На сьогоднішній день, зміни ланки гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ, за умов стресу, залишаються недостатньо з'ясованими, що пояснюється впливом різних за природою та тривалістю дії стресорних чинників.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу хронічного емоційно-больового стресу (ХС)

на зміни морфофункціонального стану ЩЗ на фоні експериментального гіпотиреозу (ЕГ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі піддослідні тварини утримувались при звичайному світловому й температурному режимах в ідентичних умовах віварію кафедри фізіології Івано-Франківського національного медичного університету. Щури перебували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води. Усі дослідження проведені відповідно до положень «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» [3], Закону України №3447-IV від 21.02.2006р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», згідно вимог комісії з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету. Дослідження провели на 48 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях, які були розділені на чотири групи: 1 (n=12) – інтактні тварини; 2 (n=12) – тварини з ЕГ; 3 (n=12) –

тварини за умов впливу ХС; 4 (n=12) – тварини з ЕГ, які піддавались дії ХС. ЕГ моделювали згідно методики М. В. Небожиної [7]. Щоденно до питної води тварин додавали мерказоліл (ТОВ Здоров'я, Харків, Україна) з розрахунку 10мг/кг маси тіла протягом 15 днів. Підтримуюча доза становила 5мг/кг маси тіла тварини до завершення експерименту. ХС моделювали згідно методики О. Desiderato в модифікації С.Д. Валова щоденно по 1 год протягом 30 днів [10]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом внутрішньоочеревинного введення кетаміну з розрахунку 100мг/кг маси тіла тварини. Забір крові проводили з черевної аорти. Гепарин використовували у якості антикоагулянта. Кров центрифугували 15хв з швидкістю 3000об/хв. Функціональну активність ЩЗ оцінювали шляхом визначення у плазмі крові концентрації тиреотропного гормону аденогіпофіза (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4), відповідно до інструкцій стандартних тест-систем (ТОВ Гранум, Харків, Україна) та розрахунку показника тиреоїдного індексу (ТІ) за формулою $TI = (vT3 + vT4) / TTH$. Для проведення світлооптичної мікроскопії забирали шматочки ЩЗ, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, відповідно до загальноприйнятих методик. При електронній мікроскопії ультратонкі зрізи ЩЗ вивчали під електронним мікроскопом з подальшим фотографуванням при збільшенні від 4800 до 16000 разів. Перевірку нормальності розподілу даних проводили за методом Колгормова-Смірнова та Лілфорса. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні-Холма в програмі Statistica 6.0 [2]. Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – стандартне відхилення. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як з'ясовано у ході експериментальних досліджень, у плазмі крові щурів із ЕГ (табл. 1) виявлено достовірне збільшення рівня ТТГ (у 2,5 рази,

$p < 0,001$), зменшення вмісту вТ3 (у 2 рази, $p < 0,001$) та вТ4 (у 3 рази, $p < 0,001$), у порівнянні з даними інтактних тварин. Також встановлено суттєві зміни, а саме зменшення в 9 разів величини ТІ у щурів 2 групи, відносно цього ж показника 1 групи тварин, що вказує на зниження гормонсинтезуючої функції ЩЗ.

У результаті світлооптичної мікроскопії ЩЗ тварин із дефіцитом тиреоїдних гормонів (рис. 1) зафіксовано неоднорідну структуру залози: різного розміру фолікули, здебільшого неправильної форми, перерозтягнені колоїдом. Фолікулярний епітелій трансформований у плаский. Помітна проліферація епітелію міжфолікулярних острівців. Сполучнотканинні прошарки розширені за рахунок набряку. Спостерігається підвищена інтенсивність кровопостачання залози.

Субмікроскопічно виявлено потовщення базальної мембрани, вкорочені та нечисленні мікрроворсинки, розширені каналці й цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії з дезорганізованими кристами і просвітленим матриксом (рис. 2).

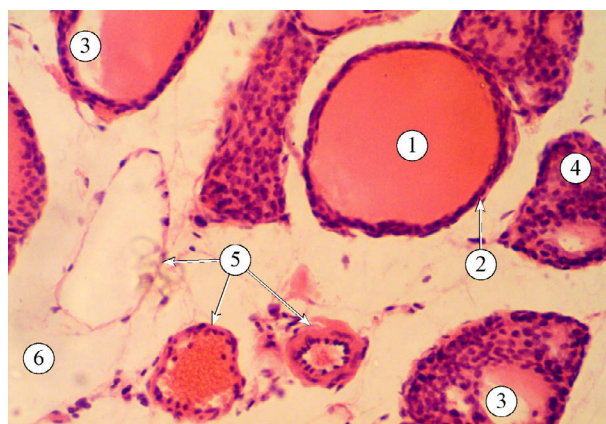


Рис. 1. Гістоструктура щитоподібної залози при гіпотиреозі: 1 – колоїд, 2 – сплюснені тироцити, 3 – вакуолі резорбції, 4 – міжфолікулярні острівці, 5 – кровоносні судини, 6 – набряклий стромальний компонент. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$.

Таблиця 1

Дані тиреоїдного статусу тварин з експериментальним гіпотиреозом та за умов дії довготривалого стресу очікування ($M \pm \sigma$)

Показники	1 група (інтактні тварини)	2 група (тварини з ЕГ)	3 група (тварини за умов ХС)	4 група (ЕГ+ХС)	Значення р
ТТГ, мМО/мл	0,02±0,01	0,05±0,01	0,02±0,01	0,1±0,04	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$
вТ ₃ , пмоль/л	5,57±0,91	2,7±1,08	4,56±0,26	1,99±0,21	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,05$
вТ ₄ , пмоль/л	10,35±2,14	3,57±1,05	4,76±2,3	1,78±0,27	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ТІ	1009,7 ±553,67	122,08 ±31,94	562,71 ±337,43	45,08±28,86	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$

Дані світлової та електронної мікроскопії ЩЗ шурів із ЕГ підтверджують біохімічні зміни показників тиреоїдного профілю і свідчать про зниження її секреторної функції. Такі ж результати присутні в роботах інших науковців [5, 8].

У наступній серії досліджень були з'ясовані зміни гормонального статусу шурів, які знаходились за умов ХС (табл. 1). При цьому виявлено, що тривалий вплив стресорних чинників спричинив вірогідне зниження рівня вТЗ ($p < 0,01$) та вТ4 ($p < 0,001$) в плазмі крові відносно інтактних тварин. Вміст ТТГ в плазмі крові шурів 3 групи та величина ТІ вірогідно не відрізнялися від таких же показників 1 групи тварин. Однак зафіксовано тенденцію ($p = 0,03$) до зниження величини ТІ у шурів, які піддавалися дії ХС.

Під час мікроскопічного дослідження ЩЗ тварин, які зазнавали дії довготривалого стресу очікування, виявлено виражений поліморфізм у розмірі фолікулів (рис. 3). У великих фолікулах тироцити мають низьку кубічну форму, а у середніх та малих – високу циліндричну. Добре візуалізуються збільшені, гіперхромні ядра. У багатьох клітинах

зафіксовано вакуолізовану цитоплазму. Спостерігається значна кількість острівців міжфолікулярного епітелію, повнокрів'я залози (рис. 4). Виявлена морфологічна картина вказує на зниження гормоносинтезуючої активності ЩЗ і появу ознак гіпофункціонального стану.

На фоні дії мерказолілу тривалий стрес призвів до більш вираженого погіршення тиреоїдного профілю (табл. 1), а саме: достовірне зростання рівня ТТГ (у 2 рази, $p < 0,01$), зменшення вмісту вТ4 (у 2 рази, $p < 0,001$) та показника ТІ (у 2,5 рази, $p < 0,001$) відносно даних у тварин із зниженою функцією ЩЗ. Вірогідних змін концентрації вТЗ за вказаних умов не зафіксовано. Проте спостерігали тенденцію ($p = 0,04$) до зменшення цього показника в шурів із дефіцитом тиреоїдних гормонів, які зазнавали дії ХС.

Структурні особливості ЩЗ тварин, що знаходились за умов впливу ХС на фоні ЕГ, підтверджують біохімічні зміни і також свідчать про пригнічення функції залози. Так, у результаті світлооптичного дослідження в гістоструктурі ЩЗ виявлено різнокаліберні, часто деформовані фолікули (рис. 5). Епі-

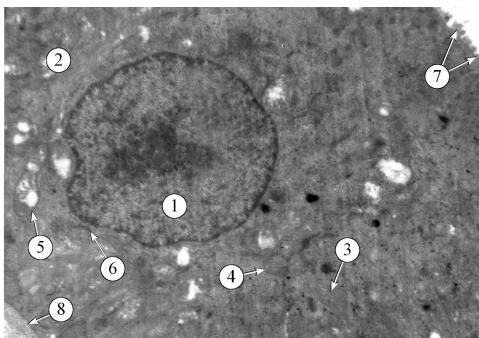


Рис. 2. Ультраструктурна організація тироцита при гіпотиреозі: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрія із дезорганізованими кристами, 6 – апарат Гольджі, 7 – мікроворсинки, 8 – базальна мембрана. Зб.: 6400.

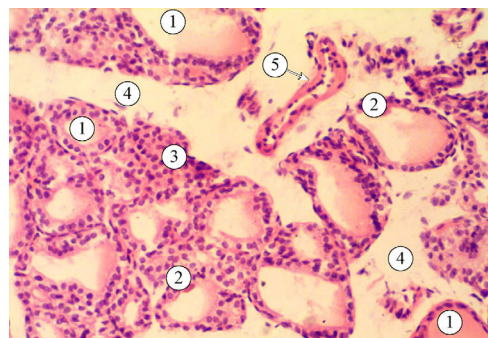


Рис. 3. Гістоструктура щитоподібної залози за умов хронічного стресу: 1 – фолікули, 2 – тироцити на базальній мембрані, 3 – міжфолікулярні острівці, 4 – прошарки сполучної тканини, 5 – артерія. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$.

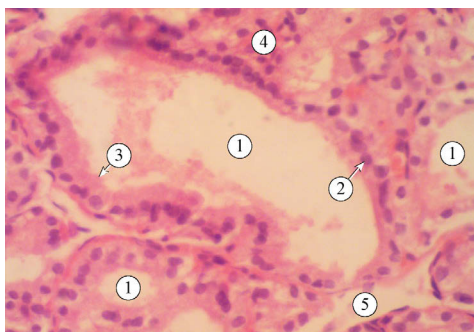


Рис. 4. Гістоструктура щитоподібної залози щура, що зазнав хронічного стресу: 1 – фолікули, 2 – ядра тироцитів, 3 – апікальний полус тироцитів, 4 – кровоносні судини, 5 – сполучнотканинні перегородки. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 400$.

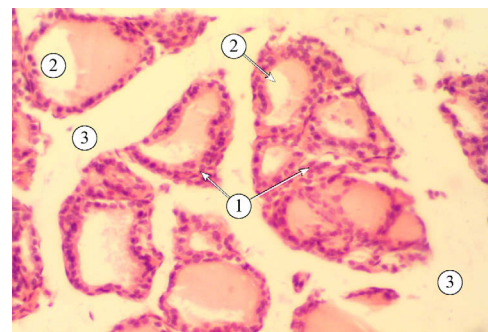


Рис. 5. Гістоструктура щитоподібної залози при гіпотиреозі в умовах хронічного стресу: 1 – тироцити, 2 – вакуолі резорбції, 3 – стромальний компонент. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$.

телій більшої частини фолікулів плаский. Помітні колабовані фолікули. В цитоплазмі епітеліоцитів спостерігаються множинні вакуолі резорбції. Міжфолікулярні сполучнотканинні прошарки розширені за рахунок вираженого набряку у судинно-стромальному компоненті залози.

При електронно-мікроскопічному дослідженні ЩЗ тварин з ЕГ, які піддавались тривалій дії стресорів (рис. 6), виявлено різке розширення та дефор-

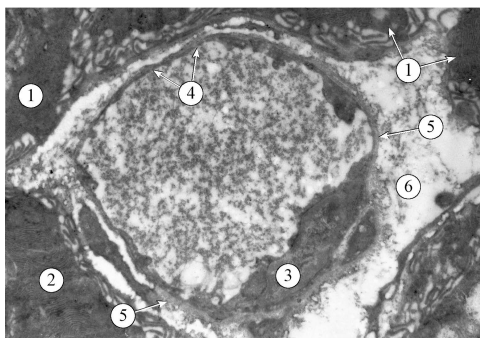


Рис. 6. Субмікроскопічна структура щитоподібної залози при гіпотиреозі в умовах хронічного стресу: 1 – базальний полюс тироцита, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – фенестри, 5 – базальна мембрана стінки гемокапіляра, 6 – периваскулярний набряк. Зб. 6400.

мування складових гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі тироцитів, нечисленні, вакуолізовані мітохондрії, виражений периваскулярний набряк.

ВИСНОВКИ

У щурів при хронічному стресі виявлено зменшення гормонсинтезуючої активності щитоподібної залози. Тривала дія стресорів на фоні гіпотиреозу призводить до більш виражених змін тиреоїдного профілю.

Конфлікт інтересів. Автор даної статті немає конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Bobyrova L.E., Dvornyk I.L., Muravlova O.V., Horodynska O.Yu. Diagnostic and treatment of endocrine emergencies. – Poltava: 2017. 99 p. [Ukrainian]
2. Detsyk O.Z. Methodological approach to summation of scientific research results // Galician Medical Journal. 2011; 18 (2): 5-8. [Ukrainian]

3. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. 2010; L276: 33-79. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
4. Shields G.S., Kuchenbecker S.Y., Pressman S.D., Sumida K.D., Slavich G.M. Better cognitive control of emotional information is associated with reduced pro-inflammatory cytokine reactivity to emotional stress // Stress. 2016; 19 (1): 63-8. doi: 10.3109/10253890.2015.1121983
5. Herasymchuk M.R. Manifestations of experimental hypothyroidism during the influence of moderate physical activity // Pathology. 2015; 1 (33): 80-3. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.1.42933> [Ukrainian]
6. Kononenko A.H., Kravchenko V.M. Histological study of thyroid state in administration of aqueous extract from lemna minor frond in experimental hypothyroidism // Medical and clinical chemistry. 2016; 18 (2): 10-6. [Ukrainian] [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z211D=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=njuu_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21COLORTERMS=0&S21P03=I&S21STR=%D0%96101293/2016\\$](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z211D=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=njuu_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21COLORTERMS=0&S21P03=I&S21STR=%D0%96101293/2016$)
7. Nebozhina M.V. The influence of experimental hypothyroidism induced by mercasolil on state of processes of free-radical oxidation in hepatic tissue in conditions of X-ray irradiation // Endocrinology. 1999; 4 (2): 261. [Russian]
8. Petryk H.V., Hnat S.V. Morphological and functional changes of thyroid body in iodine deficiency area in women of reproductive age // Nursing. 2014. (1): 61-3. [Ukrainian] http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/medsestrinstvo/medsestrinstvo_1_2014.pdf
9. Vadzyuk Yu.S. Optimization of pharmaceutical provision for patients with thyroid pathologies: thesis of manuscript for obtaining the degree of candidate of pharmaceutical sciences (PhD) by specialty: 15.00.01 “Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy”. Lviv, 2017. 28 p. [Ukrainian]
10. Valov S.D. The neurobiological aspects of regulation of proliferation, growth and cell differentiation of gland epitheliums different genesis: thesis of manuscript for obtaining the degree of doctor of medical sciences by specialty: 03.00.25 “Histology, cytology, cell biology”. Tomsk, 2004. 40 p. [Russian]
11. Xiaoxiao Lin, Christy A. Itoga, Sharif Taha, Ming H. Li, Ryan Chen, Kirolos Sami and oth. C-Fos mapping of brain regions activated by multimodal and electric foot shock stress // Neurobiology of Stress. 2018. 8: 92-102. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.02.001

Отримано: 27.05.2013

ИЗМЕНЕНИЯ MORFOFУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГИПОТИРЕОИДНЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО СТРЕССА ОЖИДАНИЯ

Побігун Н. Г.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина
nadiia.pobigun @ukr.net*

Актуальность. Наряду с другими факторами (недостаточность потребления йода, неблагоприятные факторы внешней среды, высокие техногенные нагрузки, ухудшение общей экологической обстановки, нарушение структуры питания и др.), на повышение частоты тиреоидной патологии также влияет хронический стресс. Изменения цепочки гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа в условиях стресса остаются недостаточно изученными, что объясняется влиянием разных по своей природе и длительности действия стрессоров.

Цель: изучение влияния хронического эмоционально-болевого стресса (ХС) на изменения морфофункционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) на фоне экспериментального гипотиреоза (ЭГ).

Материалы и методы. Исследования провели на 48 белых лабораторных половозрелых крысах-самцах, которые были разделены на четыре группы: 1 – интактные животные; 2 – животные с ЭГ; 3 – животные в условиях влияния ХС; 4 – животные с ЭГ, которые находились в условиях действия ХС. ЭГ моделировали путём ежедневного добавления к воде, которую пили животные, мерказолила (10 мг/кг массы тела), в течении 15 дней. ХС моделировали ежедневно по 1 часу в течении 30 дней. Функциональную активность ЩЖ оценивали путем определения в плазме крови концентрации тиреотропного гормона аденогипофиза (ТТГ), свободного трийодтиронина (сТ3), свободного тироксина (сТ4) и рассчитывали показатель тиреоидного индекса (ТИ). Морфологическое состояние ЩЖ изучали с помощью светооптической и электронной микроскопии. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони-Холма в программе Statistica 6.0. Отличия считали статистически вероятными при $p < 0,05$.

Результаты. Длительное влияние стрессорных факторов вызвало достоверное снижение уровня тиреоидных гормонов в плазме крови относительно показателей интактных животных. Данные световой и электронной микроскопии ЩЖ крыс, которые находились под влиянием ХС, подтверждают биохимические изменения и свидетельствуют о появлении признаков снижения её секреторной функции. На фоне действия мерказолила долговременный стресс ожидания привел к более выраженным изменениям функционального состояния ЩЖ (вероятного увеличения уровня ТТГ, уменьшения содержания сТ4 и показателя ТИ) относительно данных у животных с ЭГ. Структурные особенности ЩЖ животных, которые находились в условиях влияния ХС на фоне ЭГ, также указывают на угнетение функции железы.

Выводы. У крыс в условиях ХС обнаружено уменьшение гормонообразующей активности ЩЖ. Длительное действие стрессоров на фоне гипотиреоза приводит к более выраженному ухудшению тиреоидного профиля.

Ключевые слова: гипотиреоз, хронический стресс, тиреоидные гормоны, морфология щитовидной железы.

CHANGES OF MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND IN HYPOTHYROID RATS IN CONDITIONS OF INFLUENCE LONG-TERM STRESS

Pobigun N. G.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
nadiia.pobigun @ukr.net*

Relevance. The chronic stress influences on increasing of frequency of thyroid pathology together with other factors (decreased iodine intake in food, harmful factors of external environment, high technogenic loading, depravation of general ecological state, violation of structure of nutrition). The changes of hypothalamus-hypophysis-thyroid gland axis at stress is not enough agreed because of influence stressful factors with different character and duration.

Objective is study of influence of chronic emotional painful stress (CS) on the changes of morphofunctional state of thyroid gland (TG) on the background of experimental hypothyroidism (EH).

Materials and methods. Experiments were performed on 48 white laboratory sex matured male rats. Animals were divided on four groups: the first – intact animals; the second – animals with EH; the third – animals under influence of CS; the fourth – animals with EH under action of CS. The EH was modeled by everyday addition of mercazolilum (dose 10mg/kg) to drinking water during 15 days. The CS was modeled by 1 hour per day during 30 days. The functional activity of TG was estimated by the concentration of thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxin (T4) in blood plasma and calculation of thyroid index (TI). The morphological state of TG was studied by light and electron microscopy. The statistical analysis of results was processed using Student's test with Bonferroni-Holm correction in program Statistica 6.0. The differences were statistical significant at $p < 0,05$.

Results. The long-term influence of stress factors caused significant decreasing of level of thyroid hormones in blood plasma in comparison to intact animals. The data of light and electron microscopy of TG of rats under influence of CS confirm biochemical changes and detect signs of decreasing of secretory function. On the background of action of mercazolilum the long-term stress caused to more substantial changes of functional state of TG (significant increasing of level of TSH, decreasing of content of T4 and TI) in comparison to data of animals with EH. The structural features of TG of animals with EH under influence of CS indicate on suppression of function.

Conclusions. Decreasing of synthesis of hormones by TG in rats at conditions of CS was detected. The long-term action of stress on background of hypothyroidism causes to more substantial depravation of thyroid profile.

Key words: hypothyroidism, chronic stress, thyroid hormones, morphology of thyroid gland.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПІОГЛІТАЗОНОМ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З СУПУТНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ RS 1801282 (PRO12ALA) ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PPAR- γ

¹*Шипулін В.П.* (<http://orcid.org/0000-0002-6780-130X>)

¹*Парунян Л.М.* (<http://orcid.org/0000-0002-8370-2045>)

¹*Тищенко В.В.* (<http://orcid.org/0000-0002-4157-4428>)

²*Коляда О.К.* (<http://orcid.org/0000-0001-7271-1942>)

¹*Пономарьов О.М.* (<http://orcid.org/0000-0002-2637-5148>)

¹*Мельник Н.Г.* (<http://orcid.org/0000-0002-3485-4472>)

¹*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

²*ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна
nataliya.g.melnyk@gmail.com*

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, з одного боку, а з іншого – залишається непоміченим суттєвим фактором ризику серцево-судинних захворювань. Перебіг НАЖХП часто обтягується супутнім метаболічним синдромом (МС). Існуюче медикаментозне лікування НАЖХП має недоліки у його ефективності та орієнтованості на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Враховуючи відсутність ефективного медикаментозного лікування, зареєстрованого для НАСГ, – оптимізація лікування НАЖХП є актуальним завданням. Піоглітазон (агоніст PPAR- γ) інсулінсенситайзор, рекомендований для лікування НАСГ після біопсії печінки. Недостатня ефективність піоглітазону ймовірно обумовлена плейотропною дією гена PPAR- γ . Серед мутацій гена PPAR- γ найбільш розповсюджений Pro12Ala поліморфізм. Ген PPAR- γ є ядерним протеїном регуляції транскрипції, що впливає на диференціацію адипоцитів, метаболізм жирних кислот та чутливість до інсуліну. Дослідження в Україні щодо ефективності піоглітазону в лікуванні НАЖХП у поєднанні з МС, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , раніше не проводились.

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на НАЖХП з супутнім МС залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ .

Матеріали та методи. У клініко-генетичному з втручанням дослідженні взяло участь 93 пацієнти з НАЖХП та супутнім МС. Методом рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи, зівставні за віком, статтю та індексом маси тіла. Всім пацієнтам була запропонована комплексна програма схуднення (КПС), що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом. КПС включала модифікацію способу життя пацієнта: зменшення раціону харчування на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його фізичну активність 150-200 хв на тиждень, при візитах додатково обговорювались проблеми прихильності до рекомендацій. Пацієнти першої групи дотримувалися КПС і приймали піоглітазон 15 мг/добу. Пацієнти другої групи дотримувалися тільки КПС. Загалом програма складалася з 5 візитів впродовж 12 тижнів. Всім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , а також антропометричні обміри, лабораторне та інструментальне обстеження (УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування.

Результати. В результаті порівняльного аналізу виявлено, що пацієнти з НАЖХП та МС з 1 групи, які дотримувалися КПС та приймали піоглітазон в добовій дозі 15 мг, мали вірогідно кращі показники контрольованого параметру згасання за результатами УЗ-стеатометрії ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 2 групи, які дотримувалися тільки КПС. В 1 групі показники стеатозу печінки мали прямопропорційний зв'язок з ІМТ ($r = 0,33$), вісцерального жиру ($r = 0,475$), АЛТ ($r = 0,42$), ТГ ($r = 0,48$), інсуліну натще ($r = 0,38$). Розповсюдженість мінорної алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ у хворих на НАЖХП у поєднанні з МС складає 15%. У пацієнтів 1 групи виявлена асоціація ($p = 0,03$) наявності алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ зі зниженням показника контрольованого параметру згасання стеатозу, ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) в рецесивній моделі успадкування. У пацієнтів 2 групи не виявлено зв'язку ($p = 0,59$) зменшення ступеня стеатозу з наявністю алелі 12Ala, ВШ=0,6 (95% ДІ 0,1–3,3).

Висновки. У пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС додаткове призначення до КПС піоглітазону (15 мг/добу впродовж 12 тижнів) вірогідно краще зменшує стеатоз. У хворих на НАЖХП у поєднанні з МС існує асоціація наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ і ефективності піоглітазону 15 мг, ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) у порівнянні з алеллю 12Pro.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, УЗ-стеатометрія, контрольований параметр згасання (CAP), rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізм гена PPAR- γ , піоглітазон.

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це мультисистемне захворювання печінки, яке вражає також позапечінкові органи та регуляторні шляхи, а клінічний внесок

НАЖХП не обмежується лише самою печінкою та смертністю від прогресування захворювання. Смертність зумовлена значною мірою серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), хоча неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) може призвести до цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. Швидкість прогресування 1 стадії фіброзу відповідає кожним 14 рокам у хворих на неалкогольну жирову дистрофію печінки (НАЖДП) і кожним 7 рокам – у випадку НАСГ, та подвоюється знов-таки у випадку присутності артеріальної гіпертензії [3]. НАСГ асоціюється зі збільшеним стандартизованим коефіцієнтом смертності при порівнянні із загальною популяцією, а захворювання печінки є третьою, за частотою, причиною смерті після ССЗ та раку [4].

Застаріла *vice versa* інтерпретація НАЖХП [5], як печінкового прояву метаболічного синдрому (МС), основними компонентами якого є інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, вісцеральне ожиріння та гіпертензія [6], спонукає зосередитись на лікуванні НАЖХП більше як *ab ovo* [7].

На даний момент лікування пацієнтів з НАЖХП полягає в зменшенні і/або стабілізації маси тіла, а також корекції метаболічних розладів. Існуючі рекомендації по медикаментозному лікуванню НАСГ піоглітазоном 30 мг, або вітаміном Е 800 мг, або їх комбінації легітимні виключно тільки після біопсії печінки з підтвердженням діагнозу НАСГ. Таким чином, пошук неінвазивних маркерів стеатогепатиту є актуальною областю досліджень, як і власне медикаментозне лікування [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Згідно документу EASL–EASD–EASO 2016 року, ахіллесовою п'ятою є медикаментозне лікування, яке має недоліки у його ефективності та орієнтованості на НАСГ. Показання для медикаментозного лікування НАЖХП існують для окремих груп пацієнтів: прогресуючий НАСГ (фіброз 3 і цироз печінки), а також рання стадія НАСГ з підвищеним ризиком прогресування фіброзу (вік > 50 років; цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу), МС, підвищена АЛТ) або активний НАСГ з високою некрозапальною активністю. На цей час немає жодного препарату, який пройшов би фазу III випробувань і схвалений для лікування НАСГ регулюючими органами [14, 15]. Нині препаратом для лікування НАСГ може стати елафібранор (GFT505, 120мг) – подвійний агоніст PPAR α/δ , який з першого кварталу 2016 року почав RESOLVE-IT: III фазу клінічних досліджень, якщо призведе до резолюції НАСГ за 72 тижні [16].

У дослідженні PIVENS (2010) при ретроспективних аналізах у пацієнтів з підгрупи з чітко визначеним НАСГ піоглітазонова індукція резолюції стеатогепатиту відбулася у 47% пацієнтів (21% для плацебо; P=0.001), а спровокована прийомом вітаміну Е – у 36% (P =0.05) [17]. Очевидно, у люди-

ни піоглітазонова відповідь є плейотропною, нюансується сіткою молекулярних регуляторів та визначається як факторами навколишнього середовища, так і станом здоров'я окремої особи [18].

В дослідженні IRIS (2014) піоглітазон також знизив ризик розвитку ЦД 2 типу на 52% (ВШ 0,48; 95% ДІ 0,33-0,69; P<0,0001) [19]. В іншому дослідженні 2016 року він також показав зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та повторних ішемічних подій [20]. В даних дослідженнях зниження серцево-судинного ризику може бути пояснене піоглітазоновим послабленням прогресування атеросклерозу через стимуляцію гамма-рецепторів, які активують проліферацію пероксисом в судинній стінці [21, 22] та/або у клітинах з запаленням [23] одночасно з (але не завжди присутніми) його метаболічними властивостями, опосередкованими гамма-рецепторами, які активують проліферацію пероксисом в адипоцитах, скелетних м'язах і печінці. Побічні ефекти глітазонів: збільшення ваги, переломи кісток у жінок і, рідше, застійна серцева недостатність. Незважаючи на профіль безпеки та переносимості, піоглітазон може призначатися лише пацієнтам з НАСГ та ЦД 2 типу, де ліки є зареєстрованими. Однак основною метою лікування НАЖХП повинна бути профілактика прогресування захворювання та зниження ризиків серцево-судинних захворювань. З огляду на існуючі обмеження, використання половинної дози піоглітазону зможе допомогти уникнути можливих побічних реакцій.

Ген гамма-рецептора, який активується проліфераторами пероксисом (PPAR- γ), є біомолекулярною мішенню медіаторного інсулінсенситайзора піоглітазону [17, 24], що застосовується в якості другої лінії лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Ген PPAR- γ є ядерним протеїном регуляції транскрипції, що впливає на диференціацію адипоцитів, метаболізм жирних кислот та чутливість до інсуліну. Серед мутацій гена PPAR- γ найбільш розповсюджений Pro12Ala поліморфізм. У європеїдів відмічена найбільш висока частота розповсюдженості rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ – 12-20%. Асоціативний вплив дикого варіанта алелі 12Pro (CC) гена PPAR- γ пов'язаний з ЦД 2 типу, що підтверджений в дослідженнях на європейській і російській популяціях [25]. Мутантний варіант алелі 12Ala (CG або GG) гена PPAR- γ пов'язаний з підвищеною чутливістю клітин до інсуліну, збільшеним індексом маси тіла (ІМТ), однак у випадку з більш низькою масою тіла в деяких популяціях має протективні властивості щодо розвитку ЦД 2 типу. Тобто особливості харчування, а саме: регулярне споживання транс-ненасичених та насичених жирних кислот, призводить до збільшення ризику ЦД 2 типу і порушення толерантності до глюкози частіше у носіїв алелі 12Ala, ніж у носіїв алелі 12Pro [26]. Алель 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ

ймовірно змінює афінність рецептора з тiazолідиндіонами, пояснюючи кращу терапевтичну відповідь у даної групи пацієнтів [27].

Дослідження в Україні щодо ефективності піоглітазону, агоніста PPAR- γ , в лікуванні НАЖХП у поєднанні з МС, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , раніше не проводились.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у західних країнах. Враховуючи відсутність ефективного медикаментозного лікування, зареєстрованого для НАСГ, – оптимізація лікування НАЖХП є актуальним завданням. МС є широко розповсюдженим тяжким супутнім метаболічним ускладненням НАЖХП. Отже, дослідження ефективності піоглітазону, залежно від наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ , ймовірно є важливим орієнтиром для персоналізованого лікування пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС.

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини. До проспективного дослідження включено 93 пацієнти, які були консультовані на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18. Дизайн дослідження: клініко-генетичне, з втручанням. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом неалкогольної жирової хвороби печінки, визначеним методом УЗ-стеатометрії, супутній МС, вік – 18-60 років, підвищення АЛТ менше 2,5 разів верхньої межі норми. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити інших етіологій, ЦД 1 і 2 типу, серцева недостатність (1-4 клас за NYHA), рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства, інші важкі супутні захворювання.

Шляхом рандомізації хворі були розподілені на дві групи. Середній вік обстежених хворих склав $43,4 \pm 8,8$ роки. В 1 групі (n=46) було 24 чоловіка і 22 жінки, які дотримувалися комплексної програми схуднення і приймали піоглітазон 15 мг\добу. В 2 групі (n=47) було включено 21 чоловіка і 26 жінок, які дотримувалися тільки комплексної програми схуднення. Всім пацієнтам була запропонована комплексна програма схуднення, що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом. КПС включала модифікацію способу життя пацієнта:

зменшення раціону харчування пацієнта на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його фізичну активність 150-200 хв на тиждень [8, 14], додатково обговорювались проблеми прихильності до рекомендацій при візитах. Вона також включала детальне інформування пацієнта по програмі: приклади дієтичного харчування у вигляді гіпокалорійного меню на 7 днів, запропоновано ведення щоденника харчування, фіксування показників крокоміру кожен день. Наступний візит до лікаря відбувся через 10 днів від початку програми для оцінки комплаєнсу: аналізу показників крокоміру та щоденнику харчування за 3-4 дні в тиждень. Загалом програма складалася з 5 візитів до лікаря впродовж 12 тижнів. Всім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , а також антропометричні обміри (зріст, ІМТ, обвід талії та стегон), лабораторне (АЛТ, АСТ, ГГТП, інсулін натще та через 2 год після прийому 75 г глюкози, ліпідний спектр крові) та інструментальне обстеження (біоелектрична імпедансометрія, УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування.

Молекулярно-генетичне дослідження генотипу проведено з метою виявлення асоціації наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ з ефективністю лікування піоглітазоном та наступної прогностичної оцінки ефективності терапії. Визначення наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ виконано лабораторією епігенетики в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з букального епітелію, що був зібраний методом зішкрібу за допомогою комерційної тест-системи «АмпліПрайм ДНК-сорб-АМ» (ТОВ «Некст-Біо», Росія). Зберігали виділену ДНК при температурі не більше мінус 16 °С. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу із використанням діагностичного набору «SNP-ЕКСПРЕС-SHOT» виробництва ТОВ НІФ «Літех» (Росія). В реакційній суміші знаходилися праймери, що необхідні для ампліфікації ділянки, що містить поліморфізм, і два алельспецифічних гідролізних зонди, що містять поліморфний сайт. Зонд, що містить поліморфізм Алель1 (Pro12), мічений флуорофором HEX, Алель 2 (12Ala) – флуорофором FAM. Дискримінація алелей здійснювалася за рахунок різної ефективності руйнування Taq-полімеразою повністю і не повністю комплементарного зонда. Отримані результати дозволяли зробити три типи заключень: гомозигота по алелі 1, гетерозигота, гомозигота по алелі 2. Ампліфікацію і детекцію послідовностей проводили на аналізаторі ROTOR GENE 6000 (Corbett, Австралія). Режим ампліфікації: 94 °С, 3 хв; 40 циклів: 94 °С, 15 с; 64 °С, 40 с.

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Ступінь стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою контрольованого параметру згасання (controlled attenuation parameter – CAP), яка відповідала морфологічній шкалі NAS (NAFLD activity score): легкий (S1 – 2,20-2,29 дБ\см), помірний (S2 – 2,30-2,90 дБ\см), тяжкий (S3 – більше 2,90 дБ\см)[28]. Діагноз НАСГ встановлювали при наявності біохімічних ознак цитолізу (підвищення АЛТ, АСТ, ГГТП).

Діагностика МС у пацієнтів та ведення їх проведено згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця та Американського коледжу кардіології щодо контролю вмісту холестерину у крові (АНА/АСС, 2018) [6].

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8% у жінок і більше 10% у чоловіків діагностували абдомінальне ожиріння. Розрахунок основного обміну проводився за допомогою рівняння Харріса-Бенедикта. ІМТ пацієнтів обчислили за допомогою формули Кетле. Всім пацієнтам до і через 12 тижнів лікування проведений глюкозотолерантний тест (ГТТ) з 75 г глюкози та одночасним визначенням інсуліну натще та через 2 год за стандартною методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA, 2019) [29]. Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом, використовуючи набір реагентів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Концентрацію тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Німеччина), використовуючи стандартні набори.

Через 12 тижнів лікування вивчали динаміку біохімічних (зниження або нормалізації рівнів АЛТ, інсуліну натще та стимульованого інсуліну через 2 години після ГТТ, ТГ) і ультразвукових (зменшення розмірів печінки, покращення ехоструктури, зменшення контрольованого параметру згасання – ступеня стеатозу) показників, а також антропометричних даних (зменшення ІМТ, вісцерального жиру).

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної та параметричної статистики. Порівняння результатів статистичного аналізу проведено із застосуванням критерію Стюдента, критерію Манна-Уїтні, рангового дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Відкидання нульової

гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Методом бінарної логістичної регресії оцінювали мультиплікативну, домінуючу, рецесивну (критерій χ^2) та адитивну (критерій Кохрейна для лінійних трендів) моделі успадкування. Ступінь асоціації ступеня стеатозу визначали шляхом розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами лікування 93 хворих на НАЖХП і МС, через 12 тижнів спостереження в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідними показниками біохімічних, ультразвукових, антропометричних даних (табл. 1). Як видно з таблиці 1, середні значення досліджуваних показників в обох групах до лікування вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

В групі з піоглітазоном спостерігали вірогідно краще зменшення показників: контрольованого параметру згасання, за результатами УЗ-стеатометрії, ІМТ, вісцерального жиру, АЛТ, ТГ, інсуліну натще та через 2 години після ГТТ ($p < 0,05$). В 1 групі показники стеатозу печінки мали прямопропорційний зв'язок з ІМТ ($r=0,33$), вісцерального жиру ($r=0,475$), АЛТ ($r=0,42$), ТГ ($r=0,48$), інсуліну натще ($r=0,38$).

Отже, за результатами лікування пацієнтів з НАЖХП і МС протягом 12 тижнів, у пацієнтів виявлено вірогідно краще зменшення показників контрольованого параметру згасання в 1 групі ($p < 0,05$), які зменшились з 2,63 дБ\см до 2,08 дБ\см ($p < 0,05$), що додатково приймала піоглітазон 15 мг\добу, у порівнянні з 2 групою – з 2,46 дБ\см до 2,18 дБ\см ($p < 0,05$).

За нашими даними, розподіл генотипу в обох групах rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ відповідав рівновазі Харді-Вайнберга ($p=0,92$ і $0,9$) (табл. 2).

Згідно таблиці 2, поширеність даного поліморфізму в українській популяції: Pro\Pro – 85%, Pro\Ala – 13%, Ala\Ala – 2% у всіх розглянутих моделях (мультиплікативній, загальній, адитивній, домінуючій і рецесивній) однаково зустрічався у пацієнтів обох груп.

Динаміка показників УЗ-стеатометрії та стимульованого інсуліну (через 2 години після ГТТ) залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ до і через 12 тижнів лікування зображена на рисунках 1 і 2.

Як видно з рисунка 1, відзначалося зниження показника контрольованого параметру згасання печінки краще в 1 групі при наявності алелі 12Ala поліморфізму ($p < 0,05$). На рисунках 1 і 2 спостері-

гаємо, що у пацієнтів обох груп через 12 тижнів лікування показник контрольованого параметру згасання має прямопропорційний зв'язок зі зниженням стимульованого інсуліну ($r=0,73$) в 1 групі та ($r=0,48$) в 2 групі.

Виходячи з даних, наведених в таблиці 3, у пацієнтів 1 групи виявлена асоціація ($p=0,03$) наявності алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ зі зниженням показника контрольованого

параметру згасання, $VSH=0,11$ (95% ДІ 0,01–1,0) в рецесивній моделі успадкування). У пацієнтів 2 групи не виявлено зв'язку ($p=0,59$) зменшення стеатозу з наявністю алелі 12Ala, $VSH=0,6$ (95% ДІ 0,1–3,3). Отже, вірогідність різниці за критерієм χ^2 у частоті зменшення ступеня стеатозу, залежно від наявності алелі 12Ala, виявлено в 1 групі пацієнтів, що додатково приймали піоглітазон. Ефективність піоглітазону в 1 групі, при наявності алелі 12Ala полімор-

Таблиця 1
Динаміка показників ефективності лікування хворих на НАЖХП з супутнім МС в 1 і 2 групах

Показник	Група	До лікування (M± SD) #	Через 12 тижнів (M± SD) #	P
УЗ-стеатометрія, дБ/см	1 (n=46)	(2,63±0,5) *	(2,08±0,19)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(2,46±0,07) *	(2,18±0,11)	$p < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	1 (n=46)	(34,31±2,4) *	(31,91±2,16)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(33,39±0,94)	(31,6±2,0)	$p < 0,05$
Вісцеральний жир	1 (n=46)	(15,6±3,5) *	(12,2±2,4)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(14,9±2,3) *	(13,5±1,9)	$p < 0,05$
АЛТ, Од/л	1 (n=46)	(44,6±25,2) *	(40,1±19,8)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(44,0±29,0) *	(38,2±25,6)	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1 (n=46)	(1,88±0,12) *	(1,79±0,17)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(1,78±0,11) *	(1,66±0,14)	$p < 0,05$
Інсулін натще, мОДл	1 (n=46)	(16,01±0,66) *	(12,8±0,72)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(13,86±0,7) *	(12,43±0,65)	$p < 0,05$
Інсулін через 2 год після ГТТ, мОДл	1 (n=46)	(49,18±3,0) *	(33,97±4,6)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(39,5±3,82) *	(32,44±4,71)	$p < 0,05$

Примітки: M – вибіркове середнє; SD – вибіркове стандартне відхилення; p – досягнутий рівень вірогідності; * – різниця між середніми показниками в 1 та 2 групах до лікування не була статистично вірогідною ($p > 0,05$); # – для аналізу динаміки показників ефективності для порівняння використані критерії Стьюдента та Краскела-Уолліса для пов'язаних вибірок, при порівнянні показників у двох групах (у відповідний період) – для незалежних вибірок.

Таблиця 2
Частота однонуклеотидного rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ ($\chi^2=0,061$; $p=0,806$)

Генотип	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=47)
Pro/Pro (C/C) – гомозигота по дикому варіанту алелі	39	40
Pro/Ala (C/G) – гетерозигота	6	6
Ala/Ala (G/G) – гомозигота по мутантному варіанту алелі	1	1

Примітка: χ^2 критерій хі-квадрат Пірсона з поправкою Сйтса, p – досягнутий рівень вірогідності

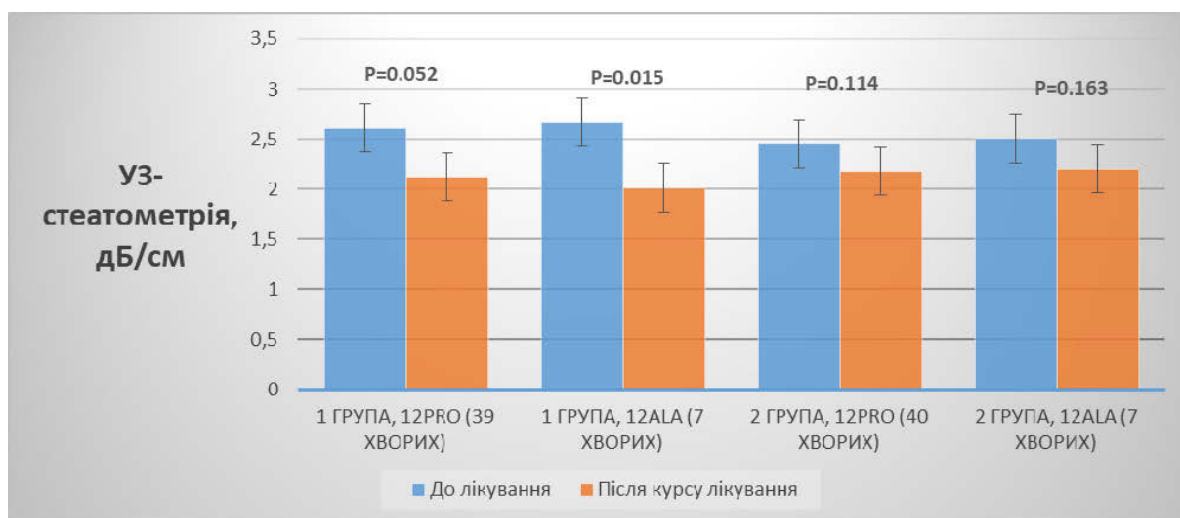


Рис. 1. Динаміка показників УЗ-стеатометрії до і через 12 тижнів лікування, залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ

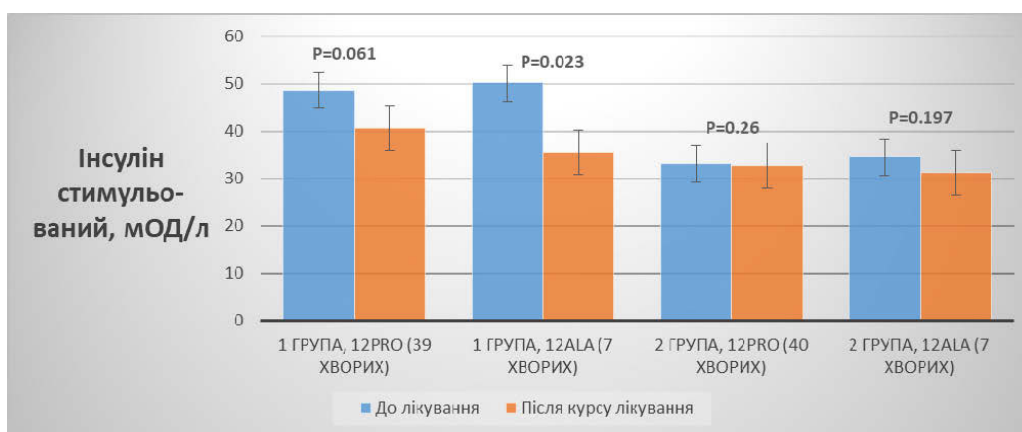


Рис. 2. Динаміка показників стимульованого інсуліну до і через 12 тижнів лікування залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ

Таблиця 3

Рецесивна модель вірогідності зменшення ступеня стеатозу у пацієнтів 1 і 2 груп залежно від наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ

Групи	Генотип (n)	Зменшення ступеня стеатозу	Відсутність зменшення стеатозу	χ^2	P	ВШ
						Значення (95% ДІ)
1 (n=46)	Pro/Pro(39)	16	23	4,75	0,03	8,6 (1,0–78,7)
	Pro/Ala(6) + Ala/Ala (1)	6	1			0,11 (0,01–1,0)
2 (n=47)	Pro/Pro(40)	13	27	0,29	0,59	1,6 (0,3–8,0)
	Pro/Ala(6) + Ala/Ala(1)	3	4			0,6 (0,1–3,3)

Примітка: χ^2 критерій хі-квадрат Пірсона, p – досягнутий рівень вірогідності

фізму, може бути пояснена зміною афінності рецептора PPAR-γ у цих пацієнтів і в результаті кращою терапевтичною відповіддю при наявності поліморфізму, яку відображають показники зниження інсуліну через 2 години ГТТ та контрольованого параметру згасання. Активація PPAR-γ індукує експресію багатьох генів ліпогенезу та інгібування ліполізу. Ці ефекти викликають збільшення маси підшкірного жиру і зниження плазмового рівня ЖК, що, в свою чергу, підвищує чутливість тканин до інсуліну, сприяючи зменшенню стеатозу печінки. Схожі дані асоціативного впливу алелю 12Ala та кращим контролем глікемії отримані в дослідженні у пацієнтів з ЦД 2 типу при лікуванні піоглітазоном [30]. В нашому дослідженні є обмеження, що стосуються поширеності даного поліморфізму в популяції, через що невелику вибірку пацієнтів, на якій встановлено асоціацію наявності поліморфізму з ефективністю лікування піоглітазоном. Отримані результати потребують подальшого уточнення на більшій вибірці хворих.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС додаткове призначення до комплексної програми схуднення піоглітазону (15 мг/добу впродовж 12 тижнів) вірогідно краще зменшує ступінь стеатозу печінки.

У хворих на НАЖХП у поєднанні з МС існує асоціація наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ і ефективності піоглітазону 15 мг, ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) у порівнянні з алеллю 12Pro.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 47-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications // *J. Hepatol.* 2016; 65: 425-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
- Haflidadottir S., Jonasson J.G., Norland H., Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease // *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 166. doi: 10.1186 / 1471-230X-14-166.
- Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic

- fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13 (4): 643-54.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
5. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome // *Digest. Liver Dis.* 2015; 47 (3): 181-90. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>.
 6. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ ABC/ACPM/ ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary // *J. Am. Coll. Card.* 2019; 73 (24): 3168-3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
 7. Yang K.C., Hung H.-F., Lu C.-W. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance // *Sci. Rep.* 2016; 6 (27034). <https://www.nature.com/articles/srep27034>
 8. Non-alcoholic fatty liver disease. Adapted evidence-based clinical setting, 2014. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_ANGHP.pdf
 9. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 367-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
 10. Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH // *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.041>
 11. Oseini A.M., Sanyal A.J. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Liver Int.* 2017; 37 (1): 97-103. <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
 12. Tapper E.B., Lok A.S. F. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice // *N.Engl. J. Med.* 2017; 377 (8): 756-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1610570>
 13. Rinella M.E., Lominadze Z., Loomba R. et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2016; 9 (1): 4-12. <https://doi.org/10.1177/1756283X15611581>
 14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 2016 // *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
 15. Menso J. Westerouen van Meeteren, Joost P.H. Drenth & Eric T.T.L. Tjwa Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Expert. Opin. Inv. Drug.* 2019; 1-7. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1668375>
 16. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2018; 67 (1): 328-57. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
 17. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., Neuschwander Tetri B.A., Lavine J.E., Tonascia J., Unalp A., Van Natta M., Clark J., Brunt E.M., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H., Robuck P.R. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1675-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 18. Pallavi R. Devchand, Tianyun Liu, Russ B. Altman, Garret A. FitzGerald, Eric E. Schadt The Pioglitazone Trek via Human PPAR Gamma: From Discovery to a Medicine at the FDA and Beyond // *Front. Pharmacol.* 2018; 1093; <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01093>
 19. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1321-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 20. Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H., Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, Dagogo-Jack S, Ismail-Beigi F., Korytkowski M.T., Pratley R.E, Schwartz G.G., Kernan W.N., for the IRIS Trial Investigators Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease // *Diabetes Care.* 2016; 39 (10): 1684-92. <https://doi.org/10.2337/dc16-0798>
 21. Cheang W.S., Tian X.Y., Wong W.T., Huang Y. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges // *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172 (23): 5512-22. <https://doi.org/10.1111/bph.13029>
 22. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Kitabchi A.E., Mudaliar S., Ratner R.E., Stentz F.B., Musi N., Reaven P.D., DeFronzo R.A. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: Results from ACT NOW // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (5): 2056-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>
 23. Castrillo A., Tontonoz P. PPARs in atherosclerosis: the clot thickens // *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (11): 1538-40. <https://doi.org/10.1172/JCI23705>
 24. Cusi K., Orsak B., Bril F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2016; 165: 305-15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
 25. Zyblitsev S.V., Mokriy V.Ya. Association of allele 12Pro polymorphism rs1801282 gene PPAR-r with type 2 diabetes // *Clinical. endocrinology and endocrin. Surgery.* 2016; 3: 33-7. [Ukrainian] <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/77483>
 26. Estivalet A.A., Leiria L.B., Dora J.M., Rheinheimer J., Bouzas A.P., Maia A.L., Crispim D. D2 Thr92Ala and PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphisms Interact in the Modulation of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients // *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19 (4): 825-32. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.231>
 27. Pei Q., Huang Q., Yang G.P., Zhao Y.C., Yin J.Y., Song M., Zheng Y., Mo Z.H., Zhou H.H., Liu Z.Q. PPAR- γ 2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in

- China // Acta Pharmacol. Sin. 2013; 34 (2): 255-61. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.144>
28. Marunchyn N., Dymnyk B., Kobylak N., Fedusenko A., Barannyk E. Measurement of attenuation coefficient – a new non-invasive method of ultrasound diagnosis of steatohepatosis // Endocrinology. 2017; 22 (2): 115-20. [Ukrainian] <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/67/59>
29. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical care in Diabetes 2019 // Diabetes Care. 2019. 42 (1):13-28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
30. S. Shanmuga Priya, Ramalingam Sankaran, Sudha Ramalingam, Thiagarajan Sairam, LS Somasundaram Genotype Phenotype Correlation of Genetic Polymorphism of PPAR Gamma Gene and Therapeutic Response to Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus – A Pilot Study // J Clin Diagn Res. 2016. 10 (2): FC11–FC14. doi: 10.7860 / JCDR / 2016 / 16494.7331
- Отримано: 12.06.2019

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНОМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ rs 1801282 (PRO12ALA) ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR-γ

¹Шипулин В.П., ¹Парунян Л.М., ¹Тищенко В.В., ²Коляда А.К., ¹Помарев А.Н., ¹Мельник Н.Г.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
²ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина
nataliya.g.melnyk@gmail.com

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени с одной стороны, а с другой – остается незамеченным существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Течение НАЖБП часто усугубляется сопутствующим метаболическим синдромом (МС). Существующее медикаментозное лечение НАЖБП имеет недостатки в его эффективности и ориентированности на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Учитывая отсутствие эффективного медикаментозного лечения, зарегистрированного для НАСГ, – оптимизация лечения НАЖБП является актуальной задачей. Пиоглитазон (агонист PPAR-γ) – инсулинсенситайзер, рекомендован для лечения НАСГ после биопсии печени. Недостаточная эффективность пиоглитазона вероятно обусловлена плейотропным действием гена PPAR-γ. Среди мутаций гена PPAR-γ наиболее распространенным является Pro12Ala полиморфизм. Ген PPAR-γ является ядерным протеином регуляции транскрипции, влияет на дифференциацию адипоцитов, метаболизм жирных кислот и чувствительность к инсулину. Исследования в Украине по эффективности пиоглитазона в лечении НАЖБП в сочетании с МС в зависимости от наличия rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизма гена PPAR-γ, ранее не проводились.

Цель: изучить эффективность лечения пиоглитазоном у больных НАЖБП с сопутствующим МС в зависимости от наличия rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизма гена PPAR-γ.

Материалы та методы. В клинико-генетическом с вмешательством исследовании приняли участие 93 пациентов с НАЖБП и сопутствующим МС. Методом рандомизации пациентов были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и индексом массы тела. Всем пациентам была предложена комплексная программа похудения (КПП), состоявшая из 12-недельного наблюдения за пациентом. КПП включала модификацию образа жизни: уменьшение рациона питания на 500 ккал от физиологических суточных затрат энергии и его физическую активность 150-200 мин в неделю, при визитах дополнительно обсуждались проблемы приверженности рекомендациям. Пациенты первой группы придерживались КПП и принимали пиоглитазон 15 мг \ сутки. Пациенты второй группы придерживались только КПП. В целом программа состояла из 5 визитов в течение 12 недель. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs 1801282 (Pro12Ala) гена PPAR-γ, а также антропометрические обмеры, лабораторное и инструментальное обследование (УЗ-стеатометрия) до и через 12 недель лечения.

Результаты. В результате сравнительного анализа выявлено, что пациенты с НАЖБП и МС из 1 группы, которые придерживались КПП и принимали пиоглитазон в суточной дозе 15 мг, имели достоверное уменьшение показателей параметра контролируемого затухания при УЗ-стеатометрии ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 2 группы, придерживались только КПП. В 1 группе показатели степени стеатоза печени имели прямо пропорциональную связь с ИМТ ($r = 0,33$), висцерально-го жира ($r = 0,475$), АЛТ ($r = 0,42$), ТГ ($r = 0,48$), инсулина натощак ($r = 0,38$). Распространенность минорной аллели 12Ala полиморфизма rs 1801282 гена PPAR-γ у больных НАЖБП в сочетании с МС составляет 15%. У пациентов 1 группы выявлена ассоциация ($p = 0,03$) наличия аллеля 12Ala rs 1801282 полиморфизма гена PPAR-γ с уменьшением показателя контролируемого параметра затухания, ОШ = 0,11 (95% ДИ 0,01–1,0) в рецессивной модели наследования). У пациентов 2 группы не выявлено связи ($p = 0,59$) уменьшения степени стеатоза с наличием аллеля 12Ala, ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,1–3,3).

Выводы. У пациентов с НАЖБП и сопутствующим МС дополнительное назначения в КПП пиоглитазона (15 мг / сут в течение 12 недель) достоверно уменьшает стеатоз. У больных НАЖБП в сочетании с МС существует ассоциация наличия аллеля 12Ala полиморфизма гена PPAR-γ и эффективности пиоглитазона 15 мг, ОШ = 0,11 (95% ДИ 0,01–1,0) по сравнению с аллели 12Pro.

Ключевые слова: НАЖБП, МС, УЗ-стеатометрия, параметр контролируемого затухания (CAP), rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизм гена PPAR-γ, пиоглитазон.

EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON PRESENCE RS 1801282 (PRO12ALA) POLYMORPHISM IN GENE PPAR- γ

¹Shypulin V.P., ¹Parunyan L.M., ¹Tishhenko V.V., ²Kolyada O.K., ¹Ponomarov O.M., ¹Melnyk N.G.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

*²Chebotaiev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
nataliya.g.melnyk@gmail.com*

Relevance. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease on the one hand, and on the other, remains an unnoticed significant risk factor for cardiovascular disease. The course of NAFLD is often exacerbated by concomitant metabolic syndrome (MS). Existing medication for NAFLD has shortcomings in its efficacy and focus on non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Given the lack of effective medication registered for NASH, optimizing NAFLD treatment is an urgent task. Pioglitazone (PPAR- γ agonist) is an insulin sensitizer recommended for the treatment of NASH after liver biopsy. The lack of efficiency of pioglitazone is probably due to the pleiotropic effect of PPAR- γ gene. The most common among the mutations in PPAR- γ gene is Pro12Ala polymorphism. The PPAR- γ gene is a nuclear transcriptional regulation protein that affects adipocyte differentiation, fatty acid metabolism, and insulin sensitivity. Studies in Ukraine regarding the efficacy of pioglitazone in the treatment of NAFLD in combination with MS, depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ gene, have not been performed previously.

Objective – to study the effectiveness of treatment with pioglitazone in patients with NAFLD and MS, depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR- γ .

Materials that methods. 93 patients with NAFLD and concomitant MS participated in the clinical-genetic intervention study. The randomization method of patients was divided into two groups, comparable in age, sex, and body mass index. All patients were offered a comprehensive weight loss program consisting of a 12-week follow-up. The comprehensive weight loss program included lifestyle modification: a reduction in diet of 500 kcal from the physiological daily energy expenditure and its physical activity for 150–200 min per week, the problems of adherence to recommendations were additionally discussed during the visits. The patients of the first group adhered to the comprehensive weight loss program and received pioglitazone 15 mg / day. Patients in the second group adhered only to comprehensive weight loss program. Overall, the program consisted of 5 visits over a 12-week period. All patients underwent a molecular genetic study of detecting rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ gene, as well as anthropometric measurements, laboratory and instrumental examinations (Ultrasound steatometry) before and after 12 weeks of treatment.

Results. Comparative analysis revealed that patients with NAFLD and MS in group 1 who adhered to comprehensive weight loss program and received pioglitazone at a daily dose of 15 mg had a more significant decrease in controlled attenuation parameter ($p < 0.05$) compared with patients in group 2, which only the comprehensive weight loss program complied. In group 1, liver steatosis rates had a direct correlation with BMI ($r = 0.33$), visceral fat ($r = 0.475$), ALT ($r = 0.42$), TG ($r = 0.48$), fasting insulin ($r = 0.38$). The prevalence of minor allele 12Ala rs 1801282 polymorphism in PPAR- γ gene in patients with NAFLD in combination with MS is 15%. Group 1 patients showed an association ($p = 0.03$) of the presence of 12Ala rs 1801282 allele in PPAR- γ gene polymorphism with a decrease of controlled attenuation parameter score, OR = 0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) in the recessive model of inheritance. Patients in Group 2 found no association ($p = 0.59$) in the reduction of steatosis score with the presence of 12Ala allele, OR = 0,6 (95% ДІ 0,1–3,3).

Conclusions. In patients with NAFLD and concomitant MS, additional prescribing to the comprehensive weight loss program of pioglitazone (15 mg / day for 12 weeks) is likely to reduce steatosis. In patients with NAFLD in combination with MS, there is an association of the presence of 12Ala allele in PPAR- γ gene polymorphism and the effectiveness of pioglitazone 15 mg, OR = 0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) compared to 12Pro allele.

Key words: NAFLD, metabolic syndrome, ultrasound steatometry, controlled attenuation parameter, rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR- γ , pioglitazone.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.05>
УДК 616.33-002.2-053.2 :612.017.1

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ І ГЕНОТИПУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8-251 T>A У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ, ІНДУКОВАНИМ *HELICOBACTER PYLORI*

Лукашук В.Д. (<https://orcid.org/0000-0002-5425-4482>)

Бабгяк В.І. (<https://orcid.org/0000-0001-6279-4190>)

Бовкун О.А. (<https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>)

Дмитришин О.А.

Бондаренко Н.Ю.

Людвік Т.А.

Палагнюк Н.О.

Вакулич К.В. (<https://orcid.org/0000-0001-5526-6875>)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
p5ntu@ukr.net

Актуальність. У дітей з хронічним гастритом (ХГ), індукованим *Helicobacter pylori* (H. pylori), в стадії загострення виявляється дисбаланс сироваткових інтерлейкінів (ІЛ). Вивчення зв'язку між показниками ІЛ та іншими діагностичними маркерами у дітей з ХГ, індукованим H. pylori, дозволить встановити його патогенетичні механізми.

Мета. Вивчити зв'язок між показниками ІЛ та генотипом ІЛ-8-251 T>A у дітей з хронічним гастритом, індукованим H. pylori.

Матеріали та методи. Обстежено 116 дітей з хронічним гастритом, індукованим H. pylori (основна група), у віці 7-17 років, які розподілились на 2 групи: I-A група (n=65) – діти з ХГ, асоційованим з H. pylori CagA«+»; I-B група (n=51) – діти з ХГ, асоційованим з H. pylori CagA«-». Контрольну групу склали 30 дітей цього ж віку. У 65 дітей в гастробіоптатах в зразках ДНК виявили антиген H. pylori методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) та/або сумарні антитіла IgG до антигену CagA сироватки крові. Поліморфізм ІЛ-8 (-251) (T>A) визначали методом PCR-RFLP.

Результат. У дітей з ХГ, індукованих H. pylori, в стадії загострення виявлено порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – значне підвищення показників сироваткових прозапальних ІЛ-1 α , ІЛ-8 та підвищення протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10. У всіх 116 дітей виявлено гістологічні зміни, властиві хронічному гастриту, індукованому H. pylori. Виявлено наступні генотипи ІЛ-8 -251 (T>A): T/A – у 61 (52,6%) дитини, T/T – у 32 (26,7%) дітей, A/A – у 23 (19,8%) дітей.

Висновки. У дітей з хронічним гастритом, індукованим H. pylori, в стадії загострення властиве порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – значне підвищення прозапальних ІЛ-1 α , ІЛ-8 (p<0,001) та підвищення протизапальних ІЛ-4 (p>0,005) та ІЛ-10 (p>0,05). Інтегральний цитокиновий індекс є додатковим критерієм ефективності антигелікобактерної терапії у дітей з ХГ. Діти з хронічним гастритом, носії генотипу ІЛ-8 T/A, складають групу високого ризику інфікування H. pylori, а зазначений генотип може слугувати додатковим діагностичним критерієм H. pylori-інфікування.

Ключові слова: діти; хронічний гастрит; гелікобактер пілорі; H. pylori CagA«+»; H. pylori CagA«-»; сироваткові інтерлейкіни; ІЛ-1 β ; ІЛ-4; ІЛ-8; ІЛ-10; Th1-імунна відповідь; поліморфізм гену ІЛ-8 -251 (T>A).

Актуальність. Хронічний гастрит (ХГ) – це гетерогенне захворювання з різними етіологічними чинниками [9], які далі продовжують вивчати, що знайшло відображення в Кіотському консенсусі (2015) [6], а діагностика і лікування ХГ, індукованого *Helicobacter pylori* (H. pylori), у дітей наведено в оновлених рекомендаціях ESPGHAN та NASPGHAN (2016) [7].

При ХГ, індукованому H. pylori, в запаленні слизової оболонки шлунка (СОШ) приймають участь H. pylori (чинник агресії) і цитокини (чинник захисту) [2, 22, 21]. Інфікування H. pylori відбувається в дитинстві, прояви хвороби шлунка виникають пізніше, найчастіше в шкільному віці та у дорослих [5, 17]. Шляхи H. pylori-інфікування різні, але ос-

новним є побутовий – оральне інфікування між членами родини [1, 3, 18]. Після інфікування H. pylori проникає у слизову оболонку шлунка і викликає продукцію цитокинів, які викликають запалення в клітинах СОШ та підтримують механізми її пошкодження. Результати інфікування визначаються станом організму хазяїна та токсигенністю H. pylori [1, 4, 25, 18]. Зв'язок між токсигенністю H. pylori та організмом дитини може визначати реакцію макроорганізму на H. pylori. Важливою генетичною складовою організму дитини є інтерлейкіни (ІЛ). Інтерлейкіни – це пептиди, що забезпечують взаємодію між імунною системою та іншими органами. Відомо, що ген ІЛ-8 є найбільш важливим геном макроорганізму і предиктором інфікування H. pylori [25].

При ХГ, індукованому *H. pylori*, в стадії загострення виявляють дисбаланс ІЛ, що характеризує механізми системного та локального запалення [2, 5, 7]. Для з'ясування цих механізмів необхідно вивчити зв'язок між показниками прозапальних та проти-запальних інтерлейкінів і генотипами ІЛ-8 у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA «+» та CagA «-», що дозволить встановити патогенетичні механізми ХГ, індукованого *H. pylori*, у дітей.

Оскільки продукція ІЛ-8 є генетично детермінованою, то у дітей з гомозиготним генотипом ІЛ-8-251 А/А виявляли високі показники ІЛ-8 [11, 23]. Крім того, встановлено, що особи з генотипами ІЛ-8-251 Т/А і А/А більш сприйнятливі до інфікування *H. pylori* і складають групу ризику виникнення раку шлунка [25]. Зазначене свідчить, що поліморфізм генів прозапальних цитокінів є важливими генетичним чинником макроорганізму щодо сприйнятливості до *H. pylori* інфікування у дитинстві. Вивчення зв'язку між показниками ІЛ та іншими діагностичними маркерами у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, дозволить встановити його патогенетичні механізми.

Мета: вивчити зв'язок між показниками інтерлейкінів ІЛ та генотипом ІЛ -8-251 T>A у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 116 дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, (основна група) у віці 7-17 років, які розподілились на 2 групи залежно від токсигенності *H. pylori*: І-А група (n=65) – діти з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA«+»; І-Б група (n=51) – діти з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA«-». Контрольну групу склали 30 здорових дітей цього ж віку. Діагноз гастриту верифікували за результатами гастроскопії та біопсії: один гастробіоптат використали для гістологічного дослідження за Сіднейськими критеріями [8], а другий – для молекулярного дослідження. Тестування *H. pylori* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [5]; у всіх дітей виявлено інфікування *H. pylori*. Геному ДНК з шлункових біоптатів отримували згідно з рекоменда-

ціями виробника QIAamp DNA Mini kit® для визначення молекулярного поліморфізму рестрикційних фрагментів ДНК методом ПЛР [23, 14].

В стадії загострення ХГ та через 1 місяць після завершення антигелікобактерної терапії (АГБТ) визначали сироваткові інтерлейкіни (ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10) методом імуоферментного аналізу (реагенти ВЕКТОР БЕСТ, Росія) на фотометри-аналізаторі Humareader SINGLE (Німеччина). Проаналізували динаміку прозапальних та протизапальних інтерлейкінів через 1 місяць під впливом АГБТ і розраховували інтегральний цитокіновий індекс (ІЦІ) [5].

Сироватковий пепсиноген-1 визначали з використанням GastroPanel, Biohit Healthcare (Фінляндія); фукозу шлункового соку визначали методом Dische et Shettles, 1969.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті Гельсінкською декларацією і Якісною клінічною практикою (GCP).

Статистична обробка проводилась за допомогою пакета статистичних програм Statgrafics 16.0, первинна база сформована в Excel. Розраховували середню арифметичну – М, середнє квадратичне відхилення – SD, похибку середньої арифметичної – m, відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал. Для кількісних даних проводили оцінку нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Порівняння кількісних параметрів проводили з використанням t-тесту та дисперсійного аналізу (ANOVA). У випадку невідповідності первинних даних параметрам нормального розподілу для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах використовували критерій Манна-Уїтні. Показники порівнювались при заданому граничному рівні похибки не вище 5% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення проаналізовано показники сироваткових ІЛ; результати наведено в таблиці 1.

В основній групі в стадії загострення хвороби показники прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-8

Таблиця 1
Показники сироваткових інтерлейкінів у дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення, до та після антигелікобактерної терапії

Показники ІЛ, пг/мл	Основна група (n=116), М ± m		Контрольна група (n=30), М ± m
	До АГБТ	Після АГБТ	
ІЛ-1β	85,1±1,34*.#	40,2±1,97**	7,59 ± 0,64
ІЛ-8	91,33±2,7*.#	37,1±2,0**	8,5 ± 0,62
ІЛ-4	25,3±0,56**	29,3±0,62**	5,3 ± 0,41
ІЛ-10	16,2±0,68***	24,1±0,5**	6,75 ± 0,59
ІЦІ	1,03±0,048		

Примітки. Відмінності від показників контрольної групи: * – на рівні значущості P<0,001; ** – на рівні значущості P<0,005; *** – на рівні значущості P<0,05. Відмінності від показників після АГБТ: # на рівні значущості P<0,05.

підвищувались і склали $85,1 \pm 1,34$ пг/мл і $91,33 \pm 2,7$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$ в порівнянні зі здоровими дітьми – $7,59 \pm 0,64$ пг/мл та $8,5 \pm 0,62$ пг/мл, відповідно. Показники протизапальних інтерлейкінів – ІЛ-4, ІЛ-10 – також підвищувались і склали $25,3 \pm 0,56$ пг/мл ($p < 0,005$) та $16,2 \pm 0,68$ пг/мл ($p < 0,05$), відповідно, в порівнянні зі здоровими дітьми $5,3 \pm 0,41$ пг/мл та $6,75 \pm 0,59$ пг/мл, відповідно.

Динаміка прозапальних ІЛ-1в, ІЛ-8 характеризувалась зниженням їх показників до $40,2 \pm 1,97$ пг/мл та $37,1 \pm 2,0$ пг/мл, відповідно, в порівнянні зі здоровими дітьми $7,59 \pm 0,64$ пг/мл та $8,5 \pm 0,62$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$. В динаміці показники протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 та ІЛ-10 підвищувалися до $29,3 \pm 0,62$ пг/мл та $24,1 \pm 0,5$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$), в порівнянні зі здоровими дітьми $5,3 \pm 0,41$ пг/мл та $6,75 \pm 0,59$ пг/мл, відповідно. Тобто, спостерігається циклічність перебігу хвороби, а в динаміці показники ІЛ далі залишаються підвищеними в стадії загострення.

Проаналізували ефективність АГБТ у 58 дітей і встановили, що вона була ефективною у 40 (69%) дітей. Ефективність АГБТ залежала від токсикогенності Н. рулогі і була ефективною: у 37 (77,1%) із 48 дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі *CagA*«+», та у 3 (30%) із 10 дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі *CagA*«-».

Розрахувавши показник ІЦІ в І (основній) групі під впливом АГБТ, встановили, що він склав $1,03 \pm 0,048$. Проаналізували динаміку ІЦІ з урахуванням ефективності АГБТ і виявили, що у дітей з ефективною АГБТ величина його коливається в діапазоні 0,8-1,15, а у дітей з неефективною АГБТ – в діапазоні 0,48-0,77. У разі неефективності АГБТ показники його коливаються в діапазоні 0,48-0,77, що дозволяє рекомендувати ІЦІ в якості предиктора неефективності АГБТ.

При співставленні показників інтерлейкінів ІЛ-1в, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10 в І-А та в І-Б групі не виявлено статистично значимої різниці, $p > 0,05$. Тобто, у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, показники інтер-

лейкінів не залежать від патогенності Н. рулогі *CagA*«+».

Результати визначення молекулярного поліморфізму гену ІЛ-8-251 Т/А в основній групі наведено в таблиці 2.

Серед дітей з хронічним гастритом частіше зустрічається генотип ІЛ-8-251 А/Т, а рідше – ІЛ-8-251 А/А та ІЛ-8-251 Т/Т. Отже, у обстежених дітей з ХГ переважають носії гену ІЛ-8-251 А/Т.

Не виявлено статистичної різниці між генотипами ІЛ-8 у хворих на гастрит і у здорових дітей без гістологічних змін слизової оболонки шлунка, $p > 0,05$.

Співставлення показників сироваткового інтерлейкіну-8, залежно від генотипу ІЛ-8, наведено в таблиці 3.

Аналіз показника сироваткового ІЛ-8, з урахуванням генотипів ІЛ-8, у дітей з ХГ показав, що частіше виявляли значне або помірне підвищення показника сироваткового ІЛ-8 у осіб з генотипом ІЛ-8-251 А/Т. Показники ВІШ свідчать, що у носіїв генотипу ІЛ-8-251 А/Т підвищується ймовірність помірного і значного підвищення показника ІЛ-8 у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі.

У І групі (основній) виявлено порушення спектру запальних та протизапальних ІЛ у дітей у стадії загострення ХГ, індукованого Н. рулогі, у вигляді імунної відповіді Th-1 типу. Виявлене порушення спектру показників ІЛ у вигляді дисбалансу прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, вказує на участь Н. рулогі в запаленні слизової оболонки шлунка і на зміну імунної відповіді в стадії загострення хвороби [2, 5]. У дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, стадія загострення хвороби маніфестує підвищенням сироваткових показників ІЛ-1в та ІЛ-8, а в подальшому циклічно підвищуються показники протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 на тлі підвищених показників прозапальних цитокінів ІЛ-1в та ІЛ-8. Зазначене узгоджується з результатом іншого дослідження [21].

Таблиця 2

Розподіл генотипу інтерлейкіну-8 у дітей з хронічним гастритом, індукованим Н. рулогі

Поліморфізм ІЛ-8-251 Т>А	Хронічний гастрит, n=116	Здорові діти, n=30
А/А	23 (19,8%)	7 (23,3%)
Т/А	61 (52,6%)	12 (40%)
Т/Т	32 (27,6%)	11 (36,7%)

Таблиця 3

Показники сироваткового інтерлейкіну-8, залежно від генотипу ІЛ-8, у дітей з ХГ, асоційованим з Н. рулогі, на початок стадії загострення

Показник ІЛ-8	І група (n = 116)			ВІШ, 95% ДІ
	Генотип ІЛ-8			
	ІЛ-8-251 А/Т	ІЛ-8-251 А/А	ІЛ-8-251 Т/Т	
Значне підвищення	39 (63,9 %)	3 (13,0 %)	8 (25,0%)	14,00 (11,2-89,7)
Помірне підвищення	14 (23,0 %)	5 (21,7 %)	10 (31,3%)	6,35 (8,24-53,1)
Незначне підвищення	8 (13,1%)	15 (65,3 %)	14 (43,7%)	4,12 (7,5-31,4)

На початок стадії ремісії у дітей з циклічним перебігом ХГ, індукованим *H. pylori*, підвищуються показники протизапальних і залишаються підвищеними показники прозапальних ІЛ та в порівнянні з такими на початку стадії загострення. Тобто в динаміці показники протизапальних та протизапальних ІЛ залишаються підвищеними в порівнянні зі здоровими дітьми. Зазначене свідчить, що у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, загострення хвороби має циклічний перебіг і супроводжується дисбалансом ІЛ – спочатку підвищуються показники прозапальних інтерлейкінів, а завершується стадія загострення встановленням рівноваги між підвищеними показниками протизапальних та прозапальних інтерлейкінів, тому показник ІЦІ відображає динаміку ІЛ в стадії загострення хвороби під впливом АГБТ і є критерієм оцінки ефективності АГБТ [5, 10].

Інші дослідники встановили зв'язок між показником прозапального ІЛ-8 з генотипом ІЛ-8-251 А/Т і пояснили важливу роль зазначеного генотипу ІЛ-8 у *H. pylori*-інфікованих дітей [23]. Важливо зазначити, що у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, також спостерігали зв'язок між показником сироваткового ІЛ-8 та генотипом ІЛ-8-251 А/Т [19]. У проведеному нами дослідженні у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, виявлено значне та помірне підвищення показника ІЛ-8 у носіїв генотипу ІЛ-8-251 А/Т та ІЛ-8-251 Т/Т. Таким чином, у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, у частини дітей спостерігалось помірне і значне підвищення показника ІЛ-8.

В інших дослідженнях також встановлено, що підвищений показник ІЛ-8 спостерігається у хворих з алелем А [23]. Крім того, високі показники ІЛ-8 виявлялися у носіїв зазначеного алелю, в яких виявлено виражену активність запалення СОШ [23]. Інші дослідники виявили, що у носіїв генотипу АА більш високий ризик атрофічного гастриту, ніж при генотипі ТТ [9]. Крім того, інші автори також спостерігали високі показники ІЛ-8 і високу активність запалення СОШ при дуоденальній виразці у дітей з генотипами АА та ТА, ніж з генотипом ТТ. Встановили зв'язок між генотипом ІЛ-8 та інфікуванням *H. pylori*, що розцінили як високий ризик виникнення дуоденальної виразки [5].

Ми проаналізували ефективність АГБТ, залежно від генотипу ІЛ-8 Т/А, і виявили, що її неефективність була у носіїв генотипу ІЛ-8 Т/А: у 11 (61,1%) із 18 дітей. Отже генотип ІЛ-8-251 Т/А може слугувати додатковим критерієм неефективності АГБТ. Проте в інших дослідженнях отримали протилежні результати: у хворих на гастрит не виявили зв'язку між генотипом ІЛ8-251 Т>А і не виявили високого ризику розвитку гастриту [20]; також не виявили зв'язку між поліморфізмом ІЛ-8-251 Т>А та інфекцією *H. pylori* [14]. Інші дослідники у дорослих з гастритом виявили суттєву різницю між генотипом Т/А і ТТ щодо інфікування *H. pylori*, але

не виявили зв'язку між генотипом А/А і інфікуванням *H. pylori*, і заключили, що генотип Т/А є чинником ризику інфікування *H. pylori*, а генотип Т/Т є захисним чинником проти *H. pylori* [21].

В майбутніх дослідженнях доцільно проаналізувати поліморфізми ІЛ-8 і показники сироваткового ІЛ-8 у дітей з хронічним гастритом ідіопатичним, не індукованим *H. pylori*, щоб визначити чутливість і специфічність діагностичного маркера генотипу ІЛ-8 при хронічному гастриті.

ВИСНОВКИ

Дітям з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення властиве порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – збільшення прозапальних ІЛ-1в та ІЛ-8 ($p < 0,001$) та підвищення протизапальних ІЛ-4 ($p > 0,005$) та ІЛ-10 ($p > 0,05$).

Інтегральний цитокіновий індекс може слугувати критерієм ефективності АГБТ у дітей з ХГ.

Діти з хронічним гастритом, носії генотипу ІЛ-8 Т/А, складають групу високого ризику інфікування *H. pylori*, а зазначений генотип може слугувати додатковим діагностичним критерієм *H. pylori*-інфікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Abaturov O.Ye., Shponka I.S., Zavgorodnya N.Yu., Poslavska O.V. Local immune homeostasis of the gastric mucosa in chronic CagA-positive HP-associated gastritis in children // Child health. 2012; 4 (39): 19-24. [Ukrainian] <http://www.mif-ua.com/archive/article/29967>
2. Ageyeva E.S. Effekts of cytokines in the pathogenesis of Helicobacter pylori -associated chronic gastritis in children // Sybirian medicine journal. 2012; 27 (2): 5-8. [Russian] DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2
3. Kyoto global consensus report on HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187502>” Helicobacter pylori HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187502>” gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] / Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference // Gut. 2015. 64 (9):1353-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
4. Jones N., Koletzko S., Goodman K. et al. Joint ESPGHAN / NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. 64 (6): 991-1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594.
5. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney

- system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 // *Am J Surg Parhol.* 1996. Vol 20: 1161-81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
6. Bonamico M., Mariani P., Magliocca F.M., Petrozza V., Montuori M., Pezzella C. et al. *Helicobacter pylori* duodenal colonization in children // *Acta Paediatr.* 1997. 86 (4): 356-60. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb09022.x
 7. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients // *J Gastroenterol Hepatol.* 2010. 25 (8): 1443-51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
 8. Fabris R.C., Rasmussen L.T., Neto A.C., de Labio R.W., Orcini W., Ximenez J.P.B., et al. Polimorfismo da Interleucina-8 -251 T>A e *Helicobacter pylori* // *ACM.* 2012. 40 (3): 1-5.
 9. Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Saito T., Hirose K., Inoue M. et al. High anti-*Helicobacter pylori* antibody seropositivity associated with the combination of IL-8-251TT and IL-10-819TT genotypes // *Helicobacter.* 2003. 8 (2): 105-10. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.00130.x
 10. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F., Tiszai A., Tiszlavicz L., Toth G. et al. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis // *Helicobacter.* 2007. 12 (2): 124-31. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00481.x
 11. Hull J., Ackerman H., Isles K., Usen S., Pinder M., Thomson A. et al. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus // *Am J Hum Genet.* 2001; 69 (2): 413-9. DOI: 10.1086/321291
 12. Kamali-Sarvestani E., Bazargani A., Masoudian M., Lankarani K., Taghavi A.R., Saberifiroozi M. Association of *H. pylori cagA* and *vacA* genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (32): 5205-10. PMID: PMC4088021 DOI: 10.3748/wjg.v12.i32.5205
 13. Kivi M., Rodin S., Kupersmidt I., Lundin A., Tindberg Y., Granstrom M. Engstrand L. *Helicobacter pylori* genome variability in a framework of familial transmission // *BMC Microbiol.* 2007; 7: 54. PMID: PMC1899507 DOI: 10.1186/1471-2180-7-54
 14. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19 (3): 449-90. doi:10.1128/CMR.00054-05
 15. Lehours P., Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* 2007. 12 Suppl 1: 1-3. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00541.x
 16. Lu H., Xiao S.D. New ideas for future studies of *Helicobacter pylori* // *J Dig Dis.* 2014. 15 (1): 1-4. DOI: 10.1111/1751-2980.12105.
 17. Matveeva L.V., Mosy'na L.M., My'ty'na E.A. Interleukinov profile of the blood, in comparison with the severity of the inflammatory, atrophic and ulcerative processes in the gastric mucosa // *Basic research. Medical sciences.* 2013. 7: 133-7. [Russian] <https://www.fundamental-research.ru/ru/page/policy>
 18. Nyzhevych A.A., Kuchyna E.S., Axmadeeva E.N. The value of anti-cag, and serological immune response in children with gastric ulcer and duodenal ulcer associated with HP // *Basic research. Medical sciences.* 2012. 4: 212-5. [Russian] <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29746>
 19. Ohyauchi M., Imatani A., Yonechi M., Asano N., Miura A., Iijima K. et al. The polymorphism interleukin 8-251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population // *Gut.* 2005. 54 (3): 330-5. DOI: 10.1136/gut.2003.033050.
 20. Rizzuti D., Ang M., Sokollik Ch., Wu T., Abdullah M., Greenfield L., Fattouh C., Reardon R., Tang M., Diao Ju., Schindler Ch., Cattral M., Jones N.L. *Helicobacter pylori* Inhibits Dendritic Cell Maturation via Interleukin-10-Mediated Activation of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Pathway // *J Innate Immun* 2015. 7: 199-211. DOI: 10.1159/000368232.
 21. Rudnicka K. et al. *Helicobacter pylori* antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity // *Microbiology and Immunology.* 2012. 56 (1): 62-75. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00399.x.
 22. Saes M., de Labio R.W., Rasmussen L.T., Payro S.L.M. Interleukin 8 (-251 T>A) polymorphism in children and teenagers infected with *Helicobacter pylori* // *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2017. 23: 23. DOI: 10.1186/s40409-017-0113-z.
 23. Sokolnyk S.V. Features of the cytokine profile in children with ulcers of the duodenum depending on endoscopic and morphometric indices // *Child health.* 2012. 8 (43). 87-90. [Ukrainian] <http://www.mif-ua.com/archive/article/34996>
 24. Warren R, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* 1983. 1 (8336):1273-5. PMID: 6134060
 25. Zabaglia L.M., Ferraz M.A., Pereira W.N., Orcini W.A., de Labio R.W., Neto A.C. et al. Lack of association among *TNF*-alpha gene expression, -308 polymorphism (G>A) and virulence markers of *Helicobacter pylori* // *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2015; 21: 54. DOI: 10.1186/s40409-015-0054-3.

Отримано: 09.03.2019

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ И ГЕНОТИПА
ИНТЕРЛЕЙКИНА-8-251 T>A У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ,
ИНДУЦИРОВАННЫМ *HELICOBACTER PYLORI***

*Лукашук В.Д., Бабьяк В.И., Бовкун О.А., Дмитришин О.А., Бондаренко Н.Ю.,
Людвик Т.А., Палагнюк Н.А., Вакулич Е.В.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
p5nmu@ukr.net*

Актуальность. У детей с хроническим гастритом (ХГ), индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения выявляется дисбаланс сывороточных интерлейкинов (ИЛ). Изучение связи между показателями ИЛ и другими диагностическими маркерами у детей с ХГ, индуцированным *H. pylori*, позволит установить патогенетические механизмы.

Цель. Изучить связь между показателями ИЛ и генотипом ИЛ-8-251 T>A у детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*.

Материалы и методы. Обследовано 116 детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*, (основная группа) в возрасте 7-17 лет. Сформировано 2 группы: I-A группа (n = 65) – дети с ХГ, индуцированным *H. pylori* CagA «+»; I-B группа (n = 51) – дети с ХГ, индуцированным *H. pylori* CagA «-». Контрольную группу составили 30 детей этого же возраста. У 65 детей в гастробиоптатах в образцах ДНК обнаружен антиген *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (PCR) и / или суммарные антитела IgG к антигену CagA сыворотки крови. Полиморфизм ИЛ-8 (-251) (T> A) определяли методом PCR-RFLP.

Результаты. У детей с ХГ, индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения выявлено повышение сывороточных провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-8 и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10. У всех 116 детей обнаружены гистологические изменения, свойственные хроническому гастриту, индуцированному *H. pylori*. Выявлены следующие генотипы ИЛ-8 -251 (T>A): T/A – у 61 (52,6%) ребенка, T/T – у 32 (26,7%) детей, A/A – у 23 (19,8%) детей.

Выводы. У детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения свойственно нарушение спектра сывороточных интерлейкинов – значительное повышение провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-8 (p<0,001) и повышение противовоспалительных ИЛ-4 (p>0,005) и ИЛ-10 (p>0,05). Интегральный цитокиновый индекс является дополнительным критерием эффективности антигеликобактерной терапии (АГБТ) у детей с ХГ. Дети с хроническим гастритом, носители генотипа ИЛ-8 T/A, составляют группу высокого риска инфицирования *H. pylori*, а указанный генотип может служить дополнительным диагностическим критерием *H. pylori*-инфекции.

Ключевые слова: дети; хронический гастрит; хеликобактер пилори; *H. pylori* CagA «+»; *H. pylori* CagA «-»; сывороточные интерлейкины; ИЛ-1 β ; ИЛ-4; ИЛ-8; ИЛ-10; Th1-иммунный ответ; полиморфизм гена ИЛ-8 -251 (T>A).

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM CYTOKINES AND GENOTYPE INTERLEUKIN-8-251
T>A IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS INDUCED *HELICOBACTER PYLORI***

*Lukashuk V.D., Babyak V.I., Bovkun O.A., Dmitrishin O.A., Bondarenko N.Yu.,
Lyudvik T.A., Palagnyuk N.O., Vakulich K.V.*

*National Medical University named after O.O. Bohomoltsia, Kyiv, Ukraine
p5nmu@ukr.net*

Relevance. In children with *H. pylori*-induced HG, an imbalance in serum IL was detected in the acute phase. The study of the relationship between IL and other diagnostic markers in children with *H. pylori*-induced COGs will allow pathogenetic mechanisms to be established.

Objective. Study the relationship between IL and IL-8-251 TBAA genotype in children with chronic *H. pylori*-induced gastritis.

Materials and methods. 116 children with chronic *H. pylori*-induced gastritis (the main group) aged 7-17 years were examined and divided into 2 groups: Group IA (n = 65) – children with CG associated with *H. pylori* CagA «+»; I-B group (n = 51) – children with CG, associated with *H. pylori* CagA «-». The control group consisted of 30 children of the same age. In 65 children in gastrobiopsies, *H. pylori* antigen in DNA samples detected *H. pylori* antigen by PCR and / or a total IgG antibody to the serum CagA antigen. The polymorphism of IL-8 (-251) (T>A) was determined by PCR-RFLP.

Results. in children with *H. pylori*-induced COG, elevations in serum IL-1 β and IL-8 and an increase in IL-4, IL-10 were observed in the exacerbation phase. In all 116 children, histological changes are characteristic of chronic gastritis induced by *H. pylori*. The following genotypes of IL-8 -251 (T>A) were revealed: T/A was 61 (52,6%) children, T/T was 32 (26,7%) children, A/A was 23 (19,8%) children.

Conclusions. In children with chronic gastritis induced by *H. pylori*, an increase in pro-inflammatory IL-1 β and IL-8 (p<0,001) and increased anti-inflammatory IL-4 (p>0,005) and IL-10 (p>0,05). The integral cytokine index can serve as a criterion for the effectiveness of AGBT in children with HC. Children with chronic gastritis, carriers of the IL-8 T/A genotype form a high-risk group for *H. pylori* infection, and the specified genotype may serve as an additional diagnostic criterion for *H. pylori* infection.

Key words: children; chronic gastritis; helicobacter pylori; *H. pylori* CagA+; *H. pylori* CagA «-»; serum interleukins; ИЛ-1 β ; ИЛ-4; ИЛ-8; ИЛ-10; Th1-immune response; polymorphism of the gene IL-8 -251 (T>A).

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.06>
УДК 616.37-006.-089

ТЕХНОЛОГІЯ ПАЛІАТИВНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

¹Безродний Б.Г. (<http://orcid.org/0000-0002-7115-5339>)

¹Колосович І.В. (<http://orcid.org/0000-0002-2031-4897>)

²Слободяник В.П. (<http://orcid.org/0000-0002-1296-1410>)

¹Петренко О.М. (<http://orcid.org/0000-0002-4024-5438>)

¹Філатов М.С. (<http://orcid.org/0000-0003-4461-0727>)

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, Київ, Україна
borisbezrodny@yahoo.com

Актуальність. Розробка нових технологічних рішень паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози (НРГПЗ) є актуальною, оскільки частота післяопераційних ускладнень у таких пацієнтів сягає 25%, а летальність – 20%.

Мета. Покращити діагностику та безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих на НРГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, дуоденальною обструкцією та канцероматозним панкреатитом.

Матеріали та методи. На 1 етапі оцінені критерії діагностики ускладнень РГПЗ, тактика і способи їх хірургічної корекції (І група, 159 пацієнтів). Сформульована нова технологія хірургічного лікування хворих, клінічну апробацію якої проведено на 2 етапі. На 2 етапі до відкритого проспективного, рандомізованого дослідження включено 112 хворих на НРГПЗ, ускладненого механічною жовтяницею (ІІ група), яким проведено паліативне хірургічне лікування з використанням запатентованих методик. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування в обох групах.

Результати. Доведено безпеку і ефективність здійснення одномоментного з білідигестивним гастродигестивного шунтування. Показано переваги тактики двоетапного хірургічного лікування хворих з ознаками печінкової недостатності. У хворих з високим анестезіологічним та хірургічним ризиком обґрунтована заміна відкритого хірургічного втручання ендоскопічним протезуванням біліарної системи та дуоденальної обструкції. При важких формах канцероматозного панкреатиту з розширенням головної панкреатичної протоки запропоновано методику одномоментного біліо- і панкреатодигестивного шунтування. При формуванні у пацієнтів на тлі механічної жовтяниці поліорганної дисфункції з печінковонирковим, геморагічним синдромом на першому етапі показана декомпресія біліарної системи малоінвазивними методиками, а на другому – основний етап хірургічного втручання. В результаті частота післяопераційних ускладнень зменшилась до 9,8%, летальність – до 3,7%.

Висновки. У хворих на НРГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, замість традиційного білідигестивного шунтування виконання одномоментного біліогастродигестивного шунтування є безпечною процедурою, яка не збільшує частоту післяопераційних ускладнень, запобігає необхідності повторних гастродигестивних втручань, покращує якість життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. Операцією вибору при НРГПЗ, ускладненому обструкцією біліарної системи і дванадцятипалої кишки з високим хірургічним і анестезіологічним ризиком, є ендоскопічні втручання із стентуванням жовчних протоків і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: рак підшлункової залози, механічна жовтяниця, паліативне хірургічне лікування, ендоскопічне транспілярне стентування.

Актуальність. Захворюваність на рак підшлункової залози (ПЗ) займає 10 місце у структурі онкопатології в Україні, складає 13,1 на 100000 населення, а сама пухлина є однією з найагресивніших ракових новоутворень органів черевної порожнини. За локалізацією близько 75% пухлин ПЗ вражають головку, що ускладнює перебіг захворювання внаслідок обструкції загальної жовчної протоки та дванадцятипалої кишки. Складність хірургічного лікування таких хворих пов'язана із пізньою діагностикою

патології, в результаті чого питома вага радикальних операцій складає всього 20% [13]. При локалізації пухлини у головці підшлункової залози (ПЗ) близько 80% хворих госпіталізуються до загальнохірургічних стаціонарів із розповсюдженими і тому нерезектабельними формами раку та наявністю таких ускладнень, як механічна жовтяниця і дуоденальна обструкція [11, 12]. Ці пацієнти підлягають лише паліативному хірургічному лікуванню в об'ємі білідигестивного та гастродигестивного шунтування [2, 3,

9]. Після подібних втручань частота післяопераційних ускладнень сягає 25%, а летальність – 20% [11]. Тому актуальною є розробка нових технологічних рішень паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак ГПЗ з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів.

Мета: покращити діагностику та результати паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, дуоденальною обструкцією та канцероматозним панкреатитом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі дослідження проаналізовано клініко-інструментальні критерії діагностики ускладнень РГПЗ, традиційні тактику та способи їх хірургічної корекції, особливості перебігу післяопераційного періоду та післяопераційні ускладнення. Для цього проведено ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів, яким було проведено паліативне хірургічне лікування у хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 (Київська міська клінічна лікарня № 4) з приводу РГПЗ за період 1997–2006 рр. (I група, 159 пацієнтів). За результатами аналізу, визначено критерії діагностики таких ускладнень захворювання, як механічна жовтяниця, дуоденальна обструкція, канцероматозний панкреатит та сформульовані нові тактика та технологія, які здатні забезпечити покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування хворих.

На другому етапі дослідження проведено клінічну апробацію сформульованої технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак ГПЗ. С цією метою до відкритого, проспективного, рандомізованого дослідження включено 112 хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози (РГПЗ), ускладнений механічною жовтяницею, дуоденальною обструкцією та канцероматозним панкреатитом (II група), що лікувались у клініці кафедри та у хірургічній клініці Національного військово-медичного клінічного центру за період 2007–2018 рр. і яким було проведено паліативне хірургічне лікування. При хірургічному лікуванні цих пацієнтів проведено апробацію розробленого алгоритму верифікації ускладнень РГПЗ; удосконаленої тактики та техніки хірургічного лікування хворих, включаючи нові, захищені авторськими свідоцтвами, способи одноментного біліогастродигестивного шунтування; ендоскопічного трансдуоденального стентування біліарної системи і дванадцятипалої кишки; поєднаного біліо- та панкреатодигестивного шунтування. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих обох груп.

Критеріями включення до дослідження були: хворі на місцево розповсюджений РГПЗ, ускладне-

ний механічною жовтяницею, особи жіночої та чоловічої статі за наявності даних, що свідчили про проростання пухлини до сусідніх органів, верхніх брижових судин або до загальної печінкової артерії (футлярне залучення верхньої брижової артерії більше 180° окружності), контакт будь-якої протяжності з черевним стовбуром, нижньою порожнистою веною, аортою, метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів, наявність віддалених метастазів. Тобто, до дослідження були включені пацієнти, які підлягали лише паліативному хірургічному лікуванню.

Критеріями не включення до дослідження були: хворі на місцево розповсюджений РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, при наявності критеріїв, що свідчили про резектабельність пухлини. Такі пацієнти підлягали радикальному хірургічному лікуванню.

Об'єм досліджень до операції включав: загально-клінічні і біохімічні аналізи крові, сечі та спеціальні методи обстеження – УЗД органів черевної порожнини, дуплексне сканування вісцеральних артерій аорти, мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію (КТ) із болосним контрастуванням, магнітно-резонансну томографію (МРТ), фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) з оглядом великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДПК), ендоскопічну ультрасонографію, рентгеноскопію шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК).

Діагноз РГПЗ верифікували відповідно до наказу № 554 МОЗ України від 17.09.2007 р та Європейського протоколу з лікування та діагностики РПЗ (European Society For Medical Oncology). Відповідно до класифікації міжнародного протиракового товариства Union Internationale Contre le Cancer (UICC), 2009, 7th edition, яка відповідає класифікації American Joint Committee on Cancer (AJCC) (редакція VI, 2002 р., редакція VII, 2010 р. і редакція VIII, 2017 р.), всі хворі страждали на рак головки підшлункової залози III-IV стадії. Згідно міжнародної класифікації (WHO, 1983, 2000), за гістологічною будовою ракова пухлина у всіх пацієнтів ідентифікувалась як протокова аденокарцинома. Морфологічну верифікацію діагнозу здійснювали за результатами дослідження інтраопераційно отриманого матеріалу із первинної пухлини, її метастазів, уражених метастатичним процесом лімфовузлів та аутопсійного матеріалу. Резектабельність пухлин ПЗ визначали на підставі зіставлень даних клінічних, лабораторних і променевих методів обстеження (мультidetекторна спіральна КТ, МРТ, ендоскопічна ультрасонографія) згідно рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015, 2018.

Враховуючі настанови ESMO (European Society for Medical Oncology) 2015 р. та NCCN 2018 р., до дослідження були включені хворі, яким із-за ознак

генералізації ракового процесу, проявів печінково-ниркової дисфункції, геморагічного синдрому, вікових характеристик, тяжкої супутньої патології, проведення неoad'ювантної хіміотерапії було протипоказано, і фактично всі вони підлягали паліативному симптоматичному хірургічному лікуванню з метою декомпресії біліарної системи та ліквідації порушень евакуації із шлунку.

Всі хворі обох груп госпіталізувались до хірургічної клініки з приводу механічної жовтяниці, яка була наслідком обструкції пухлиною ГПЗ загальної жовчної протоки. В ході обстеження у стаціонарі верифікували інші ускладнення, зокрема порушення евакуації із шлунку, які обумовлювались здавленням пухлиною дванадцятипалої кишки, та канцероматозний панкреатит, пов'язаний із обструкцією головної панкреатичної протоки і руйнацією раковим процесом паренхіми ПЗ. Діагностували супутню патологію, яка визначала стан життязабезпечуючих систем організму і впливала на вибір тактики лікування. Ступінь порушення евакуації із шлунку визначали за результатами рентгеноскопії та фіброгастроудоденоскопії (ФГДС). Для статистичного опрацювання результатів використовували чотирьохбальну шкалу GOOSS (The Gastric Outlet Obstruction Scoring System), яка була запропонована у медичному центрі клініки Мейо (2002) і дозволяє провести кількісний аналіз виявлених симптомів обструкції. Дисфункцію печінки, обумовлену механічною жовтяницею, що провокувала печінково-нирковий і геморагічний синдроми, в деяких випадках і енцефалопатію, а в подальшому і гостру печінкову недостатність, визначали за клініко-біохімічними показниками згідно практичних рекомендацій Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL) і лікуванню гострої печінкової недостатності [10].

Канцероматозний панкреатит верифікували згідно критеріїв 3-го перегляду класифікації Атланта-92 при наявності не менш, ніж двох, із трьох, критеріїв гострого панкреатиту: специфічний абдомінальний больовий синдром, триразове підвищення рівня амілази у сироватці крові, наявність характерних змін структури ПЗ при УЗД, КТ, МРТ.

При виконанні ендоскопічного трансдуоденального стентування використовувалась наступна рентген-ендоскопічна апаратура: GE OEC Flurostar C-arm 7900; відеодуоденоскопи Olympus Evis Exera TJF-160VR та Olympus Evis Exera TJF-150. Для стентування ДПК використовували стенти HANAROS-TENT Duodenum/Pylorus NDSL20-140-230 виробництва Південної Кореї. Для стентування біліарної системи використовували нітинолові стенти Boston Scientific WallSTENT Biliary Uncovered 10mm-60mm виробництва Сполучених Штатів Америки.

Серед осіб I і, відповідно, II групи чоловіки склали 61,0% і 63,1%, жінки – 39,0% і 36,9%. Вік

хворих коливався у групах I і II (відповідно) 62-89 років і 61-91 років. Рівень гіпербілірубінемії у хворих першої групи складав $209 \pm 16,7$ мкмоль/л, другої – $217,4 \pm 16,3$ мкмоль/л. За віковими і гендерними даними, за результатами клініко-лабораторних та інструментальних методів обстежень сформовані групи пацієнтів були співставними (репрезентативними).

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано із використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 20.0. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Мана-Уїтні. Критерієм достовірності відмінностей вважався $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі 159 пацієнтів I (контрольної) групи були госпіталізовані до хірургічного стаціонару з приводу ускладнень раку ГПЗ, обумовлених проростанням пухлини до навколишніх органів та анатомічних структур. Обструкція тільки загальної жовчної протоки клінічно маніфестувалась синдромом механічної жовтяниці і була діагностована у 128 (84,9%) хворих. У випадках, коли обтурація жовчовивідних шляхів поєднувалась із обструкцією ДПК, крім механічної жовтяниці розвивалась дуоденальна непрохідність, такий перебіг захворювання спостерігали у 8 (5,03%) хворих; обструкцію загальної жовчної протоки, ДПК з інвазією верхньої брижової та воротної вен, що супроводжувалось тромбозом цих судин і, крім механічної жовтяниці та дуоденальної непрохідності, обтяжувало стан здоров'я хворих синдромом портальної гіпертензії, спостерігали у 2 (1,26%) осіб; обтурацію жовчовивідних шляхів із інвазією верхньої брижової та воротної вен, що супроводжувалось частковим тромбозом цих судинних утворень і ускладнювалось механічною жовтяницею, спостерігали у 7 осіб; обтурацію жовчовивідних шляхів і головної панкреатичної протоки спостерігали у 13 (8,2%) пацієнтів. У цих випадках, крім механічної жовтяниці, у хворих спостерігали розширення головної панкреатичної протоки і явища канцероматозного панкреатиту; у 1 (0,62%) хворого пухлина обтурувала загальну жовчну, головну панкреатичну протоку та обумовила частковий тромбоз воротної і мезентеріальної вен з розвитком на фоні механічної жовтяниці канцероматозного панкреатиту і портальної гіпертензії. Таким чином, розвиток ракової пухлини в ГПЗ у всіх випадках ускладнювався механічною жовтяницею. У 19,5% випадків, крім механічної жовтяниці, розвивались такі ускладнення, як дуоденальна обструкція, канцероматозний панкреатит, тромбози в системі воротної вени та їх комбінації.

Тактика лікування хворих полягала у виконанні паліативних хірургічних втручань, спрямованих на усунення непрохідності жовчних шляхів та дуоденальної обструкції шляхом накладання обхідних анастомозів. З цією метою виконували операції білідигестивного та гастродигестивного шунтування. При наявності клініко-лабораторних критеріїв печінкової недостатності хірургічна корекція проводилась у 2 етапи, на першому з яких виконували зовнішнє дренування біліарної системи, а на другому – основний етап. Види оперативних втручань та їх результати представлено у таблиці 1.

Таким чином, з метою білідигестивного шунтування 117 особам першої групи виконана операція позадододової холецистоєюностомії з ізольованою, по Брауну, та заглушеною, по О.О. Шалімову, петлею порожньої кишки. Ще у 4 випадках така операція із-за вкрай високого операційно-анестезіологічного ризику була виконана у варіанті без заглишки. Через часткову обструкцію ДПК пухлиною, у 10 випадках позадододова холецистоєюностомія доповнювалась переднім гастроентероанастомозом. У 4 випадках, коли в анамнезі була холецистектомія, з метою білідигестивного шунтування накладали холедоходуоденоанастомози, а 14 хворим виконували гепатикоєюностомії. З огляду на наявність у 9 пацієнтів проявів печінкової недостатності, при їх лікуванні використовували двоетапну тактику із зовнішнім дренуванням біліарної системи на першому етапі (зовнішня холецистостомія у 7 і зовнішня холангіостомія у 2 випадках). Після корекції проявів печінкової недостатності (на 7-10 день) усім зазначеним пацієнтам виконували операцію внутрішнього білідигестивного шунтування. Одному пацієнту із розповсюдженим раковим процесом, механічною жовтяницею, холангітом виконали черезшкірну, черезпечінкову холангіодуоденостомію. У 2 випадках була проведена операція Лонгмайра.

У віддаленому післяопераційному періоді, у зв'язку з подальшим прогресуванням хвороби у 18 (11,32%) хворих у терміни від 6 до 8 місяців після хірургічної корекції холестази з'явилися прояви по-

рушення евакуації із шлунку внаслідок обструкції ДПК різних ступенів тяжкості. Останні маніфестувались відповідними клінічними проявами (нудота, блювота, водно-електролітні порушення, кахексія), та були підтверджені інструментальними методами – ендоскопічними (ФГДС) і променевими (КТ та рентгеноскопією шлунку). Тому 14 із них було виконано повторне хірургічне втручання з накладанням гастродигестивного анастомозу.

Із 14 пацієнтів, у яких було встановлено канцероматозний панкреатит, у 11 осіб діагностовано легку ступень тяжкості панкреатиту. В таких випадках стандартна інтенсивна терапія ефективно усувала запальні явища у ПЗ. Однак у 3 хворих було верифіковано панкреатит середнього ступеню тяжкості. У цих випадках, крім вищезгаданих клініко-інструментальних проявів запальних змін підшлункової залози, при УЗД і КТ виявляли інфільтрацію парпанкреатичної клітковини та клініко-лабораторні ознаки поліорганної дисфункції: серцево-судинної, печінкової, дихальної, ниркової систем. В таких випадках використовували тактику двоетапного хірургічного лікування. На першому етапі під контролем УЗД проводили зовнішнє дренування біліарної системи шляхом черезшкірної, черезпечінкової холецистостомії з наступним 7-10 денним курсом інтенсивної терапії у відділенні реанімації. Після корекції проявів поліорганної дисфункції (на 10-12 день) усім зазначеним пацієнтам було виконано операції внутрішнього білідигестивного шунтування. У 2 хворих післяопераційний період протікав тяжко, але без суттєвих ускладнень. У 1 пацієнта інтенсивна терапія виявилась неефективною і через 4 тижні у зв'язку із клінічною картиною панкреатиту середнього ступеню тяжкості із розширенням головної панкреатичної протоки до 8 мм хворому була виконана операція повздожньої панкреатоєюностомії, яка усунула больовий і диспепсичний синдроми та покращила загальний стан здоров'я. Питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих першої групи склала 10,7%, летальність – 6,3%. Зокрема, у 6 (3,77%) пацієнтів розвинулась пневмонія, у 2 (1,26%) –

Таблиця 1
Результати паліативного хірургічного лікування хворих на рак ГПЗ контрольної групи (n=159)

Вид оперативного втручання	Кількість хворих	Ускладнення	Померло
Позадододова холецистоєюностомія	117	10	6
Попередододова холецистоєюностомія	4	2	1
Позадододова холецистоєюностомія + гастроеюностомія	10	2	1
Холедоходуоденостомія	4	1	1
Позадододова гепатикоєюностомія	14	1	1
Зовнішня холецистостомія; холецистоєюностомія (у 2 етапи)	7	1	–
Черезшкірна зовнішня холангіостомія; гепатикоєюностомія (у 2 етапи)	2	–	–
Черезшкірна, черезпечінкова, холангіодуоденостомія	1	–	–
Операція Лонгмайра	2	1	–
Всього:	159	17 (10,7%)	10 (6,3%)

тромбоемболія легеневої артерії, у 3 (1,89%) – інфаркт міокарда, у 6 (3,77%) – печінкова недостатність на фоні механічної жовтяниці з геморагічним синдромом, енцефалопатією. Летальні випадки мали місце у 10 пацієнтів і були обумовлені ускладненнями післяопераційного періоду пневмонією, інфарктом міокарда, тромбоемболією легеневої артерії та печінковою недостатністю з геморагічним синдромом. Суттєво, що із 17 пацієнтів, у яких розвинулись післяопераційні ускладнення, у 11 осіб ускладнення були прямо пов'язані із печінковою недостатністю, яка розвивалась внаслідок механічної жовтяниці.

Аналіз безпосередніх результатів паліативного хірургічного лікування хворих на ускладнені форми нерезектабельного раку ГПЗ показав, що загальноприйнята тактика лікування хворих, що полягає у виконанні біліо- та гастродигестивного шунтування, у 11,32% випадків вимагала повторної хірургічної корекції, що обумовлено розвитком дуоденальної обструкції та порушеннями евакуації із шлунку. Невирішеним питанням залишається вибір способів хірургічної корекції у найбільш тяжкої категорії пацієнтів – осіб старечого та похилого віку з ускладненими формами раку ГПЗ та тяжкою супутньою патологією, коли відомі методики шунтування біліарної та дигестивної систем не можуть бути використані із-за тяжкості здоров'я пацієнтів. Тому було доцільним розробити методики одномоментного з біліодигестивним гастродигестивного шунтування та методики поєднаного з біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування. При лікуванні найбільш тяжкої категорії пацієнтів із ознаками генералізації ракового процесу, наявністю метастазів, тяжкою супутньою патологією, декомпенсацією життязабезпечуючих функцій організму вирішено провести вивчення ефективності заміни традиційних хірургічних операцій малоінвазивними втручаннями – ендоскопічним, трансдуоденальним стентуванням металевими ендопротезами обтурованих жовчних шляхів та дванадцятипалої кишки.

Для оцінки ефективності, безпечності та доцільності виконання запропонованого нами біліогастродигестивного шунтування шляхом рандомізації (замість загальноприйнятого біліодигестивного), сформували підгрупу А (37 пацієнтів) і підгрупу Б (38 хворих). У осіб підгрупи А рівень гіпербілірубінемії становив $212,1 \pm 19,0$ мкмоль/л, у осіб підгрупи Б – $219,4 \pm 14,1$ мкмоль/л. Підгрупи хворих були репрезентативними. Пацієнтам підгрупи А з метою біліодигестивного шунтування накладали гепатикоєноанастомози з ізольованою, по Ру, петлею порожньої кишки. Хворим підгрупи Б техніка гепатикоєноанастомозу була удосконалена таким чином, що на ізольовану, по Ру, петлю порожньої кишки накладали гепатикоєноанастомоз, а на проксимальну частину порожньої кишки накладали гастроєноа-

настомоз, згідно патенту України на винахід №71046. В результаті операції одночасно дрениувались як шлунок, так і загальна печінкова протока. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих обох підгруп.

Оскільки у 8 хворих підгрупи А і у 6 пацієнтів підгрупи Б мали місце прояви печінкової дисфункції з клінічними ознаками енцефалопатії, холангіту, геморагічного синдрому, при їх лікуванні була застосована тактика двоетапного лікування з ендоскопічним трансдуоденальним, транспапільярним стентуванням біліарної системи на першому етапі і внутрішнім біліодигестивним або біліогастродигестивним шунтуванням на другому.

Питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих підгрупи А склала 8,1%, летальність – 2,7%. Зокрема, післяопераційні ускладнення діагностовано у 3 пацієнтів: пневмонія – у 1 хворого, нагноєння післяопераційної рани – у 1 хворого, шлунково-кишкова кровотеча внаслідок ерозивного геморагічного синдрому – у 1 хворого. Летальний випадок відзначено у 1 пацієнта – від гострої шлунково-кишкової кровотечі. У період від 6 по 9 місяць після хірургічної корекції жовтяниці, у 6 (16,2%) осіб підгрупи А перебіг хвороби ускладнився нудотою, блюванням, відчуттям важкості в епігастрії, прогресуванням кахексії. За результатами інструментальних методів обстеження (ФГДС, рентгеноскопія), у них було діагностовано стенозування ДПК пухлиною, і цим пацієнтам були накладені гастроентероанастомози.

Питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих підгрупи Б склала 7,8%, летальність – 2,6%. Гострий інфаркт міокарда розвинувся у 1 хворого, пневмонія – у 1 хворого, гострий тромбофлебіт підшкірних вен лівої нижньої кінцівки – у 1 хворого. Помер 1 пацієнт внаслідок гострого інфаркту міокарду. У віддаленому післяопераційному періоді, за період з 6 по 9 місяць після паліативного втручання, в жодному випадку порушень евакуації шлункового вмісту до кишечника не було. Також були відсутні явища гостро прогресуючої кахексії. Аналіз розвитку клінічної картини захворювання, даних КТ, ФГДС, рентгеноскопії шлунку, матеріалів секційного обстеження засвідчив, що факторами прогнозу обструкції ДПК пухлиною були: локалізація ракового вузла у проекції латеральної частини головки ПЗ, у гачкоподібному відростку, розповсюдження пухлини в напрямку до медіального контуру ДПК, низько диференційований тип аденокарциноми, відсутність позитивного ефекту від хімотерапевтичного лікування, що сприяло швидкому збільшенню пухлини та обструкції просвіту ДПК.

Особливу категорію хворих на нерезектабельний рак ГПЗ, ускладнений МЖ, складають пацієнти, у яких наявні тяжка супутня патологія, особи старе-

чого віку, у яких довготривала обструкція жовчовивідних шляхів ускладнюється печінковою дисфункцією, холангітом, геморагічним синдромом та порушенням евакуації із шлунку внаслідок обструкції ДПК. Досвід лікування таких хворих I-ї групи (17 осіб) та літературні дані [1, 5] свідчать, що внутрішнє дренування біліарної системи навіть мінімально-травматичними операціями та застосування двоетапних технологій супроводжується високим ризиком післяопераційних ускладнень та летальністю. Тому у такої категорії пацієнтів було вирішено провести вивчення ефективності заміни традиційних шунтуючих хірургічних операцій малоінвазивними ендоскопічними втручаннями з трансдуоденальним стентуванням металевими ендопротезами obtурованих жовчних шляхів та дванадцятипалої кишки. З цією метою була сформована підгрупа С (22 пацієнти), яким було здійснено ендоскопічне (двоетапне або одномоментне) стентування біліарної системи та ДПК нітіноловими саморозширювальними біліарним та дуоденальними стентами. Цей етап дослідження виконано на клінічній базі кафедри у хірургічній клініці Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ». До підгрупи С включено пацієнтів на рак ГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею та тяжкою супутньою патологією (серцево-судинної, дихальної систем, особи старечого віку), у яких прогресували печінкова дисфункція та кахексія, обумовлена дуоденальною обструкцією.

Ендоскопічна корекція біліарної і дуоденальної обструкції здійснювалась за терміновими показниками (протягом 24-48 годин від моменту госпіталізації) і передбачала виконання на першому етапі (19 хворих) тільки транспапілярного стентування біліарної системи з проведенням до порожньої кишки зонда для ентерального харчування. Така тактика пояснювалась тяжкістю холестатичного синдрому, ускладненого явищами печінкової недостатності та холангітом. Через 5-6 днів інтенсивної терапії, спрямованої на корекцію метаболічних порушення і холангіту, здійснювали стентування ДПК нітіноловими стентами. Трьом хворим стентування біліарної системи та ДПК виконали одномоментно. Рівень гіпербілірубінемії у осіб підгрупи С становив $216 \pm 19,3$ мкмоль/л. Локалізація дуоденальної обструкції діагностована у верхньо-горизонтальній частині ДПК у 16, у вертикальній – у 6 хворих. Ступінь порушень орального харчування, відповідно до класифікації D.G. Adler, складала $1,65 \pm 0,17$ балів. Питома вага післяопераційних ускладнень складала 30,4%, летальності не було. Післяопераційні ускладнення розвинулись у 5 пацієнтів: пневмонії – у 2, холангіт – у 3 хворих. Таким чином, ендобіліарний стент забезпечував ефективну дренажну функцію жовчовивідних шляхів у 86,4% випадків. Холангіт, що діагностували у трьох хворих, був

усунутий шляхом цілеспрямованої антибіотикотерапії з урахуванням результатів посівів жовчі на чутливість мікрофлори до антибіотиків, санацією дренажу та інтенсивною терапією. Ендобіліарні стенти ефективно функціонували протягом решти життя хворих. Після дуоденального стентування оральний прийом спочатку рідкої, а потім і твердої їжі починався хворими з другої доби після втручання. При подальшому спостереженні встановлено, що обструкції дуоденальних стентів не відбувалося до самої смерті хворих від ракового процесу, і пацієнти могли пити воду і приймати їжу до останніх днів життя.

При порівняльному аналізі термінів перебування в стаціонарі пацієнтів, яким було проведено традиційне хірургічне лікування і ендоскопічне стентування, встановлено, що цей термін, відповідно, становив $17,2 \pm 1,74$ і $8,4 \pm 0,94$ дня. Середня тривалість життя після хірургічної корекції в осіб першої групи становила $71,2 \pm 6,3$ днів, у осіб другої – $59,1 \pm 7,1$ днів. При цьому летальність в осіб першої групи становила 13,04%, за відсутності такої у пацієнтів другої групи. Аналіз ефективності дуоденального стентування у хворих другої групи показав клінічно значиму успішність процедури у всіх випадках. Так, при початковій вираженості порушень орального харчування в $1,65 \pm 0,17$ балів після корекції її рівень складав $2,6 \pm 0,19$ балів ($p < 0,05$), що свідчить про відновлення можливості перорального харчування. Ступінь ефективності процедури була різною. Так, із 22 пацієнтів у 19 були ліквідовані дисфагічні і диспепсичні явища. У 3 осіб їх вираженість ставала меншою, однак ці хворі могли харчуватися перорально.

Із 159 хворих першої групи діагноз канцероматозного панкреатиту на етапі передопераційного обстеження встановлено у 14 (8,8%) хворих. Клініко-лабораторні ознаки канцероматозного панкреатиту наведено у таблиці 2.

Діагноз панкреатиту було підтверджено в процесі інтраопераційної ревізії на підставі виявлення запальної інфільтрації ПЗ і парапанкреатичної клітковини, наявності у черевній порожнині ексудату із високим рівнем амілази, бляшок стеатонекрозів на великому чепці, вісцеральному та парієтальному листках очеревини. При УЗД та КТ хворих з ознаками канцероматозного панкреатиту встановлено збільшення неураженої пухлиною частини залози із дифузною зміною ехоструктури органу і зникненням кордонів (внаслідок набряку) між селезінковою веною і паренхімою залози. У 71,4% хворих діагностовано розширення головної панкреатичної протоки до $5,0 \pm 0,43$ мм. Згідно класифікації Атланта-92 (третьої перегляд), у 11 пацієнтів (із вищезгаданих 14) діагностували гострий панкреатит легкого ступеня тяжкості, який протікав без ускладнень. Через 2-3 доби інтенсивної терапії явища кан-

цероматозного панкреатиту усувались, і цим пацієнтам були проведені операції біліодигестивного шунтування.

Ще у 3 пацієнтів діагностували канцероматозний панкреатит середнього ступеню тяжкості. У цих випадках, крім характерних для набрякової форми панкреатиту змін ПЗ, при УЗД і КТ виявляли інфільтрацію парапанкреатичної клітковини та клініко-лабораторні ознаки поліорганної дисфункції: серцево-судинної, печінкової, дихальної, ниркової систем. При лікуванні цих хворих використовували тактику двоетапного хірургічного лікування. На першому етапі під контролем УЗД проводили зовнішнє дренуванням біліарної системи шляхом черезшкірної, черезпечінкової холецистостомії з наступним 7-10 денним курсом стандартної інтенсивної терапії. Після корекції проявів поліорганної дисфункції (на 10-12 день) усім зазначеним пацієнтам було виконано операції внутрішнього біліодигестивного шунтування. Інтраопераційно у цих випадках у черевній порожнині виявляли ексудат із високим рівнем активності амілази, набряк підшлункової залози, бляшки стеатонекрозу. Тому, крім внутрішнього біліодигестивного шунтування, чепцеву сумку дренували трубчастими дренажами назовні. Перебіг післяопераційного періоду був тяжким, тривало зберігалась інтоксикаційний синдром, явища поліорганної дисфункції. У одного пацієнта спостерігали оперізуючі болі, анорексію, довготривало зберігалась амілаземія, що було розцінене як прояви канцероматозного панкреатиту і було підставою для лікування у відділенні реанімації і інтенсивної терапії протягом 10 діб. В подальшому стан хворого покращився, і на 23 день він був виписаний для амбулаторного лікування. Однак через 4 тижні у зв'язку із клінічною картиною рецидивуючого панкреатиту із розширенням головної панкреатичної протоки до 8 мм хворий був госпіталізований повторно, і йому була виконана

повздожня панкреатоєюностомія, яка суттєво зменшила ендогенну інтоксикацію, больовий і диспепсичний синдроми. Отже, із аналізу представлено-го матеріалу можна зробити висновок, що важливою передумовою ефективного лікування канцероматозного панкреатиту, крім інтенсивної терапії, є усунення шляхом хірургічної корекції, гіпертензії в протоковій системі ПЗ. Зважаючи на це, нами при лікуванні тяжких форм канцероматозного панкреатиту було розроблено і запатентовано спосіб одномоментного з біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування (патент України №136140). Спосіб полягає у одномоментному накладанні двох декомпресійних анастомозів. Перший – між проведеною позадодово та ізольованою співустьям по Брауну петлею порожньої кишки і загальною печінковою протокою, другий – між вищезгаданою петлею порожньої кишки і розширеною головною панкреатичною притокою. При цьому, зважаючи на суттєве обтяження стану здоров'я пацієнтів внаслідок канцероматозного панкреатиту, надання їм хірургічної допомоги має виконуватись у два етапи. На першому – ендоскопічне транспапільярне стентування біліарної системи; на другому – внутрішнє дренування до порожньої кишки біліарної системи та головної панкреатичної протоки.

Клінічна апробація запропонованих двоетапної тактики та удосконаленої техніки паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, було проведено при лікуванні пацієнтів другої групи. Гіпербілірубінемія у пацієнтів групи складала $217,4 \pm 16,3$ мкмоль/л. Враховуючи клінічні, лабораторні та інструментальні критерії, що були визначені при аналізі результатів лікування пацієнтів I групи, канцероматозний панкреатит у хворих II групи було діагностовано у 15 випадках. У 10 осіб верифікували легку форму канцероматозного панкреатиту, у 5 – середньої ступені тяжкості. Всім 10

Таблиця 2

Клініко-лабораторні ознаки канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки підшлункової залози 1 групи (14 хворих)

Клінічний (лабораторний) симптом	Кількість хворих	%
Гостре посилення (поява) болі у верхньому відділі живота із іррадіацією до лівого підбер'я, спини. При пальпації – дефанс м'язів передньої черевної стінки в епігастрії	14	100
Поява блювоти, що не приносить полегшення (обструкція ДПК виключена)	9	64,3
Здуття живота, метеоризм	14	100
Тахікардія, що не відповідає рівню температури	14	100
Сухість язика	10	71,4
Болочість у проєкції підшлункової залози з дефансом черевного преса (при пальпації передньої черевної стінки)	12	85,7
Болочість у лівому реберно-поперековому куті	11	78,6
Гастростаз при відсутності обструкції ДПК	9	64,3
Гіперамілаземія ≥ 3 -разове підвищення рівня амілази	14	100
Гіперглікемія ≥ 7 ммоль/л	6	42,9
Глюкозурія при нормальному рівні глікемії	6	42,9
Підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації $\geq 2,0$	14	100

хворим з легкою формою канцероматозного панкреатиту після 2-3-х денного курсу інтенсивної терапії були виконані операції внутрішнього біліодигестивного шунтування. Пацієнти, у яких було діагностовано канцероматозний панкреатит середнього ступеню тяжкості, були госпіталізовані до відділені реанімації та інтенсивної терапії. При їх лікуванні застосована тактика двоетапного надання хірургічної допомоги. На підставі клінічних ознак – пентади Рейнольдса, ознак системної запальної реакції та даних УЗД – у 4 із них було діагностовано холангіт середнього ступеню тяжкості (згідно класифікації Tokyo Guidelines, 2007). Таким чином, тяжкість стану здоров'я хворих була обумовлена не тільки проявами печінкової дисфункції внаслідок обструкції жовчних шляхів раковою пухлиною, а й ендогенною інтоксикацією, обумовленою канцероматозним панкреатитом та холангітом (табл. 3).

Достовірне ($p \leq 0,05$) підвищення активності б-амілази, С-реактивного білка, прокальцитоніну та індексу лейкоцитарної інтоксикації прямо вказувало на запальне враження підшлункової залози. В таких випадках тяжкість стану хворих і, відповідно, ризик хірургічного втручання напряму пов'язані із вираженістю запально-деструктивного процесу в паренхімі залози [6]. Саме канцероматозний панкреатит стає важливою причиною розвитку синдрому системної запальної відповіді, що в умовах обструкції біліарної системи обтяжує перебіг холангіту, провокує прогресування поліорганної дисфункції, та у випадках неадекватної тактики або техніки хірургічного лікування обумовлює поліорганну недостатність з тяжкими системними ускладненнями [7, 8].

Усім пацієнтам на канцероматозний панкреатит легкого ступеня тяжкості одночасно були проведені операції внутрішнього біліодигестивного шунтування: у 6 випадках холецистодигестивне шунтування із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки, у 4 – гепатікоєюностомії із ізольованою, по Ру, петлею порожньої кишки. При лікуванні 5 осіб, у яких раковий процес у ГПЗ ускладнився механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом середнього ступеню тяж-

кості, була застосована тактика двоетапного хірургічного лікування. Цим пацієнтам в межах 24 годин проводилась інтенсивна терапія, спрямована на корекцію порушень гомеостазу, після чого була виконана декомпресія біліарної системи за допомогою малоінвазивних методик. Зокрема, у 2 випадках під контролем УЗД виконана зовнішня холецистостомія, а у 3 – ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха. Важливо, що у 4 пацієнтів, за результатами посівів жовчі, було підтверджено її бактеріальне інфікування. У 3 випадках була висіяна *Escherichia Coli*, в одному – *Escherichia Coli* та *Klebsiella spp.*

Через 10-12 діб після компенсації проявів поліорганної дисфункції, холангіту хворим були виконані операції внутрішнього біліодигестивного шунтування. У пацієнтів із розширеною головною панкреатичною протокою біліодигестивне шунтування було поєднане із панкреатодигестивним.

Результати паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки ПЗ другої групи наведено у таблиці 4. Післяопераційні ускладнення розвинулись у 11 (9,1%) пацієнтів, летальність склала 6,3% (у 4 пацієнтів). Важливо, що у 3 випадках причинами летальності були ускладнення, пов'язані із печінковою недостатністю і обумовленими нею порушеннями гемостатичного гомеостазу.

Порівняльний аналіз способів хірургічної корекції механічної жовтяниці між хворими першої і другої груп показав, що відбулась зміна типів біліодигестивних втручань із холецистодигестивних (86,87%) на гепатікодигестивні (70,53%). А у пацієнтів з високим хірургічним та анестезіологічним ризиком відкриті операції були замінені малоінвазивними, ендоскопічними втручаннями. В результаті не було необхідності в повторних операціях, спрямованих на корекцію порушених функцій біліодигестивних анастомозів та значно зменшилась летальність при хірургічному лікуванні пацієнтів з тяжкою супутньою патологією та поліорганною дисфункцією.

Отже, удосконалена нами тактика паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки ПЗ,

Таблиця 3

Показники сироватки крові хворих на канцероматозний панкреатит (n=15)

Досліджувані показники	Контрольні значення	При госпіталізації	
		Легка форма, n=10	Середня ступінь, n=5
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,4±0,96	216,2±19,3	206,2±21,34
α-амілаза крові мп/(с•л)	7,32±0,69	22,1±2,41	23,1±4,41
Креатинин, мкмоль/л	69,7±7,11	103,5±11,9	135,7±28,4
С-реактивний білок, мг/л	5,4±0,37	6,7±0,83	11,3±1,74
Глюкоза крові, ммоль/л	4,6±0,41	7,3±0,69	7,9±1,32
Прокальцитонін, нг/мл	0,43±0,04	1,3±0,26	1,8±0,51
Індекс лейкоцитарної інтоксикації	1,9±0,02	2,8±0,12	3,8±0,37
MHB	0,97±0,10	1,98±0,14	2,6±0,35

Примітка: MHB – міжнародне нормалізоване відношення

ускладнений механічною жовтяницею, передбачає такий алгоритм дій: після локалізації первинної пухлини (шляхом УЗД, дуплексного сканування вісцеральних артерій аорти, мультidetекторної спіральної КТ із болюсним контрастуванням, МРТ, ФГДС з оглядом ВСДПК і ендоскопічної ультрасонографії, рентгеноскопії шлунку та ДПК) проводять стадіювання захворювання за системою TNM, визначають тяжкість печінкової дисфункції, обумовленої холестатичним синдромом; діагностують стан евакуаторної функції шлунку та ДПК, оцінюють невражену пухлиною частину підшлункової залози (з метою виявлення ознак канцероматозного панкреатиту і наявності гіпертензії в головній панкреатичній протоці), визначаються з наявністю тромбозів у системі воротної вени. Після аналізу цієї інформації вирішують питання про етапність та об'єм хірургічної корекції. При встановленні резектабельності пухлини – проводять радикальне хірургічне лікування – панкреатодуоденальну резекцію (ПДР). При визначенні нерезектабельності пухлини і встановленні показань до паліативного хірургічного лікування виконують хірургічні втручання, спрямовані на шунтування obtурованих раковою пухлиною жовчних шляхів, дванадцятипалої кишки, протокової системи підшлункової залози. При цьому білідигестивне шунтування поєднують із профілактичним гастродигестивним анастомозом. У випадках виникнення внаслідок обструкції жовчних протоків печінкової дисфункції з холангітом, геморагічним синдромом, печінково-нирковим синдромом, енцефалопатією, розвитку тяжких форм канцероматозного панкреатиту потрібну хірургічну корекцію виконують у два етапи. На першому з них здійснюють внутрішнє дренивання біліарної системи шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування, на другому (після усунення явищ поліорганної дисфункції) – основний етап хірургічної

корекції. Пацієнтам з високим хірургічним і анестезіологічним ризиком втручання відновлення відтоку жовчі до кишечника та пасажу їжі через шлунок і ДПК здійснюють шляхом ендоскопічного трансдуоденального, транспапілярного стентування біліарної системи та ДПК нітіноловими стентами.

ВИСНОВКИ

1. Після білідигестивного шунтування у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, у 8,8% випадків у пізньому післяопераційному періоді розвивається обструкція дванадцятипалої кишки пухлиною, що вимагає повторного хірургічного втручання.

2. У хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, виконання замість традиційного білідигестивного шунтування одномоментного біліогастродигестивного шунтування є безпечною процедурою, яка не збільшує частоту післяопераційних ускладнень, запобігає необхідності повторних гастродигестивних втручань, покращує якість життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

3. Операцією вибору при хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструкцією біліарної системи і дванадцятипалої кишки з високим хірургічним і анестезіологічним ризиком, є виконання ендоскопічного стентування жовчних протоків і дванадцятипалої кишки.

4. Тяжкі форми канцероматозного панкреатиту розвиваються у 1,89 -4,46% хворих на рак головки підшлункової залози на тлі обструкції біліарної системи і головної панкреатичної протоки, що сприяє розвитку холангіту, синдромам системної запальної відповіді та поліорганної дисфункції.

Таблиця 4

Результати паліативного хірургічного лікування хворих на рак ГПЗ другої групи (n=112)

Вид оперативного втручання	Кількість хворих	Ускладнення	Померло
Позадободова гепатікоєюностомія	29	2	1
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха; гепатікоєюностомія (у 2 етапи)	8	1	1
Позадободова гепатікоєюностомія + гастроеюноанастомоз	32	2	2
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха; гепатікоєюностомія + гастроеюноанастомоз (у 2 етапи)	6	1	0
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха та дванадцятипалої кишки нітіноловими стентами (у 2 етапи)	19	2	0
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха та дванадцятипалої кишки нітіноловими стентами (одноетапне)	3	2	0
Позадободова холецистостомія	6	1	0
Зовнішня холецистостомія; позадободова гепатікоєюностомія (у 2 етапи)	4	0	0
Зовнішня холецистостомія; гепатікоєюностомія + панкреатоеюноанастомоз (у 2 етапи)	2	0	0
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха; гепатікоєюностомія + панкреатоеюноанастомоз (у 2 етапи)	3	0	0
Всього:	112	11 (9,8%)	4 (3,7%)

5. При хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом з розширенням головної панкреатичної протоки, доцільно використовувати тактику двоетапного лікування з ендоскопічним транспапілярним стентуванням біліарної системи на першому та поєднаному із білідигестивним панкреатодигестивного шунтуванням на другому етапі.

6. Застосування удосконаленої технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, сприяє зменшенню післяопераційних ускладнень до 9,8% та летальності до 3,6%.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

1. Adler D.G., Baron T.H. Endoscopic Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction Using Self-Expanding Metal Stents: Experience in 36 Patients // *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97 (1): 72-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05423.x
2. Boulay B.R., Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: Choosing the appropriate strategy // *World J Gastroenterology*. 2014; 20 (28): 9345-53. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9345
3. Cascinu S., Falconi M., Valentini V., Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2010; 21 (5): v55-v58. DOI: 10.1093/annonc/mdq165
4. El-Kamar F.G., Grossbard M.L., Kozuch P.S. Metastatic Pancreatic Cancer: Emerging Strategies in Chemotherapy and Palliative Care // *The Oncologist*. 2003; 8 (1): 18-34. DOI:10.1634/theoncologist.8-1-18
5. Hamada T., Hakuta R., Takahara N. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and metaanalysis // *Digestive Endoscopy*. 2017; 29: 259-71. DOI: 10.1111/den.12786
6. *Hepatobiliary and Pancreatic Cancer* / D. Regge / Springer, 2015. 122 p.
7. Kirkegerd J., Cronin-Fenton D., Heide-Jørgensen U. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark // *Gastroenterology*. 2018; 154: 1729-36. DOI: 10.1007/s12328-017-0776-6
8. Li S., Med M., Tian B./ Acute pancreatitis in patients with pancreatic cancer // *Medicine*. 2017. 96 (3): 2-7. e5908. DOI: 10.1097/MD.0000000000005908
9. Lillemo K.D., Cameron J.L., Jeffrey M. / Is Prophylactic Gastrojejunostomy Indicated for Unresectable Periapillary Cancer? A Prospective Randomized Trial // *Annals of Surgery* Vol. 1999; 230 (3): 322-30. DOI: 10.1097/0000658-199909000-00005
10. *Modern Concepts in Pancreatic Surgery* / Editor Stephen W. / Behrman, 2013. 739 p.
11. Neoptolemos J.P., Urrutia R., Abbruzzese J.L., Büchler M.W. *Pancreatic Cancer. Second Edition* / Springer, 2019. 1661 p.
12. *Pancreatic Cancer, Methods and Protocols. Second Edition* / Edited by Gloria H. Su / Columbia University Medical Center, New York, USA, Humana Press, 2014. 389 p.
13. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin*. 2018. 68 (1): 7-30. DOI: 10.3322 / caac.21442.

Отримано: 21.01.2019

ТЕХНОЛОГИЯ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННЫМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

¹Безродний Б.Г., ¹Колосович І.В., ²Слободяник В.П., ¹Петренко О.М., ¹Філатов М.С.

¹Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця,

²Національний військово-медичинський клінічний центр «ГВКГ» МО України, Київ, Україна
borisbezrodny@yahoo.com

Актуальность. Разработка новых технологических решений паллиативного хирургического лечения больных нерезектабельным раком головки поджелудочной железы (НРГПЖ) является актуальной, поскольку частота послеоперационных осложнений у таких пациентов достигает 25%, а летальность – 20%.

Цель. Улучшить диагностику и непосредственные результаты паллиативного хирургического лечения больных НРГПЖ, осложненным механической желтухой, обструкцией двенадцатиперстной кишки и канцероматозным панкреатитом.

Материалы и методы. На 1 этапе исследования оценены критерии диагностики осложнений РГПЖ, тактика и способы их хирургической коррекции (I группа, 159 пациентов). Сформулирована новая технология хирургического лечения больных, клиническую апробацию которой проведено на 2 этапе. На 2 этапе в открытое, проспективное, рандомизированное исследование включено 112 больных НРГПЖ, осложненным механической желтухой (II группа), которым проведено паллиативное хирургическое лечение с использованием запатентованных методик хирургических вмешательств. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения в обеих группах.

Результаты. Доказана безопасность и эффективность осуществления одномоментного с билиодигестивным гастродигестивного шунтирования. Показаны преимущества тактики двухэтапного хирургического лечения больных с признаками печеночной недостаточности. У больных с высоким анестезиологическим и хирургическим риском обоснована замена открытого хирургического вмешательства эндоскопическим протезированием билиарной системы и дуоденальной обструкции. При тяжелых формах канцероматозного панкреатита с расширением главного панкреатического протока предложена методика сочетанного билио- и панкреатодигестивного шунтирования. При формировании у пациентов на фоне механической желтухи полиорганной дисфункции с печеночно-почечным, геморрагическим синдромами на первом этапе показана декомпрессия билиарной системы малоинвазивными методиками, а на втором – основной этап хирургического вмешательства. В результате частота послеоперационных осложнений снизилась до 9,8%, летальность – до 3,7%.

Выводы. У больных НРГПЖ, осложненным механической желтухой, вместо традиционного билиодигестивного шунтирования выполнение сочетанного билиогастродигестивного шунтирования является безопасной процедурой, которая не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, предотвращает необходимость повторных гастродигестивных вмешательств, улучшает качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Операцией выбора при НРГПЖ, осложненным обструкцией билиарной системы и двенадцатиперстной кишки с высоким хирургическим и анестезиологическим риском, является эндоскопическое вмешательство с эндоскопическим протезированием желчных протоков и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, механическая желтуха, паллиативное хирургическое лечение, эндоскопическое транспапиллярное стентирование.

TECHNOLOGY OF PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH UNRESECTABLE CANCER OF THE HEAD OF THE PANCREAS, COMPLICATED BY MECHANICAL JAUNDICE

¹Bezrodnyi B.G., ¹Kolosovich I.V., ²Slobodjanyk V.P., ¹Petrenko O.M., ¹Filatov M.S.

¹National O.O. Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Military Medical Clinical Center, Kyiv, Ukraine
borisbezrodny@yahoo.com

Relevance. It is relevant to develop new technological solutions for palliative surgical treatment of patients with unresectable pancreatic head cancer (UPHC), since the incidence of postoperative complications in such patients reaches 25%, and mortality – 20%.

Objective. To improve the diagnosis and immediate results of palliative surgical treatment of patients with UPHC complicated by obstructive jaundice, duodenal obstruction, and carcinomatous pancreatitis.

Materials and methods. At the first stage of the study, criteria for the diagnosis of PHC complications, tactics and methods for their surgical correction were evaluated (group I, 159 patients). After analyzing the results, a new technology for the surgical treatment of patients is formulated, the clinical testing of which was carried out in the second stage. An open, prospective, randomized study included 112 patients with UPHC complicated by obstructive jaundice (group II), who underwent palliative surgical treatment using patented surgical procedures. A comparative analysis of the results of surgical treatment of patients of both groups was carried out.

Results. The safety and effectiveness of the simultaneous implementation with biliodigestive gastrodigestive shunting has been proven. The advantages of the tactics of two-stage surgical treatment of patients with signs of liver failure are shown. In patients with high anesthetic and surgical risk, the replacement of open surgery with endoscopic prosthetics of the biliary system and duodenal obstruction is justified. In severe forms of carcinomatous pancreatitis with expansion of the main pancreatic duct, a technique for combined bilio- and pancreatodigestive shunting is proposed. When multiple organ dysfunctions with hepatic-renal, hemorrhagic syndromes are formed in patients with obstructive jaundice, decompression of the biliary system by minimally invasive techniques is shown in the first stage, and the main stage of surgical intervention in the second. As a result, the incidence of postoperative complications was 9,8%, mortality – 3,7%.

Conclusions. In patients with UPHC cancer complicated by obstructive jaundice, performing instead of traditional biliodigestive bypass surgery combined bilioaerodigestive bypass surgery is a safe procedure that does not increase the frequency of postoperative complications, prevents the need for repeated gastro-digestive interventions, improves the quality of life of patients in the long-term postoperative period. The operation of choice in the surgical treatment of patients with UPHC complicated by obstruction of the biliary system and duodenum with high surgical and anesthetic risk is endoscopic interventions with endoscopic prosthetics of the bile ducts and duodenum.

Key words: pancreatic cancer, obstructive jaundice, palliative surgical treatment, endoscopic transpapillary stenting.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.07>

УДК: 616.24: [612.017.3:616 – 008.6] – 073.75

МОЖЛИВОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Морозова Н.Л. (<https://orcid.org/0000-0003-4504-6902>)*Ткаченко М.М.* (<https://orcid.org/0000-0003-4210-1566>)*Романенко Г.О.* (<https://orcid.org/0000-0001-9527-4925>)*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна**natalymorozova506@gmail.com*

Актуальність. Хоча муковісцидоз (МВ) – поліорганне захворювання, проте, життєздатність хворих визначається, в основному, ступенем ураження легень. Рання діагностика і адекватна комплексна терапія МВ збільшує тривалість життя пацієнтів і покращує його якість. Це надає особливої важливості проблемі своєчасної та точної діагностики МВ легень, у вирішенні якої провідна роль належить рентгенологічним дослідженням.

Мета. Уточнення можливостей рентгенологічної діагностики у виявленні змін легень при муковісцидозі (МВ) у дорослих пацієнтів, встановлення місця комп'ютерної томографії (КТ) в діагностичному процесі.

Матеріали та методи. Аналіз результатів рентгенографії і КТ 15 пацієнтів, яким діагноз МВ середнього та важкого ступеня перебігу був встановлений в дорослому віці.

Результати. Визначені найбільш типові рентгенографічні і комп'ютерно-томографічні ознаки ураження легень при МВ у дорослих пацієнтів. Показано, що рентгенографічні зміни в легенях у хворих на МВ є неспецифічними і обумовлені характером вторинного запального процесу. Підкреслені діагностичні можливості КТ при виявленні тонких структурних змін легеневої тканини і бронхіального дерева, що дозволяє діагностувати легкі і атипові форми МВ у дорослих, визначати стадію і активність патологічного процесу, оцінювати ефективність лікування.

Висновки. Променеві дослідження дозволяють визначати симптоми ураження легень, характерні для МВ. Рентгенографія органів грудної порожнини є необхідним етапом у попередній діагностиці МВ у дорослих пацієнтів, або при виникненні невідкладних станів. Найбільшу діагностичну цінність для виявлення тонких структурно-функціональних змін, характерних для МВ, має КТ. Для поліпшення контролю стану органів дихання і визначення подальшої тактики ведення конкретного пацієнта необхідне регулярне спостереження за допомогою КТ.

Ключові слова: муковісцидоз дорослих, променева діагностика, комп'ютерна томографія

Актуальність. Муковісцидоз (МВ) – це спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується ураженням всіх екзокринних залоз організму з підвищенням в'язкості і утрудненням евакуації їх секрету, вторинними змінами у внутрішніх органах. Це все, в свою чергу, і обумовлює клінічну картину захворювання [5, 7, 9]. МВ зумовлений мутаціями в гені CFTR (регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу) [3, 17]. За даними літератури [14], найбільш частою мутацією є видалення фенілаланіну в ділянці 508 (phe508del, до недавнього часу відомий як DF508), що трапляється приблизно у 70% пацієнтів на МВ. Дослідження епітеліальних клітин із дихальних шляхів пацієнтів з кістозним фіброзом дало переконливі докази дефекту проникності хлоридів плазматичних мембран в легенях [17, 18].

Частота МВ в країнах Західної Європи коливається від 1:6000 до 1:12000 новонароджених [20]. В останні роки ця патологія в нашій країні набуває важливого медико-соціального значення, що обумовлено невеликою тривалістю життя хворих (до 40

років), ранньою інвалідизацією, необхідністю постійного лікування та диспансерного спостереження, проблемами своєчасної діагностики [8, 15, 16]. Слід зазначити, що в ряді країн, включаючи Україну, у значної частини хворих на МВ він не діагностується взагалі або діагностується пізно, нерідко в запущених стадіях. В 1990-2000 роках середня тривалість життя хворих на МВ в Україні складала 12 років. Серед цих хворих підліткового і дорослого віку досягали одиниці. До 2015 р. медіана виживаності хворих на МВ збільшилася до 25,2 років, що пов'язано з впровадженням в практику лікування специфічних препаратів, що розріджують в'язкий секрет [3, 10]. За останнє 10-річчя в усьому світі відзначається значне зростання числа дорослих хворих на МВ: кількість хворих в Європі перевищує 35000, в тому числі дорослих близько 50%. Це свідчить про поступову трансформацію МВ з, безумовно, фатального захворювання дитячого віку в хронічну патологію дорослих [1, 7, 11].

Збільшенню середньої тривалості життя хворих на МВ сприяє, з одного боку, постійне вдосконален-

ня лікувально-реабілітаційних програм допомоги цим хворим, з іншого – поліпшення діагностики легких і атипичних форм хвороби. Діагноз у підлітків і дорослих базується на повторних визначеннях високих концентрацій електролітів поту при наявності окремих клінічних ознак або їх поєднань: хронічні запалення і поліпи біляносових пазух, рецидивуючий панкреатит, хронічний бронхіт, відставання у фізичному розвитку, диспептичні порушення, азооспермія, знижена фертильність у жінок, цироз печінки та ін. [2, 5, 11].

Хоча МВ – поліорганне захворювання, проте, життєздатність хворих визначається, в основному, ступенем ураження легень. Патологічні зміни в легенях характеризуються ознаками хронічного бронхіту з розвитком бронхоектазів і дифузного пневмосклерозу [4, 7]. В просвітах бронхів знаходиться в'язкий вміст слизово-гнійного характеру. Частою знахідкою є ателектази і ділянки емфіземи [4, 13]. У багатьох хворих перебіг патологічного процесу в легенях супроводжується нашаруванням бактеріальної інфекції (патогенний золотистий стафілокок, гемофільна і синьогнійна паличка) з формуванням деструкції [6, 12]. Особливостями ураження легень при МВ у дорослих є висока частота ускладнень, що вимагають інтенсивної терапії – це пневмоторакс, легенева кровотеча, ателектаз, гостра дихальна недостатність [6, 9, 19].

Рання діагностика і адекватна комплексна терапія МВ збільшують тривалість життя пацієнтів і покращують його якість. Це надає особливої важливості проблемі своєчасної та точної діагностики МВ легень, у вирішенні якої провідна роль належить рентгенологічним дослідженням.

Мета: уточнення можливостей рентгенологічної діагностики у виявленні змін легень при МВ у дорослих, а також встановлення місця комп'ютерної томографії в діагностичному процесі.

Відповідно до мети дослідження, були визначені основні його завдання: визначити найбільш типові променеві симптоми ураження легень та оцінити діагностичні можливості комп'ютерної томографії при МВ легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладений аналіз результатів променевих досліджень 15 пацієнтів (11 чоловіків і 4 жінки) у віці від 19 до 25 років з діагнозом МВ середнього (9 хворих) та важкого (6 хворих) ступеня перебігу, підтвердженим потовими пробами і генетичними дослідженнями.

Тяжкість перебігу оцінювали за сукупністю клінічних ознак (сталість кашлю, показники функції зовнішнього дихання, ваго-ростові показники, ураження печінки, ступінь рентгенологічних змін в легенях, характер інфекційного збудника, наявність

ускладнень і об'єм необхідної антибактеріальної терапії). Клінічна картина середньотяжкого перебігу МВ у всіх хворих характеризувалась сталістю кашлю і зниженням показників функції зовнішнього дихання на 30-40% в порівнянні з нормою, змінами печінки та підшлункової залози, за біохімічними показниками та даними УЗД (у 7 хворих), наявністю синьогнійної палички в одиничних посівах мокротиння (у 6 хворих). У 8 хворих спостерігалось ураження біляносових пазух. Пацієнти з перебігом МВ середнього ступеню тяжкості потребували постійного медикаментозного лікування з метою попередження можливих ускладнень захворювання.

Всі хворі з тяжким перебігом МВ мали розгорнуту клінічну картину захворювання з постійним продуктивним кашлем, зниженням маси тіла, частими загостреннями хронічного бронхіту. У більшості випадків (4 хворих) спостерігались циротичні зміни печінки. Також у 4 хворих стабільно висівали синьогнійну паличку в мокротинні. При загостренні процесу у всіх хворих функція зовнішнього дихання була знижена більше, ніж на 50%. Інтервали між загостреннями, які вимагають внутрішньовенного застосування антибіотиків, складали менше 4 місяців. Важкі ускладнення МВ (деструкція легеневої тканини і пневмоторакс) відмічались у 2 хворих. Досить чітко у всіх хворих з тяжким перебігом МВ були виражені зміни нігтьових фаланг у формі «баранних паличок», нігтів – у формі «годинникових скелець», деформація грудної клітки.

Пацієнтів об'єднувало те, що всім діагноз МВ був встановлений в дорослому віці. Всі хворі мали тривалий (з раннього дитячого віку) анамнез захворювань органів дихання – хронічного бронхіту, пневмонії, запалень біляносових пазух. При обстеженні відзначено зниження індексу маси тіла в середньому до 17,5 кг/м² (норма – від 18,5 до 24,9 кг/м²). З вересня 2017р. по березень 2019 р. пацієнти знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу загострення основного захворювання. До діагностичного алгоритму, крім загальноклінічних і лабораторних методів обстеження, були включені: цифрова рентгенографія в динаміці на апараті «Radrex» фірми Toshiba і мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної порожнини на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion Prime.

РЕЗУЛЬТАТИ ІХ ОБГОВОРЕННЯ

При рентгенографії у хворих на МВ в легенях визначались неспецифічні зміни які, в основному, були обумовлені характером вторинного запального процесу. У всіх пацієнтів визначались: посилення і деформація легеневого рисунка, його тяжистий характер внаслідок переважання перібронхіальних

змін; сітчастість при залученні в процес періацинарних і перілобулярних елементів сполучної тканини (рис.1); у трьох хворих з тяжким перебігом МВ – ознаки гіперповітряності легень (нерівномірність вентиляції, ділянки здуття, низьке стояння діафрагми, сплюснення її куполів, вибухання грудини вперед,



Рис. 1. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого Ш., 19 років. Муковісцидоз, легенева форма. Середньотяжкий перебіг. Фаза загострення, за бронхитичним типом. Визначається циліндрична форма грудної клітини, опущення куполів діафрагми. Виразене дифузне посилення і коміркова деформація легеневого рисунка. Множинні плевро-діафрагмальні спайки

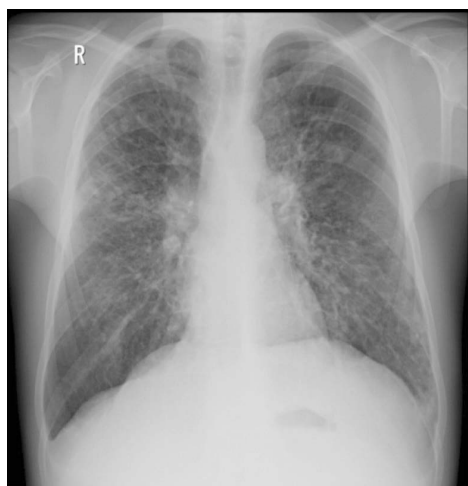


Рис. 2. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого З., 21 року. Муковісцидоз, змішана форма. Тяжкий перебіг. Фаза загострення. Хронічна синьогнійна інфекція. Гнійний ендобронхіт. На тлі дифузного підсилення і деформації легеневого рисунка з обох боків визначається потовщення і ущільнення стінок бронхів (симптом паралельних лінійних і кільцеподібних тіней), перібронхіальна інфільтрація, розширення і втрата структури коренів легень. Зліва в верхній частці – ділянки здуття легеневої тканини, в нижніх відділах справа – дископодібні ателектази.

розширення ретростерального і ретрокардіального просторів, кіфоз грудного відділу хребта, формування «легеневого серця»; у двох хворих з ускладненим перебігом МВ – розширення коренів легень за рахунок гіперплазії бронхопульмональних лімфатичних вузлів; множинні ділянки інфільтрації та ателектазування легеневої тканини (рис. 2, 3).

За скіалогічними характеристиками, легенева форма МВ можна віднести до групи дисемінованих і інтерстиціальних захворювань легень. Диференціальна діагностика МВ проводилась, в першу чергу, з хронічним бронхітом, вродженими і набутими бронхоектазами і синдромом Вільямса-Кемпбела. Пневмонія, за даними літератури, часто ускладнює МВ [4, 6, 12]. В нашому дослідженні рентгенологічні ознаки пневмонії визначались при загостренні основного захворювання у всіх хворих з тяжким перебігом МВ, і у більшості (6 хворих) – з середньотяжким перебігом захворювання. Характерною особливістю інфекційного запального процесу в легенях дорослих хворих на МВ виявився його безперервно-рецидивуючий перебіг на тлі стійких змін бронхіальної стінки, розповсюдженого пневмофіброзу, обструктивної і бульозної емфіземи. Тяжкі ускладнення у вигляді деструкції легеневої тканини і пневмотораксу спостерігались у двох пацієнтів і характеризувались швидкою негативною динамікою (рис. 4).



Рис. 3. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого В., 25 років. Муковісцидоз, легенева форма. Тяжкий перебіг. Фаза загострення. Визначається опущення куполів діафрагми, підсилення і деформація легеневого рисунку, перібронхіальна інфільтрація; в нижніх відділах, більше зліва – множинні субсегментарні фокуси запальної інфільтрації. Розширення коренів легень за рахунок легеневої артерії (рентгенологічна ознака артеріальної легеневої гіпертензії) і випинання дуги легеневого стовбура (систолічне перевантаження правого шлуночка) формує картину «легеневого серця»

Протягом однієї доби спостерігалась швидка негативна динаміка з розвитком правобічної полісегментарної пневмонії. На тлі дифузного підсилення і коміркової деформації легеневого рисунку та розповсюджені емпіземи визначались поодинокі вогнища пневмонічної інфільтрації в медіальних відділах легень, більше справа (а). Через добу справа у верхній частці визначалась масивна пневмонічна інфільтрація вогнищево-зливного характеру із зоною деструкції в центрі (виділена червоним) (б).

Таким чином, основними рентгенографічними симптомами у спостережуваних нами хворих є дифузні зміни легеневого рисунку, ознаки емпіземи легень і різного ступеня пневмонічна інфільтрація. Відомо, що ранні прояви захворювання на стандартних рентгенограмах не отримують відображення, бронхоектази візуалізуються погано, пневмофіброз і емпізему легень можна діагностувати тільки при їх достатній поширеності [5, 7, 8]. Дані рентгенографічного дослідження свідчать про те, що при МВ виникає потовщення стінок дихальних шляхів і/

або їх дилатація, що проявляється нечіткими кільцями (сітчаста деформація легеневого рисунку) через потовщення дихальних шляхів в поперечному перерізі (паралельно пучку рентгенівських променів). Тяжистий характер деформації легеневого рисунку викликаний потовщеними, розширеними дихальними шляхами, що направлені перпендикулярно рентгенівському променю. Розширені дихальні шляхи, заповнені слизовими пробками, визначаються як розсіяні вогнищеві та подовжені, трубчасті затемнення. Незважаючи на те, що бронхоектази безпосередньо на рентгенограмах не візуалізуються, цифрова рентгенографія залишається важливим і необхідним етапом в попередній діагностиці МВ у дорослих пацієнтів із вираженими змінами в легенях, а також при визначенні ускладнень, що вимагають невідкладної допомоги.

В нашому дослідженні мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) виконувалась вже при підтвердженому діагнозі з метою визначення характеру, структури, поширеності та ступеня змін ле-

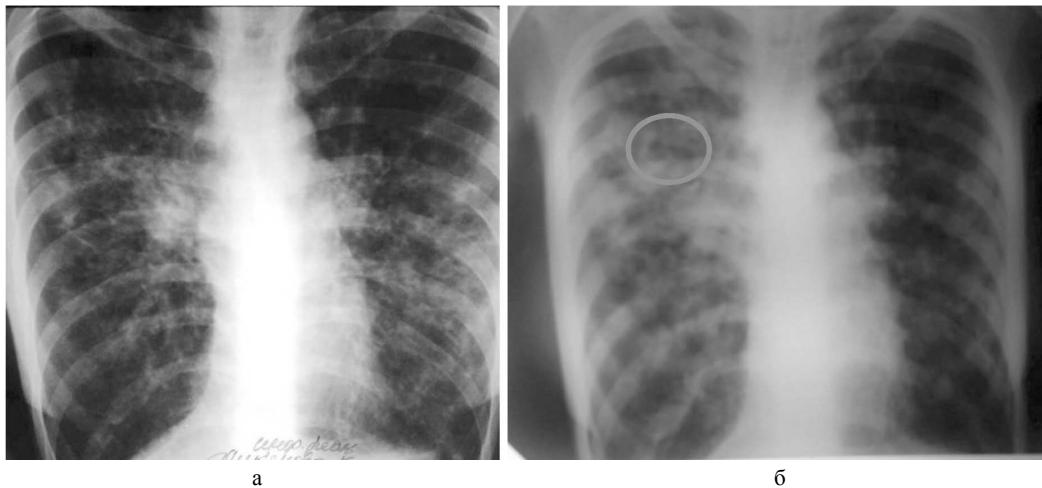


Рис. 4 а, б. Рентгенограми органів грудної порожнини хворої Л., 25 років. Муковісцидоз, легенева форма. Тяжкий перебіг. Фаза загострення. Рентгенограми виконані на пересувному рентгенологічному апараті в умовах реанімаційного відділення у вимушеному положенні хворої.

Таблиця 1

Частота виявлення рентгенографічних ознак ураження легень у хворих на МВ в залежності від тяжкості перебігу захворювання

Рентгенологічні ознаки	Перебіг МВ	
	Середньої тяжкості	Тяжкий
Деформація грудної клітини	5	6
Посилення і деформація легеневого рисунку з переважанням тяжистого компонента	5	1
Посилення і деформація легеневого рисунку з переважанням сітчастого(коміркового) компонента	4	5
Ознаки вираженої емпіземи	1	3
Значне розширення коренів легень з частковою втратою структури «Легенева серце»	0	3
Ателектази	0	2
Пневмонічна інфільтрація	6	6
Деструкція легеневої тканини	0	1
Пневмоторакс	0	1

генів у хворих на МВ. Проведені дослідження дозволили виявити провідні променеві симптоми МВ. У всіх хворих спостерігалось різного ступеня тотальне системне ураження бронхолегеневих структур: прояви деформуючого бронхіту (у 15 хворих) – ущільнення і нерівномірне потовщення стінок великих бронхів (симптом «трамвайної колії»), розширення їх просвіту при порівнянні з прилеглої артерією (симптом «персня»); бронхоектази (у 11 хворих) – наявність вираженої (не менше, ніж вдвічі від вихідних розмірів) нерівномірної дилатації бронхів всіх порядків, заповнення їх секретом низької або високої денситометричної щільності з утворенням мукоїдних пробок або з наявністю рівня рідини. У більшості (10) хворих бронхоектазія мала двобічний характер, але переважно вражалася верхня частка справа (рис. 5, 6)

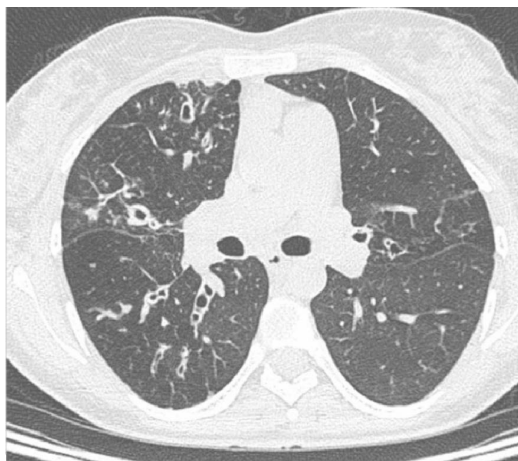


Рис. 5. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого Ш., 19 років. Муковісцидоз, легенева форма. Середньотяжкий перебіг. Фаза загострення за бронхітичним типом. На серединному зрізі визначаються кільцеподібні структури з нерівномірно потовщеними стінками, обумовлені бронхоектазами, поперечний переріз бронха – симптом «персня», плевралегеновий фіброз

При загостренні основного захворювання у всіх хворих з тяжким перебігом МВ, і у більшості (6 хворих) – з перебігом середньої тяжкості захворювання при МСКТ визначалась інфільтрація легеневої тканини (перібронховаскулярні інфільтрати, ділянки альвеолярної інфільтрації легеневої тканини різної протяжності). У двох хворих з середньотяжким перебігом МВ при оцінці КТ в динаміці відзначався значний регрес інфільтративних змін на тлі лікування. Прояви легеневої гіпертензії – розширення стовбура легеневої артерії та її крупних гілок, розширення бронхіальних артерій – виявлені у 5 хворих з тяжким перебігом МВ (рис. 5, 6). Також у всіх хворих визначалась поширена негомогенність вентиляції, що є ознакою порушення бронхіальної прохідності на рівні периферичних відділів бронхіального дерева (рис. 7).

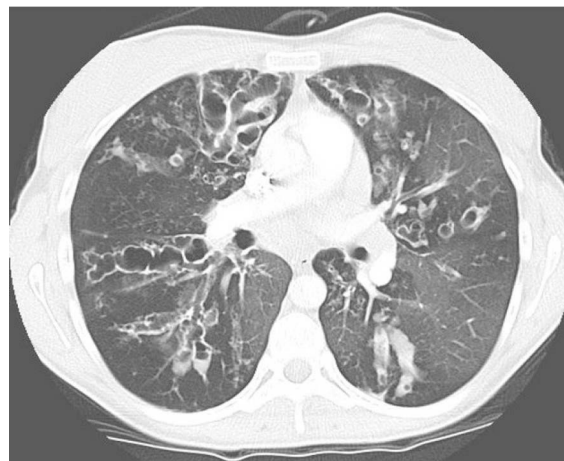


Рис. 6. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого В., 25 років. Муковісцидоз, легенева форма. Тяжкий перебіг. Фаза загострення. Типовий для муковісцидозу дорослих радіологічний образ даного захворювання: двобічна субтотальна бронхоектазія; стінки бронхів потовщені, щільні, виражена перібронхіальна інфільтрація; частина бронхів заповнені густим (за денситометричними параметрами), в'язким секретом (слизові пробки)

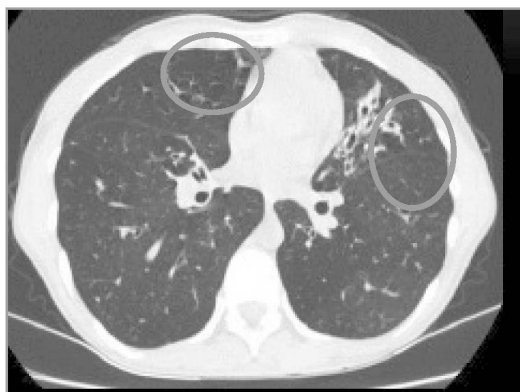


Рис. 7. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого С., 23 років. Муковісцидоз, змішана форма. Середньотяжкий перебіг. Фаза загострення. Визначається нерівномірність («мозаїчність») вентиляції (ділянки гіпервентиляції виділені червоним кольором), зліва в S3 – фіброателектаз (стрілка)

Таблиця 2

Частота виявлення КТ-ознак ураження легень у хворих на МВ в залежності від тяжкості перебігу захворювання

Рентгенологічні ознаки	Перебіг МВ	
	Середньої тяжкості	Тяжкий
Деформація грудної клітини	5	6
Посилення і деформація легеневого рисунка з переважанням тяжистого компонента	5	1
Посилення і деформація легеневого рисунка з переважанням сітчастого(коміркового) компонента	4	5
Ознаки вираженої емфіземи	1	3
Значне розширення коренів легень з частковою втратою структури «Легеневе серце»	0	2
«Легеневе серце»	0	3
Ателектази	0	2
Пневмонічна інфільтрація	6	6
Деструкція легеневої тканини	0	1
Пневмоторакс	0	1

З таблиці 2 випливає, що провідними діагностичними КТ-ознаками були симптом нерівномірності («мозаїчності») вентиляції і деформуючого бронхіту, які зустрічались у всіх пацієнтів з МВ незалежно від ступеня тяжкості. Решта ознак у хворих розрізнялися виразністю тих чи інших проявів, визначаючи ступінь тяжкості захворювання з позиції променевої діагностики. У всіх пацієнтів з тяжким перебігом МВ виявлені ознаки бульозної емфіземи легень. При цьому бульозні зміни, в основному, локалізувались субплеврально в усіх відділах. Бульозна емфізема, як ймовірна причина розвитку в подальшому пневмотораксу, є прогностично несприятливою ознакою. Також необхідно відзначити, що при КТ (на відміну від рентгенографії) у всіх пацієнтів з тяжким перебігом МВ визначались двобічні бронхоектази з переважною локалізацією в верхніх частках легень. Це демонструє КТ як більш чутливий індикатор ураження бронхіального дерева, і підтверджує досить ранній розвиток морфологічних змін легень при МВ. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки у дорослих хворих МВ є необхідним діагностичним заходом для виявлення бронхоектазів і субплевральних булл.

Таким чином, МСКТ, у порівнянні з рентгенографією, у хворих на МВ виявляє тонкі структурні зміни легеневої тканини і бронхіального дерева (наявність зон зниженої щільності легеневої тканини; розширення і деформація сегментарних і субсегментарних бронхів; потовщення стінок бронхів; наявність ділянок «мозаїчної» щільності легеневої тканини; виявлення бронхоектазів). Це дозволяє правильно визначати стадію і активність патологічного процесу, а також відкриває можливість діагностувати легкі і атипичні форми МВ у дорослих, оцінювати ефективність лікування.

ВИСНОВКИ

Променеві дослідження дозволяють визначати симптоми ураження легень, характерні для МВ.

Рентгенографія органів грудної порожнини є необхідним етапом у попередній діагностиці муковісцидозу у дорослих пацієнтів, або при виникненні невідкладних станів. Найбільшу діагностичну цінність для виявлення тонких структурно-функціональних змін, характерних для муковісцидозу, має комп'ютерна томографія. Для поліпшення контролю стану органів дихання і визначення подальшої тактики ведення конкретного пацієнта необхідне регулярне спостереження за допомогою комп'ютерної томографії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

1. Bowmer G., Sowerby C., Duff A. Transition and transfer of young people with cystic fibrosis to adult care // *Nursing Children and Young People*. 2018; 30 (5): 34-9. DOI: 10.7748/ncyp.2018.e1080.
2. Characteristics of cystic fibrosis in adolescents / Kondratyev E.I., Kapranov N.I., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Nikonova V.S. / *Cystic fibrosis: new challenges, new solutions / Abstracts of the XI National Congress «Cystic fibrosis in children and adults. A look into the future»*, May 24-25, 2013. Vol. 1. P. 34-36.
3. Cholon D.M., Quinney N.L., Fulcher M.L., Esther CR Jr, Das J, Dokholyan NV, Randell SH, Boucher RC, Gentsch M. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of ΔF508 CFTR in cystic fibrosis // *Sci Transl Med*. 2014; 6 (246): 246ra96. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008680.
4. Krasovsky S.A., Samoilenko V.A., Ameline E.L. Cystic fibrosis: diagnosis, clinic, basic principles of therapy // *Pulmonology and allergology*. 2013; 1: 42-6. <https://cyberleninka.ru/article/n/mukovistsidoz-diagnostika-klinika-osnovnye-printsipy-terapii>

5. Leonard H.T., Jain, Manu. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adults // *Clinical Pulmonary Medicine*. 2012; 19 (Issue 4): 159-64. DOI: 10.1097/CPM.0b013e31825d5c5d
6. Lyczak J.B., Cannon C.L., Pier G.B. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis // *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15 (2): 194-222. DOI: 10.1128/CMR.15.2.194-222.2002
7. Gilljam M., Ellis L., Corey M., Zielenski J., Durie P., Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood // *Chest* 2004;126 (4):1215-24. DOI: 10.1378/chest.126.4.1215
8. Golubtsova O.I., Dianova T.I., Krasnov M.V., Safonov D.V., Krasovsky S.A., Egorova I.N. Modern opportunities for diagnosing lesions of the bronchopulmonary system in cystic fibrosis in children // *Modern problems of science and education*. 2016; 3: 76-9. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24492>
9. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Cystic fibrosis. M.: Medical practice, 2014. P. 248-70. <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-v-diagnostike-mukovistsidoza>
10. Maloletnikova I. M. Reasons for the late diagnosis of cystic fibrosis / I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, Yu. Yu. Abdullina // *Problems of Health and Ecology*. 2016; 4 (50): 93-5. <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-pozdny-diagnostiki-mukovistsidoza>
11. McWilliams T.J., Wilsher M.L., Kolbe J. Cystic fibrosis diagnosed in adult patients // *N Z Med J*. 2000; 113 (1102): 6-8. PMID: 10738492
12. Burns J.L., Emerson J., Stapp J.R., Yim D.L., Krzewinski J., Loudon L., Ramsey B.W., Clausen C.R. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States // *Clin. Infect. Dis*. 1998; 27 (1): 158-63. DOI: 10.1086/514631
13. Okumura M.J., Kleinhenz M.E. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis // *Clin Chest Med*. 2016; 37 (1): 119-26. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.11.007.
14. Phuan P.W., Veit G., Tan J.A., Finkbeiner W.E., Lukacs G.L., Verkman A.S. Potentiators of Defective ΔF508-CFTR Gating that Do Not Interfere with Corrector Action // *Mol Pharmacol*. 2015; 88 (4): 791-9. DOI: 10.1124/mol.115.099689.
15. Paschoal I.A., de Oliveira Villalba W., Bertuzzo C.S., Cerqueira EM, Pereira MC. Cystic fibrosis in adults // *Lung*. 2007; 185 (2): 81-7. DOI: 10.1007/s00408-006-2597-0.
16. Raksha Jain. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults: Better Late Than Never // *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15 (10): 1140-41. doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-432ED.
17. Ramsey B.W., Davies J., McElvaney N.G., Tullis E., Bell S.C., Дшевннек P., Griese M., McKone E.F., Wainwright C.E., Konstan M.W., Moss R., Ratjen F., Sermet-Gaudelus I., Rowe S.M., Dong Q., Rodriguez S., Yen K., Ordoez C., Elborn J.S. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation // *N Engl J Med*. 2011; 365 (18): 1663-72. doi: 10.1056/NEJMoa1105185.
18. Heeley M.E., Woolf D.A., Heeley A.F. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis // *Arch. Dis. Child*. 2000. 82 (5): 420-4. DOI: 10.1136/adc.82.5.420
19. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report // *Chest*. 2004; 125 (1 Suppl): 1S-39S. 54. DOI: 10.1378/chest.125.1_suppl.1s
20. Widerman E., Millner L., Sexauer W., Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years // *Chest*. 2000; 118 (2): 427-33. DOI: 10.1378/chest.118.2.427.

Отримано: 07.06.2019

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Морозова Н.Л., Ткаченко Н.Н., Романенко Г.А.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
natalymorozova506@gmail.com*

Актуальность. Хотя муковисцидоз (МВ) – полиорганное заболевание, однако, жизнеспособность больных определяется, в основном, степенью поражения лёгких. Ранняя диагностика и адекватная комплексная терапия МВ увеличивает продолжительность жизни пациентов и улучшает его качество. Это придаёт особую значимость проблеме своевременной и точной диагностике МВ лёгких, в решении которой ведущая роль принадлежит рентгенологическим исследованиям.

Цель: уточнение возможностей рентгенологической диагностики в выявлении изменений лёгких при МВ у взрослых пациентов, определение места компьютерной томографии в диагностическом процессе.

Материалы и методы. Проанализированы результаты рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) 15 пациентов, которым диагноз МВ средней и тяжёлой степени был установлен во взрослом возрасте.

Результаты. Определены наиболее типичные рентгенографические и компьютерно-томографические признаки поражения лёгких при МВ у взрослых пациентов. Показано, что рентгенографические изменения в лёгких у больных МВ являются неспецифическими и обусловлены характером вторичного воспалительного процесса. Подчёркнуты диагностические возможности компьютерной томографии при выявлении тонких структурных изменений лёгочной ткани и бронхиального дерева, что позволяет диагностировать легкие и атипичные формы МВ у взрослых, определять стадию и активность патологического процесса, оценивать эффективность лечения.

Выводы. Лучевые исследования позволяют определять симптомы поражения лёгких, характерные для МВ. Рентгенография органов грудной полости является необходимым этапом в предварительной диагностике МВ у взрослых пациентов или при возникновении неотложных состояний. Наибольшую диагностическую ценность для выявления тонких структурно-функциональных изменений, характерных для МВ, имеет КТ. Для улучшения контроля состояния органов дыхания и определения дальнейшей тактики ведения конкретного пациента необходимо регулярное наблюдение с помощью КТ.

Ключевые слова: муковисцидоз взрослых, лучевая диагностика, компьютерная томография.

RADIOLOGIC DIAGNOSTIC'S CAPABILITIES OF LUNG INJURY IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Morozova N.L., Tkachenko M.M., Romanenko A.A.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
natalymorozova506@gmail.com*

Relevance. The viability of patients is determined by the degree of lung injury despite the fact that cystic fibrosis (CF) is a multiple organ disease. Early diagnosis and adequate treatment complex of cystic fibrosis prolong the lives of patients and improves its quality. Therefore, timely and detailed diagnosis of cystic fibrosis lung is particularly important problem. The central role for its solution belongs to radiological studies.

Objective. To refine the radiology's capabilities in detecting lung changes in case of cystic fibrosis in adult patients and to determine the role of the computed tomography (CT) in the diagnostic process.

Materials and methods. The results of radiography and CT scans of 15 patients, for whom the diagnosis of CF was established in adulthood, were analyzed.

Results. The most typical radiographic and CT signs of lung damage were determined in adult CF patients. It has been shown that the radiographic changes in the lungs are non-specific for CF patients and are determined by the secondary inflammatory process. The diagnostic capabilities of CT scans in detecting subtle structural changes in the lung tissue and bronchial tree are underlined, which allows to diagnose light and atypical forms of CF in adults, determinate the stage and activity of the pathological process and the effectiveness of the treatment.

Findings. The radiation studies were able to define the CF's specific symptoms of lung lesions. Radiography of the thoracic cavity's organs is a necessary step in the preliminary diagnosis for adult patients with CF or in the medical emergency's cases. The CT has the greatest diagnostic value in detecting subtle structural and functional specific changes of CF. The regular monitoring using CT scans is necessary for improving the control of the respiratory organs' state and determine the further tactics for the particular patient.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.08>
УДК 616. 724-002.77-0.73.7

ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ ТА ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ В ШИЙНОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА

Вовк В.В. (<http://orcid.org/0000-0001-5658-1287>)

Неспрядько В.П. (<http://orcid.org/0000-0001-9178-8400>)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
viktorija.viktorovna.vovk@gmail.com*

Актуальність. Темпоро-мандибулярна дисфункція пов'язана з дестабілізацією постури як в статичі, так і в динаміці. Міофасціальний біль в скронево-нижньощелепному суглобі співіснує з хронічним болем в шийному відділі хребта, впливаючи на постуру прямолінійно – шляхом зміни положення голови або опосередковано – через міофасціальні ланцюги постури.

Метою даного дослідження стало виявлення частоти патологічних змін в шийному відділі хребта (ШВХ) при дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу (дСНЩС), діагностування можливих кореляційних зв'язків між дСНЩС та патологічними змінами в ШВХ у фронтальній та боковій проекціях, залежно від етіологічного фактору.

Матеріали та методи. Загальна вибірка пацієнтів – 208 осіб. Дослідна група включала 170 пацієнтів з дСНЩС (жінок – 62,9%, чоловіків – 37,1%). Контрольна група включала 38 пацієнти. Пацієнти були первинно обстежені, згідно міжнародного клінічного протоколу RDC/TMD, NDI, стан м'язової системи визначався за допомогою електроміографії (BioPacK EMG), суглобових голівок та кісткових структур – за допомогою комп'ютерної томографії, положення та редукція диску – за допомогою магнітно-резонансної томографії, оклюзія – за допомогою TscanIII, телерентгенографії (пряма і бокова проекції), статистична обробка за допомогою програми IBM SPSS Statistic Base v.22.

Результати. Серед популяції населення на дисфункцію скронево-нижньощелепного суглобу частіше хворіють жінки (62,9%), ніж чоловіки (37,1%). 47,05% пацієнтів були молодше 30 років. У пацієнтів з дСНЩС у 98,2% зустрічаються зміни в ШВХ, у пацієнтів без дСНЩС з частотою у 44,7% зустрічаються зміни в ШВХ, а вірогідний ризик складає 2,2 (95% ВІ 1,54-3,13). Крім того, 100% пацієнтів, котрі не скаржились на біль в СНЩС, а лише на шуми-кляцання, відмічали біль при фізикальному обстеженні методом пальпації м'язів шийного відділу хребта. Після обстеження пацієнтів поділено на 4 клінічні групи, залежно від етіологічного фактору-дСНЩС-статичних змін в шийному відділі хребта (ШВХ). Найбільшу групу складає змішана, що становить 67,67% від загальної кількості обстежуваних, та клінічно проявляється у вигляді порушень як в СНЩС, так і в ШВХ в декількох проекціях. Доведено, що дисфункція скронево-нижньощелепного суглобу та патологічні зміни в шийному відділі хребта тісно пов'язані між собою.

Висновки. Виявлено позитивний, середнього ступеня сили кореляційний зв'язок між групами м'язів: trapezius-masseter, trapezius-temporalis ($r=0,477$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-temporalis ($0,527$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-masseter ($0,575$, $p<0,05$), що свідчить про взаємовплив між м'язами лицевого скелету та ШВХ. В залежності від клінічних груп, визначено такі зміни в шийному відділі хребта: латеральна група – С-подібний сколіоз, сагітальна – випрямлений шийний лордоз з переходом в кіфоз, вертикальна – «хвилеподібний» шийний відділ хребта, змішана – комбінування патологічних станів в ШВХ та зубо-щелепному апараті в різних проекціях. Початкова форма латеральної форми дСНЩС характеризується міофасціальним больовим синдромом і відповідною клінічною симптоматикою та скаргами, проте без зміщення суглобових голівок та диску, що клінічно може слугувати як ранній етап профілактики та ризику виникнення підвивихів диску.

Ключові слова: дисфункція скронево-нижньощелепного суглобу, жувальні м'язи, нижня щелепа, оклюзія, патологічний прикус, постура, шийний відділ хребта

Актуальність. Згідно з американською академією орофасціального болю дисфункція скронево-нижньощелепного суглобу (дСНЩС) – хвороба, котра об'єднує клінічні патологічні стани в жувальних м'язах, скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС) та в асоційованих з ним структурах. Дисфункція погіршує жування, ковтання, вимову, посилює асиметрію обличчя. Головними клінічними симптомами є суглобові шуми, зменшення об'єму відкривання, мандибулярна девіація при суглобовій функції [2]. За останні роки збільшилась кількість

пацієнтів з дСНЩС [8]. У 8 з 10 пацієнтів, котрі звертаються за стоматологічною допомогою, діагностують бруксизм або дСНЩС. Окрім того, в новому протоколі DC/TMD (діагностичні критерії для дСНЩС) відокремились такі клінічні діагнози, як міалгія (дисфункція, пов'язана з м'язевим болем) і міофасціальний біль з іррадіацією [10]. Максило-мандибулярний комплекс є невід'ємною ланкою моторної системи міофасціального каркасу організму, особливо з тісним зв'язком моторного комплексу голови та шиї [3, 7, 9]. Тому внаслідок різно-

манітності симптоматики при дСНЦС більшість пацієнтів неодноразово, безуспішно лікуються у неврологів, фізіотерапевтів, ларингологів, а результати не приносять довготривалої стабільності [4, 12]. Одним з критеріїв роботи організму, як цілісної системи, є прояв компенсації. Тому, патологічні зміни в певній ділянці постури призводять до компенсаторних реакцій, шляхом зміни тону м'язової системи в різних відділах хребта та на різних рівнях [5, 6]. Однак, незважаючи на компенсаторну потужність та адаптацію організму, нестабільність починає клінічно проявлятися патологічними симптомами [11]. Існує тісний зв'язок між зубо-щелепною системою та хребтовим стовпом [3]. Взаємозв'язок між цервікальною та трігемінальною сенсорно-моторною системою пояснює взаємозв'язки між двома відділами [1, 12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Загальна вибірка пацієнтів склала 208 осіб. Дизайн дослідження – випадок-контроль. Дослідна група включала 170 пацієнтів (107 – жінки, 63 – чоловіки, вік 18–60), до контрольної групи включено 38 пацієнтів (31 – жінки, 7 – чоловіки, вік 18–60). Критерії для включення та виключення наведені в таблиці 1.

Біостатистична оцінка даних проводилась в ліцензійному програмному забезпеченні IBM SPSS Statistic Base v.22, шляхом визначення медіани, похибки медіани, розповсюдженості, частоти, вірогідності ризику розвитку патологічних змін у шийному відділі хребта (ШВХ) при наявності дСНЦС, встановлення кореляційного зв'язку між групами жувальних м'язів та м'язів шиї за допомогою показника рангової кореляції Спірмена.

Використовувались наступні методи обстеження:

1. Медичні історії хвороби, фізикальне обстеження, засновано на протоколі RDC/TMD, NDI.

2. Електроміографію (електроміограф ВіоПак EMG) – для вивчення жувальних м'язів та м'язів шиї. Електроміограму реєстрували з Masseter, Temporalis, Trapezius, Sternocleidomastoideus, Occipitalis. Застосовували пальпацію для Pterygoideus lateralis, medialis
3. Комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну терапію 1,5 Тл (МРТ) – для вивчення структури, положення суглобових голівок, диску.
4. Телерентгенограму (ТРГ) в прямій та боковій проекціях – для діагностики зубо-альвеолярного та скелетного положення.
5. Комп'ютерну систему діагностики оклюзійних контактів – TScan III, оклюзіографію в ротовій порожнині.
6. КТ, ТРГ в прямій та боковій проекціях – для виявлення дисфункції шийного відділу хребта.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед дослідної групи пацієнтів жінок було 62,9%, чоловіків – 37,1%. 47,05% пацієнтів були молодше 30 років з середньою медіаною років 23 похибкою медіани 0,48. Пацієнти старше 30 років з середнім віком 41 та відповідною похибкою медіани 1,19. У пацієнтів з дСНЦС у 98,2% зустрічаються зміни в ШВХ, у пацієнтів без дСНЦС з частотою у 44,7% зустрічаються зміни в ШВХ, а вірогідний ризик складає 2,2 (95% ВІ 1,54-3,13). Крім того, 100% пацієнтів, котрі не скаржились на біль в СНЦС, а лише шумові характеристики-кляцання, відмічали больову симптоматику при фізикальному обстеженні методом пальпації м'язів шийного відділу хребта. В таблиці 2 представлено поділ вибірки на групи.

Після обстеження пацієнтів поділено на 4 клінічні групи, залежно від етіологічного фактору-дСНЦС-статичних змін в шийному відділі хребта

Таблиця 1

Критерії для включення в дослідження та виключення

Критерії для включення	Критерії для виключення
Чоловіки, жінки	Після хірургічних операцій
Вік 18–40	Неврологічні дисфункції або фіброміалгія
Біль в ШВХ	В анамнезі травма голови, хребта
Функціональні зміни в ШВХ	Ревматоїдний артрит
дСНЦС/бруксизм	Прийом/залежність від речовин або препаратів, таких як знеболюючі, антидепресанти, оральні контрацептиви, міорелаксанти, алкоголь, наркотики
Інформована згода пацієнта	Психічні розлади

Таблиця 2

Поєднання дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу з ускладненнями у шийному відділі хребта

	Наявна дСНЦС	Відсутня дСНЦС
Наявні зміни у ШВХ	167 (98,2%)	17 (44,7%)
Відсутні зміни у ШВХ	3 (1,8%)	21 (55,3%)
Всього	170	38

(ШВХ). Серед 167 пацієнтів з дСНЦС та порушеннями в ШВХ до латеральної групи належать 5,29% пацієнтів, до сагітальної – 23,52%, вертикальної – 3,52%, змішаної – 67,67%. Окремо оцінювалась в кожній групі частота виникнення етіологічного фактору, що впливає на дСНЦС, де в латеральній групі серед мультифакторних етіологічних чинників найчастіше зустрічається деформація обох щелеп – 44,4%, в сагітальній групі – зміни показника індексу Шимбачі – 82,1%, в вертикальній – зміна міжальвеолярної висоти за Рікетсом – 83,3%, в змішаній індекс Шимбачі – 96,5% та деформація обох щелеп – 90,3% (табл. 3).

При проведенні статистичного аналізу встановлено, що групи відрізняються за частотою етіологічної причини за критерієм χ^2 -квадрат $p < 0,001$.

При проведенні кореляційного аналізу значень електроміографічних показників, що визначались в мкВ, жувальних м'язів та м'язів ШВХ – *mm. masseter, temporalis, trapezius, sternocleidomastoideus*, виявлено позитивний, середнього ступеня сили кореляційний зв'язок між групами м'язів з використанням показників рангової кореляції Спірмена: *trapezius-masseter* ($r=0,508$, $p<0,05$), *trapezius-temporalis* ($r=0,477$, $p<0,05$), *sternocleidomastoideus-temporalis* ($0,527$, $p<0,05$), *sternocleidomastoideus-masseter* ($0,575$, $p<0,05$).

Після обстеження пацієнтів поділено на 4 клінічні групи, залежно від етіологічного фактору-дСНЦС-статичних змін в шийному відділі хребта.

1. Латеральна – 5,29% пацієнтів
2. Сагітальна – 23,52% пацієнтів
3. Вертикальна – 3,52% пацієнтів
4. Змішана – 67,67% пацієнтів

Латеральна група

До першої, латеральної, групи відносяться пацієнти з етіологічними чинниками в ділянці одного квадранту щелепи – супраконтактами, дефектами зубних рядів 2, 3 класів, за Кенеді, помилками при визначенні протетичної площини, центральної оклюзії (ЦО), центрального співвідношення щелеп (ЦСЩ) – 2, 3 групи, за Бетельманом, зубощелепні деформації.

1 стадія – компенсаторна форма – без зміщення щелепи з міофасціальним больовим синдромом. Головною скаргою пацієнтів є те, що при змиканні зубних рядів «вищу сторону» дотягують, дотискають, наявне періодичне клацання в суглобі. При цьому на МРТ не фіксуються патологічні зміни, проте визначається одностороннє підвищення тонузу жувальних м'язів та м'язів бічної групи шийного відділу.

2 стадія – зі зміщенням. При цьому відбувається зміщення нижньої щелепи в бік патологічного квадранту, дефлексія, на КТ зрізах візуалізується зниження висоти рентгенологічної суглобової щілини, зміщення голівки дозад на боці дефекту, голівки овальної, сплющеної форми по передній поверхні з остеопоротичною перебудовою кісткової тканини, а при зубощелепних деформаціях – в сторону більшої висоти бічних зубів, в залежності від деформації верхньої чи нижньої щелепи відносно горизонталі з переднім підвивихом суглобового диску, його дегенеративними змінами з подальшим латеральним зміщенням без редукації, синовітом, ознаками деформуючого артрозу обох суглобів, гіпомобільності суглобу протилежної сторони, при відкриванні – нерівномірність контакту суглобових голівок зі скастами суглобових горбків, одностороннім підвищенням тонузу жувальних м'язів та м'язів шиї, С-подібного сколіозу в протилежну від зміщення сторону та дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта у вигляді остеохондрозу різного ступеню.

Сагітальна група

До другої, сагітальної, групи відносяться пацієнти з глибоким дистальним прикусом, з помилками при визначенні протетичної площини при протезуванні 1, 4 класів, за Кенеді, пацієнти з відсутністю рационального сагітального різцевого шляху та з недостатньою фронтальною висотою за показниками LVI, деформацією фронтальної групи зубів відносно горизонталі. Суглобові головки зміщені дозад, наявний передній підвивих диску, підвищення тонузу груп м'язів задньої ділянки шиї, випрямлений шийний лордоз з переходом в кіфоз, протрузії дисків на рівні C4-C5-C6.

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів на 4 клінічні групи, залежно від етіологічного фактору-дСНЦС-статичних змін в шийному відділі хребта

Етіологічний фактор, який спровокував дСНЦС-статичні зміни в ШВХ	Кількість пацієнтів в групах							
	Латеральна		Сагітальна		Вертикальна		Змішана	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Деформація верхньої щелепи	1	11,1	0	0	0	0	63	55,8
Деформація нижньої щелепи	1	11,1	26	66,6	0	0	59	52,2
Супраконтакти	2	22,2	2	5,12	0	0	30	26,5
Дефекти зубних рядів	1	11,1	4	10,3	2	33,3	37	32,7
Деформація обох щелеп	4	44,5	3	7,7	0	0	102	90,3
Глибокий прикус	0	0	20	5,1	0	0	0	0
Індекс Шимбачі	0	0	32	82,1	0	0	109	96,5
Рікетс	0	0	0	0	5	83,3	89	78,8
Всього	9	–	39	–	6	–	113	–

Вертикальна група

До третьої, вертикальної, групи відносяться пацієнти з недостатньою між альвеолярною висотою $>3^\circ$, за Рікетсом, в поєднанні з III скелетним класом, з помилками при протезуванні, недорозвинутою однією або двома щелепами, патологічною стертістю, з характеристиками 2 сагітального класу м'язів та положення диску, голівок, однак частішими дегенеративними враженнями суглобового диску, підвищеним тонусом скроневого та жувального м'язів, з характерною особливістю «хвилеподібного» шийного відділу хребта, ознаками порушення статички у вигляді згладження шийного лордозу та формуванням кіфотичної деформації переважно на рівні тіл хребців С4-С5-С6, з форамінальним стенозом та остеохондрозом різних ступенів. Головною скаргою пацієнтів є постійна напруга в жувальних м'язах та нестача висоти між щелепами.

Змішана група

Змішана група дисфункції включає комбінування характеристик змін в ШВХ та СНЩС попередніх груп з мультифакторними етіологічними чинниками (рис. 1-6).

ВИСНОВКИ

1. Серед загальної вибірки пацієнтів 208 осіб вірогідний ризик розвитку патологічних змін в ШВХ при дСНЩС складає 2,2 (95% ВІ 1,54-3,13) з частотою 98,2%, що свідчить про тісний взаємозв'язок між патологією в зубо-щелепному апараті та ШВХ, на відміну від осіб без дСНЩС, проте з патологією в ШВХ, що складає 44,7% .

2. Виявлено позитивний, середнього ступеня сили кореляційний зв'язок між групами м'язів: trapezius-masseter, trapezius-temporalis ($r=0,477$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-temporalis (0,527, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-masseter (0,575, $p<0,05$), що свідчить про взаємозв'язок між м'язами лицевого скелету та ШВХ.

3. Серед чотирьох клінічних груп, в залежності від етіологічного фактору-дСНЩС-статичних змін в шийному відділі хребта, найбільшою є змішана група – 67,67%.

4. Встановлено такі зміни в шийному відділі хребта пацієнтів в залежності від клінічних груп: латеральна група – С-подібний сколіоз, сагітальна –

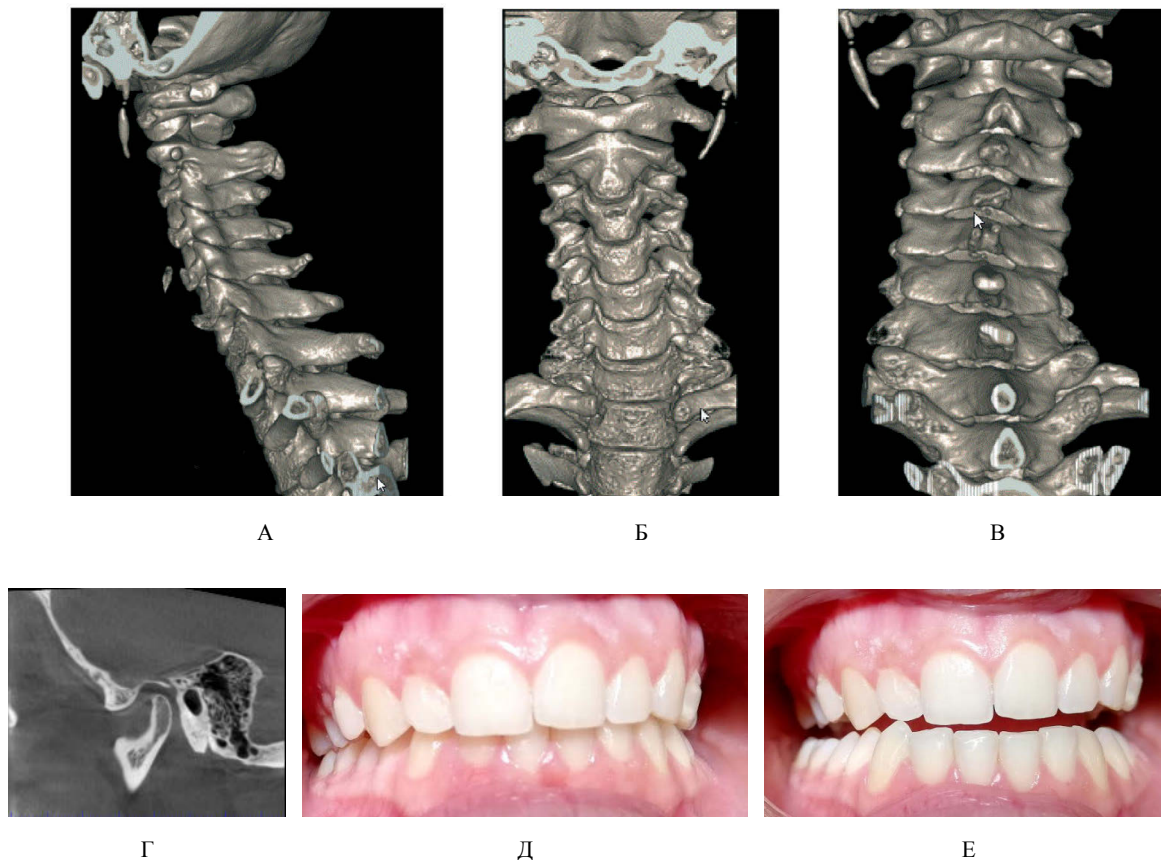


Рис. Етіологічні чинники -дСНЩС-статичних змін у змішаній групі:
 А) згладження шийного лордозу, кіфотична деформація на рівні С5-С6; Б), В) лівобічний «С»-подібний сколіоз; Г) дистальне зміщення голівки нижньої щелепи скронево-нижньощелепного суглобу;
 Д), Ж) деформація верхньої щелепи при закритій та відкритій ротовій порожнині.

випрямлений шийний лордоз з переходом в кіфоз, вертикальна – «хвилеподібний» шийний відділ хребта, змішана – комбінування патологічних станів в різних проекціях.

5. Початкова форма латеральної форми дСНЦС характеризується міофасціальним больовим синдромом і відповідною клінічною симптоматикою та скаргами, проте без зміщення суглобових головок та диску, без змін в ШВХ, що клінічно може слугувати як ранній етап профілактики та ризику виникнення підвивихів диску та змін в ШВХ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

1. Browne P.A., Clark G.T., Kuboki T., Adachi N.Y. Concurrent cervical and craniofacial pain: a review of empiric and basic science evidence // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86 (6): 633-40. DOI:10.1016/s1079-2104(98)90195-0
2. Calixtre L.B., Gr̃ninger B.L., Haik M.N., Albuquerque-Sendñ F., Oliveira A.B. Effects of cervical mobilization and exercise on pain, movement and function in subjects with temporomandibular disorders: a single group pre-post test // *J Appl Oral Sci.* 2016; 24 (3): 188-97. DOI: 10.1590/1678-775720150240.
3. Catanzariti J.F., Debuse T., Duquesnoy B. Chronic neck pain and masticatory dysfunction // *Joint Bone Spine.* 2005; 72 (6): 515-9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.10.007
4. Eriksson P.O., Hdgman-Henrikson B., Nordh E., Zafar H. Co-ordinated mandibular and head-neck movements during rhythmic jaw activities in man // *J. of dental research.* 2000; 79 (6): 1378-84. DOI: 10.1177/00220345000790060501
5. Germain L. Differential diagnosis of toothache pain. Part 2, nonodontogenic etiologies // *Dent Today.* 2012; 31 (8): 84, 86, 88-9. PMID: 22970601
6. Miernik M., Wieckiewicz M., Paradowska A., Wieckiewicz W.A. Review Massage therapy in myofascial TMD pain management // *Clin Exp Med.* 2012; 21 (5): 681-5. PMID: 23356206
7. National Institute of Dental and Craniofacial Research (2014) Prevalence of TMJD and Its Signs and Symptoms // 2014. <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain/prevalence>
8. Resende C.M., Alves A.C., Coelho L.T., Alchieri J.C., Roncalli A.G., Barbosa G.A. Quality of life and general health in patients with temporomandibular disorders // *Braz Oral Res.* 2013; 27 (2): 116-21. PMID: 23459771.
9. Ries L.G., B̃rzin F. Analysis of the postural stability in individuals with or without signs and symptoms of temporomandibular disorder // *Braz Oral Res.* 2008; 22 (4): 378-83. PMID: 19148396
10. Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E., Look J., Anderson G. et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group // *J. Oral Facial Pain Headache.* 2014; 28 (1): 6-27. DOI: 10.11607/jop.1151.
11. Walczyska-Dragon K., Baron S., Nitecka-Buchta A., Tkacz E. Correlation between TMD and Cervical Spine Pain and Mobility: Is the Whole Body Balance TMJ Related? // *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 582414. DOI: 10.1155/2014/582414.
12. Wiesinger B., Malker H., Englund E., Wanman A. Back pain in relation to musculoskeletal disorders in the jaw-face: A matched case-control study // *Pain.* 2007; 131 (3): 311-9. DOI: 10.1016/j.pain.2007.03.018

Отримано: 25.03.2019

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ШЕЙНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Вовк В.В., Неспрядько В.П.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
viktorija.viktorovna.vovk@gmail.com

Актуальность. Темпоромандибулярная дисфункция связана с дестабилизацией позуры как в статике, так и в динамике. Миофасциальная боль в височно-нижнечелюстном суставе сосуществует с хронической болью в шейном отделе позвоночника, влияя на позуру прямолинейно – путём смены положения головы или опосредованно – через миофасциальные цепи позуры.

Целью исследования стало выявление частоты патологических изменений в шейном отделе позвоночника (ШОП) при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (дВНЧС), диагностирование возможных корреляционных связей между дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (дВНЧС) и патологическими изменениями в ШОП во фронтальной и боковой проекциях, в зависимости от этиологического фактора.

Материалы и методы. Общая выборка пациентов – 208. Обследуемая группа включала 170 пациентов с дВНЧС (женщины – 62,9%, мужчины – 37,1%). Контрольная группа включала 38 пациента. Пациенты были первично обследованы, согласно с международным клиническим протоколом RDC/TMD, NDI; состояние мышечной системы определялось с помощью электромиографии (BioPack EMG), суставных головок и костных структур – с помощью компьютерной томографии, положение и редукция диска – с помощью магнитно-резонансной томографии, окклюзия – с помощью TscanIII, телерентгенографии (прямая и боковая проекции), статистическая обработка в программе IBM SPSS Statistic Base v.22

Результаты. Среди популяции населения с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава чаще болеют женщины (62,9%), чем мужчины (37,1%). 47,05% пациентов были младше 30 лет. У пациентов с дВНЧС в 98,2% встречаются изменения в ШОП, у пациентов без дВНЧС с частотой в 44,7% встречаются изменения в ШОП, а возможный риск составляет 2,2(95% ВР 1,54-3,13). Кроме того, 100% пациентов, которые не жаловались на боли в ВНЧС, а только на шумы-щелканье, отмечали боль при физикальном обследовании методом пальпации мышц шейного отдела позвоночника. После обследование пациентов распределено на 4 клинические группы, в зависимости от этиологического фактора-дВНЧС-статических изменений в ШОП. Наибольшую группу составляет комбинированная, что включает 67,67% от общего количества исследуемых, клинически проявляется нарушениями как в ВНЧС, так и в ШОП в нескольких проекциях. Доказано, что дисфункция ВНЧС и патологические изменения в ШОП тесно связаны между собой.

Выводы. Выявлена позитивная, средней степени силы корреляционная связь между группами мышц: trapezius-masseter, trapezius-temporalis ($r=0,477$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-temporalis ($0,527$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus masseter ($0,575$, $p<0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи между мышцами лицевого скелета и ШОП. В зависимости от клинических групп, изменения в шейном отделе позвоночника: латеральная группа – С-образный сколиоз, сагитальная – выпрямленный шейный лордоз с переходом в кифоз, вертикальная – «волнообразный» шейный отдел позвоночника, смешанная – комбинирование патологических состояний в разных проекциях. Начальная форма латеральной формы дВНЧС характеризуется миофасциальным болевым синдромом и соответственной клинической симптоматикой и жалобами, но без смещения суставных головок и диска, что клинически может служить как ранний этап профилактики и риска возникновения подвывихов диска.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, жевательные мышцы, нижняя челюсть, окклюзия, патологический прикус, postura, шейный отдел позвоночника.

IDENTIFICATION OF CORRELATION OF TEMPOROMANDIBULAR DYSFUNCTION AND CERVICAL SPINE DISORDERS

Vovk V.V., Nespriadko V.P.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
viktoria.viktorovna.vovk@gmail.com*

Relevance. Temporomandibular dysfunction is associated with imbalance of the whole body in static and dynamic. Myofascial Pain in Temporomandibular joint often coexist with chronic neck pain, impacting on posture straightly by changing head position or indirectly by instability of muscles chains.

Objective. This study aimed to evaluate frequency of cervical spine disorders (CSD) in case of Temporomandibular dysfunction (TMD), possible correlations between TMD and CSD in frontal and lateral planes depends on ethiological factors.

Materials and methods. The study included 208 patients. Study group consisted of 170 patients with TMD (female – 62,9%, male – 37,1%). Control group consisted of 38 patients. Subjects were examined according to international clinical protocol RDC/TMD, NDI, masticatory, neck motor system were analysed by (BioPak EMG), position of condyles and bone structure – via *computed tomography, position and disc reduction* – via magnetic resonance imaging, occlusion – via TScan III, cephalometric analysis (frontal, lateral view), statistical analyses with program IBM SPSS Statistic Base v.22.

Results. Female more often has temporomandibular dysfunction (62,9%) than male (37,1%) among the population. 47,05% were under 30 years. About 98,2% of patients, presented complaining of Temporomandibular disorder symptoms had neck pain concomitantly and cervical spine disorders in different planes, 44,7% of patients without TMD, but with CSD, value at risk 2,2(95% VaR 1,54-3,13). Moreover 100% of those who did not report pain in the Temporomandibular joints, but presented only with clicking, had reported pain in the neck during physical examination. After examination patients were divided into 4 different clinical groups of TMD depends on ethiology-TMD-neck spinal disability. The largest is combined group – 67,67% of total patients and is clinical manifested with TMD, spinal neck disorders in several planes. Different dysfunctional conditions between facial skull boned and cervical spine are closely interconnected with each other.

Conclusions. There is positive, mild power of correlations between muscles groups trapezius-masseter, trapezius-temporalis ($r=0,477$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-temporalis ($0,527$, $p<0,05$), sternocleidomastoideus-masseter ($0,575$, $p<0,05$), which indicates cooperation between facial muscles and cervical spine muscles. There is changes in cervical spine depends on clinical group: lateral group – C type scoliosis, sagittal – from straightening of cervical lordosis to kyphosis, vertical – «wave» type of cervical spine, combined – combine of pathology in different planes. Initial form of lateral group TMD is characterized as myofascial pain syndrome with specific clinical symptoms, but without condyle and disc displacement, thus it can be as an early prophylactic stage and risk of disc subluxation.

Key words: cervical spine, masticatory muscles, mandibular, occlusion, pathological bite, posture, Temporomandibular dysfunction.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.09>
УДК: 340.6:616-003.265:303.438.2

ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ПРОСТАГЛАНДИНУ F₂альфа, ЯК МАРКЕРА МЕНСТРУАЛЬНОЇ КРОВІ

Варуха К.В. (<http://orcid.org/0000-0001-5933-4134>)

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна
k.varukhasme@gmail.com

Актуальність. Питання визначення походження крові на речових доказах має принципове значення для слідства у кримінальних злочинах. Але сьогодні в судово-медичній практиці нема надійного методу визначення крові менструального походження. Тому актуальним є пошук критерію, який би був надійним маркером саме менструальної крові.

Мета: з'ясувати можливість використання простагландину F₂альфа (PGF₂б) в якості маркера крові менструального походження при статевих злочинах.

Матеріали та методи. Обстежені практично здорові жінки (n=51) репродуктивного віку. У 1 групу (n=28) увійшли жінки 18-29 років, у 2 групу (n=23) – 30-45 років. Під час обстеження у жіночій консультації вилучали зразок піхвового вмісту в період менструації на тампоні, зразок піхвового вмісту в позаменструальний період та зразок капілярної крові на марлі. Вилучені об'єкти висушували. Простагландини у зразках визначали методикою препаративного виділення і систематичного ходу аналізу простагландинів, отриманих методом біосинтезу. Оцінку кількісного вмісту PGF₂α в крові проводили безпосередньо на хроматограмах з обліком залежності між площею плями та масою об'єкта. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично методами варіаційної статистики із визначенням середнього значення, середньоквадратичного відхилення, середньої похибки, t-критерію достовірних різниць за Ст'юdentом. Порівнювали величини вмісту PG F₂α у різних рідинах. Розбіжності між рідинами вважали достовірними за умови P<0,001.

Результати. Існує залежність вмісту PGF₂α від віку жінок і від регіонального походження рідини. У жінок 30-45 років вміст PGF₂α завжди, у всіх рідинах, більше, ніж у жінок 18-29 років (p<0,001): в піхвовій рідині – на 11%; в менструальній крові – на 6%; в капілярній крові – на 3%.

Вміст PGF₂α найбільший у менструальній крові, у порівнянні з піхвОВОЮ рідиною і з капілярною кров'ю. Це справедливо для жінок обох вікових категорій: у жінок 30-45 років вміст PGF₂α в 2,6 разів більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,4 разів більше, ніж в піхвовій рідині; у жінок 18-29 років вміст PGF₂α в 2,7 рази більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,5 рази більше, ніж в піхвовій рідині

Висновок. Вміст PGF₂α вище 13,1 нг/мг сухої тканини крові є достовірною ознакою крові менструального походження, для встановлення регіонального походження при статевих злочинах.

Ключові слова: менструальна кров, капілярна кров, піхвова рідина, вміст простагландину F₂альфа, хроматографа.

Актуальність. При дослідженні крові в слідах на речових доказах, наряду з визначенням її видової, групової, статевої приналежності, її регіонального походження, судовому експерту досить часто необхідно відповісти на питання, чи є кров менструальною. Це питання має принципове значення для слідства. Але сьогодні в судово-медичній практиці нема надійного методу визначення крові менструального походження.

Відомо, що менструальна кров, змішуючись із вмістом піхви, містить складові піхвового епітелію, епітелію слизової оболонки, а також велику кількість бактерій – коків, бацил [3, 7]. Але ці ж самі компоненти містяться і у крові із жіночих статевих шляхів (наприклад, при статевих злочинах), але не менструального походження [1, 2]. Тому актуальним є пошук критерію, який би був надійним маркером саме менструальної крові.

Таким маркером може бути вазоконстриктор простагландин F₂альфа (PGF₂α), який виробляється в ендометрії під час менструації. PGF₂α посилює спазм артерій і ішемію ендометрію, викликає скорочення міометрію, що, з одного боку, зменшує

кровотік, з іншого – сприяє видаленню відторгнутого ендометрію [4, 5, 8].

Пошук глибиною у 10 років (2009–2019 рр) у міжнародних наукометричних базах PubMed, Scopus, Web of Science виявив, що дослідження у цьому питанні не виходили за межі наукового пошуку і не використовувалися у судово-медичній практиці [7].

Мета дослідження: з'ясувати можливість використання простагландину F₂альфа в якості маркера крові менструального походження для визначення регіонального походження, при статевих злочинах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження були зразки піхвової рідини, менструальної крові та капілярної крові від жінок репродуктивного віку 18-45 років, які були вилучені під час їхнього обстеження у жіночій консультації КНП «Центр Первинної медико-санітарної допомоги» №1 Шевченківського району м. Києва, впродовж 2015–2016 рр. Вилучення зразків проводилося за інформованої згоди пацієнток. Це

були практично здорові жінки. Їх поділили на дві групи, в залежності від віку. У 1 групу (n=28) увійшли жінки 18-29 років, у 2 групу (n=23) – жінки 30-45 років. Розподіл жінок за віком був проведений за гінекологічною класифікацією згідно віковим періодам життя жінок в залежності від функціонального стану їх репродуктивної системи. Під час їхнього обстеження у жіночій консультації вилучали зразок піхвового вмісту в період менструації на тампоні, зразок піхвового вмісту в позаменструальний період та зразок капілярної крові на марлі. Вилучені об'єкти висушували та зберігали до дослідження. Простагландини у зразках визначали методикою препаративного виділення і систематичного ходу аналізу простагландинів, отриманих методом біосинтезу. Метод запропонований Р.В. Бобильовим та співавторами [2]. У якості контролю використовували стандартний розчин простагландину F2альфа, а саме Ензапрост F ("CHINOIN" Pharmaceutical and Chemical Works Co.Ltd., Угорщина).

Оцінку кількісного вмісту PGF₂α в крові проводили безпосередньо на хроматограмах з обліком залежності між площею плями та масою об'єкта, а саме був застосований спосіб, який дозволяє з використанням програмного забезпечення автоматично визначати площу плями речовини, яку ми виявили на хроматограмі, та в порівнянні з площею плями стандарту точно визначати її кількісний вміст [6].

Цифровий матеріал, який було отримано при дослідженнях, обробляли статистично за загально-

прийнятими методами варіаційної статистики із визначенням середнього значення, середньоквадратичного відхилення, середньої похибки, t-критерію достовірних різниць за Ст'юдентом.

Для визначення діагностичних критеріїв, визначали межі коливань середніх значень (M співвідношення), застосовуючи метод двосигмальної оцінки – $M \pm 2u$, де M – середнє арифметичне, u – середньоквадратичне відхилення

Вірогідний інтервал (ВІ) для середніх значень було обрано на рівні 95%. Порівнювали величини вмісту PGF₂α у різних рідинах. Розбіжності між рідинами вважали достовірними за умови $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення вмісту PGF₂α в рідинах різного регіонального походження практично здорових (ПППЗ) жінок наведено в таблиці і на рисунку.

Отже, існує залежність вмісту PGF₂б, по-перше, від віку жінок, а по-друге, від регіонального походження рідини.

Так, у жінок 30-45 років вміст PGF₂б завжди, у всіх рідинах, більше, ніж у жінок 18-29 років ($p < 0,001$):

- в піхвовій рідині – на 11%;
- в менструальній крові – на 6%;
- в капілярній крові – на 3%.

Вміст PGF₂б найбільший у менструальній крові, у порівнянні з піхвовою рідиною і з капілярною

Таблиця

Вміст PGF₂α в рідинах різного регіонального походження практично здорових жінок різного репродуктивного віку

Вікова група жінок	PG F ₂ α нг/мг сухої тканини, $M \pm 2\sigma$		
	Піхвова рідина	Менструальна кров	Капілярна кров
18-29 р. (n = 28)	9,25±0,03 (ДІ 2,75-16,59)	13,62±0,04 (ДІ 5,58-21,48)	5,07±0,06 (ДІ 2,75-7,09)
30-45 р. (n = 23)	10,35±0,04 (ДІ 5,79-16,05)	14,48±0,02 (ДІ 5,64-20,95)	5,44±0,06 (ДІ 2,54-8,62)
P	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*

Примітка: * P – досягнутий рівень значущості PGF₂α

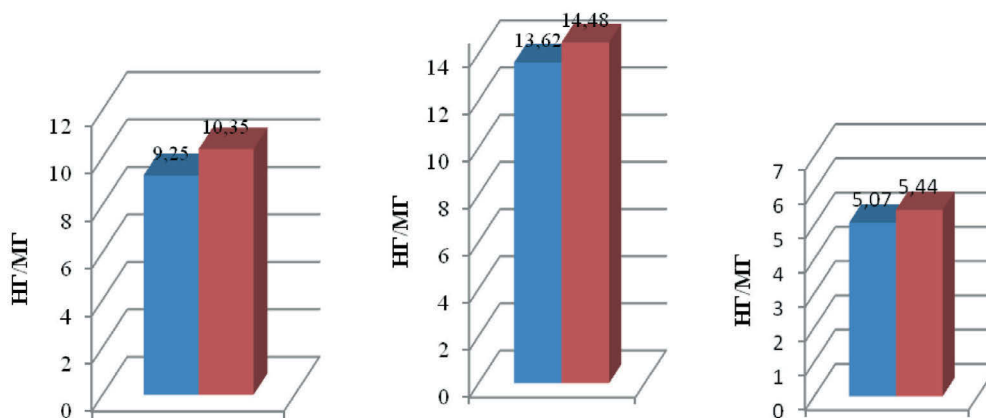


Рис. Вміст PGF₂б в різних рідинах практично здорових жінок 18–29 та 30–45 років:
А) в піхвовій рідині, Б) в менструальній крові, В) в капілярній крові

кров'ю. Причому ця тенденція справедлива для жінок обох вікових категорій:

- у жінок 30-45 років вміст PGF₂α в 2,6 разів більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,4 разів більше, ніж в піхвовій рідині;
- у жінок 18-29 років вміст PGF₂ в 2,7 рази більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,5 рази більше, ніж в піхвовій рідині.

Отже, на нашу думку, вміст PGF₂α вище 13,1нг/мг сухої тканини є достовірною ознакою менструального походження крові.

Згідно даним вітчизняної та світової літератури можна зробити висновок про те, що з судово-медичної точки зору ця проблема розроблена не повністю, має фрагментарний характер, відомі діагностичні критерії не враховують притаманні менструальній крові її складові, що і обумовлює подальше опрацювання цього напрямку, тому дане дослідження має велику значимість для судово-медичної експертизи.

ВИСНОВКИ

Вміст PGF₂α є найвищим в менструальній крові у 1,5 рази у порівнянні з піхвовою рідиною і у 2,7 разів у порівнянні з капілярною кров'ю.

Вміст PGF₂α має вікові коливання: його вміст вище на 6-12% у жінок 30-45 років, ніж у жінок 18-29 років.

Вміст PGF₂α вище 13,1 нг/мг сухої тканини є достовірною ознакою крові менструального походження, що є дуже важливим при визначенні регіонального походження крові, при призначенні судово-медичних експертизу з приводу статевих злочинів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Varukha K.V., Mikhailichenko B.V. Forensic establishment of menstrual origin of blood by its

characteristic components // Forensic examination. 2018; 2: 67-71. [Ukrainian] http://nbuv.gov.ua/UJRN/sme_2018_2_19

2. Bobylev R.V. The technology of dosage forms: A textbook in 2 volumes / Ed. L.A. Ivanova. – M.: Medicine. 1980. V. 2. P. 64-93. [Russian]
3. Gerasimenko OI, Gerasimenko KO. Forensic medical determination of blood origin by laboratory methods // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2017; 5 (7): 12-5. [Ukrainian] http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2017_5_4
4. Dikareva LV, Shvarev EG, Abzhaililova AR, Tishkova OG, Yuhanova Yu.Yu. Diagnostic value of menstrual discharge in gynecological pathology // Astrakhan Medical Journal. 2013; 8 (3): 12-7. [Russian] <https://cyberleninka.ru/article/v/diagnosticheskoe-znachenie-menstrualnyh-vydeleniy-pri-ginekologicheskoy-patologii>
5. Perepechina IO Errors in the study of biological objects / In the book: Forensic examination: typical errors / Ed. E.R. Russnskaya. M.: Prospect, 2012. 544 p. [Russian] <https://istina.msu.ru/publications/book/1581733/>
6. Sibirskaia EV, Adamyan LV, Yatsyk SP, Tin IF, Geraskina SG Abnormal uterine bleeding of the pubertal period – a state of hormonal background // Questions of modern pediatrics. 2014. 13 (4): 136-9. [Russian] <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1098>
7. A method for determining the quantitative content of biologically active substances in tissues and fluids of the human body / A.M. Bilyakov, B.V. Mikhailichenko / Patent 54582, G01N33 / 48. Statement 07.07.2010; publ. 10.11.2010. Bul. № 21. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiPyNH52NfIAhUipYsKHfnZAZMQFjA AegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Fnbuv.gov.ua%2Fj-pdf%2Fsme_2018_2_19.pdf&usq=AOvVaw3guSrlIhvkH6TlayGKP8DR
8. Hurley I.P., Cook R., Laughton C.W., Pickles N.A., Ireland H.E., Williams J.H. Detection of human blood by immunoassay for applications in forensic analysis // Forensic Sci Int. 2009; 190 (1-3): 91-7. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.05.018.
9. Yang H., Zhou B., Prinz M., Siegel D. Proteomic Analysis of Menstrual Blood // Molecular and Cellular Proteomics. 2012; 11 (10): 1024-35. <https://doi:10.1074/mcp.M112.018390>

Отримано: 15.01.2019

ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНА F₂АЛЬФА, КАК МАРКЕРА МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ

Варуха К.В.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
k.varukhasme@gmail.com*

Актуальность. Вопрос происхождения крови на вещественных доказательствах имеет принципиальное значение для следствия в уголовных преступлениях. Но сегодня в судебно-медицинской практике нет надежного метода определения крови менструального происхождения. Поэтому актуальным является поиск критерия, который бы был надежным маркером именно менструальной крови.

Цель: выяснить возможность использования простагландина F₂альфа (PGF₂α) в качестве маркера менструального происхождения крови.

Материалы и методы. Обследованы практически здоровые женщины (n = 51) репродуктивного возраста. В 1 группу (n = 28) вошли женщины 18-29 лет, во 2 группу (n = 23) – 30-45 лет. При обследовании в женской консультации изымали образец влагалищного содержимого в период менструации на тампоне, влагалищного содержимого в позамenstrуальный период и образцы капиллярной крови на марле. Удаленные объекты высушивали. Простагландины в образцах определяли методом препаративного выделения и систематического хода анализа простагландинов, полученных методом биосинтеза. Оценку количественного содержания PGF₂α в крови проводили непосредственно на хроматограммах с учетом зависимости между площадью пятна и массой объекта. Полученный цифровой материал обрабатывали статистически методами вариационной статистики с определением среднего значения, среднеквадратичного отклонения, средней ошибки, t-критерия достоверных различий по Стьюдента. Сравнивали величины содержания PGF₂α в различных жидкостях. Разбежности между жидкостями считали достоверными при P < 0,001.

Результаты. Существует зависимость содержания PGF₂α от возраста женщин и от регионального происхождения жидкости. У женщин 30-45 лет содержание PGF₂α всегда, во всех жидкостях, больше, чем у женщин 18-29 лет (p < 0,001): в влагалищной жидкости – на 11%; в менструальной крови – на 6%; в капиллярной крови – на 3%. Содержание PGF₂α крупнейший в менструальной крови, по сравнению с влагалищной жидкостью и с капиллярной кровью. Это справедливо для женщин обеих возрастных категорий: у женщин 30-45 лет содержание PGF₂α в 2,6 раз больше в менструальной крови, чем в капиллярной и в 1,4 раз больше, чем в влагалищной жидкости; у женщин 18-29 лет содержание PGF₂α в 2,7 раза больше в менструальной крови, чем в капиллярной, и в 1,5 раза больше, чем в влагалищной жидкости.

Вывод. Содержание PGF₂α выше 13,1 нг / мг сухой ткани крови является достоверным признаком менструального происхождения крови.

Ключевые слова: менструальная кровь, капиллярная кровь, влагалищная жидкость, содержание простагландина F₂альфа.

DETERMINATION OF THE QUANTITATIVE CONTENT OF PROSTAGLANDIN F₂ALPHA AS A MENSTRUCTURAL MARKER

Varukha K.V.

*Bogomolets National University, Kyiv, Ukraine
k.varukhasme@gmail.com*

Relevance. The issue of determining the origin of blood on material evidence is of fundamental importance to criminal investigations. But today in forensic practice there is no reliable method for determining the blood of menstrual origin. Therefore, it is important to look for a criterion that would be a reliable marker of menstrual blood.

Objective: To investigate the possibility of using prostaglandin F₂alpha (PGF₂α) as a marker of menstrual blood origin.

Materials and methods. Practically healthy women (n = 51) of reproductive age were examined. In group 1 (n = 28) were women 18-29 years, in group 2 (n = 23) – 30-45 years. During the examination in the women's consultation, a sample of vaginal contents during menstrual period on a tampon, a sample of vaginal contents in the extra-menstrual period and a sample of capillary blood on gauze were removed. The removed objects were dried. Prostaglandins in the samples were determined by the method of preparative isolation and systematic analysis of prostaglandins obtained by the method of biosynthesis. The quantitative content of PGF₂α in the blood was evaluated directly on chromatograms, taking into account the relationship between spot area and object mass. The resulting digital material was processed statistically by variational statistics methods, with mean, deviation, mean error, Student's t-test of significant differences. The contents of PG F₂α in different liquids were compared. The differences between the liquids were considered significant under the condition P < 0.001.

Results. There is a dependence of PGF₂α content on women's age and on the regional origin of the fluid. In women 30-45 years, the content of PGF₂α is always higher in all fluids than in women 18-29 years (p < 0.001): in the vaginal fluid – by 11%; in menstrual blood – by 6%; in capillary blood – by 3%. The content of PGF₂α is highest in menstrual blood, compared to vaginal fluid and capillary blood. This is true for women of both ages: in women 30-45 years PGF₂α content is 2.6 times higher in menstrual blood than in capillary blood, and 1.4 times higher than in vaginal fluid; in women 18-29 years PGF₂α content is 2.7 times higher in menstrual blood than in capillary blood, and 1.5 times higher than in vaginal fluid.

Conclusion. A content of PGF₂α above 13.1 ng / mg of dry blood tissue is a sure sign of menstrual blood origin.

Key words: menstrual blood, capillary blood, vaginal fluid, F₂alpha prostaglandin content.

ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА/ОЖИРІННЯМ

Місюра О.М. (<http://orcid.org/0000-0003-0882-7873>)

Хайтович М.В. (<http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com*

Актуальність. Зміни способу життя та характеру харчування останнього часу призвели до значного поширення надлишкової маси тіла (НМТ) та ожиріння серед дітей та підлітків. За результатами наших попередніх досліджень, встановлено, що серед підлітків із НМТ/ожирінням первинна артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається у 1,5-7,5 разів частіше, ніж серед однолітків. Відомо, що дітям та підліткам із ожирінням притаманні емоційна нестабільність та імпульсивність.

Метою даної роботи було вивчити особливості особистості підлітків із первинною АГ, поєднаною з НМТ/ожирінням.

Матеріали та методи. В Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей Дитячої клінічної лікарні № 6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 67 підлітків (18 дівчаток, 49 хлопчиків) віком 12-17 років (в середньому – 14,40±1,63 років), які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу первинної АГ. НМТ виявлена у 7 дівчаток та 21 хлопчика, ожиріння – у 2 дівчаток і 8 хлопчиків. У решти пацієнтів (9 дівчаток і 20 хлопчиків) маса тіла була нормальною, вони склали групу порівняння. Оцінювали рівень тривожності, алекситимії, депресії, тип відношення до хвороби, а також визначали особливості особистості.

Результати. Підлітки із первинною АГ та НМТ/ожирінням відрізнялись в середньому достовірно вищим пульсовим середньодобовим артеріальним тиском (61,98±8,13 мм рт.ст. проти 57,02±6,70; P<0,005), нижчими значеннями за шкалами тривожності (5,11±4,77 балів проти 9,62±7,72 балів; P<0,01), іпохондричності (5,70±5,20 балів проти 9,00±5,20 балів; P<0,05), неврастенічності (7,19±7,49 балів проти 11,14±7,90 балів; P<0,05) та егоцентризму (5,70±4,44 балів проти 8,57±5,08 балів; P<0,05) тесту відношення до хвороби. За результатами багатofакторного дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла, у підлітків із НМТ/ожирінням було в середньому вище значення шкали Q2 (6,72±2,14 балів проти 4,91±2,63 балів; P<0,05).

Висновок. Підлітки із первинною АГ, поєднаною із НМТ/ожирінням, на відміну від пацієнтів із нормальною масою тіла, менше невротизовані хворобою, але їм притаманна неконформність.

Ключові слова: особистість, підлітки, первинна артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, ожиріння.

Актуальність. В останні роки зміни способу життя та характеру харчування призвели до значного поширення надлишкової маси тіла/ ожиріння серед дітей та підлітків. Так, в Україні, залежно від статі та регіону, надлишкова маса тіла (НМТ) виявлена у 6,2–18,7%, а ожиріння – у 1,8–18,6% підлітків. В Києві у хлопчиків та дівчаток 13–15-річного віку НМТ відмічалась, відповідно, у 18,7% та 14,0%, ожиріння – відповідно, у 2,7% та 4,6% [2].

Відомо, що НМТ в дитинстві та підлітковому віці спричиняє як короткострокові, так і довгострокові несприятливі наслідки для фізичного і психосоціального здоров'я. Так, серед підлітків із НМТ первинна артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається у 1,5-7,5 рази частіше, ніж серед однолітків із нормальною масою тіла [2].

Дітям та підліткам із ожирінням притаманні емоційна нестабільність та імпульсивність [12], гірше емоційне функціонування [11], вони частіше зазнають булінгу [14]. Результати останніх досліджень вказують на більшу поширеність симптомів депресії і тривожності серед дітей та підлітків із

НМТ/ожирінням, ніж серед однолітків із нормальною масою тіла [5, 8, 13, 15].

Метою даної роботи було вивчити особливості особистості підлітків із первинною АГ, поєднаною з НМТ/ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей Дитячої клінічної лікарні № 6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 67 підлітків (18 дівчаток, 49 хлопчиків) віком 12-17 років (в середньому – 14,76±1,30 років), які знаходились на стаціонарному лікуванні.

Критерії включення: первинний характер АГ, наявність НМТ або ожиріння, вік 12-17 років; поінформована згода на проведення дослідження. Критерії не включення: вторинний характер патології, відмова від участі у дослідженні.

Оцінку маси тіла проводили із використанням індексу маси тіла із перерахуванням критеріїв НМТ (25 кг/м²) і ожиріння (30 кг/м²) у дорослих [10].

Діагноз «Артеріальна гіпертензія» встановлювався за результатами добового моніторингу артеріального тиску (АТ) з використанням моніторів «АВМР-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина). Вимірювання АТ відбувалось за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.00-22.00) і кожні 30 хв вночі (22.00-6.00). Визначали середньодобові систолічний (АТс), діастолічний (АТд), пульсовий (АТд) артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень (ЧСС). Згідно описаних раніше критеріїв [4], у 42 підлітків виявлено стабільну АГ, у 25 – лабільну АГ.

Для психодіагностики застосовували: багатофакторне дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла; тест для визначення реактивної та особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера (в адаптації Ю.Л. Ханіна, 1981); Торонтську алекситимічну шкалу; шкалу депресії Зунга в адаптації Т.І. Балашової, тест САН (самопочуття, активність, настрої).

За допомогою спеціально розробленої анкети «Самопочуття та звички» вивчали особливості самопочуття та поведінки підлітків, частоту та характер інсомнії, частоту та характер головного болю.

Тип відношення до хвороби (ТВХ) визначався за допомогою методики ТОБОЛ [3]. Виявляли такі ТВХ: гармонійний (Г), ергопатичний (Р), анозонозичний (З), тривожний (Т), іпохондричний (І), неврастенічний (Н), меланхолійний (М), апатичний (А), сензитивний (С), егоцентричний (Я), параноїальний (П), дисфорійний (Д).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою ліцензійного офісного пакету Microsoft Excel 2010 та програми IBM SPSS Statistics Base 22. Застосували параметричні методи дослідження (розрахунок середньої величина та стандартного відхилення). При значенні $P < 0,05$ результати вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти звертались на госпіталізацію із скаргами на зміни артеріального тиску, головні болі, швидку втомлюваність. При анкетуванні встановлено, що часті головні болі турбують 71,9%, а часті порушення сну – 38,7% підлітків.

НМТ виявлена у 7 дівчаток та 21 хлопчика, ожиріння – у 2 дівчаток і 8 хлопчиків із первинною АГ,

тоді як у решти пацієнтів (9 дівчаток і 20 хлопчиків) маса тіла була нормальною. Підлітків із НМТ або ожирінням об'єднали в одну (дослідну) групу, підлітки із нормальною масою тіла ввійшли в групу порівняння.

Діти із НМТ/ожирінням в середньому не відрізнялись за віком від пацієнтів групи порівняння (14,71±1,25 роки проти 14,82±1,29 років). Стабільна АГ (табл. 1) виявлялась у 4 (44,4%), лабільна АГ – у 5 (55,6%) дівчаток із НМТ/ожирінням та з такою ж частотою у дівчаток із нормальною масою тіла. Серед хлопчиків із НМТ/ожирінням стабільна АГ виявлялась у 20 (69,0%), лабільна АГ – у 9 (31,0%), серед хлопчиків із нормальною масою тіла – відповідно, у 14 (70%) та 6 (30%).

Згідно даних, наведених у таблиці 2, підлітки дослідної групи відрізнялись достовірно вищим пульсовим середньодобовим АТ (61,98±8,13 мм рт.ст. проти 57,02±6,70; $P < 0,005$).

Показники тесту САН, реактивної та особистісної тривожності, алекситимії та депресії не відрізнялись у підлітків із первинною АГ з різною масою тіла (табл. 3).

Згідно даних, наведених в таблиці 4, у підлітків із НМТ/ожирінням в середньому достовірно ($P < 0,05$) були нижчі значення за шкалами тривожності, іпохондричності, неврастенічності та егоцентризму (відповідно, 5,11±4,77 балів проти 9,62±7,72 балів; 5,70±5,20 балів проти 9,00±5,20 балів; 7,19±7,49 балів проти 11,14±7,90 та 5,70±4,44 балів проти 8,57±5,08 балів).

За результатами багатофакторного дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла (табл. 5), у підлітків із НМТ/ожирінням було виявлено в середньому вище

Таблиця 1
Частота артеріальної гіпертензії серед підлітків різної статі із НМТ/ожирінням та підлітків із нормальною масою тіла

Стать	Маса тіла	Добовий профіль артеріального тиску			
		Стабільна АГ		Лабільна АГ	
		Абс.	%	Абс.	%
Дівчатка	НМТ/ожиріння	4	44,4	5	55,6
	Нормальна	4	44,4	5	55,6
Хлопчики	НМТ/ожиріння	20	69,0	9	31,0
	Нормальна	14	70,0	6	30,0

Таблиця 2
Середні значення ($X \pm SD$) індексу маси тіла та параметрів добового профілю артеріального тиску у підлітків із первинною АГ з нормальною та надлишковою масою тіла/ожирінням

Параметри	Маса тіла		P
	НМТ/ожиріння	Нормальна	
ІМТ, кг/м ²	26,20±2,71	20,91±1,74	>0,05
Середньодобовий АТс, мм рт.ст.	129,00±7,55	126,49±8,07	>0,05
Середньодобовий АТд, мм рт.ст.	68,60±8,52	67,76±6,79	>0,05
Середньодобовий АТп, мм рт.ст.	61,98±8,13	57,02±6,70	<0,005
Середньодобова ЧСС, мм рт.ст.	77,66±13,52	77,01±11,09	>0,05

значення шкали Q2 (6,72±2,14 балів проти 4,91±2,63 балів; P<0,05), що свідчить про їх схильність до неконформізму.

Отже, нами виявлено часті порушення сну у 38,7% підлітків із первинною АГ. Відомо, що зменшення тривалості сну у школярів асоціюється із більшим ризиком НМТ, депресії та тривожності [7].

Результати нашого дослідження підтвердили вже раніше отримані дані щодо асоціації НМТ тіла із середньодобовим пульсовим АТ [1].

Встановлено, що підлітки із первинною АГ, поєднаною із НМТ/ожирінням, достовірно менше невротизовані хворобою, тоді як у пацієнтів із нормальною масою тіла АГ в більшій мірі асоціюва-

Таблиця 3

Середні значення (X±SD) показників тесту САН, рівня тривожності, алекситимії та депресії у підлітків із первинною АГ, залежно від маси тіла

Показники емоційної сфери	Маса тіла		P
	НМТ/ожиріння	Нормальна	
Самопочуття	4,84±1,30	3,90±4,60	>0,05
Активність	4,65±0,99	3,60±4,61	>0,05
Настрій	5,36±0,87	5,30±5,38	>0,05
Реактивна тривожність	41,75±10,45	39,00±41,67	>0,05
Особистісна тривожність	44,57±8,56	57,00±44,48	>0,05
Алекситимія	66,36±12,25	56,00±64,00	>0,05
Депресія	37,10±8,28	34,00±39,48	>0,05

Таблиця 4

Середні значення (X±SD) шкал тесту відношення до хвороби ТОБОЛ у підлітків із первинною АГ, залежно від маси тіла

Шкали теста ТОБОЛ	Маса тіла		P
	НМТ/ожиріння	Нормальна	
Гармонійність	15,74±18,89	17,20±19,06	>0,05
Ергопатичність	19,59±12,97	16,95±13,44	>0,05
Анозогнозичність	16,07±16,64	9,81±15,09	>0,05
Тривожність	5,11±4,77	9,62±7,72	<0,01
Похондричність	5,70±5,20	9,00±5,20	<0,05
Неврастенічність	7,19±7,49	11,14±7,90	<0,05
Меланхолійність	5,37±5,25	4,62±4,94	>0,05
Апатичність	5,11±5,49	4,48±4,09	>0,05
Сензитивність	12,48±6,10	13,95±7,14	>0,05
Егоцентричність	5,70±4,44	8,57±5,08	<0,05
Паранояльність	4,56±3,85	5,43±3,76	>0,05
Дисфорійність	4,74±5,42	4,57±5,99	>0,05

Таблиця 5

Середні значення (X±SD) факторів тесту Р.-Б. Кеттелла у підлітків із НМТ/ожирінням та нормальною масою тіла

Фактори	Маса тіла		P
	НМТ/ожиріння	Нормальна	
A	5,39±2,28	4,73±2,97	>0,05
B	5,50±2,48	6,36±1,75	>0,05
C	4,78±2,51	5,00±1,48	>0,05
E	6,28±2,37	6,09±1,45	>0,05
F	5,44±2,33	5,73±1,79	>0,05
G	5,94±2,34	5,18±1,60	>0,05
H	4,83±2,28	4,82±2,14	>0,05
J	4,17±1,92	4,18±1,93	>0,05
L	5,39±3,70	6,55±2,11	>0,05
M	3,83±1,76	4,36±2,20	>0,05
N	5,39±2,03	4,55±1,69	>0,05
O	5,94±2,78	6,00±2,24	>0,05
Q1	5,39±2,38	5,45±2,25	>0,05
Q2	6,72±2,14	4,91±2,63	<0,05
Q3	5,89±2,14	6,91±1,30	>0,05
Q4	5,11±2,00	5,18±1,40	>0,05

лась із інтра- (тривожно-іпохондрично-неврастенічний) та інтер- (егоцентризм) психічною дезаптацією хворобою.

Підлітки із НМТ/ожирінням відрізнялись зниженням конформізму. Вказану особливість потрібно враховувати при розробці програм медико-психологічного супроводу пацієнтів. Зокрема, доведено, що неконформність, на відміну від конформності, потребує застосування копінг-стратегій, орієнтованих на завдання [9].

Важливо враховувати необхідність проведення психоосвіти пацієнтів з метою зменшення калорійності раціону для досягнення зниження НМТ, тим більш, що, за результатами системного огляду (44 дослідження, 3702 учасників віком від 5,6 до 16,6 років), встановлено, що застосування дієти у дітей і підлітків із НМТ та ожирінням не асоціюється із зростанням ризику тривожності та депресії [6].

ВИСНОВОК

Підлітки із первинною артеріальною гіпертензією, поєднаною із надлишковою масою тіла/ожирінням, на відміну від пацієнтів із нормальною масою тіла, менше невротизовані хворобою, але їм притаманна неконформність, що потрібно враховувати в програмі медико-психологічного супроводу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Maidannik V.G., Khaitovych M.V., Misiura L.I., Kuzhel O.M. Features of the blood pressure in overweight children (according to the ambulatory monitoring) // *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014; 5 (3): P. 18-23. [Ukrainian] <http://ijpog.org/downloads/12/18-23.pdf>
- Maidannik V.G., Khaitovych M.V., Pavlyshyn G.A., Ivanko A.G., Nechytaylo Yu.M., Ocheretko V.V. Prevalence of overweight and high blood pressure among schoolchildren in different regions of Ukraine // *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013; 3 (1): P. 33-39. [Russian] <http://ijpog.org/4.4.5.html>
- Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova E.B., Vuks A. Ya. *Improved methodology for the psychological diagnosis of attitude to the disease (TOBOL): a manual for doctors* / S-Pb.: Izd-vo NIPI im. V.M. Behtereva, 2002. 31 s. [Russian] <http://www.medpsy.ru/library/library122.pdf>
- Khaitovych M.V. Diagnostyka arterialnoji ghipertenziji u ditej ta pidlitkiv // *Zdorov'ja Ukrainy*. 2014; 2: 38-39. [Ukrainian] http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Pediatr_1/38-39.pdf
- Association between depressive symptom clusters and food attentional bias / Hawkins MAW et al. // *Eat Behav*. 2018; 31: (24-7). <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2018.07.002>.
- Association of Pediatric Obesity Treatment, Including a Dietary Component, With Change in Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-analysis / Jebeile H., et al. // *JAMA Pediatr*. 2019; e192841. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2841>.
- Associations of sleep duration on school nights with self-rated health, overweight, and depression symptoms in adolescents: problems and possible solutions // Yeo S.C. et al. // *Sleep Med*. 2019; 60: 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.041>.
- Community Mental Health Providers' Beliefs About Addressing Weight Loss Among Youth Clients with Serious Emotional Disturbance and Overweight/Obesity: An Elicitation Study / Wykes TL et al. // *Community Ment Health J*. 2018; 54 (8): 1136-45. <https://doi.org/10.1007/s10597-018-0242-z>.
- Conforming and nonconforming personality and stress coping styles in combat athletes / Bernacka R.E. et al. // *J Hum Kinet*. 2016; 2 (51): 225-33. <https://doi.org/10.1515/hukin-2015-0186>.
- Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / Cole T.J. et al. // *BMJ*. 2000; 320 (7244): 1-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
- Lifestyle behavioural risk factors and emotional functioning among schoolchildren: The Healthy Growth Study / Hoare E. et al. // *Eur Psychiatry*. 2019; 61: 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.07.002>.
- Psychological assessment of children and adolescents with obesity / Pan L. et al. // *J Int Med Res*. 2018; 46 (1): 89-97. <https://doi.org/10.1177/0300060517718733>.
- Relationships between emotional disorders, personality dimensions, and binge eating disorder in French obese adolescents / Carriere C. et al. // *Arch Pediatr*. 2019; 26 (3): 138-44. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.008>.
- Response to Vorland et al's Letter to the Editor about "Impact of motivational interviewing on outcomes of an adolescent obesity treatment: Results from the MI Values randomized controlled pilot trial" / Bean MK. et al. // *Clin Obes*. 2019; 9 (5): e12333. <https://doi.org/10.1111/cob.12333>.
- The Prevalence of Depression and Anxiety Symptoms among Overweight / Obese and Non-Overweight / Non-Obese Children / Adolescents in China: A Systematic Review and Meta-Analysis / Wang S et al. // *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (3): pii: E340. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030340>.

Отримано: 20.02.2019

ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА / ОЖИРЕНИЕМ

Мишура А.Н., Хайтович Н.В.

*Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ Україна
nik3061@gmail.com*

Актуальность. Изменения образа жизни и характера питания последнего времени привели к значительному распространению избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения среди детей и подростков. По результатам наших предыдущих исследований, установлено, что среди подростков с ИМТ/ожирением первичная артериальная гипертензия (АГ) встречается в 1,5–7,5 раз чаще, чем среди сверстников. Известно, что детям и подросткам с ожирением присущи эмоциональная нестабильность и импульсивность.

Целью данной работы было изучить особенности личности подростков с первичной АГ и ИМТ/ожирением.

Материалы и методы. В Киевском городском центре диагностики и коррекции вегетативных дисфункций у детей Детской клинической больницы № 6 проведено комплексное клиническое и психологическое исследование 67 подростков (18 девочек, 49 мальчиков) в возрасте 12–17 лет (в среднем $14,40 \pm 1,63$ лет), которые находились на стационарном лечении по поводу первичной АГ. ИМТ обнаружена в 7 девочек и 21 мальчика, ожирение – в 2 девочек и 8 мальчиков. У остальных пациентов (9 девочек и 20 мальчиков) масса тела была нормальной (группа сравнения). Оценивали уровень тревожности, алекситимии, депрессии, тип отношения к болезни, а также определяли особенности личности.

Результаты. Подростки с первичной АГ и ИМТ / ожирением отличались в среднем достоверно более высоким пульсовым среднесуточным артериальным давлением ($61,98 \pm 8,13$ мм рт.ст. против $57,02 \pm 6,70$; $P < 0,005$), более низкими значениями шкал тревожности ($5,11 \pm 4,77$ баллов против $9,62 \pm 7,72$ баллов; $P < 0,01$), ипохондричности ($5,70 \pm 5,20$ баллов против $9,00 \pm 5,20$ баллов; $P < 0,05$), неврастеничности ($7,19 \pm 7,49$ баллов против $11,14 \pm 7,90$ баллов; $P < 0,05$) и эгоцентризма ($5,70 \pm 4,44$ баллов против $8,57 \pm 5,08$ баллов; $P < 0,05$) теста отношения к болезни ТОБОЛ. По результатам многофакторного исследования личности Р.-Б. Кеттелла, у подростков с ИМТ/ожирением было в среднем выше значение шкалы Q2 ($6,72 \pm 2,14$ баллов против $4,91 \pm 2,63$ баллов; $P < 0,05$).

Вывод. Подростки с первичной АГ и ИМТ/ожирением, в отличие от пациентов с нормальной массой тела, меньше невротизированы болезнью, но им присуща неконформность.

Ключевые слова: личность, подростки, первичная артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение.

PECULIARITY PERSONALITY OF ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND OVERWEIGHT/OBESITY

Misiura O.M., Khaitovych M.V.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
nik3061@gmail.com*

Relevance. Recent changes in lifestyle and diet have led to a significant increase of overweight and obesity among children and adolescents. According to the results of our previous studies, it was found that among adolescents with overweight/obesity, essential hypertension is 1,5–7,5 times more common than among peers. It is known that children and adolescents with obesity are inherent in emotional instability and impulsivity.

Objective of this work was to study the personality characteristics of adolescents with essential hypertension and overweight/obesity.

Materials and methods. In the Kiev Children's Clinical Hospital No. 6, a comprehensive clinical and psychological study of 67 adolescents (18 girls, 49 boys) aged 12–17 years (average of $14,40 \pm 1,63$ years) was carried out, who were hospitalized for essential hypertension. Overweight was found in 7 girls and 21 boys, obesity – in 2 girls and 8 boys. The remaining patients (9 girls and 20 boys) had normal body weight (comparative group). We evaluated the level of anxiety, alexithymia, depression, the type of attitude to the disease, and also determined the personality characteristics of the patients.

Results. Adolescents with essential hypertension and overweight/obesity on average differed significantly higher pulse daily blood pressure ($61,98 \pm 8,13$ mmHg versus $57,02 \pm 6,70$; $P < 0,005$), lower values of anxiety scales ($5,11 \pm 4,77$ points versus $9,62 \pm 7,72$ points; $P < 0,01$), hypochondria ($5,70 \pm 5,20$ points versus $9,00 \pm 5,20$ points; $P < 0,05$), neurasthenia ($7,19 \pm 7,49$ points versus $11,14 \pm 7,90$ points; $P < 0,05$) and egocentrism ($5,70 \pm 4,44$ points versus $8,57 \pm 5,08$ points; $P < 0,05$) related to TOBOL test. According to the personality test R.-B. Kettell in adolescents with overweight/obesity was on average higher level Q2 scale ($6,72 \pm 2,14$ points versus $4,91 \pm 2,63$ points; $P < 0,05$).

Conclusion. Adolescents with essential hypertension and overweight, obesity, in contrast to patients with normal body weight, are less neurotic by the disease, but they are characterized by non-conformity.

Key words: personality, adolescents, essential arterial hypertension, overweight, obesity.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.11>
УДК 378.147:61-057.875

ПІДВИЩЕННЯ НАВЧАЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ СТУДЕНТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ КОМАНДНО-ОРІЄНТОВАНОГО НАВЧАННЯ

Хайтович М.В. (<http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

Потаскалова В.С. (<http://orcid.org/0000-0002-6255-7213>)

Савельєва-Кулик Н.О. (<http://orcid.org/0000-0002-5358-632X>)

Темірова О.А. (<http://orcid.org/0000-0002-9752-6898>)

Ситник І.М. (<http://orcid.org/0000-0001-7320-1063>)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com

Актуальність. Мотивування студента до навчання є основним завданням викладача. Перспективно застосовувати активні форми навчання.

Мета: встановити вплив методу командно-орієнтованого навчання (КОН) на навчальну мотивацію студентів.

Матеріали та методи. Проведено апробування методу КОН у 83 студентів із 7 академічних груп 4 та 5 курсу фармацевтичного, 5 курсу медичного та стоматологічного факультетів. Для встановлення відношення студентів до методу КОН їх анонімно проанкетовано.

Результати. Загалом 68 (81,9%) студентів (92,3% – медичного, 66,7% – стоматологічного, 82,8% – фармацевтичного факультетів) зазначили, що даний метод покращує мотивацію до навчання. Не згодні з цим були 9 (10,8%) студентів (7,7% – медичного, 8,3% – стоматологічного та 10,3% – фармацевтичного факультетів). Решта 6 (7,2%) студентів не визначились щодо цього. Крім того, 62,6% студентів визнали КОН кращою навчальною стратегією, 54,2% – найбільш ефективною в досягненні навчальних цілей, 74,70% і 55,42%, відповідно, зазначили, що вона дозволяє краще використовувати навчальний час і розглянути більше навчального матеріалу, 68,67% та 85,54%, відповідно, – стимулює самостійну роботу та увагу; 65,1% вважають, що вона повинна і в подальшому використовуватись на практичних заняттях.

Висновок. За оцінками 81,9% студентів, метод командно-орієнтованого навчання підвищував у них навчальну мотивацію.

Ключові слова: мотивація, студенти, командно-орієнтоване навчання.

Актуальність. Слово мотивація походить від латинського слова *movere*, що дослівно означає “for moving” «спонукання до руху» [10].

В сучасних умовах не викликає сумніву, що основним завданням викладача є мотивування студента до навчання [6].

Питання навчальної мотивації студентів відносяться до базових проблем психології навчання. Мотивація є основою будь-якої діяльності, а з іншого боку, управління мотивацією до навчання дозволяє керувати і навчальним процесом в цілому, збільшуючи його ефективність [1].

Виділяють 5 ключових інгредієнтів для покращення мотивації студентів (студент, викладач, зміст, метод / процес та оточення) [20].

Так, виділення серед інших найбільш мотивованих студентів може тимчасово підвищити їх мотивацію до навчання [13]. Описано індивідуально-особистісні характеристики, які мотивують студентів працювати після закінчення університету у сільській місцевості [9].

Результати досліджень з методології лекцій показують, що студенти відчують себе вмотивованими, коли лектор добре підготувався до лекції (96,2%), здійснює вербальну комунікацію (89,4%), надає навчальні цілі (86,6%), використовує елементи гумору (89,0%), читає лекцію із ентузіазмом (97,6%), є легким і доступним у спілкуванні та дружельюбним (94,8%) [10].

Відомо, що чим активніше методи навчання, тим легше зацікавити ними студентів. Тому значного розвитку здобули проблемно-орієнтовані форми навчання. Інтерактивні методи ведення лекції отримують на 8-10% вищі бали одразу після лекції, а на 15-18% вищі бали – через 8-12 тижнів [8].

Особливо велике значення має проблема стимулювання мотивації студента до самостійної роботи [2]. Серед мотиваторів використовують заохочувальні (ранжування студентів, застосування рейтингової системи); інтелектуальні (заохочення до науково-дослідної роботи, зацікавлення студента новими видами діяльності, запровадження різних

форм колективної роботи, що формують колективний досвід тощо); організаційні (можливість достроково здати екзамен, проста і зрозуміла система контролю за самостійною роботою) [2].

Перевернута (зворотна) модель навчання (перегляд лекцій в домашніх умовах і активне навчання у аудиторії) створює краще студент-центроване навчальне середовище в медичній освіті [12].

Згідно теорії самодетермінації [4,15], можна виділити 5 станів (рис.1):

1. Амотивація: людина відчуває себе безпорадною і не відчуває намірів до реалізації діяльності.

2. Зовнішня (екстернальна) мотивація: людина відчуває, що причина, яка спонукає її до дії, знаходиться поза нею. Така поведінка позбавлена самодетермінації. Поведінка та діяльність регулюються нагородами і покараннями.

3. Інтроєктована мотивація – людина діє, щоб уникнути почуття провини і сорому. Поведінка частково інтерналізована, але також позбавлена самодетермінації і регулюється частково засвоєними правилами та вимогами.

4. Ідентифікована мотивація: людина повністю ідентифікує себе з цінностями, що лежать в основі діяльності, навіть якщо вона не приносить задоволення. Поведінка стає інтерналізованою і самодетермінованою, регулюється відчуттям власного вибору даної діяльності, раніше регульованою ззовні.

5. Внутрішня мотивація: людина задовольняє свою цікавість, інтерес або пристрасть з повним відчуттям залученості. Така поведінка повністю добровільна, інтерналізована і самодетермінована. Внутрішньо мотивована поведінка характеризується любов'ю до певної діяльності, інтересом і задоволенням, які вона викликає.

Згідно з цією концепцією, саме внутрішня (інтринсивна) мотивація, яка заснована на природжених потребах в компетентності (виборі оптимальної складності завдань, наявності позитивного зворотного зв'язку) і самодетермінації (авто-

номність, інтернальність особистості), обумовлює успішність у навчанні [3]. Отже, внутрішній мотив актуалізує навчальну діяльність.

Останнього часу інтерес у багатьох дослідників викликав метод командно-орієнтованого навчання (КОН; Team-Based Learning – TBL) [5]. Метод КОН націлений на: прийняття правильних рішень в умовах невизначеності; розробку алгоритмів прийняття рішення; оволодіння навичками дослідження ситуації, розробки плану дій, сприйняття точки зору інших фахівців; застосування знань на практиці [7]. Команди повинні використовувати свої колективні знання, вміння та цінності для вибору конкретного рішення та відстоювати свій вибір. Процес захисту та обговорення можливих відповідей сприяє покращенню навчання.

Було відмічено, що командне навчання створює середовище, що дозволяє студентам розвивати більш високий рівень навчання (застосування, аналіз, оцінювання, творчість) [5]. Доведено, що КОН є ефективним методом інтерактивного навчання в закладі вищої медичної освіти, що дозволяє студентам виробити навички роботи в команді, комунікативні навички, навички лідерства. Метод сприяє розвитку вміння аналізувати ситуації, оцінювати альтернативи, прищеплює навички розв'язання практичних завдань [11].

Метою дослідження було встановити, чи сприяє метод командно-орієнтованого навчання покращенню навчальної мотивації студентів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метод КОН базується на 4 основних принципах: формування належним чином та підтримка групи; покладання на студентів відповідальності за індивідуальну та командну роботу; забезпечення частих та своєчасних відгуків; завдання повинні сприяти навчанню та розвитку команди [19]. Метод містить 7 основних елементів [5]: формування команди (пе-

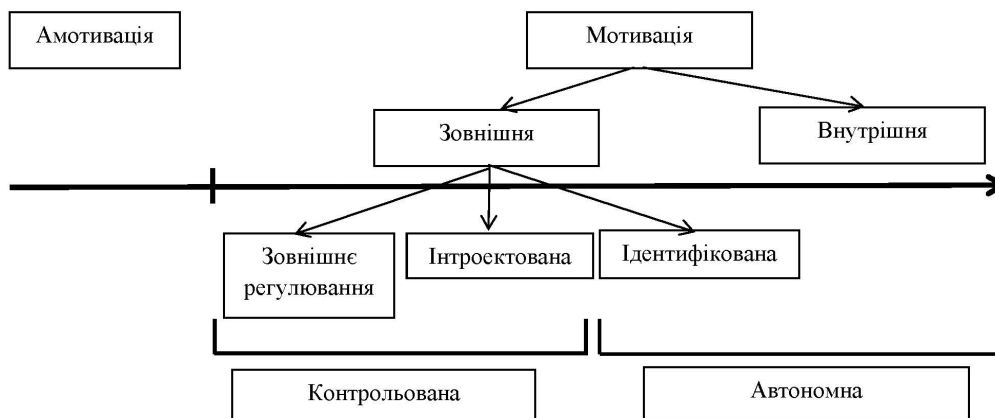


Рис. 1. Континуум мотивації згідно теорії самодетермінації [15]

реважно 4-7 учасників); попередня підготовка; негайний зворотний зв'язок; послідовне вирішення проблем на занятті; 4 "S" структура навчальних командних вправ (значима проблема (significant problem), однакова проблема (same problem), специфічність вибору відповіді (specific answer choice), одночасне звітування (simultaneous reporting); структура заохочень, експертна оцінка. Враховуючи це, ми розробили положення з апробації методу КОН та регламент оцінювання, з якими ознайомили студентів.

Так, при першому випробуванні студенти діляться на команди по 3-4 студенти в кожній методом жеребкування, кожна команда отримує однакові 3-4 ситуаційні задачі із опублікованого на сайті переліку 100 задач, час на виконання задач – 15 хв. Студенти трьох команд, які здали першими бланк відповіді, отримують додаткові бали, відповідно, 3, 2, 1 бал. Оцінюються задачі (від 0 до 10 балів) за еталоном викладачем групи спільно із студентами академічної групи. За цікаве оригінальне рішення певної задачі, якщо за нього проголосує більшість студентів академічної групи, додається ще 1 бал. Учасники команди переможця отримують додатковий бал з успішності за дане заняття. Учасники решти команд отримують оцінки «добре» та «задовільно» (якщо набрали менше 50% від максимальної кількості балів) за практичну частину заняття. Для наступного командного випробування студенти діляться на команди за власним бажанням. Студентам команди, яка трічі виборола 1 місце, автоматично зараховується підсумковий контроль.

Заздалегідь до кожної теми було підготовлено ситуаційні задачі (кейси на менеджмент ризиків взаємодії; профілактику, лікарський моніторинг та діагностику побічних ефектів лікарських засобів, невідкладну допомогу) та еталони правильних відповідей (з указанням, скільки балів отримає команда при правильній відповіді на те чи інше питання ситуаційної задачі), анкети зворотного зв'язку.

Проведено апробування методу КОН у 7 навчальних студентських групах, 2 групах 4 курсу фармацевтичного факультету, 3 групах 5 курсу фармацевтичного, 1 групі 5 курсу медичного факультету № 2 та 1 групі 5 курсу стоматологічного факультету. Загалом у випробуванні взяли участь 83 студенти (23 студенти 4 курсу та 60 студентів 5 курсу).

В подальшому проведено анонімне анкетування для встановлення відношення студентів до метода КОН.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 83 студентів, які прийняли участь у дослідженні, загалом 68 (81,9%) студентів (92,3% студентів медичного факультету, 66,7% студентів стоматологічного факультету, 82,8% студентів фармацевтичного факультету) зазначили, що даний метод покращує мотивацію до навчання. Не згодні з цим були 9 (10,8%) студентів (7,7% студентів медичного, 8,3% стоматологічного та 10,3% фармацевтичного факультетів), тоді як 6 (7,2%) студентів не визначились із цим (табл.).

Згідно даних, наведених на рисунку 2, 62,6% студентів визнали КОН кращою навчальною стратегією, 54,2% – найбільш ефективною в досягненні навчальних цілей, відповідно, 74,70% і 55,42% зазначили, що вона дозволяє краще використовувати навчальний час і розглянути більше навчального матеріалу, 68,67% та 85,54% – стимулює самостійну роботу та увагу; 65,1% вважають, що вона повинна і в подальшому використовуватись.

Отже, більшість студентів вважає, що даний метод найкращий, дозволяє краще використовувати навчальний час, стимулює самостійну роботу та увагу, а переважна більшість (81,9%) студентів вказують, що даний метод покращує мотивацію до навчання. Результати нашого дослідження відповідають результатам інших дослідників: більшість студентів були задоволені методом [18]; 91,8% студентів вважають метод КОН ефективною навчальною стратегією, 68,8% – більш ефективною, ніж традиційна форма навчання [16].

Більшість студентів зазначили, що метод КОН стимулює самостійну роботу, що відповідає результатам інших вчених, які довели, що цей метод заохочує студентів готуватись до занять і працювати на практичних заняттях [14]. Також основними перевагами даного педагогічного методу є активне залучення студентів, вдосконалення навичок спілкування та посилення здібності до критичного мислення [14].

Рекомендується, щоб команда включала 5-7 студентів, різних за інтелектуальними здібностями та/або досвідом, враховуючи контекст матеріалу, який

Таблиця

Оцінка студентами (абс/%) твердження «Метод командно-орієнтованого навчання покращує мотивацію до навчання»

Факультет	Повністю згодні	Згодні	Не визначились	Не згодні	Повністю не згодні
Медичний (n=13)	8/61,5	4/30,8	0/0	1/7,7	0/0
Стоматологічний (n=12)	3/25,0	5/41,7	3/25,0	1/8,3	0/0
Фармацевтичний (n=58)	24/41,4	24/41,4	3/5,2	6/10,3	1/1,7
Разом (n=83)	35/42,2	33/39,7	6/7,2	8/9,6	1/1,2

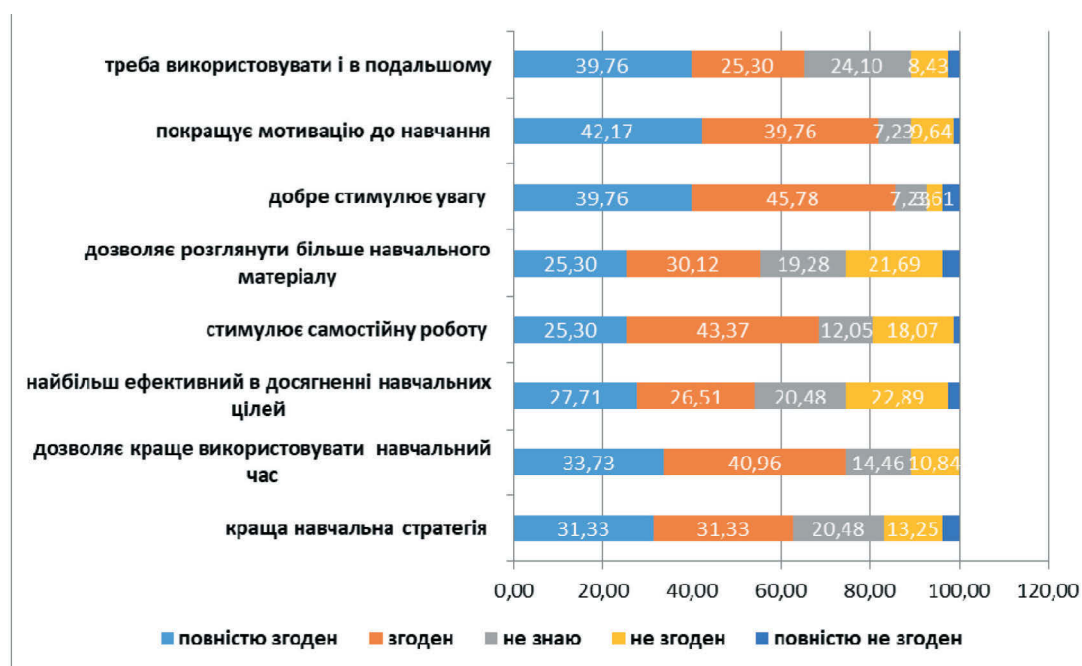


Рис. 2. Відношення до командно-орієнтованого навчання

вивчається [17]. Ми включали в команди не більше 4 студентів, оскільки намагались максимально стимулювати участь кожного в командній роботі.

ВИСНОВОК

Основні ідеї процесу методу КОН (навчання в колективі, навчання в малих групах, взаємна оцінка, навчання навичкам міжособистісного спілкування і спілкування з колегами, ведення дискусії і виказування власної думки в груповій дискусії) є важливими складовими для впровадження в навчальний процес на клінічній кафедрі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCE

- Mishina N.V., Ilchenko S.I., Yefanova A.A. Dynamics of the indicators of educational motivation of medical students at different stages of learning // *Zdorov'e Rebenka*. 2019; 14 (2): 96-102. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.2.2019.165545>.
- Bushuieva I., Sikorska M., Kandybei N. Improving the quality of education of medical students is an important aspect in the training of future qualified specialists. [Ukrainian] http://www.zgia.zp.ua/gazeta/InternetKonf_2016_23.pdf.
- Fomenko K.I., Kuznetsov O.I. Motivational features of the students' academic self-regulation // *Problems of Modern Psychology*. 2014; Issue 25: 582-596. [Ukrainian] <https://doi.org/10.32626/2227-6246.2014-25.%p>.
- Sheldon K.M. Introduction to the self-determination theory (sdt) and new approaches to the growth motivation // *Siberian journal of psychology*. 2016; 62:7-17.[Russian] <https://doi.org/10.17223/17267080/62/2>.
- Farland M.Z., Sicut B.L., Franks A.S., Pater K.S., Medina M.S., Persky A.M. Best Practices for Implementing Team-Based Learning in Pharmacy Education // *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2013; 77 (8): Article 177. <https://doi.org/10.5688/ajpe778177>.
- Brissette A., Howes D. Motivation In Medical Education: A Systematic Review // *Webmed Central Medical Education*. 2010; 1 (12): WMC001261.
- Budhathoki S.S., Zwanikken P.A.C., Pokharel P.K. Factors influencing medical students' motivation to practise in rural areas in low-income and middle-income countries: a systematic review // *BMJ Open*. 2017; 7: e013501. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013501>.
- Burgess A., Bleasel J., Haq I., Roberts C., Garsia R., Robertson T., Mellis C. Team-based learning (TBL) in the medical curriculum: better than PBL? // *BMC Medical Education*. 2017; 17: 243. <https://doi.org/10.1186/s12909-017-1068-z>.
- Datta R., Datta K., Venkatesh M.D. Evaluation of interactive teaching for undergraduate medical students using a classroom interactive response system in India // *Med J Armed Forces India*. 2015; 71 (3): 239-45. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2015.04.007>.

10. Hamjah S.H., Ismail Z., Rasit R.M., Rozali E.A. Methods of Increasing Learning Motivation among Students // *Procedia Social and Behavioral Sciences*. 2011; 18: 138-47. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.05.021>.
11. Rajalingam P., Rotgans J.I., Zary N., Ferenczi M.A., Gagnon P., Low-Beer N. et al. Implementation of team-based learning on a large scale: Three factors to keep in mind // *Medical teacher*. 2018; 40 (6): 582-88. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2018.1451630>.
12. Lee Y.H., Kim K-J. Enhancement of student perceptions of learner-centeredness and community of inquiry in flipped classrooms // *BMC Med Educ*. 2018; 18: 242. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1347-3>.
13. Wouters A., Croiset G., Galindo-Garre F., Kusrkar R.A. Motivation of medical students: selection by motivation or motivation by selection // *BMC Medical Education*. 2016; 16: 37. <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0560-1>.
14. Ofstad W., Brunner L.J. Team-Based Learning in Pharmacy Education // *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2013; 77 (4): Article 70. <https://doi.org/10.5688/ajpe77470>.
15. Ryan R.M., Deci E.L. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being // *American Psychologist*. 2000; 55 (1): 68-78. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.55.1.68>.
16. Eksteen M.J. Team-Based Learning Experiences of Fourth-Year Pharmacy Students in a South African University // *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2018; 82: 1. Article 6167. <https://doi.org/10.5688/ajpe6167>.
17. Sealy P. Team Based Learning Strategy Applied to Pharmacy Based Courses // *J Pharma Care Health Sys*. 2015: S2:002. <https://doi.org/10.4172/jpchs.1000-S2-002>.
18. Shahrbabak S.S., Dehghani M. Comparison of Team-Based Learning and Lecturing Methods in Pharmaceutical Biotechnology for Pharmacology Students // *Strides Dev Med Educ*. 2017; 14 (2): e64093. <https://doi.org/10.5812/sdme.64093>.
19. Michaelsen L.K., Parmelee D.X., McMahon K.K., Levine R.E. *Teambased learning for health professions education: A Guide to Using Small Groups for Improving Learning* / Stylus Publishing, LLC. 2008. 256 p.
20. Williams K.C., Williams C.C. Five key ingredients for improving student motivation // *Research in Higher Education Journal*. 2011. P. 121-23.

Отримано: 20.06.2019

ПОВЫШЕНИЕ УЧЕБНОЙ МОТИВАЦИИ СТУДЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ КОМАНДНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ

Хайтович Н.В., Потаскалова В.С., Савельева-Кулик Н.А., Темірова Е.А., Ситник І.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
nik3061@gmail.com

Актуальность. Мотивирование студента к обучению является основной задачей преподавателя. Перспективно использовать активные формы обучения.

Цель: установить влияние метода командно-ориентированного обучения (КОО) на учебную мотивацию студентов.

Материалы и методы. Проведено апробирование метода КОО у 83 студентов из 7 академических групп 4 и 5 курса фармацевтического, а также 5 курса медицинского и стоматологического факультетов. Для установления отношения студентов к методу КОО их анонимно проанкетировали.

Результаты и их обсуждение. В общем 68 (81,9%) студентов (92,3% – медицинского, 66,7% – стоматологического, 82,8% – фармацевтического факультетов) отметили, что данный метод улучшает мотивацию к обучению. Не согласны с этим были 9 (10,8%) студентов (7,7% – медицинского, 8,3% – стоматологического и 10,3% – фармацевтического факультетов). Остальные 6 (7,2%) студентов не определились по этому поводу. Кроме того, 62,6% студентов признали КОО лучшей учебной стратегией, 54,2% – наиболее эффективной в достижении учебных целей; 74,70% и 55,42% отметили, что она, соответственно, позволяет лучше использовать учебное время и рассмотреть больше учебного материала; 68,67% и 85,54% – соответственно, стимулирует самостоятельную работу и внимание; 65,1% считают, что она должна и в дальнейшем использоваться на практических занятиях.

Вывод. По оценкам 81,9% студентов, метод командно-ориентированного обучения повышал у них учебную мотивацию.

Ключевые слова: мотивация, студенты, командно-ориентированное обучение.

IMPROVING STUDENTS' MOTIVATION IN CASE OF TEAM-BASED LEARNING METHOD

Khaitovych M.V., Potaskalova V.S., Savelieva-Kulyk N.O., Temirova O.A., Sytnyk I.M.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
nik3061@gmail.com*

Relevance. The learning motivation of student is the main goal of the teacher. Perspective is introducing of active forms of teaching.

Objective of the research was to specify the influence of method of team-based learning (TBL) on students' motivation.

Materials and methods. The assessment of the method of TBL was provided among the students of 4th and 5th educational year of pharmaceutical faculty, students of 5th educational year of medical and stomatological faculties. For the purpose to specify the relation of students to TBL method, obtained by means of their anonymous questionnaire survey.

Results. Generally 68 (81,9%) of all students (92,3% students of medical faculty, 66,7% students of stomatological faculty, 82,8% students of pharmaceutical faculty) were defined that this method improve learning motivation, 9 students (10,8%) disagree with this approach (7,7% students of medical, 8,3% of dentist and 10,3% of pharmaceutical faculties), the other 6 students (7,2%) undecided about the method. Moreover, 62,6% of students defined TBL as better learning strategy, 54,2% – more effective in realization of educational goals, 74,70% and 55,42% of students pointed out that this method make it possible for better use of study time and discuss more of educational material respectively, 68,67% and 85,54% – stimulate the independent study and attention, 65,1% of respondents consider this method have to use for introducing on practical classes.

Conclusion. The method of team-based learning have increased learning motivation due to assessment of 81,9% students.

Key words: motivation, students, team-based learning

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2^{ГО} ТИПУ. Огляд

¹*Чернобривцев О.П.* (<https://orcid.org/0000-0002-3690-1260>)

¹*Зябліцев С.В.* (<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>)

¹*Панова Т.І.* (<https://orcid.org/0000-0002-0298-802X>)

²*Панченко Ю.О.*

¹*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

²*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*
zsv1965@gmail.com

Актуальність. Питання систематизації та уточнення сучасних концепцій патогенезу ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) та ролі її в розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) є актуальним у зв'язку з відсутністю на сьогоднішній день патогенетичного лікування, яке б враховувало ендотеліальну дисфункцію.

Мета: провести аналітичний огляд результатів наукових досліджень, присвячених вивченню механізмів ЕДФ при ЦД2Т, з метою запропонувати інтегральну сучасну концепцію патогенезу ЕДФ.

Матеріали та методи. Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами за 15 років (2005–2019 рр).

Результати. У статті наведені сучасні дані щодо сучасної концепції патогенезу ЕДФ та її ролі у розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД2Т. У основі патогенезу ЕДФ при цукровому діабеті 2 типу лежать наступні ключові механізми: порушення синтезу ендотеліальної фракції оксиду азоту NO за рахунок гальмування активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS); зниження біодоступності NO на тлі окислювального стресу, активація утворення ендотеліну-1 і експресія ендотелінових рецепторів з переважанням вазоконстрикції; запалення, що підтримується синтезом прозапальних цитокінів і викликає експресію індукційної NO-синтази, яка стимулює синтез значної кількості NO, вступаючого у вільнорадикальні реакції з утворенням цитотоксичних продуктів.

Висновки. Патогенез ендотеліальної дисфункції полягає в порушенні синтезу оксиду азоту. Ендотеліальна дисфункція, як інтегральний механізм, лежить в основі розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ендотелій, ендотеліальна дисфункція, мікро- та макроваскулярні ускладнення

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – багатофакторне захворювання, яке характеризується гіперглікемією, порушенням вироблення інсуліну, розвитком ускладнень та також має виражений епідемічний характер поширення. Згідно досліджень International Diabetes Federation (IDF), у 2017 р. в світі було зареєстровано понад 425 млн. хворих на ЦД. Прогнозується зростання їх кількості до 2045 р. на 48%, до 629 млн. хворих. Проблема ЦД пов'язана не тільки з широким розповсюдженням захворювання, але і з високою смертністю. У 2017 году близько 4 млн. померлих в світі було пов'язано безпосередньо з ЦД. Проблема ЦД робить ще більш актуальною високий відсоток недиагностованого діабету, який становить від 30% до 80% від дійсно хворих [12].

У Європі в 2017 р. було зареєстровано 58 млн. пацієнтів, хворих на ЦД, включаючи недиагностовані випадки (22 млн.). Померло від діабету в Європейському регіоні понад 477 тис. хворих. До 2045 р. прогнозується зростання загальної кількості хворих на 16%, до 67 млн. Схожа тенденція спостерігається і в Україні. У 2017 р. зареєстровано 2 млн. 836 тис. хво-

рих. З недиагностованим діабетом – 1 млн. 153 тис. Кількість випадків смерті від діабету – 41,5 тис [12].

Найбільш часто зустрічається ЦД2 типу (ЦД2Т), поширеність якого сягає 90% від загального числа хворих на діабет. Для ЦД2Т, крім порушень, пов'язаних із секрецією інсуліну, характерним є феномен інсулінорезистентності та прихований перебіг з тривалим періодом уявного благополуччя, коли захворювання буває недиагностованим [1].

В Україні поширеність ЦД2Т становить понад 85% від загальної кількості хворих на ЦД. При цьому його фактична поширеність може перевищувати статистичну більш ніж в 2 рази [12].

Клінічні прояви ускладнень, які змушують пацієнтів, хворих на ЦД2Т, звернутися в лікувальні установи, як правило, пов'язані зі стійкою хронічною гіперглікемією і носять важкі медичні та соціальні наслідки. На момент діагностики справжня тривалість захворювання може становити 7-12 років. У цей час маніфестують клінічні прояви, пов'язані з мікросудинними і макросудинними [5] ускладненнями.

Розвиток ускладнень тісно пов'язаний з основними факторами ЦД2Т: такими, як гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. У той же час провідну роль в патогенезі судинних ускладнень відіграють порушення функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція [6].

Ендотелій – біологічно активний моноцитарний шар на кордоні крові і судинної стінки, який виконує безліч функцій, включаючи регуляцію тонуусу судинної стінки, їх проникності, реологічних властивостей крові і гемостазу, клітинної адгезії, проліферації клітин судин, активації тромбоцитів, фібринолізу і запальних реакцій. Свою функцію ендотелій виконує завдяки продукції низки регуляторних медіаторів: NO, ендотеліну 1 (ET1), простагнандів (простагліну і тромбоксану), ангіотензину II, тканинному активатору плазміногену (t-PA), інгібітору активатора плазміногену (PAI-1), фактору vonWillebrand (vWF), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин та ін.), цитокінів (інтерлекіни (IL) 1, 6, 4, 10, TNF β та ін.), активних форм кисню (ROS) та азоту (RNS), які мають однонаправлені або різноспрямовані ефекти [22, 23].

Основні механізми регуляції судинного тонуусу в фізіологічних умовах і при ЕДФ зображені на рисунку.

Блакитним кольором зображені основні медіатори ендотеліальної функції, що відіграють провідну роль у регуляції судинного тонуусу в фізіологічних умовах, червоним – при ЕДФ в умовах патології.

Функція ендотелію у фізіологічному стані пов'язана з продукуванням NO і простагліну і спрямована на зниження судинного тонуусу, обмеження запальних реакцій за рахунок зниження адгезії лейкоцитів, збереження адекватної проникності судин для макромолекул і клітин крові, інгібування адгезії і агрегації тромбоцитів, а також – на обмеження активації коагуляційних механізмів в каскадах взаємодій тромбомодулін/протеїн С, гепарин/

антитромбін і плазміноген/плазмін та регуляцію фібринолізу за рахунок синтезу t-PA і PAI-1 [13].

Ендотеліальна клітина конститутивно продукує NO з L-аргініну за рахунок ферменту eNOS, яка локалізована на клітинній мембрані і залежить від кальцію і кальмодуліну, в присутності кисню, кофакторів: нікотинамід-аденин-дінуклеотид-фосфату (NADPH); 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (BH4); флавінмононуклеотиду/флавінаденіндинуклеотиду і глутатіону. Регуляція активності eNOS здійснюється за рахунок напруги зсуву ендотелію, генерованого кровотоком і дії на ендотеліальні рецептори таких лігандів, як ацетилхолін, брадикінін, серотонін, речовина P, аденозин тощо [19].

NO, який утворюється таким чином в пікомолярних концентраціях, є ліпофільною молекулою і легко дифундує через клітинні мембрани у міоцити, де зв'язується гуанілатциклоазою з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP), який опосередковує свій месенжерний ефект за допомогою специфічної протеїнкінази, викликаючи зниження рівня вільного Ca²⁺ у міоцитах, що ініціює судинну дилатацію. Незв'язаний з гуанілатциклоазою надлишок NO після дифузії у кровотік інактивується гемоглобіном та/або вступає у реакцію з супероксиданіоном (O₂⁻). Останні реакції у фізіологічних умовах протікають з малою інтенсивністю і не здатні викликати цитотоксичний ефект RNS.

Патогенетичні фактори ЦД2Т пригнічують активність eNOS. У той же час, такі агенти, як медіатори запалення, ендотоксини, цитокіни, гіпоксія, гіперглікемія та інші експресують транскрипцію індукцйбельноїсинтази оксиду азоту (iNOS), яка локалізована у ендотелії і є незалежною від кальцію розчинною ізоформою ферменту. Її активність в нормальних умовах практично не визначається [8].

Кількість NO, що утворюється під впливом iNOS, може досягати наномолярних значень. Встановлено, що ця фракція NO відіграє вирішальну

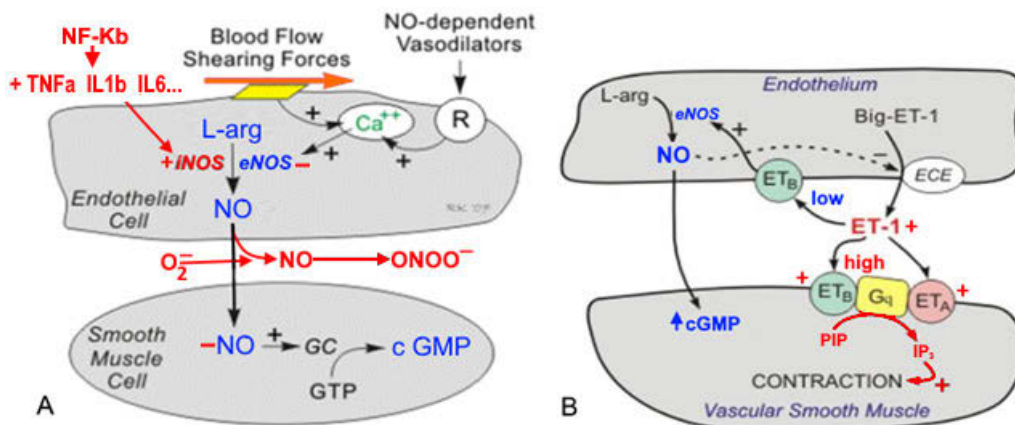


Рис. Регуляція судинного тонуусу системами оксиду азоту (А) і ендотеліну-1 (В)

роль в утворенні RNS – цитотоксичного пероксинітриду, вступаючи в реакцію з O_2^- . Джерелом підвищеної концентрації O_2^- є мітохондрії. Патологічні умови викликають порушення функціонування ферментів дихального ланцюга мітохондрій і за участю ксантиноксидази або NADP-оксидази створюють умови для утворення компонентів ROS. Надлишкові кількості O_2^- здатні вступати в реакцію з NO, що перешкоджає його дифузії в клітини гладеньких м'язів судин і тим самим обмежує його фізіологічний ефект. Вважають, що втрата біодоступності NO на тлі підвищеної продукції RNS та зниження біосинтезу ендотеліальної фракції газу, є ключовими ланками патогенезу ЕДФ [7].

Ще однією важливою ланкою ЕДФ є наявність дисбалансу між регуляторними системами ендотелію. У патологічних умовах переважають вазоконстрикторні чинники, такі як ET1, ангіотензин II, і тромбоксан, що призводить до розвитку судинного спазму, активації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів, порушення коагуляції, запальних реакцій судинної стінки, прискоренню атеросклеротичних процесів та тромбоутворення [13].

Найважливіший з них – ET1 – є поліпептидом з 21 амінокислотного залишку, молекулярною масою 2492 Д. ET1 утворюється з великого ET1 (39 амінокислотних залишків) поблизу мембран ендотеліальних клітин за участю ендотелін-конвертуючого ферменту (ECE). Великий ET1 виробляється ендотелієм з попередника – препроендотеліна шляхом відщеплення олігопептидних фрагментів. До факторів, які експресують каскад реакцій утворення ET1, відносяться гіпоксія, ішемія, стрес. Такі медіатори, як адреналін, вазопресин, ангіотензин II, тромбін, цитокіни, ROS, а також сила напруги зсуву ендотелію, також стимулюють синтез ET1. Інгібіторами утворення ET1 є NO, простагліцин, натрійуретичний пептид та ін. [22].

ET1 реалізує свої ефекти через два види рецепторів: типу А (ETA) і типу В (ETB). Обидва рецептори локалізовані на мембранах гладких м'язів судин, пов'язані з Gq-протеїном, який діє через активацію фосфоліпази С. Остання гідролізує фосфатидилінозитол (PIP2) з утворенням вторинних месенджерів інозитолтрифосфату (IP3) і діацилгліцерола (DAG). Ці медіатори модулюють кальцієві канали ендоплазматичного ретикулуку і протеїн С і регулюють вивільнення Ca^{2+} в цитоплазму клітин, що призводить до скорочення м'язових волокон. Встановлено, що ETB крім міоцитів судинної стінки, також експресується на мембранах ендотеліальних клітин. Його функція опосередковується через активацію NOS3 і збільшення ендотеліальної продукції NO, що викликає вазодилатацію [4].

Відмінності в локалізації рецепторів ET1 обумовлюють диференційовану відповідь, яка залежить від концентрації ET1. Невисока концентрація реалі-

зує релаксацію судин паракринним шляхом через вплив на ETB. Висока концентрація активує рецептори ETA і ETB на клітинах гладеньких м'язів, і, як результат, призводить до судинного спазму. Як правило, патологічні стани супроводжуються активацією синтезу ET1 з переважанням реакцій вазоконстрикції, порушенням мікроциркуляції і активацією всіх фаз тромбоутворення. Важливою властивістю ET1 є стимуляція прозапальних ефектів у судинах шляхом експресії молекул адгезії судинних клітин (VCAM1) і міжклітинної адгезії (ICAM1), а також циклооксигенази-2 [19].

Активация прозапальних ефектів ендотелію є ще однією важливою ланкою ЕДФ і тісним чином пов'язана з виробкою цитокінів, провідну роль серед яких грає TNF α . Разом з IL1 α і IL6 TNF α відноситься до прозапальних медіаторів і є пептидом з молекулярною масою 17 кД, який утворюється в моноцитах, макрофагах, ендотеліоцитах і гладеньких м'язових клітинах та має цитотоксичну активність. При ЕДФ TNF α активує макрофаги, підсилює міграцію лейкоцитів, експресує молекули адгезії і синтез простагландинів та IL6, активує ROS. Найважливішим патологічним ефектом TNF α є здатність стимулювати iNOS, викликаючи при цьому надлишковий синтез NO з подальшим утворенням цитотоксичних компонентів RNS [17].

У фізіологічних умовах глюкоза метаболізується в основному через гліколіз. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози призводить до активації наступних патологічних шляхів, що ведуть до пошкодження ендотелію: поліолового (активація альдоредуктази і сорбітолдегідрогенази з утворенням цитотоксичного сорбітолу); гексозамінового (утилізація фруктозаміну-6-фосфату до уридин-діфосфат-N-ацетилглюкозамін з модуляцією транскрипційного фактора NF-kB); синтезу протеїнази-С (PKC); утворенню кінцевих продуктів глікування (AGE) [2].

Гіперглікемія також призводить до збільшення мітохондріальної продукції ROS шляхом PKC-активації NADP-залежної оксидази. Модуляція NF-kB на тлі гіперглікемії, опосередковує запальні реакції судин, збільшуючи продукцію цитокінів, молекул адгезії і активуючи макрофаги в стінці судин. До тих же ефектів призводить утворення AGE з подальшим їх рецепторним зв'язуванням рецепторами до AGE (RAGE). Крім того, AGE знижують експресію eNOS і синтез NO і підвищують експресію ET1. Встановлено, що більш шкідливу дію мають високі коливання рівнів глюкози, ніж постійна гіперглікемія [3].

Ключовою особливістю ЦД2Т є інсулінорезистентність, яка характеризується зниженням здатності інсуліну стимулювати засвоєння глюкози. Інсулінорезистентність, як правило, виникає за кілька років до клінічних проявів гіперглікемії та

діабету. Сигнальні шляхи інсуліну включають фосфоінозитид-3-кіназний (PI3K) шлях, відповідальний за метаболічні ефекти інсуліну, та мітоген-активованний протеїнкіназний (MAPK) шлях, який використовується для регуляції експресії генів, диференціювання і зростання клітин. Через PI3K-залежний шлях інсулін стимулює eNOS і утворення NO. MAPK-залежний шлях впливає на секрецію ET1. Інсулінорезистентність викликає порушення PI3K-залежного сигнального шляху інсуліну і активує MAPK-залежний шлях, що призводить до зниження продукції ендотеліальної фракції NO і стимуляції утворення ET1 [14].

Інсулінорезистентність збільшує експресію PAI-1 і молекул адгезії, стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин, сприяє значному виділенню вільних жирних кислот у жировій тканині з наступною активацією PKC, NADP-залежної оксидази і виробленням ROS. Збільшення сироваткового вмісту PAI-1, ET1, TNF α , IL6, C-реактивного протеїну пов'язані із запальною складовою патогенезу ЕДФ. Встановлено зв'язок розрахункового індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) з ЕДФ і можливістю використання даного показника, як прогностичного, у пацієнтів без клінічних проявів діабету [24].

ЦД2Т супроводжується підвищеним виділенням вільних жирних кислот з жирової тканини і зниженим поглинанням їх у м'язах. Надмірна концентрація FFA збільшує експресію NADP-залежної оксидази та викликає роз'єднання окисного фосфорилування у мітохондріях зі збільшенням вироблення ROS. Останні викликають зниження активності таких ферментів, як eNOS і PGI $_2$ -синтаза, виснажують внутрішньоклітинний пул природного антиоксиданту глутатіону, експресують NF-kB, викликаючи активацію запальних реакцій. Так само було встановлено, що вільні жирні кислоти здатні активувати PKC і IKK β с подальшим порушенням PI3K- залежних реакцій інсуліну з гальмуванням eNOS-опосередкованої продукції NO. Вільні жирні кислоти підсилюють вироблення ROS, знижують синтез і біодоступність NO і підсилюють запальну реакцію в судинах [25].

Інсулінорезистентність збільшує приплив вільних жирних кислот з вісцеральних адипоцитів в ендотеліальні клітини артерій та активують в них метаболічні ушкодження і окислювальний стрес, що пояснює зв'язок між інсулінорезистентністю та макросудинними ускладненнями [24].

Встановлено, що збільшення продукції ROS/RNS, пов'язаних с гіперглікемією, в свою чергу, викликають, в основному, мікросудинні ускладнення. У будь-якому варіанті окислювальний і нітрозативний стреси можуть вважатися загальними механізмами формування судинних ушкоджень [9].

Дослідження M. Kalanietal. (2008) виявили прямий кореляційний зв'язок між ступенем розвитку

мікроангіопатії при ЦД2Т та концентрацією ET1 у крові. Останнім часом ряд досліджень показав роль факторів росту і пептидів, таких як ангіотензин II, в експресії ET1 при гіперглікемії, а також – підвищений рівень експресії рецепторів до ендотеліну ET α і ET β [10].

Як було показано вище, ендотелій при діабеті посилено продукує ROS. У фізіологічних умовах ROS виступають у якості сигнальних молекул, які беруть участь в регуляції основних клітинних функцій. Підвищені концентрації ROS викликають клітинне пошкодження і смерть клітини [9]. Ендотелій судин, як активно-функціонуюча структура, є головною метою для компонентів окисного стресу. Це пов'язано з порушеннями в передачі внутрішньоклітинних і міжклітинних сигналів редокс-регульованими факторами транскрипції. Вважають, що депресія ендотелій-залежної вазодилатації у пацієнтів з діабетом насамперед пов'язана із зниженням біодоступності NO через його зв'язування компонентами ROS, а зниження активності eNOS та синтезу опосередкованої нею фракцією NO, обумовлено розвитком ЕДФ мікросудинного русла [16].

Встановлено, що окислювальний стрес є одним з ранніх механізмів пошкодження ендотелію. У той же час опубліковані дані, що свідчать про малу значимість окисного стресу, як патогенетичного фактора ЦД2Т, у людини. Пізніше в дослідженнях був підтверджений кореляційний зв'язок біомаркерів окисного стресу (окислені ліпопротеїди низької щільності і ізопропан- F_2) з ЦД2Т. Окислювальний стрес в умовах глюколіпотоксичності викликає реакції вільного радикального перекисного окислення ліпідів з накопиченням первинних – дієнових кон'югатів і вторинних – малонового діальдегід та ін. продуктів вільнорадикального розщеплення фосфоліпідів [18].

Порушення рівноваги між антиоксидантними та прооксидантними системами клітини при ЦД2Т призводить до виснаження антиоксидантного резерву клітин, однією з причиною якого є високе вільно-радикальне навантаження, що обумовлено процесами глікування білків з утворенням AGE. Було встановлено, що глікування білків майже в 50 разів збільшують швидкість утворення вільних радикалів і більш ніж у 2 рази пришвидшують перекисне окислення ліпідів у клітинній мембрані. Взаємодія AGE зі своїми рецепторами веде до збільшеного утворення тромбомодуліну та активує клітинні рецептори для прозапальних цитокінів й факторів росту, що призводить до інтенсифікації запальних реакцій з посиленням міграції і проліферації гладком'язових клітин [17].

Процес зв'язування NO супероксиданіоном з утворенням RNS відображає маргінальну цитотоксичну сутність вільно-радикальних реакцій, які лежать в основі нітрозативно-окисного стресу. У результаті

цих реакцій NO втрачає свою біологічну активність і антипроліферативні властивості та стає джерелом цитотоксичності. Пероксинітрит та інші RNS викликають клітинні пошкодження за рахунок нітрування клітинних протеїнів, порушення функції трансмембранних каналів і пошкодження ДНК [11]. Деструкція ДНК стимулює ядерний фермент полі(АДФ-рибози)-полімераза (PARP), яка споживає при своєму функціонуванні NADH, й, тим самим, викликає гальмування NAD-залежних процесів: транспортно-го ланцюга електронів, утворення АТФ, гліколізу (за рахунок блокування ключового ферменту – глицеральдегід-3-фосфат дегідрогенази) [7].

Роботи останніх років підтверджують теорію участі мітохондрій, які знаходяться у стані так званої мітохондріальної дисфункції, у виробленні компонентів ROS і RNS, переважно $O_2^{\cdot -}$. Вважається, що мітохондріальна дисфункція є основною причиною нітрозативно-окисного стресу і активізації РКС і транскрипційних факторів при ЦД2Т. Показано також зв'язок між ЕДФ та посиленням продукції вільних радикалів в артеріолах пацієнтів з діабетом [20].

Отже, ЦД2Т призводить до морфо-функціональних мікро- та макросудинних ушкоджень. При цьому ендотеліальні клітини є основними цілями для глюкозотоксичного пошкодження з огляду на їх здатність утилізувати глюкозу незалежно від наявності інсуліну. Незважаючи на величезний обсяг робіт, присвячених механізмам активації ЕДФ, опосередкованої надлишком концентрації глюкози, чіткий ланцюг подій до кінця не встановлений. Беззаперечно, патогенетичні фактори ЦД2Т активують безліч сигнальних шляхів в ядрах ендотеліоцитів і клітин гладких м'язів судин, що призводить до експресії генів, які кодують утворення великої кількості біологічно активних пептидів та факторів, що беруть участь у регуляції функцій ендотелію, а в патологічних умовах – викликають його дисфункцію з подальшою загибеллю клітин [16].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2017; 40 (Supplement 1): S11-S24. DOI: 10.2337/dc17-S005.
2. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes d 2018 // *DiabetesCare*. 2018; 41 (Suppl. 1): S86-S104. DOI: 10.2337/dc18-S009.
3. Corey E. Tabit, Chung Wiilliam B., Hamburg Naomi M., Vita Joseph A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications // *Rev Ednocr Metab Disord*. 2010; 11 (1): 61-74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
4. Davenport A.P., Hyndman Kelly A., Neeraj Dhaun, Christopher Southan, Donald E. Kohan, Jennifer S, et al. Endothelin // *Pharmacol Rev*. 2016; 68: 357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
5. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., Alberti G. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set. 4th Edition. New York: Wiley-Blackwell; 2015. 1228 p. <https://www.wiley.com/en-us/International+Textbook+of+Diabetes+Mellitus%2C+2+Volume+Set%2C+4th+Edition-p-9780470658611>
6. Dhananjayan R., Srivani Koundinya K.S., Malati T., Vijay Kumar Kutala. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus // *Ind J Clin Biochem*. 2016; 31(4): 372-9. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y.
7. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type 2 diabetes – the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase // *Postepy Biochem*. 2016; 62 (2): 116-26. [Article in Polish] PMID: 28132463
8. Gaiz A., Mosawy S., Colson N., Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes. Role of platelet hyperactivity // *Biomed Pharmacother*. 2017; 94: 679-86. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.121.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ Res*. 2010; 107: 1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
10. Goncalves F.Z., Lizarte Neto F.S., Novais P.C., Gattas D., Lourenzo L.G., de Carvalho CAM, et al. Expression profile of endothelin receptors (ETA and ETB) and microRNAs-155 and -199 in the corpus cavernosum of rats submitted to chronic alcoholism and diabetes mellitus // *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(3): e6329. DOI: 10.1590/1414-431X20176329.
11. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul Pharmacol*. 2018; 100: 1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition [Internet] / Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [cited 2019 March 21]. Available from: www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.
13. Kakouros N., Rade J.J., Kourliouros A., Resar J.R. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective // *Int J endocrinol*. 2011; 2011: 742719. DOI: 10.1155/2011/742719
14. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006; 113: 1888-904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213
15. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts [Internet]. 2016 [cited 2019 March 21]. Available

- from: <https://www.cvphysiology.com/BloodFlow/BF012.htm>.
16. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes-part I: pathways of vascular disease in diabetes // *Vasc Pharmacol*. 2011; 54: 68-74. DOI: 10.1016/j.vph.2011.03.005.
 17. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. The role of reactive oxygen species in TNFalpha-dependent expression of the receptor for advanced glycation end products in human umbilical vein endothelial cells // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005; 1744: 213-23. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2005.03.007.
 18. Odegaard AO, Jacobs DR, Sanchez OA, Goff DC Jr, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 51. DOI: 10.1186/s12933-016-0369-6.
 19. Rich SS. Genetics and its potential to improve type 1 diabetes care // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24 (4): 279-84. DOI: 10.1097/MED.0000000000000347.
 20. Rovira-Llopis S., Banuls C., de Maranon A.M., Jover A., Garzon S., Rocha M., Victor V.M., Hernandez-Mijares A. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic male patients // *Free Radic Biol Med*. 2017; 108: 155-62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.029.
 21. Sagar SK, Zhang C, Guo Q, Yi R. Lin-Tang. Role of expression of endothelin-1 and angiotensin-II and hypoxia-inducible factor 1 in the kidney tissues of patients with diabetic nephropathy // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013; 24: 959-64. DOI: 10.4103/1319-2442.118098
 22. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1542-52. DOI: 10.1177/1535370217723578.
 23. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., Antoniuk-Shcheglova I., et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients // *Eur J Appl Physiol*. 2019; 119 (3): 813-23. DOI: 10.1007/s00421-019-04072-2.
 24. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J., Wehlander K., Rehnström E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan Li-Ming. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in nondiabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects // *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 36. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0353-1>
 25. Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, Macrury SM. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status // *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 455-63.

Отримано: 10.06.2019

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ САХАРНОМУ ДІАБЕТІ 2^{го} ТИПУ. Обзор

¹Чернобривцев А.П., ¹Зяблицев С.В., ¹Панова Т.И., ²Панченко Ю.А.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев Украина

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупника, Киев, Украина
zsv1965@gmail.com

Актуальность. Вопрос систематизации и уточнения современных концепций патогенезу эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) и её роли в развитие микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2Т) является актуальным в связи с отсутствием на сегодняшний день патогенетического лечения, которое бы учитывало эндотелиальную дисфункцию.

Цель: провести аналитический обзор результатов научных исследований, посвященных механизмам ЭДФ при СД2Т, с целью предложить интегральную современную концепцию патогенеза ЭДФ.

Материалы и методы. Обзор научных публикаций в международных электронных наукометрических базах данных PubMed, Embase и Scopus по ключевым словам за весь доступный период (1982-2019гг.)

Результаты. В статье приведены современные данные по поводу современной концепции патогенеза ЭДФ и её роли в развитии микрососудистых осложнений при СД2Т. В основе патогенеза ЭДФ при сахарном диабете 2 типа лежат следующие ключевые механизмы: нарушение синтеза эндотелиальной фракции оксида азота (NO) за счёт торможения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); снижение биодоступности NO на фоне окислительного стресса, активация образования эндотелина-1 (ET1) и экспрессия эндотелиновых рецепторов с преобладанием вазоконстрикции; воспаление, которое поддерживается синтезом провоспалительных цитокинов и вызывает экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая стимулирует синтез значительного количества NO, вступающего в свободнорадикальные реакции с образованием цитотоксических продуктов.

Выводы. Патогенез эндотелиальной дисфункции заключается в нарушении синтеза оксида азота. Эндотелиальная дисфункция, как интегральный механизм, лежит в основе развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, микро- и макрососудистые осложнения.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES. Review

¹*Chernobrivtsev O.P., ¹Zyablitsev S.V., ¹Panova T.I., ²Panchenko Yu.O.*

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*
zsv1965@gmail.com

Relevance. The problem of systematization and refinement of modern concepts of the pathogenesis of endothelial dysfunction (EDF) and its role in the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is relevant due to the lack of pathogenetic treatment nowadays, which would include endothelial dysfunction.

Objective: to conduct an analytical review of the results of scientific research on the mechanisms of EDF in T2DM, with the aim of proposing an integrated modern concept of the pathogenesis of EDF.

Materials and methods. Review of scientific publications in the international electronic scientific databases of PubMed, Embase and Scopus for keywords for the entire available period (1982-2019).

Results. The article provides modern data on the modern concept of the pathogenesis of EDF and its role in the development of microvascular complications in T2DM. The pathogenesis of EDF in type 2 diabetes mellitus is based on the following key mechanisms: impaired synthesis of the endothelial fraction of nitric oxide (NO) due to inhibition of the activity of endothelial NO synthase (eNOS); decreased bioavailability of NO because of oxidative stress; activation of the formation of Endothelin-1 (ET1) and expression of endothelin receptors with a predominance of vasoconstriction; inflammation, which is supported by the synthesis of pro-inflammatory cytokines and causes the expression of inducible NO synthase (iNOS), which stimulates the synthesis of a significant amount of NO, which enters into free radical reactions with the formation of cytotoxic products.

Conclusions. The pathogenesis of endothelial dysfunction is impaired nitric oxide synthesis. Endothelial dysfunction, as an integral mechanism, underlies in the core mechanisms the development of vascular complications in type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus 2 type, endothelin, endothelium disfunction, micro- and macrovascular complications

СКАФОЛДИ В ПЕРІОДОНТАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ. Огляд

¹Чумаченко О.В. (<https://orcid.org/0000-0003-0722-5424>)

¹Топчий Д.В. (<https://orcid.org/0000-0002-3305-3075>)

²Громовий Ю.С. (<https://orcid.org/0000-0003-2539-6657>)

²Пляцко С.В. (<https://orcid.org/0000-0002-5527-563X>)

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна,

²Інститут фізики напівпровідників імені В.Е. Лашкарьова, Київ, Україна
trch03@gmail.com

Актуальність. Заміщення кісткових дефектів при деструктивних періодонтитах – одне з найскладніших завдань щелепно-лицевої хірургії. Насьогодні найбільш ефективною та технологічно перспективною для відновлення параметрів та структури коміркової кістки є тканинна інженерія, яка складає класичну тріаду: біоматеріали + клітини + фактори росту.

Мета: узагальнення даних літератури щодо можливостей використання модифікованих скафолдматеріалів, кісткових морфогенетичних білків, факторів росту в тканинній інженерії при заміщенні дефектів кісткової тканини щелеп.

Матеріали та методи. Проведено науковий пошук глибиною 18 років (2001-2018 рр) у міжнародних наукометричних базах Scopus, PubMed, Web of Science, PИNC. Проаналізовано літературні джерела щодо можливостей використання остеоіндуктивних та остеокондуктивних матеріалів в стоматології, щодо можливостей та перспектив використання окремих остеорегенеруючих препаратів при захворюваннях періодонту та при усуненні дефектів щелеп. Проаналізовано літературні джерела про характеристики складу, властивості, способи виготовлення та механізми дії різних скафолдів

Результати. Виявлено, що перевагами остеорепаративних технологій з використанням скафолдів є їх достатня гідрофільність, можливість повної біосумісності, біодеградації матеріалу без токсичних впливів на організм пацієнта, можливість проникнення в структуру клітин з різним розміром молекул (в тому числі стимулюючих ангиогенез), утримання необхідного об'єму, можливості програмування складу та властивостей на етапі виготовлення, тощо. Тканинноїнженерні конструкції мають високі механічні та біологічні властивості для остеогенної диференціації і заселення клітинами. Крім того, надається можливість розширення оперативних протоколів в залежності від конкретних анатомо-фізіологічних умов у кожного хворого.

Висновок. Використання модифікованих скафолд матеріалів, кісткових морфогенетичних білків, факторів росту в тканинній інженерії дозволяє достатньо відновити її структуру та об'єм при заміщенні дефектів кісткової тканини щелеп. Тканинний інженеринг (матриці, фактори росту, клітини) стає привабливим клінічним підходом для регенерації кістки.

Ключові слова: періодонт, кістка, остеопластичний матеріал, скафолд, тканинна інженерія.

Актуальність. Активні інфекційно-запальні та деструктивні зміни в періодонтальному комплексі призводять до швидкої втрати зубів, параметрів коміркової кістки, порушення функції жування, дисфункції інших органів та систем і навіть до зміни психічного статусу пацієнта. Тому актуальним стає завдання пошуку нових ефективних остеорегенеруючих препаратів при захворюваннях періодонту та при усуненні дефектів щелеп.

Успіх проведеної операції з усунення дефекту кісткової тканини залежить від великої кількості факторів. Вкрай важливу роль відіграють не тільки експериментальні дослідження, а й поглиблені фундаментальні знання біохімічних реакцій організму, будови кістки.

Комірковий відросток, як кістковий орган, треба розглядати як комплекс гармонійно взаємодіючих: періосту, хряща, власне кістки, судин та нервів. Кісткова тканина комірок складається з компактної і губчастої речовини. Кістковомозкові

порожнини різних розмірів заповнені жиром тканиною [3].

Основа кісткової тканини становить білок – колаген. Особливістю кісткового матриксу є високий вміст лимонної кислоти, необхідної для мінералізації, а також ферментів лужної і кислої фосфатази, що беруть участь в утворенні кісткової тканини. Хід кісткових трабекул відповідає напрямку сил, що діють на кістку. Встановлено, що доля компактного шару коміркового паростка нижньої щелепи складає 50,1%, а губчастого – 49,9%. Комірковий же відросток має 27-30% компактного та 70-72% губчастого шару, відповідно.

Основними складовими кістки є: органічний матрикс, мінеральний компонент та клітини. Органічний компонент становить 35% сухої маси кістки і включає в себе колагенову матрицю (переважно колаген I типу, та неколагенові білки: остеокальцин, остеоонектин, остеопонин, сіалопротеїн). Мінеральний матрикс становить 2/3 сухої маси кістки і

складається з кристалів гідроксиапатиту. Біля зубів, які не мають антагоністів і не виконують жувальної функції, зменшується не тільки кількість кісткових трабекул навколо зуба, але й сама зубна комірка атрофується. Атрофія спостерігається після втрати одного або декількох зубів, при патологічних станах (пародонтоз, періодонтит и ін.), а також у людей у віці старше 60 років. Атрофія після видалення зубів виникає відразу і спочатку проявляється в зменшенні висоти комірки зуба на 1/3, а далі протікає більш повільно, але не припиняється, дещо сповільнюючись.

Нормальне функціонування кісткової тканини підтримується за рахунок ремоделювання. Метаболічні процеси в кістковій тканині постійні, і число ділянок ремоделювання може досягати 1 млн в одній кістці. Фізіологічна регенерація постійна в трьох ділянках: періості, ендості та в гаверсових каналах, і направлена на оновлення кристалів гідроксиапатиту. Вважається, що рушіями для структурної перебудови кістки виявляються зміни функції або навантаження, зміни в гормональному та кальцій метаболічному стані [4].

У формуванні внутрішньої структури кістки певну роль відіграють не тільки механічні фактори, а й інші дії з боку організму. Важливе місце в репаративній регенерації коміркової кістки належить окістю, яке несе функції живлення, утворення та регенерації кісткової тканини (за рахунок внутрішнього шару), захищає кістку та додає їй стійкості (за рахунок зовнішнього волокнистого шару). На внутрішній поверхні остеогенного шару періосту, як і на поверхні самої кістки, знаходяться клітини-попередниці (мезенхімальні, плюрипотентні або стовбурові клітини) – з них за 3-5 днів утворюються остеобласти, хондробласти та фібробласти [4].

Регуляція остеогенезу та кальцієво-фосфорного обміну в комірковій кістці мають наступні рівні: генетичний та епігенетичний, системний та локальний. Системна регуляція здійснюється за рахунок гормонів та гормоноподібних речовин. Локальна – підтримується мікрооточенням цитокінів (фактори росту і диференціювання), міжклітинними контактами. В практичній діяльності лікаря важливо мати базові знання про кісткову тканину, її нормальну будову, зміни при патологічних процесах [1].

Так, при локальній анестезії стоматолог повинен враховувати різну щільність коміркової кістки і оцінювати ступінь інфільтрації тканин анестетиком, а під час видалення зуба слід визначати найбільш вразливі до переломів ділянки. Товщина компактної пластинки комірки дорівнює 0,1-0,5 мм і залежить від порядку сегмента і рівня зуба. Визнаним є той факт, що окісно-комірковий комплекс щелеп має не тільки більш інтенсивну фізіологію, ніж інші кістки людського організму, а й швидше реагує на метаболічні розлади, диспропорції механічних та мета-

болічних показників у цьому організмі. Складні структурні дефіцити (маса, якість та розподіл) та субоптимальне навантаження на кісткову тканину – передумови для поганої регенерації та подальшої імплантації в коміркових кістках. На кінцевий результат оперативного втручання впливають: потенціал матеріалу імплантата, метаболічний статус ложа реципієнта, сама хірургічна травма, цитокінез та метаболізм в зоні регенерації після втручання, тощо. Покриваючі коміркову кістку, м'які тканини мають різний репаративний потенціал, інколи неодноразово травмуються, потребують, перш за все, власного відновлення, мають протистояти агресивному середовищу порожнини рота. Однією з особливостей втручань в щелепно-лицевій ділянці є попередня інфікованість патологічного вогнища. Так, при найбільш поширеному і досить тяжкому для лікування деструктивному процесі, що формується в комірковій кістці при ураженні періодонту з розвитком вогнищ в ділянці верхівки кореня, на бокових поверхнях та в міжкореновому просторі, необхідно визначити наявність внутрішньоканальної та позаканальної інфекції. Позаканальна інфекція – це мікроорганізми, що виживають в цементних лакунах на поверхні коренів, потрапивши з мікробних бляшок та інфікованих стружок. Насьогодні відомо принаймі 2 мікроорганізми, що виживають за апексами коренів: *P. Propionicus* та *A. Israeli*. Довготривалий безсимптомний період формування таких деструктивних вогнищ суттєво змінює властивості оточуючих тканин та робить їх в подальшому малоздатними для повноцінної регенерації. Так, інфікованість кісткових порожнин при лікуванні кістозних новоутворень щелеп, становить від 36,6% до 87%. Наявність інфекційного початку та запального процесу в зоні-реципієнта кістковопластичного матеріалу (супроводжується, крім іншого, тканинною гіпоксією) ставить репаративні можливості в невідгідні умови.

Гістобіохімічна схема ремоделювання кісткової тканини досить складна і повністю ще не вивчена. Всі клітини пов'язані між собою безліччю хімічних сполук. Механізми фізіологічної та репаративної регенерації єдині, проте репаративна регенерація вважається в тій чи іншій мірі підсиленням варіантом фізіологічної [2].

Якщо фізіологічна регенерація має наступні стадії: спокій, активація, резорбція, реверсія, формування, то репаративний процес включає: аутоліз, проліферацію та диференціювання, перебудову кісткової тканини і повне відновлення [2].

З точки зору практичної щелепно-лицевої хірургії більш зрозумілою є схема репаративної регенерації за Котельниковим Г.П. та Мироновим С.П.:

1) формування гематоми (стадія альтерації): активація згортання крові, формування тимчасового фібринового матриксу, вивільнення сигнальних мо-

лекул, активація локальних макрофагів (остео-кластів);

2) фаза гострого запалення: послідовна інфільтрація нейтрофілами та макрофагами, фагоцитоз некротичних тканин фібринової матриці, викид прозапальних цитокінів, хемокинів, факторів росту, активація МСК, остеопрогеніторних клітин та клітин фібробластичного пулу;

3) формування грануляційної тканини: активна випереджаюча проліферація остеопрогеніторних клітин, утворення незрілого фіброзного екстрацелюлярного матриксу, ангиогенез;

4) утворення кісткової мозолі, або первинного регенерату, диференціація клітин-попередниць в хондроцити в центральній зоні, диференціація клітин-попередниць в остеобласти, формування ретикулофіброзної кісткової тканини, відновлення окістя; апоптоз хондроцитів, кальцифікація регенерату, вrostання судин, заміщення хондроїда;

5) ремоделювання: поява хондрокластів та остео-кластів, розсмоктування хряща та первинної кісткової мозолі, відновлення гаверсової та фолькмановської систем, поверхні пошкодженої кістки і остеогенного шару окістя.

Стає зрозумілим використання в остеоінженерії комбінації скафолдів та компонентів аутокрові – біологічно активних матеріалів, які активно включаються в репаративний метаболізм кісткової тканини. Скафолди – це клітинні матриці з метою регенерації кісток.

Біологічний носій, який прискорює процеси загоєння та регенерації – збагачена тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma – PRP) або гель (PRG), PRP-колагеновий комплекс, розчин гіалуронової кислоти, гідрогель-водяний розчин поліетиленгліколь-діакрилату, що містять фактори росту та/або BMP-2 та/або стовбурові клітини. PRP і PRG можна отримати прямо в операційній методом забору венозної крові та негайного центрифугування: з пробірки виходять плазма крові, гель та щільні мембрани після стискання гелю.

PRP містить тромбоцити в різній концентрації, які, окрім власної безпосередньої участі в гемостазі та коагуляції, містять альфа-гранули. Після активації тромбоцитів відбувається процес дегрануляції з виділенням факторів росту PDGF, TGF- β 1, VEGF та біологічно активних молекул: ендостатинів, ангиопетинів, тромбоспондину I. Активовані тромбоцити спричиняють анагезуючу дію шляхом вивільнення специфічних пептидів протеазних рецепторів. Окрім тромбоцитів, PRP містить власну плазму, багату на фібрин, цитокіни для стовбурових клітин або мігруючих фібробластів. Таким чином, плазма виконує функцію «біологічного клею» [7].

Фактори росту діють кожний по різному, створюють три головних ефекти: запускають проліферацію та диференціацію різних типів клітин (фібро-

бласти, хондроцити та ін.), збільшують продукцію матриксу (колаген, протеоглікани), стимулюють ангиогенез та хемотаксис. Використання PRP-PRG із скафолдами різноманітне: від простого замочування трансплантату в розчині PRP перед його внесенням в кісткову рану до внесення в ложе-реципієнт та ін'єкційне імбібірування [11]. Застосування PRP представляється безпечним та здійсненним і може надавати сприятливий терапевтичний вплив, особливо на ранніх стадіях формування кістки.

Інноваційним напрямком у відновленні об'єму та структури кісткової тканини вважається пошук спеціалізованих біосумісних та біодеградуєчих композитних структур, які можуть імітувати будову і функцію кісткової тканини, забезпечувати механічну підтримку, диференціацію і проліферацію клітин, управляти структурою та функцією новоутвореної кісткової тканини. Ця стратегія включає в себе три основні блоки: клітини, матриці (скафолди) та остеоіндуктивні ростові фактори. Крім того, при розгляді кісткової тканини, як нанокompозитної структури, змінилися вимоги і до скафолдів – вони розглядаються як наноструктури, що можуть індукувати або посилювати остеогенез за рахунок створення клітинних ніш на нанорівні. Пористість та розміри пор впливають на міжклітинну взаємодію [8], сприяють щільності заселення клітин в матриці та їх розповсюдженню і міграції, зміні сигнальної дистанції [9, 12]. Особливою є підтримка ангиогенезу з ложа реципієнта [5, 15]. Швидка (рапідна) васкуляризація надзвичайно важлива для росту кісткової тканини в імплантованому скафолді, бо клітини, імплантовані в матрицю, втрачають життєздатність без крові і харчування, кисень та харчові компоненти передаються на дистанцію біля 200 мкм, тому васкуляризація вкрай необхідна навіть для малих матриць, що врешті решт впливає і на механізм формування кістки [10, 14]. Не менш важливим є вплив каналного взаємозв'язку пор скафолда на міжклітинні взаємодії [13].

Існує велика різноманітність синтетичних полімерів, які були досліджені для застосування в тканинній інженерії. Найбільшою перевагою полімерів є те, що такі властивості, як гідрофільність, швидкість розкладання і механічні властивості, можуть бути оптимізовані. Цими властивостями можна маніпулювати різними способами, найчастіше – шляхом кополімеризації або введення іншої архітектури.

Здатність до розпаду полімерного біоматеріалу, контроль швидкості і ступеню розпаду має вирішальне значення. На розчинність впливають багато факторів, такі як хімічна структура, склад сополімеру, архітектура, молекулярна вага, морфологія, площа поверхні і характер середовища.

Сьогодні увага щелепно-лицевих хірургів переацентувалася на використання алопластичних ма-

теріалів, де ефект досягається за рахунок пасивної стимуляції остеогенезу, тобто, тканина лише спирається на них, поступово замщуючи дефект, поряд з цим відбувається біорезорбція самого матеріалу.

В цілому можна виділити три основні групи матеріалів, що застосовуються при виготовленні скафолдів: природні полімери (колаген, поліпептиди, полісахариди, альгінат і агароза, фіброїн, фібронектин, хітозан, складні поліефіри, а також їх комбінації), синтетичні полімери (біодеградуючі – полілактид, полігліколід, їх сополімер полілактогліколід, полікапролактон, поліціаноакрилат та ін.; небіодеградуючі – полівініловий спирт, полігідроксилметакрилат, полі-N-ізопропілакриламід, полікапролактон та ін.) та кераміка [6].

Кераміка включає в себе групу інертних і напівінертних матеріалів, що мають керамічну природу. В тканинній інженерії найбільш часто зустрічаються такі керамічні матеріали, як гідроксиапатит, трикальцій фосфат, біоактивне скло різного складу. Всі матеріали даної групи показують відмінну біосумісність за рахунок їх присутності в мінеральній фазі кісткової тканини. Найчастіше для оптимізації параметрів і отримання необхідних характеристик матриць при виготовленні комбінують декілька матеріалів, що мають різні властивості [13].

Другим важливим кроком після підбору матеріалу є прийняття рішення про використання того чи іншого методу отримання скафолдів із заданими властивостями. В даний час існує велика кількість технологій, що дозволяють отримувати матриці потрібної форми, розміру і складу. Їх можна класифікувати наступним чином:

1. Методи, засновані на використанні розчинників і високих температур: електроспінінг, фазорозділення, ліофілізації, газове спінування, вилуговування.

2. Швидко прототипування: лазерна стереолітографія (в тому числі і двухфотонна фотополімеризація), селективне лазерне спікання, моделювання методом наплавлення, 3D-друк та інші.

Окремо заслуговує на увагу матеріал з кальційфосфатів в різній комбінації складів – від трикальційфосфатів в чистому вигляді до гідроксиапатиту в чистому вигляді. Окрім того, використані матеріали як біологічного походження, так і синтетичного, а також їх суміші в різних молярних складах, а також у вигляді твердих розчинів трикальційфосфат-гідроксиапатит. Виготовлені матеріали були по технології високотемпературного (Т~2300 К) фотонного та лазерно-стимульованного процесу нанокompatитної кристалізації від стехіометричного складу кальційфосфатів до наперед заданого.

Ще одним завданням тканинної інженерії є включення біоактивних речовин в структуру скафолда для їх поступового вивільнення в процесі біорезорбції матеріалу. Перший варіант доставки ростових фак-

торів включає їх безпосереднє інкорпорування в структуру скафолда. Для цього білки зазвичай іммобілізують через ковалентне або нековалентне зв'язування з полімером матриць. Другий варіант полягає в інкапсуляції ростових факторів у системи лікарської доставки (мікросфери, ліпосоми, гідрогелі та ін.).

Результати комплексного використання різних технологій отримання скафолдів, роботи з клітинними системами і стимулювання остеогенезу переконливо свідчать, наскільки значущим для успішного вирішення таких масштабних проблем є об'єднання великого числа міждисциплінарних наук.

Потрібно проведення подальших досліджень з метою підвищення якості, доступності, і розширення сфери застосування даних біосистем.

Також важливо отримання даних про віддалені результати застосування, проведення подальших клінічних досліджень і розробка схем раціонального впровадження в клінічну практику.

ВИСНОВКИ

В основі фізіологічного і репаративного остеосинтезу, а також адаптивної функціональної і посттравматичної перебудови кісткової тканини лежать єдині і стереотипні клітинно-молекулярні процеси.

Застосування модифікованих скафолдматеріалів, кісткових морфогенетичних білків, факторів росту і методів тканинної інженерії при заміщенні дефектів кісткової тканини прискорює процес репаративного остеогенезу і призводить до підвищення якісних характеристик новоствореної кісткової тканини.

Перевагою цих технологій є стимуляція остеогенезу практично на всіх рівнях, поєднання високого osteoіндуктивного, osteoкондуктивного ефектів, можливість повної біосумісності, біодеградації матеріалу з вогнища без будь-яких токсичних впливів на організм пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Volkov A.V. Morphology of reparative osteogenesis and osseointegration in maxillofacial surgery / Diss. dok. M. 2018. 261s [Russian] http://med-gen.ru/docs/volkov_a_v_disser.pdf
2. Volkov N.M., Physiology of bone metabolism and the mechanism of development of bone metastases // Practical oncology. 2011; 3: 97-102. [Russian] <https://practical-oncology.ru/articles/161.pdf>
3. Onopriyenko G.A., Voloshin V.P. Modern concepts of physiological and reparative osteogenesis //

- Almanac of clinical medicine. 2017; 45 (2): 79-93. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-79>
4. Paraskevich V.L. Dental implantology. Fundamentals of theory and practice. 2nd ed. / M.: Medical news agency, 2006. 400 s. <https://books.google.com.ua/books?id=0H6gCgAAQBAJ&pg=PA55&lpg=PA55&dq>
 5. Alsberg E., Hill E.E., Mooney D.J. Craniofacial tissue engineering // *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001; 12 (1): 64-75. DOI: 10.1177/10454411010120010501
 6. Amoabediny Gh., Salehi-Nik N., Heli B. The role of biodegradable engineered scaffold in tissue engineering. In: *Biomaterials Science and Engineering* / Ed. by Pignatello R. InTech. 2011; p.153-172. <http://cdn.intechweb.org/pdfs/19707.pdf>
 7. Anitua E., Sanchez M., Orive G., Andia I. Shedding light in the controversial terminology for platelet rich products // *J Biomed Mater Res*. 2009; 90 (4): 1262-3. DOI: 10.1002/jbm.a.32143
 8. Karageorgiou V., Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis // *Biomaterials*. 2005; 26 (27): 5474-91. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002
 9. Kim K., Dean D., Mikos A.G., Fisher J.P. Effect of initial cell seeding density on early osteogenic signal expression of rat bone marrow stromal cells cultured on crosslinked poly (propylene fumarate) disks // *Biomacromolecules*. 2009; 10 (7): 1810-7. DOI: 10.1021/bm900240k.
 10. Klenke F.M., Liu Y., Yuan H., Hunziker E.B., Siebenrock K.A., Hofstetter W. Impact of pore size on the vascularization and osseointegration of ceramic bone substitutes in vivo // *J Biomed Mater Res A*. 2008; 85 (3): 777-86. DOI: 10.1002/jbm.a.31559
 11. Mirzatooei F., Alamdari M.T., Khalkhali H.R. The impact of platelet-rich plasma on the prevention of tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled autologous hamstring tendon: A randomised clinical trial // *Bone Joint J*. 2013; 95-B (1): 65-9. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.30487.
 12. Murphy C.M., Haugh M.G., O'Brien F.J. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering // *Biomaterials*. 2010; 31 (3): 461-6. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
 13. Uebersax L., Hagenmuller H., Hofmann S., Gruenblatt E., Müller R., Vunjak-Novakovic G., Kaplan D.L., Merkle H.P., Meinel L. Effect of scaffold design on bone morphology in vitro // *Tissue Eng*. 2006; 12 (12): 3417-29. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3417
 14. Volkmer E., Drosse I., Otto S., Stangelmayer A., Stengele M., Kallukalam B.C., Mutschler W., Schieker M. Hypoxia in static and dynamic 3D culture systems for tissue engineering of bone // *Tissue Eng Part A*. 2008; 14 (8): 1331-40. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0231.
 15. Yang S., Leong K.F., Du Z., Chua C.K. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors // *Tissue Eng*. 2001; 7 (6): 679-89. DOI: 10.1089/107632701753337645

Отримано: 20.05.2019

СКАФОЛДИ В ПЕРИОДОНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ. Обзор

¹Чумаченко А.В., ¹Топчий Д.В., ²Громовый Ю.С., ²Пляцко С.В.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Институт физики полупроводников имени В.Е. Лашкарева, Киев, Украина

trch03@gmail.com

Актуальность. Замещение костных дефектов при деструктивных периодонтитах – одна из самых сложных задач челюстно-лицевой хирургии. На сегодняшний день наиболее эффективной и технологически перспективной для восстановления параметров и структуры альвеолярной кости является тканевая инженерия, которая составляет классическую триаду: биоматериалы + клетки + факторы роста.

Цель: обобщение данных литературы о возможностях использования модифицированных скаффолдматериалов, костных морфогенетических белков, факторов роста в тканевой инженерии при замещении дефектов костной ткани челюстей.

Материалы и методы. Проведен научный поиск глубиной 18 лет (2001–2018) в международных наукометрических базах Scopus, PubMed, Web of Science, РИНЦ. Проанализированы литературные источники о возможности использования остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов в стоматологии, о возможности и перспективе использования отдельных остеорегенерирующих препаратов при заболеваниях периодонта и при устранении дефектов челюстей. Проанализированы литературные источники о характеристиках состава, свойствах, способах изготовления и механизмах действия различных скаффолдов.

Результаты. Показано, что преимуществами остеорепаративных технологий с использованием скаффолдов является их достаточная гидрофильность, возможность полной биосовместимости, биодegradации материала без каких-либо токсических воздействий на организм пациента, возможность проникновения в структуру клеток и разного размера молекул (в том числе стимулирующих ангиогенез), поддержание необходимого объема, возможности программирования состава и свойств на этапе изготовления и т.д. Тканеинженерные конструкции имеют высокие механические и биологические свойства для остеогенной дифференцировки и заселения клетками. Кроме того, предоставляется возможность расширения оперативных протоколов в зависимости от конкретных анатомо-физиологических условий у каждого больного.

Вывод. Использование модифицированных скаффолд материалов, костных морфогенетических белков, факторов роста в тканевой инженерии позволяет восстановить структуру и объем при замещении дефектов костной ткани челюстей. Тканевый инженеринг (матрицы, факторы роста, клетки) становится привлекательным клиническим подходом для регенерации кости.

Ключевые слова: периодонт, кость, остеопластический материал, гидроксипатит, скаффолд, тканевая инженерия.

SCAFOLDS IN PERIODONTAL SURGERY. Review

¹*Chumachenko O.V.,* ¹*Topchii D.V.,* ²*Gromovy U.S.,* ²*Plyatsko S.V.*

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Lashkaryov's Institute of semiconductor physics, Kyiv, Ukraine*
tpch03@gmail.com

Relevance. Substitution of bone defects in destructive periodontitis is one of the most difficult tasks of maxillofacial surgery. Today, tissue engineering, which makes up the classical triad: biomaterials + cells + growth factors, is the most effective and technologically promising for restoring the parameters and structure of the alveolar bone.

Objective. The goal is to summarize of literature data on the possibilities of using modified scaffold materials, bone morphogenetic proteins, growth factors in tissue engineering in the replacement of jaw bone defects.

Materials and methods. Scientific literature search was carry out using scientometric bases such as Scopus, PubMed, Web of Science, RSCI during 18 years (2001-2018). The literature sources on the possibility of using osteoinductive and osteoconductive materials in dentistry is analyzed. Also the data on the possibility and prospects of using individual osteoregenerative drugs for periodontal diseases and for the elimination of jaw defects was analyzed. The characteristics of the composition, properties, manufacturing methods and mechanism of action of osteoplastic materials was analyzed.

Results. Advantages of osteoreparative technologies using scaffolds are their sufficient hydrophilicity, the possibility of complete biocompatibility, biodegradation of the material without any toxic effects on the patient's body, the possibility of penetration into the cell structure and different molecular sizes (including those stimulating angiogenesis), maintaining the required volume, the possibility of programming the composition and properties at the manufacturing stage and the like. Tissue-engineering constructs have shown their high mechanical and biological properties for osteogenic differentiation and cell replacement. In addition, it is possible to expand operational protocols depending on the specific anatomical and physiological conditions in each patient.

Conclusion. The use of modified scaffold materials, bone morphogenetic proteins, growth factors in tissue engineering allows us to restore the structure and volume when replacing defects in the bone tissue of the jaw. Tissue engineering (matrices, growth factors, cells) is becoming an attractive clinical approach for bone regeneration.

Key words: tissue engineering; bone tissue defects; scaffold; cells.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.14>
УДК [616.72-007.17:616-018.3-003.8]-055.2-036

ОСТЕОАРТРОЗ У ЖІНОК: ЧИ Є ВІДМІННОСТІ? Огляд

Яременко О.Б. (<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>)

Коляденко Д.І. (<https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
daria.koliadenko@gmail.com

Актуальність. Відомо, що жіноча стать є одним із основних факторів ризику остеоартрозу (ОА). Крім того, для жінок з ОА характерні певні відмінності у контексті етіопатогенезу, клінічного перебігу та прогнозу, і питання з'ясування причин цих відмінностей залишається актуальним.

Мета: провести огляд літературних даних про епідеміологічні, етіопатогенетичні та клінічні особливості ОА у жінок, а також особливості лікування і прогнозу, залежно від статі.

Матеріали та методи. Аналіз наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «osteoarthritis», «women», «gender», «estrogens» за період 1989-2019 рр.

Результати. Захворюваність на ОА в середньому майже вдвічі вища серед жінок порівняно з чоловіками. Куріння, вживання алкоголю та важкі фізичні вправи є вагомими факторами ризику ОА для чоловіків, тоді як роль генетичних факторів є суттєвішою для жінок. Вищі концентрації естрадіолу у жінок асоціюються з меншим ступенем руйнування хряща, меншою вираженістю продуктивного синовіту та нижчою частотою тотального ендотезування (ТЕП). Для жінок з гонартрозом характерно достовірно більша інтенсивність болю при ходьбі і розгинанні колінного суглоба. Сила чотириголового м'яза стегна є достовірно нижчою у жінок, ніж у чоловіків, незалежно від ступеня тяжкості ОА. Для жінок з ОА характерна вища концентрація С-реактивного білка, що асоціюється з більшою кількістю болючих суглобів. Жінки частіше за чоловіків приймають нестероїдні протизапальні препарати та користуються засобами для місцевого застосування. Частота ТЕП серед жінок є значно вищою, але рання реабілітація після ТЕП проходить відносно сприятливіше, ніж у чоловіків.

Висновки. В етіопатогенезі ОА у жінок важливу роль відіграють статеві гормони, генетичні фактори, сила м'язів нижніх кінцівок, анатомічні і кінематичні особливості колінних суглобів. Для жінок з ОА характерними є більша інтенсивність і поширеність болю, більш виражені функціональні порушення порівняно з чоловіками.

Ключові слова: остеоартроз, жінки, стать, естрогени.

Актуальність. Остеоартроз (ОА) – хронічне захворювання суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади і біль. ОА є частою причиною втрати працездатності та інвалідизації, а також негативно впливає на рівень загальної захворюваності і смертності. Жінки з ОА колінного суглоба мають вищі рівні захворюваності і кумулятивні показники смертності у віці 55-74 років. Відомо, що жіноча стать є одним із основних факторів ризику ОА. Крім того, для жінок з ОА характерні певні відмінності у контексті етіопатогенезу, клінічного перебігу та прогнозу, і питання з'ясування причин цих відмінностей залишається актуальним.

Мета: провести огляд літературних даних про епідеміологічні, етіопатогенетичні та клінічні особливості ОА у жінок, а також особливості лікування і прогнозу залежно від статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «osteoarthritis», «women», «gender», «estrogens» за період 1989–2019 рр.

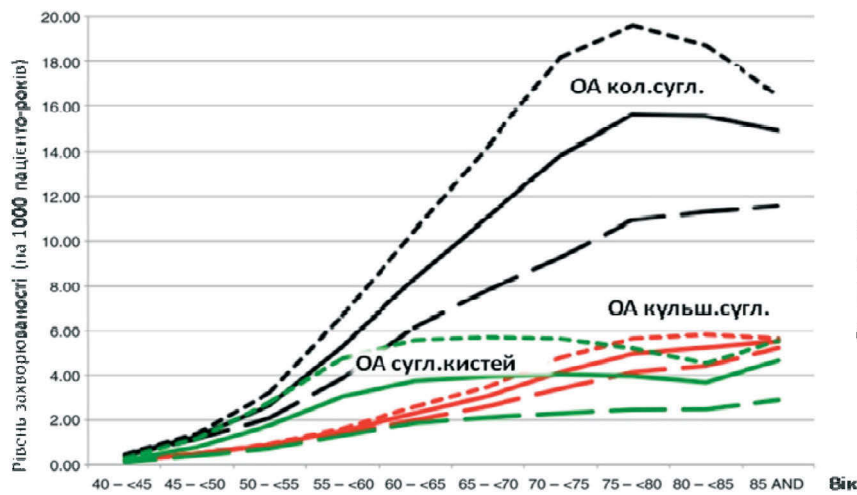
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів у багатьох популяціях земної кулі. За даними епідеміологічного дослідження, в США ОА діагностували у 50% осіб старше 65 років та 80% осіб старше 75 років; більше 20 млн осіб в США мають встановлений діагноз “остеоартроз”. Згідно результатів популяційного дослідження у 2014 р., захворюваність на ОА в середньому майже вдвічі вища серед жінок порівняно з чоловіками: захворюваність на ОА колінних суглобів у жінок становить 8,3 на 1000 пацієнто-років, у чоловіків – 4,6; ОА кульшових суглобів у жінок – 2,4, у чоловіків – 1,7; ОА суглобів кистей у жінок – 3,5, у чоловіків – 1,3 (рис. 1) [20].

Співвідношення жінок до чоловіків при ОА колінних і кульшових суглобів найвище у віці 70-75 років, а при ОА суглобів кистей – у віці 50-55 років [20]. За даними мета-аналізу 102 епідеміологічних досліджень, поширеність ОА кульшових суглобів є найвищою у Північній та Південній Америці, а найнижчою – у Східній Азії та Північній Африці (рис. 2, 3) [2].

Етіопатогенез

Існують певні відмінності у розподілі факторів ризику ОА у представників різних статей [6]. Так,



Примітки:
 Суцільна лінія – загальна популяція;
 Короткий пунктир – жінки;
 Довгий пунктир – чоловіки.

Рис. 1. Рівні захворюваності на ОА різних локалізацій залежно від віку і статі [20]

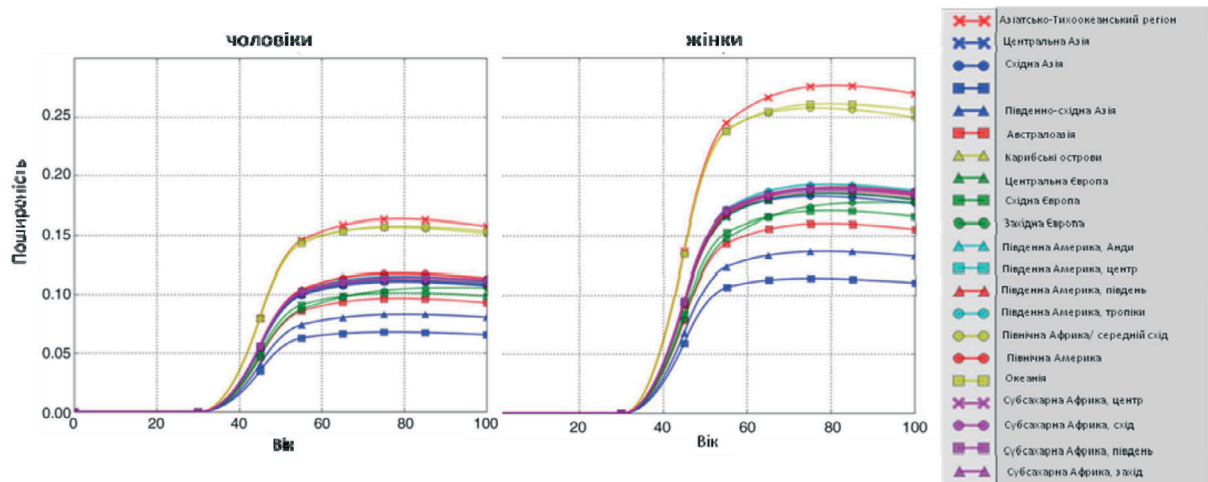


Рис. 2. Поширеність ОА колінних суглобів за віком, статтю та регіоном [2]

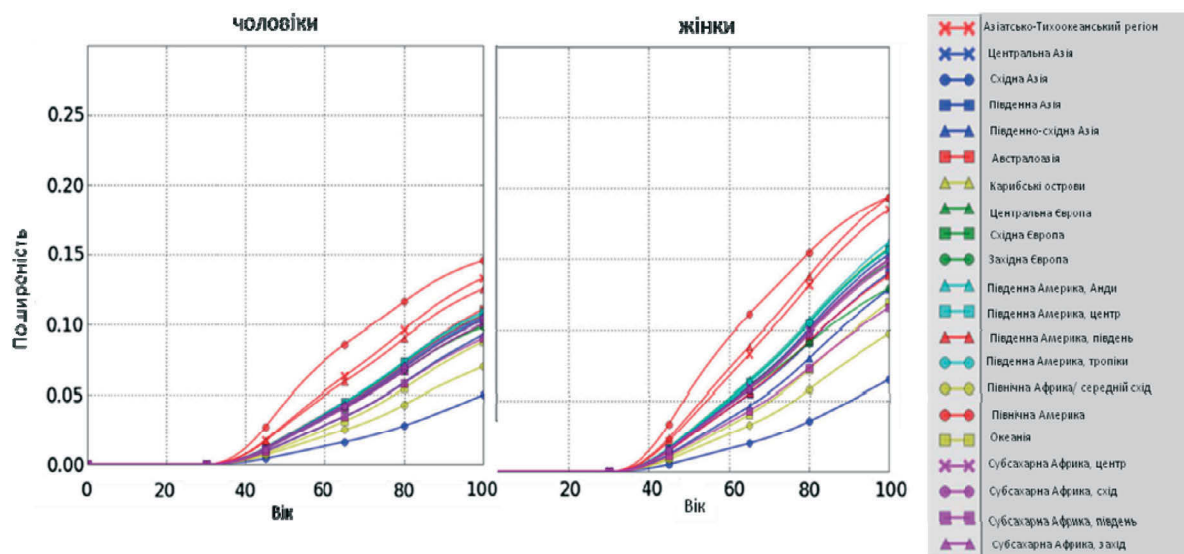


Рис. 3. Поширеність ОА кульшових суглобів за віком, статтю та регіоном [2]

куріння, вживання алкоголю, піднімання вантажів та важкі фізичні вправи є вагомими факторами ризику для чоловіків, тоді як роль генетичних факторів є суттєвішою для жінок (табл.1).

Це підтверджується результатами популяційного дослідження з участю більше 90 000 близнюків у Данії: у чоловіків не було виявлено різниці щодо ризику тотального ендопротезування (ТЕП) між моно- та дизиготними близнюками, тоді як у жінок вона була істотною [22].

Кількість пологів теж може розглядатися як фактор ризику ОА у жінок, оскільки зі збільшенням кількості пологів підвищується ризик ОА усіх локалізацій [10]. Зокрема, поширеність спондилоартрозу у жінок з кількістю пологів ≥ 5 була вищою, ніж у жінок з кількістю пологів ≤ 2 (ВШ 1,697; 95% ДІ 1,298-2,22). Кількість пологів ≥ 5 також асоціювалась з рентгенологічними ознаками ОА колінних суглобів (ВШ 1,328; 95% ДІ 1,006-1,754). Імовірними причинами є збільшення навантаження на суглоби під час вагітності, підвищення рухливості в суглобах і гормональні перебудови.

Оскільки поширеність ОА серед жінок різко зростає у віці після 50 років, що відповідає періоду менопаузи, значна кількість досліджень проводилась для вивчення впливу статевих гормонів на ризик ОА. Наприклад, Mascini T.E. et al. (2013) вивчали зв'язок між репродуктивним статусом і тяжкістю ОА у бабуїнів. Бабуїнів було обрано об'єктом дослідження, оскільки анатомічні особливості суглобів і стадії прогресування ОА у бабуїнів практично не відрізняються від таких у людини. Тяжкість ОА у бабуїнів визначали на основі макроскопічної оцінки дистального відділу стегнової кістки. Виявлено, що у період пременопаузи 4 ступінь ОА мав місце у 11% бабуїнів, тоді як у період постменопаузи – у 47% бабуїнів [14]. Зв'язок між менопаузою і прогресуванням ОА був також підтверджений результатами когортного дослідження з участю 860 жінок: ступінь руйнування хряща, за шкалою оцінки даних МРТ колінного суглоба, є значно більшим в період постменопаузи, ніж у період пре- і перименопаузи [13]. Так, дегенерація хряща 2 ступеня і вище спостерігалась у 7,4%, 25,9% і 51,9% жінок періоду пре-, пери- і постменопаузи, відповідно.

Під час менопаузи відбувається зміна рівня статевих гормонів, а саме: значне довготривале зниження концентрації естрадіолу. Естрогенові рецептори експресуються не тільки в органах статеві системи, а і в тканинах суглобів: хондроцитах, субхондральних остеокластах, остеобластах, остеонцитах, синовіоцитах, фібробластах зв'язок, міобластах [15]. Тому естрогени впливають практично на всі складові суглобів і періартикулярних структур (табл. 2).

Рівень статевих гормонів впливає не тільки на виникнення, а і на клінічний перебіг і прогноз ОА. Встановлено, що у жінок низькі рівні естрадіолу, прогестерону та тестостерону пов'язані з більшою вираженістю продуктивного синовіту колінного суглоба [9]. Рівні статевих гормонів також корелюють з частотою ТЕП у жінок з ОА: вищі концентрації естрадіолу пов'язані з нижчою частотою ТЕП колінного суглоба (ВШ 0,70; 95% ДІ 0,50-0,96), вищі концентрації андростендіону також асоціюються з нижчою частотою ТЕП кульшового суглоба (ВШ 0,70; 95% ДІ 0,52-0,93) [7].

Клінічні особливості

Для жінок з ОА характерними є більша інтенсивність і поширеність болю, більш виражені функціональні порушення та психологічна непрацездатність порівняно з чоловіками [21]. У жінок з гонартрозом спостерігалась достовірно більша інтенсивність болю при ходьбі і розгинанні колінного суглоба, а також менша дистанція ходьби без болю, ніж у чоловіків [24]. Крім того, за результатами кількісного сенсорного тестування виявлено, що у жінок нижчий поріг/переносимість теплових, холодних, механічних подразників, ніж у чоловіків [24]. Імовірною причиною є відмінності у центральній сенситизації. Для жінок характерна достовірно вища чутливість до множинних больових подразників та часова сумація болю, ніж у чоловіків. Автори дослідження припускають, що у жінок з поширеним характером болю при ОА застосування терапії, спрямованої на ЦНС (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), може мати кращий клінічний ефект, ніж застосування традиційних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [1].

Таблиця 1

Розподіл факторів ризику ОА у чоловіків і жінок [6]

Фактор ризику	Чоловіки (n=521), %	Жінки (n=658), %	p
Куріння	37,2	13,1	<0,001
Алкоголь	78,1	19,6	<0,001
Надмірна маса тіла	51,1	45,0	0,111
Ожиріння	14,0	16,4	0,111
Генетичні фактори	23,6	35,1	<0,001
Значні травми	12,1	10,3	0,195
Піднімання вантажів	17,5	7,0	<0,001
Важкі фізичні вправи	36,3	18,5	<0,001
Попередні запальні захворювання	8,1	11,9	0,033

Таблиця 2

Ефекти естрогену на суглоб і періартикулярні структури [15]

Хрящ	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ синтез протеоглікану / глікозаміноглікану - ↓ NF-κB, ЦОГ-2, активних форм кисню - Регулює внутрішньоклітинну концентрацію кальцію - ↓ пошкодження хряща - ↓ експресію мРНК ЦОГ-2 - Високі концентрації ↑ деградацію протеоглікану і продукцію металопротеїназ
Субхондральна кістка (СК)	<ul style="list-style-type: none"> - Регулює ріст кісток і ремоделювання СК - Контролює розвиток і функцію остеобластів - Регулює продукцію матриксу і мінералізацію - ↓ формування остеоцитів у мавп після оваріектомії
Синовіальна оболонка	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ рівень компонентів каскаду реакцій з участю ІФР у тварин - Викликає зворотний розвиток аутоімунного артриту у мишей - ↓ рівень РФ, антитіл до нативної ДНК та колагену II типу у мишей
М'язи	<ul style="list-style-type: none"> - Стимулює проліферацію і диференціацію міобластів - ↓ апоптоз міоцитів - Викликає зворотний розвиток порушень м'язової скоротливості у щурів - ↓ м'язову атрофію і рівень калпаїну у щурів - Покращує структуру і діяльність м'язів у жінок
Зв'язки	<ul style="list-style-type: none"> - Високі концентрації під час менструального циклу пов'язані з розривом передньої хрестоподібної зв'язки

Анатомічними відмінностями колінних суглобів у жінок є вужчий дистальний відділ стегнової кістки, менша товщина наколінника, більший Q-кут між всіяма чотириголового м'яза стегна і сухожилка надколінника (у жінок 16°, у чоловіків 12°), менше виступаючі виростки великогомілкової кістки [4]. З урахуванням цього на основі аналізу рентгенограм колінних суглобів пацієнтів з ОА було визначено 13 моделей форми дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки, серед них виділено 4 «протективні» моделі, які у жінок були пов'язані з низьким ризиком ОА [27]. Крім того, для жінок характерний менший об'єм суглобового хряща незалежно від віку, маси тіла, зросту, а також вищі значення площі контактуючої поверхні і нижчі значення індексу конгруентності порівняно з чоловіками [25]. Вся сукупність вищеперелічених анатомічних відмінностей знаходить відображення у кінематиці ходьби. Зокрема, як для здорових жінок, так і для жінок з ОА, характерні значно більші кути відведення колінного суглоба і приведення кульшового суглоба порівняно з чоловіками [19].

Зниження функціональних можливостей і якості життя при ОА є більш вираженими у жінок, ніж у чоловіків. Автори припускають, що однією з причин є низька сила і маса м'язів. Сила чотириголового м'яза стегна є достовірно нижчою у жінок, ніж у чоловіків, незалежно від ступеня тяжкості ОА [12]. Також низька маса м'язів нижніх кінцівок у жінок сильніше корелює з гонартрозом, ніж ожиріння, на відміну від чоловіків [23].

При вивченні рівня запальних маркерів у представників обох статей при ОА виявили, що середня концентрація С-реактивного білка (СРБ) у жінок

була вищою, ніж у чоловіків (15,4 мг/л проти 9,3 мг/л, $p=0,07$). Вищий рівень сироваткового СРБ у жінок асоціювався з більшою кількістю болючих суглобів ($p \leq 0,01$), тоді як у чоловіків такої асоціації не спостерігалось [18].

Розроблено класифікаційне дерево імовірності рентгенологічного ОА у жінок і чоловіків з урахуванням трьох параметрів (вік, індекс маси тіла (ІМТ) та больовий індекс) (рис. 4, 5) [17].

Особливості лікування

Існують деякі статеві відмінності у медикаментозній терапії ОА. За результатами дослідження з участю 2679 хворих на ОА, жінки достовірно частіше за чоловіків приймають НПЗП, інші анальгетики та використовують засоби для місцевого застосування. Різниця у використанні препаратів глюкозаміну та хондроїтину, внутрішньосуглобовому введенні глюкокортикоїдів та гіалуронової кислоти між представниками обох статей виявлено не було [3, 8].

Цікаво, що при лікуванні ОА у жінок пері- і постменопаузального віку неомілювані сполуки авокадо та сої можуть мати переваги через здатність позитивно впливати також на вегетативну симптоматику менопаузи за рахунок наявності у їх складі фітоестрогенів [26]. Останнім часом фітоестрогени розглядають як альтернативу замісній гормональній терапії (ЗГТ) для лікування клімактеричних симптомів. Panahi Y. et al. (2011) досліджували ефективність прийому неомілюваних сполук авокадо та сої (препарат піаскледин) та ЗГТ (медроксипрогестерону ацетат/ кон'юговані естрогени) протягом 2 місяців у жінок віком 40-70 років. За результатами дослідження, ефекти піаскледину та ЗГТ вже через 1 місяць лікування були співстав-

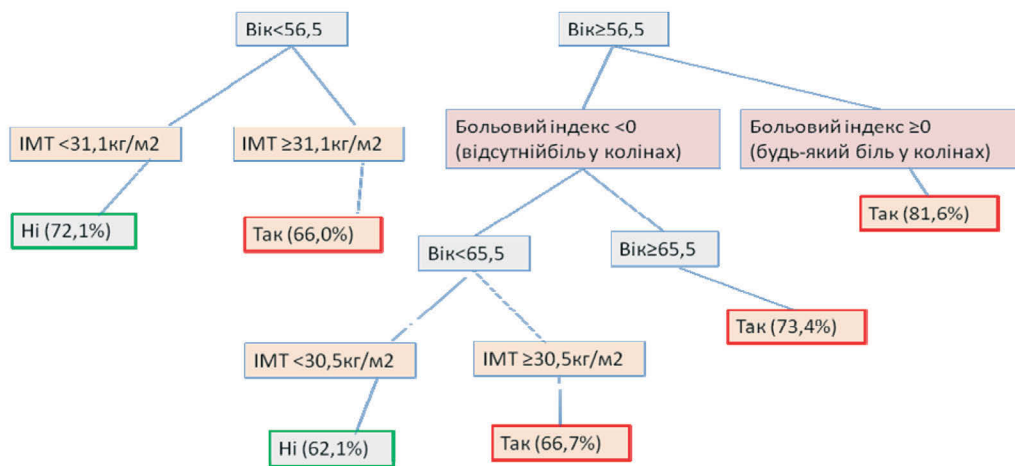


Рис. 4. Класифікаційне дерево імовірності рентгенологічного ОА у жінок [17]

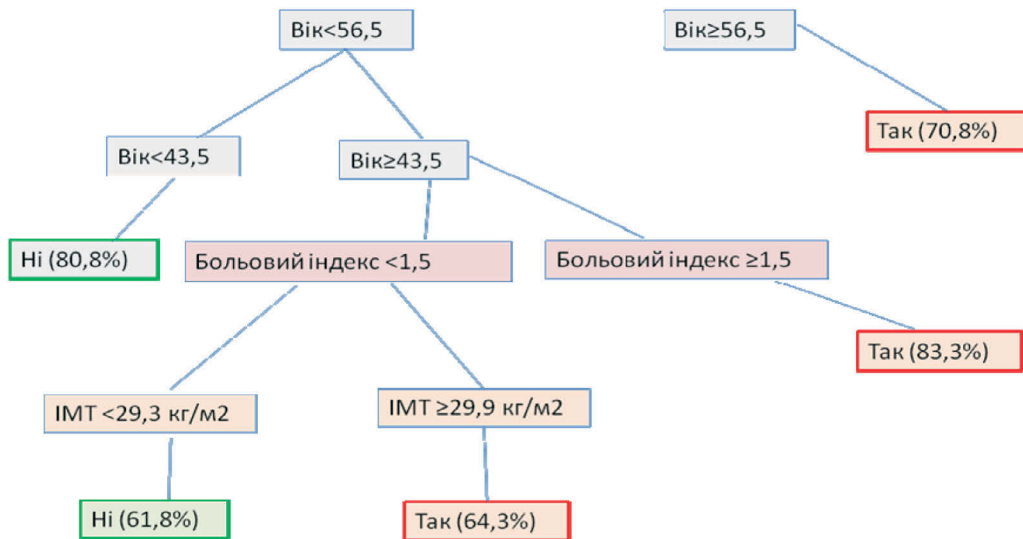


Рис. 5. Класифікаційне дерево імовірності рентгенологічного ОА у чоловіків [17]

ними: ступінь тяжкості приливів жару та тривалість кожного епізоду знижувались однаково в обох групах, так само як і однаково покращувались психологічні, соматичні, вазомоторні порушення та сексуальна активність [16].

Є також особливості процесу реабілітації після ТЕП у представників обох статей. Через 1 місяць після ТЕП у жінок достовірно менше знижується сила чотириголового м'яза стегна і м'язів задньої поверхні стегна порівняно з чоловіками, але вони демонструють нижчі показники функціональних тестів (тест вставання зі стільця та початку руху з підрахунком часу – TUG, тест підйому сходами – SCT, тест з 6-хвилинною ходьбою – 6MWT). На 3 та 6 місяць після ТЕП статеві відмінності у силі м'язів задньої поверхні стегна та функціональних тестах відсутні, але зберігається менший ступінь

зниження сили чотириголового м'яза стегна у жінок [11]. Автори дослідження наголошують, що розробка програми реабілітації після ТЕП, особливо в ранній післяопераційний період, повинна проводитися з урахуванням статі.

ВИСНОВКИ

Рівні захворюваності на ОА різних локалізацій у жінок є значно вищими порівняно з чоловіками. Основними причинами є анатомічні і кінематичні особливості колінних суглобів та гормональні впливи. В етіопатогенезі ОА у жінок важливу роль відіграють статеві гормони, генетичні фактори, ожиріння, а також маса і сила м'язів нижніх кінцівок. Вищі концентрації естрадіолу пов'язані з меншим ступенем руйнування хряща, меншою ви-

раженістю продуктивного синовіту та нижчою частотою ТЕП. Імовірною причиною більшої вираженості больового синдрому у жінок є відмінності у центральній сенситизації. Для жінок з ОА характерними є більша інтенсивність болю, вираженіші функціональні порушення, а також характерна вища концентрація СРБ, що асоціюється з більшою кількістю болючих суглобів. Жінки частіше за чоловіків приймають НПЗП та інші анальгетики, а також частіше користуються засобами для місцевого застосування. При лікуванні ОА у жінок пери- і постменопаузального віку неомілювані сполуки авокадо та сої можуть мати переваги через здатність позитивно впливати на вегетативну симптоматику менопаузи. Частота ТЕП серед жінок є значно вищою, але рання реабілітація після ТЕП проходить відносно сприятливіше, ніж у чоловіків.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Bartley E. J., King C.D., Sibille K.T., Cruz-Almeida Y., Riley J.L., Glover T.L., et al. Enhanced Pain Sensitivity Among Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis: Potential Sex Differences in Central Sensitization // *Arthritis Care & Research*. 2016; 68 (4): 472-80. DOI: 10.1002 / acr.22712
- Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M., et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (7): 1323-30. DOI: 10.1136 / annrheumdis-2013-204763.
- Glass N., Segal N.A., Sluka K.A., Torner J.C., Nevitt M.C., Felson D.T., et al. Examining sex differences in knee pain: the Multicenter Osteoarthritis Study // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; 22 (8): 1100-6. DOI: 10.1016 / j.joca.2014.06.030.
- Hame S.L., Alexander R.A. Knee osteoarthritis in women // *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013; 6 (2): 182-7. DOI: 10.1007 / s12178-013-9164-0
- Hochberg M.C., Lawrence R.C., Everett D.F., Cornoni-Huntley J. Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the national health and nutrition examination survey and the national health and nutrition examination-I epidemiologic follow-up survey // *Semin. Arthritis Rheum*. 1989; 18 (4 Suppl 2): 4-9. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(89\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0049-0172(89)90008-5)
- Hoxha F., Tafaj A., Roshi E., Burazeri G. Distribution of Risk Factors in Male and Female Primary Health Care Patients with Osteoarthritis in Albania // *Med Arch*. 2015; 69 (3): P. 145-8. DOI: 10.5455 / medarh.2015.69.145-148
- Hussain S.M., Cicuttini F.M., Bell R.G., Robinson P.G., Davis S.R., Giles G.G., et al. Incidence of Total Knee and Hip Replacement for Osteoarthritis in Relation to Circulating Sex Steroid Hormone Concentrations in Women // *Arthritis&Rheumatology*. 2014; 66 (8): 2144-51. DOI: 10.1002/art.38651.
- Jawahar R., Yang S., Eaton C.B., McAlindon T., Lapane K.L. Gender-specific correlates of complementary and alternative medicine use for knee osteoarthritis // *Journal of women's health*. 2012; 21 (10): 1091-9. DOI: 10.1089 / jwh.2011.3434
- Jin X., Wang B.H., Wang X., Antony B., Zhu Z., Han W., et al. Associations between Endogenous Sex Hormones and MRI Structural Changes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017; 25 (7): 1100-6. DOI: 10.1016 / j.joca.2017.01.015.
- Kim S.M., Cheon J.Y., Park Y.G., Kim H.R., Shin J.C., Ko H.S. The associations between parity, other reproductive factors, and osteoarthritis in women aged over 50 years; data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (2010-2012) // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017; 56 (2): 153-8. DOI: 10.1016 / j.tjog.2016.09.006.
- Kosir M., Wolfe P., Falvey J.R., Eckhoff D.G., Toth M.G., Stevens-Lapsley J.E. Men and Women Demonstrate Differences in Early Functional Recovery After Total Knee Arthroplasty // *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97 (7): 1154-62. DOI: 10.1016 / j.apmr.2016.03.007.
- Logerstedt S.D., Zeni J., Snyder-Mackler L. Sex Differences in Patients With Different Stages of Knee Osteoarthritis // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014; 95 (12): 2376-81. DOI: 10.1016 / j.apmr.2014.07.414.
- Lou C., Xiang G., Weng Q., Chen Z., Wang Q., Zhang D., et al. Menopause is associated with articular cartilage degeneration: a clinical study of knee joint in 860 women // *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2016; 23 (11): 1239-46. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000697>
- Macrini T.E., Coan H.B., Levine S.M., Lerma T., Saks C.D., Araujo D.J., et al. Reproductive status and sex show strong effects on knee OA in a baboon model // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013; 21 (6): 839-48. DOI: 10.1016 / j.joca.2013.03.003
- Martín-Millán M., Castaneda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation // *Joint Bone Spine*. 2013; 80 (4): 368-73. DOI: 10.1016 / j.jbspin.2012.11.008.
- Panahi Y., Beiraghdar F., Kashani N., Baharie J. N., Dadjo Y. Comparison of piacledine (avocado and soybean oil) and hormone replacement therapy in menopausal-induced hot flashing // *Iran J Pharm Res*. 2011; 10 (4): 941-51. PMID: PMC3813060.
- Pereira D., Severo M., Ramos E., Branco J., Santos R.A., Costa L., et al. Potential role of age, sex, body mass index and pain to identify patients with knee osteo-

- arthritis // International Journal of Rheumatic Diseases. 2017; 20 (2): 190-8. DOI: 10.1111 / 1756-185X.12611.
18. Perruccio A.V., Chandran V., Power J.D., Kapoor M., Mahomed N.N., Gandhi R. Systemic inflammation and painful joint burden in osteoarthritis: a matter of sex? // Osteoarthritis and Cartilage. 2017; 25 (1): 53-9. DOI: 10.1016 / j.joca.2016.08.001.
 19. Phinyomark A., Osis S.T., Hettinga B.A., Kobsar D., Ferber R. Gender differences in gait kinematics for patients with knee osteoarthritis // BMC Musculoskeletal Disorders. 2016; 17: 157. DOI: 10.1186 / s12891-016-1013-z.
 20. Prieto-Alhambra D., Judge A., Javaid M.K., Cooper C., Diez-Perez A., Arden N.K. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints // Ann Rheum Dis. 2014; 73 (9): 1659-64. DOI: 10.1136 / annrheumdis-2013-203355.
 21. Sims E.L., Carland J.M., Keefe F.J., Kraus V.B., Guliak F., Schmitt D. Sex Differences in Biomechanics Associated with Knee Osteoarthritis // Journal of Women & Aging. 2009; 21 (3): 159-70. DOI: 10.1080 / 08952840903054856
 22. Skousgaard S.G., Skytthe A., Moller S., Overgaard S., Brandt L.P. Sex differences in risk and heritability estimates on primary knee osteoarthritis leading to total knee arthroplasty: a nationwide population based follow up study in Danish twins // Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 46. DOI: 10.1186 / s13075-016-0939-8.
 23. Suh D.H., Han K.D., Hong G.Y., Park J.H., Bae J.H., Moon Y.W., et al. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2) // Osteoarthritis and Cartilage. 2016; 24 (4): 605-11. DOI: 10.1016 / j.joca.2015.10.011.
 24. Tonelli S.M., Rakel B.A., Cooper N.A., Angstrom W.L., Sluka K.A. Women with knee osteoarthritis have more pain and poorer function than men, but similar physical activity prior to total knee replacement // Biology of Sex Differences. 2011; 2: 12. DOI: 10.1186 / 2042-6410-2-12.
 25. Tummala S., Schiphof D., Byrjalsen I., Dam E.B. Gender Differences in Knee Joint Congruity Quantified from MRI: A Validation Study with Data from Center for Clinical and Basic Research and Osteoarthritis Initiative // Cartilage. 2018; 9 (1): 38-45. DOI: 10.1177 / 1947603516684590.
 26. Williamson-Hughes P.S., Flickinger B.D., Messina M.J., Empie M.W. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies // Menopause. 2006; 13 (5): 831-9. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227330.49081.9e>
 27. Wise B.L., Niu J., Zhang Y., Liu F., Pang J., Lynch J.A., Lane N.E. Bone shape mediates the relationship between sex and incident knee osteoarthritis // BMC Musculoskeletal Disorders. 2018; 19 (1): 331. DOI: 10.1186 / s12891-018-2251-z.

Отримано: 01.10.2019

ОСТЕОАРТРОЗ У ЖЕНЩИН: ЕСТЬ ЛИ ОТЛИЧИЯ? Обзор

Яременко О.Б., Коляденко Д.И.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
daria.koliadenko@gmail.com*

Актуальность. Известно, что женский пол является одним из основных факторов риска остеоартроза (ОА). Кроме того, для женщин с ОА характерны определенные отличия в контексте этиопатогенеза, клинического течения и прогноза, и вопрос выяснения причин этих различий остается актуальным.

Цель: провести обзор данных литературы о эпидемиологических, этиопатогенетических и клинических особенностях ОА у женщин, а также особенностях лечения и прогноза в зависимости от пола.

Материалы и методы. Аа научных публикаций в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам «osteoarthritis», «women», «gender», «estrogens» за период 1989-2019 гг.

Результаты. Заболеваемость ОА в среднем почти вдвое выше среди женщин по сравнению с мужчинами. Курение, употребление алкоголя и тяжелые физические упражнения являются весомыми факторами риска ОА для мужчин, тогда как роль генетических факторов является более существенной для женщин. Высокие концентрации эстрадиола у женщин ассоциируются с меньшей степенью разрушения хряща, меньшей выраженностью продуктивного синовита и более низкой частотой тотального эндопротезирования (ТЭП). Для женщин с гонартрозом характерна достоверно большая интенсивность боли при ходьбе и разгибании коленного сустава. Сила четырехглавой мышцы бедра достоверно ниже у женщин, чем у мужчин, независимо от степени тяжести ОА. Для женщин с ОА характерна более высокая концентрация С-реактивного белка, который ассоциируется с большим количеством болезненных суставов. Женщины чаще мужчин принимают нестероидные противовоспалительные препараты и пользуются средствами для местного применения. Частота ТЭП среди женщин значительно выше, но ранняя реабилитация после ТЭП проходит относительно благоприятнее, чем у мужчин.

Выводы. В этиопатогенезе ОА у женщин важную роль играют половые гормоны, генетические факторы, сила мышц нижних конечностей, анатомические и кинематические особенности коленных суставов. Для женщин с ОА характерны большая интенсивность и распространенность боли, более выраженные функциональные нарушения по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: остеоартроз, женщины, пол, эстрогены.

OSTEOARTHRITIS IN WOMEN: ARE THERE ANY DIFFERENCES? Review

Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
daria.koliadenko@gmail.com*

Relevance. Female gender is known to be a major risk factor for osteoarthritis (OA). In addition, women with OA are characterized by some differences in the context of etiopathogenesis, clinical course and prognosis, and the question of clarifying the causes of these differences remains relevant.

Objective: to review the literature data on the epidemiological, etiopathogenic and clinical features of OA in women, as well as the peculiarities of treatment and prognosis based on gender.

Materials and methods. Analysis of scientific publications in the international electronic scientometric database PubMed using keywords “osteoarthritis”, “women”, “gender”, “estrogens” over the period 1989-2019 years.

Results. The incidence of OA is on average almost twice as high among women compared with men. Smoking, alcohol and heavy exercise are significant risk factors of OA for men, while the role of genetic factors is more significant for women. High concentrations of estradiol in women are associated with a lower degree of cartilage destruction, less significant productive synovitis and a lower rate of total arthroplasty. Women with knee OA are characterized by significantly higher pain intensity during walking and knee extension. The strength of quadriceps femoris muscle is significantly lower in women than in men, regardless of the severity of OA. Women with OA are characterized by a higher concentration of C-reactive protein, which is associated with a larger number of painful joints. Women are more likely than men to take non-steroidal anti-inflammatory drugs and use topical agents. The frequency of total arthroplasty among women is much higher, but early rehabilitation after it is relatively more favorable than in men.

Conclusions. Sex hormones, genetic factors, lower extremity muscle strength, anatomical and kinematic features of the knee joints play an important role in the etiopathogenesis of OA in women. Women with OA are characterized by more intense and diffuse character of pain, more significant functional impairments compared to men.

Key words: osteoarthritis, women, gender, estrogens.

ДО ПИТАННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Венцівський Б.М. (<https://orcid.org/0000-0001-9417-7285>)

Жегулович В.Г. (<https://orcid.org/0000-0002-8165-5214>)

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
v.zhegulovych@gmail.com

Актуальність. Дотепер не існує патогенетично обґрунтованого лікування преєклампсії з тієї причини, що не з'ясовані до кінця етіологія та патогенез цієї патології. Тому аналіз можливих причин і механізмів розвитку преєклампсії є актуальною проблемою, так як допоможе обирати правильну тактику ведення вагітних з преєклампсією.

Мета: аналіз можливих причин і механізмів розвитку преєклампсії.

Матеріали та методи. Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами за термін 7 років (2011–2017 рр) в порівнянні з результатами власних досліджень мікрогемодинамічного русла плаценти (суправітальна контактна мікроскопія) і шийки матки (прижиттєва контактна мікроскопія) при преєклампсії (контактний кольпомікроскоп Reichert(Austria)).

Результати. Стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) при преєклампсії обумовлений ішемією і реперфузією на тлі патології спіральних артерій ендометрію, яка, в свою чергу, обумовлена їх недостатньою гестаційною конверсією, внаслідок неповної інвазії трофобласта. ЕПР синцитіотрофобласту синтезує широкий спектр факторів росту, як проангіогенних (протеїни росту плаценти і ендотелію судин), так і антиангіогенних (розчинна FMS-подібна тирозинкіназа та ендоглін). Дисбаланс цих факторів призводить до ендотеліальної дисфункції. При пошкодженні ендотеліоцитів вивільнюються антиангіогенні протеїни, що зв'язують фактор росту ендотелію судин і призводять до неповноцінного гестаційного ремодулювання спіральних артерій. Тому зміни судинного русла матки не відповідають зростанню плода, інтенсивність кровотоку сповільнюється, плід відчуває ішемію і гіпоксію. У відповідь на зміни в плацентарно-плодовому комплексі активується викид вазоактивних амінів в інтервільозний простір з попаданням в мікроциркуляторний кровотік матки. Вдавалося пролонгувати вагітність і знизити тяжкість преєклампсії шляхом видалення з кровотоку розчинної FMS-подібної тирозинкінази-1 (антиангіогенного фактору) за допомогою екстракорпорального аферезу. Не виключена можливість зв'язку преєклампсії з посиленням запальної відповіді: рівні циркулюючого фактора некрозу пухлин та інтерлейкінів при преєклампсії підвищені.

Висновки. Критеріями прогнозу преєклампсії є збільшення вмісту б-фетопротеїну та інгібіну в крові матері, подоцитурія, співвідношення проангіогенного фактору росту плаценти PlGF до антиангіогенного фактору ендогліну в поєднанні з показником пульсаційного індексу маткової артерії.

Ключові слова: преєклампсія, спіральні артерії ендометрію, гестаційне ремодулювання, ішемія, стрес ендоплазматичного ретикулуму синцитіотрофобласту.

Актуальність. Етіологія преєклампсії невідома. Загальноприйнятою є думка, що в основі цього захворювання лежать гемодинамічні порушення матково-плацентарно-фетального комплексу. Про це писали в своїх працях ще наші вітчизняні корифеї: академіки А.П. Ніколаєв і В.І. Грищенко. Патогенез преєклампсії, незважаючи на усі зусилля дослідників, вивчений ще далеко не до кінця, тому говорити про патогенетичну терапію цього стану, з точки зору доказової медицини – передчасно. Ефективність лікування преєклампсії доведена тільки у відношенні переривання вагітності та введення сірчаноокислого магнію для седативного, протисудомного і гіпотензивного ефекту. Тому, як бачимо, проблем було багато, а залишається – не менше.

При доношеній вагітності і своєчасній діагностиці преєклампсії виникає дещо менше питань – загальноприйнятою тактикою є госпіталізація та негайне розродження. А ось при недоношеній вагітності та ранній преєклампсії постає дуже серй-

озна акушерська проблема. Адже в такому випадку у акушерів виникає цілком обґрунтоване бажання пролонгувати вагітність до моменту достатньої зрілості легенів плода і отримати життєздатну дитину.

Як довго можна пролонгувати вагітність при преєклампсії?

На які параметри гомеостазу можна з упевненістю орієнтуватись з метою визначення тяжкості преєклампсії та термінів пролонгації вагітності?

Чи достатньо проведення одноразової профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) кортикостероїдами дексаметазоном або бетаметазоном?

Як оцінити ефективність цієї профілактики?

Чи є сенс ризикувати станом здоров'я матері при пролонгації вагітності, якщо прогноз для плода може не покращитись? Адже існують роботи, у яких показано, що сфінгомелін починає переважати над лецитином тільки при дворазовій профілактиці РДС із інтервалом в 1-2 тижні.

Який метод розродження є найбільш доцільним в інтересах матері та плоду й за яких обставин? Чи існують обґрунтовані методи прогнозування та профілактики? Алгоритм інтенсивної терапії?

Щоб отримати відповіді на ці питання, весь науковий і практичний акушерський світ намагаються розібратись у найтонкіших механізмах розвитку преєклампсії – складного, багатоланкового великого акушерського синдрому.

Мета: аналіз можливих причин і механізмів розвитку преєклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами за термін 7 років (2011-2017 рр) в порівнянні з результатами власних досліджень мікрогемоциркуляторного русла плаценти (суправітальна контактна мікроскопія) і шийки матки (прижиттєва контактна мікроскопія) при преєклампсії (контактний кольпомікроскоп Reichert(Austria).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогоднішній день все більша кількість дослідників звертає увагу на так званий «стрес ендоплазматичного ретикулуму синцитіотрофобласту» в патогенезі преєклампсії [1].

Ендоплазматичний ретикулум (ЕПР) – велика мембранна органела, яка відіграє головну роль у життєзабезпеченні клітини. До її функцій відносяться синтез і модифікація білків, стероїдів, участь у побудові внутрішньоклітинних мембран, участь у багатьох сигнальних шляхах, що регулюють експресію генів і апоптоз.

Стрес ЕПР при преєклампсії, скоріш за все, обумовлений ішемією і реперфузією на тлі патології спіральних артерій ендометрію, яка, в свою чергу, обумовлена їх недостатньою гестаційною конверсією, внаслідок неповної інвазії трофобласта (рис. 1).

Ендоплазматичний ретикулум синцитіотрофобласту також синтезує широкий спектр факторів росту, як проангіогенних (протеїни росту плаценти і ендотелію судин), так і антиангіогенних (розчинна FMS-подібна тирозинкіназа та ендоглін). Дисбаланс цих факторів призводить до ендотеліальної дисфункції [7].

При пошкодженні ендотеліоцитів вивільнюються антиангіогенні протеїни, що зв'язують фактор росту ендотелію судин, і, ймовірно, призводять до неповноцінного гестаційного ремоделювання спіральних артерій [5].

З настанням вагітності спіральні артеріоли матки, по яких надходить кров до плоду, що розвивається, коротшають, розширюються в міру підвищення метаболічних потреб плода. При вагітності, ускладненій преєклампсією, ці зміни судинного русла матки не відповідають зростанню плода,

інтенсивність кровотоку сповільнюється, плід відчуває ішемію і гіпоксію. Причому ці зміни зберігаються протягом всієї вагітності і не залежать від терміну вагітності. У відповідь на зміни в плацентарно-плодовому комплексі активується викид вазоактивних амінів в інтервільозний простір з попаданням в мікроциркуляторний кровотік матки.

Посткапілярні судини більш сприйнятливі до адренергічних стимулів, а пре капілярні, в першу чергу – до дії тканинних метаболітів. При преєклампсії може виникати стійке підвищення посткапілярного опору в поєднанні зі зниженим під впливом тканинних метаболітів (лактат, АДФ) прекапілярного опору. Останнє, в свою чергу, викликає підвищення капілярного тиску і трансудацію рідкої частини крові в периваскулярний простір з наступним розвитком гіповолемії. Виникає застій крові в мікрогемоциркуляторному руслі, супроводжується розвитком гіпоксії, коагуляційними і метаболічними порушеннями.

Не виключена можливість зв'язку преєклампсії з посиленням запальної



Рис.1. Гестаційна перебудова трофобласта (Венцківський Б.М., 2018)

відповіді: рівні циркулюючого фактора некрозу пухлин та інтерлейкінів при преєкламписі підвищені. Ці прозапальні цитокіни викликають активацію клітин ендотелію, посилюючи стрес ЕПР. Викид молекулярних продуктів апоптозу з поверхні синцитіотрофобласту призводить до подразнення ендотеліальних клітин і активації прозапальної відповіді.

Усі вищезазначені зміни, виявлені різними авторами, посилюють порушення гестаційного ремоделювання спіральних артерій. В результаті розвивається патологічний стан «інтенсивний кровотік / підвищений тиск», що в спіральних артеріях з незакінченою гестаційною перебудовою призводить до гемодинамічного стресу ендотелію [8].

Всі ці зміни, як наслідок стресу ЕПР синцитіотрофобласту, призводять до порушення плацентарної циркуляції (рис. 2).

Однак вже є повідомлення про втрату гомеостазу ендоплазматичного ретикулуму в ендотеліальних клітинах судин пуповини [1], тобто свідчення, що стрес ЕПР при преєкламписі не обмежується лише плацентою.

Єдиною доступною для візуального контролю частиною матково-плацентарного комплексу для неінвазивного спостереження є шийка матки.

Судинні зміни, виявлені при динамічній контактній мікроскопії шийки матки під час вагітності, віддзеркалюють направленість патологічного процесу у всьому матково-плацентарному комплексі.

Уніфікована одиниця мікроциркуляторного русла складається з перфузійного (резистивного) відділу. Це термінальні артеріоли, метартеріоли і прекапілярний сфінктер, вони більш схильні до дії тканинних метаболітів.

Далі – обмінний (нутривний) відділ. Це капіляри, посткапілярні венули і, нарешті, емнісний відділ –

колекторні венули. Посткапілярні судини більш сприйнятливі до адренергічних стимулів і, в першу чергу, до б-адренергічних, враховуючи більш густу мережу їх рецепторів в емнісному відділі мікроциркуляції.

Периферичний спазм посткапілярних судин емнісного відділу супроводжується циркуляторною гіпоксією з висхідною метаболічною вазодилатацією (рис. 2-В; рис. 3-Д) резистивного відділу. Підвищується капілярний тиск і трансудація рідкої частини крові в периваскулярному просторі, сладж, згущення крові, уповільнення кровотоку (рис. 3-В, Г), утворення артеріоло-венулярних анастомозів (рис. 3-Б), гемокоагуляційні і метаболічні порушення.

Схематично патогенез преєкламписі представлений на схемі (рис. 4).

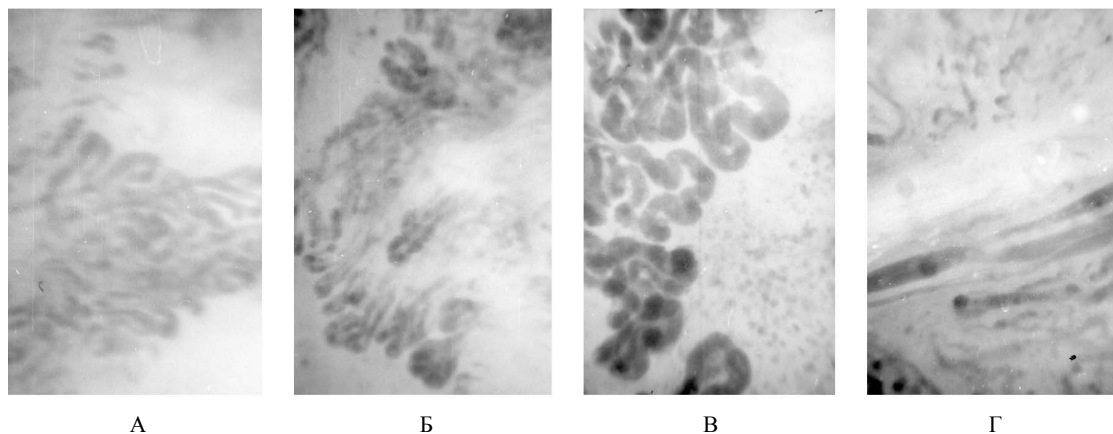
Але немає відповіді на головні питання: що є причиною виявлених складних морфологічних і метаболічних змін при преєкламписі? Чому порушена гестаційна перебудова спіральних артерій? Це спадкова чи набута патологія?

Де первинно виникають зміни: у матці чи все ж у плаценті? Якщо патологія спіральних артерій бере свій початок у матці, то механізм ішемії, гіпоксії та розвитку стресу ЕПР в синцитіотрофобласті стають більш зрозумілими.

Існують об'єктивні критерії прогнозу преєкламписі в аспекті виникнення і посилення тяжкості стану. До них відносять наступні:

1. Збільшення вмісту α -фетопротеїну і інгібіну в крові матері – вказує на досить високий ризик виникнення преєкламписі.

2. Подоцитурія. В останні роки з'явилися експериментальні та клінічні роботи, які встановили наявність тісного зв'язку між альбумінурією та структурно-функціональними порушеннями в подоцитах. Втрата подоцитів (продуцентів судинного ендотелі-



А

Б

В

Г

Рис. 2. Суправітальна контактна мікроскопія плаценти (власні дослідження)

- А. Нормальна структура судин термінальної ворсини плаценти
 Б. Додатковий груповий ріст судин термінальних ворсин (початкові розлади)
 В. Виражена дилатація судин термінальних ворсин (тяжкі розлади)
 Г. Втрата форми ворсин, фіброз (термінальні судинні розлади в котиледоні)

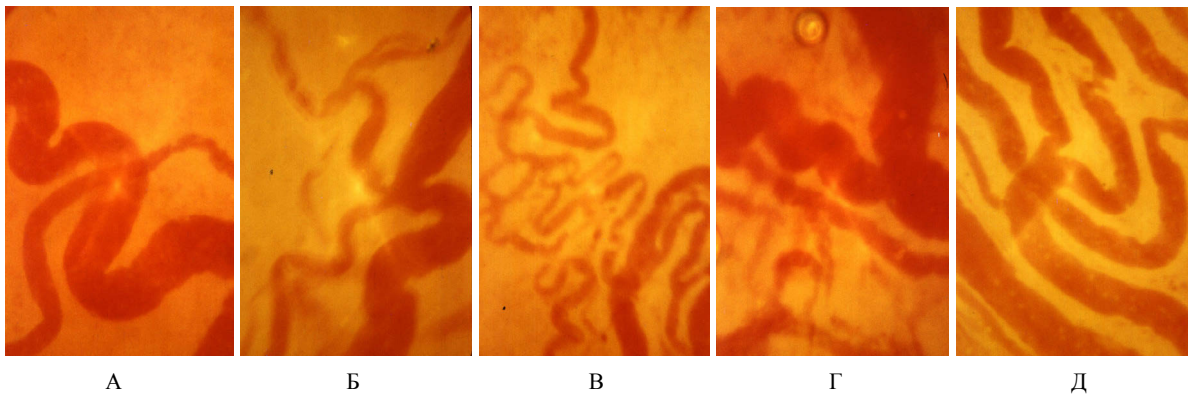


Рис. 3. Прижиттєва контактна мікроскопія шийки матки (власні спостереження)
 А. Фізіологічний кровотік (артерія, вена)
 Б. Артеріо-венулярний анастомоз (компенсаторно-приспосувальні зміни)
 В. Спазм-ділятація, бусиноподібний кровотік (тяжка преєклампсія)
 Г. Секвестрація крові, мікротромби, дилатація (тяжка преєклампсія)
 Д. Тотальна ділятація всіх судин, маятниковий кровотік (тяжка преєклампсія)



Рис.4. Схема імовірного патогенезу преєклампсії

ального фактору росту) і, відповідно, їх поява у сечі, свідчить про порушення функції нирок [4]. Чутливість критерію – 90 %, специфічність – 50 %.

3. Співвідношення проангіогенного фактору росту плаценти (PIGF) до антиангіогенного фактору ендогліну в поєднанні з показником пульсаційного індексу маткової артерії. Критерій має 100 % чутливість і 100 % специфічність, причому як для прогнозу, так і для передбачення посилення тяжкості преєклампсії [2].

Акушерська тактика при тяжкій преєклампсії залишається незмінною: при стабільному стані вагіт-

ної і відсутності ефекту від проведеної інтенсивної терапії протягом 24 годин – розродження, в залежності від акушерської ситуації. При зрілих пологових шляхах – пологи *per vias naturalis* із адекватним знеболюванням, при неготових – кесарів розтин. При більш легкому перебізі преєклампсії допустиме пролонгування вагітності під суворим динамічним контролем за станом вагітної (з метою проведення профілактики РД-синдрому новонародженого), після чого вирішують питання розродження [3].

З моменту виникнення гіповолемії, а в мікрогемоциркуляторному руслі матки і плаценти може депонуватися досить великий об’єм крові, розвивається друге коло патогенезу преєклампсії із залученням порушень ренального, мозкового, печінкового кровотоку і виникненням поліорганної дисфункції. З метою визначення тактики ведення вагітності і пологів при преєклампсії, важливим є визначення ступеня тяжкості.

При цьому слід пам’ятати, що триада Цангенмейстера не відображає весь комплекс змін при преєклампсії:

- а) набряки не є показником тяжкості преєклампсії;
- б) підйом систолічного тиску є компенсаторною реакцією, що забезпечує доставку крові до плоду в умовах гіпоксії;
- в) показник білка в сечі об’єктивний тільки при його визначенні в добовій кількості сечі;
- г) інтервал часу між преєклампсією легкого ступеня, тяжкого ступеня і до еклампсії може бути дуже коротким, незважаючи на проведену терапію, і важко прогнозованим;
- д) судоми можуть не залежати від тяжкості гіпертензії, виникати при відсутності гіперрефлексії, головного болю і змін зору.

У зв’язку з цим більш раціональним є визначення моменту необхідності розродження (табл.).

Клінічні критерії для прийняття рішення про термінове розродження

Показник для прийняття рішення про розродження	Оціночний критерій
Діастолічний тиск	>100 мм рт.ст.
Протеїнурія	>0,3 г/добу
Сечова кислота	>0,4–0,45 моль/л
Креатинин	>100 мкмоль/л
Тромбоцити	<100 x 10 ⁹
Непрямий білірубін	>25 мкмоль/л
Антитромбін III	<80 %
Олігурія	<500 мл/добу
АЛТ, АСТ	Підвищено
Фібриноген	>10 г/л
Активність ЛДГ	>500–700 Од/л
Оцінка стану плода	Дистрес, гіпотрофія

Інтенсивна терапія преєклампсії – це окреме питання, що є прерогативою анестезіологів. Хочемо тільки підкреслити, що інтенсивна терапія без інтенсивного спостереження – неможлива, тому лікування, ведення вагітності та пологів має проходити лише у стаціонарах III рівня. Існують спроби лікування преєклампсії ацетилсаліциловою кислотою, малими дозами низькомолекулярного гепарину, донаторами оксиду азоту, однак всі ці методи малоефективні і недоказові.

Варто також зазначити, що з'явилися дослідження, в яких при тяжкій преєклампсії і недоношеній вагітності розчинна FMS-подібна тирозинкіназа-1 (антиангіогенний фактор) видалялася з кровотоку за допомогою екстракорпорального аферезу. При цьому вдалося пролонгувати вагітність і знизити тяжкість преєклампсії [6].

Таким чином, залишається ще багато питань щодо найтонкіших механізмів розвитку складного, багатоланкового великого акушерського синдрому преєклампсія. Але щорічно акушерське співтовариство спільно отримує нову наукову інформацію, яка дозволяє обґрунтувати прогнозування, профілактику цього патологічного стану, та удосконалити алгоритм інтенсивної терапії.

ВИСНОВКИ

Критеріями прогнозу преєклампсії є збільшення вмісту α -фетопротеїну і інгібіну в крові матері; подоцитурія; співвідношення проангіогенного фактора росту плаценти PlGF до антиангіогенного фактору ендогліну в поєднанні з показником пульсаційного індексу маткової артерії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Burton G J, Yung H W. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2011; 1 (1-2): 72-8. DOI: 10.1016/j.preghy.2010.12.002.
- Crispi F., Llurba E., Domínguez C., Martín-Gallán P., Cabero L., Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(3): 303-9. DOI: 10.1002/uog.5184
- Dhariwal N.K., Lynde G.C. Update in the Management of Patients with Preeclampsia // *Anesthesiol Clin.* 2017; 35 (1): 95-106. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.09.009.
- Jim B., Jean-Louis P., Qipo A., Garry D., Mian S., Matos T., Provenzano C, Acharya A. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients // *J Pregnancy.* 2012; 2012: Article ID 984630. DOI: 10.1155/2012/984630.
- Polsani S., Phipps E., Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20 (3): 271-9. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.01.001.
- Thadhani R., Kisner T., Hagmann H. et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia // *Circulation.* 2011. 23; 124 (8): 940-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793.
- The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management / ed. by L.A. Magee, P. von Dadelszen, William Stones, Matthews Mathai / The Global Library of Women's Medicine 2016, 456 p. URL: https://www.glowm.com/resource_type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource_doc/2768
- Vaisbuch E., Whitty J., Hassan S. Romero R., Kusanovic J.P., Cotton D.B., Sorokin Y., Karumanchi S.A. Circulating Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in Women with Eclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* 2011. 204 (2): 151-9. e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.049.

Отримано: 22.04.2019

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Венцковский Б.М., Жегулович В.Г.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
v.zhegulovych@gmail.com*

Актуальность. До настоящего времени не существует патогенетически обоснованного лечения преэклампсии в связи с тем, что не выяснены до конца этиология и патогенез этой патологии. Поэтому анализ возможных причин и механизмов развития преэклампсии является актуальной проблемой, поскольку поможет выбрать правильную тактику ведения беременных с преэклампсией.

Цель: анализ возможных причин и механизмов развития преэклампсии.

Материал и методы. Обзор научных публикаций в международных электронных наукометрических базах данных PubMed, Embase и Scopus по ключевым словам за 7 лет (2011-2017 гг) в сравнении с результатами собственных исследований микрогемодинамического русла плаценты (суправитальная контактная микроскопия) и шейки матки (прижизненная контактная микроскопия) при преэклампсии (контактный кольпомикроскоп Reichert (Austria)).

Результаты. Стресс эндоплазматического ретикула (ЭПР) при преэклампсии обусловлен ишемией и реперфузией на фоне патологии спиральных артерий эндометрия, которая, в свою очередь, предопределена их недостаточной гестационной конверсией, как следствие неполной инвазии трофобласта. ЭПР синцитиотрофобласта синтезирует широкий спектр факторов роста, как проангиогенных (протеины роста плаценты и эндотелия сосудов), так и антиангиогенных (растворимая FMS-образная тирозинкиназа и эндоглин). Дисбаланс этих факторов приводит к эндотелиальной дисфункции. При повреждении эндотелиоцитов освобождаются антиангиогенные протеины, которые связывают фактор роста эндотелия сосудов и приводят к неполноценному гестационному ремодулированию спиральных артерий. Поэтому изменения сосудистого русла матки не соответствуют увеличению роста плода, интенсивность кровотока замедляется, плод ощущает ишемию и гипоксию. В ответ на изменения в плацентарно-плодовом комплексе активируется выброс вазоактивных аминов в интервилллезное пространство с поступлением в микроциркуляторный кровоток матки. Удалось пролонгировать беременность и снизить тяжесть преэклампсии путем удаления из кровотока растворимой FMS-образной тирозинкиназы-1 (антиангиогенного фактора) с помощью экстракорпорального афереза. Не исключена возможность связи преэклампсии с усилением воспалительного ответа: уровень циркулирующего фактора некроза опухоли и интерлейкинов при преэклампсии повышены.

Выводы. Критериями прогноза преэклампсии являются увеличение содержания б-фетопротейна и ингибина в крови матери, подоцитурия, соотношение проангиогенного фактора роста плаценты PIGF к антиангиогенному фактору эндоглину в совокупности с показателем пульсационного индекса маточной артерии.

Ключевые слова: преэклампсия, спиральные артерии эндометрия, гестационное ремодулирование, ишемия, стресс эндоплазматического ретикула синцитиотрофобласта.

ON THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA

Ventskovsky B.M., Zhegulovych V.G.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
v.zhegulovych@gmail.com*

Relevance. To date, there is no pathogenetic treatment for pre-eclampsia because the etiology and pathogenesis of this pathology are still poorly understood. Therefore, the analysis of possible causes and mechanisms of pre-eclampsia is an urgent problem, as it will help to choose the right tactics for pregnant women with pre-eclampsia.

Objective: to analyze the possible causes and mechanisms of pre-eclampsia.

Materials and methods. Review of the scientific publications in the international electronic scientometric databases PubMed, Embase and Scopus by keywords for a period of 7 years (2011-2017) and comparison of the obtained data with the results of own studies dedicated to the microhemocirculatory bed of the placenta (supravital contact microscopy) and the uterine cervix (lifetime contact microscopy) in pre-eclampsia (Reichert contact colpomicroscope (Austria)).

Results. The endoplasmic reticulum stress (ER stress) in pre-eclampsia results from ischemia and reperfusion accompanied by the endometrial pathology of spiral arteries, which in turn is caused by insufficient gestational conversion due to incomplete trophoblast invasion. The ER stress of the syncytiotrophoblast synthesizes a wide range of growth factors, both proangiogenic (the placental and vascular endothelial growth proteins) and antiangiogenic (soluble FMS-like tyrosine kinase and endoglin). An imbalance of these factors leads to the endothelial dysfunction. When the endothelial cells are damaged, antiangiogenic proteins are released. They bind the vascular endothelial growth factor and induce defective gestational remodeling of spiral arteries. Therefore, the changes, which occur in the uterine vascular bed, are most likely to result in the fetal growth restriction as the intensity of blood flow slows down and the fetus experiences ischemia and hypoxia. In response to the changes in the placental-fetal complex, the activation of the release of vasoactive amines into the intervillous space with further invasion into the microcirculatory blood flow in the uterus is observed. We managed to prolong pregnancy and reduce the severity of pre-eclampsia by removing soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (antiangiogenic factor) due to extracorporeal apheresis. It is conceivable that pre-eclampsia can be linked to the increased inflammatory response: circulating tumor necrosis factor and interleukin levels are increased in pre-eclampsia.

Conclusions. The criteria for predicting pre-eclampsia include an increase in the levels of b-fetoprotein and inhibin in the maternal blood, podocyturia, the ratio of the proangiogenic growth factor of the placenta PIGF to the antiangiogenic factor of endoglin in combination with measurements of the uterine artery pulsatility index.

Key words: pre-eclampsia, endometrial spiral arteries, gestational remodeling, ischemia, endoplasmic reticulum stress of the syncytiotrophoblast.

**ЄВГЕН ГНАТОВИЧ ГОНЧАРУК – РЕКТОР
НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ У 1984-2003 рр.
(до 90-річчя від дня народження)**

Гончарук Євген Гнатович – член-кор. АМН СРСР (1984); академік АМН СРСР (1988); академік Російської АМН (1991); академік НАН України (1992); академік НАМН і НАПН України (1993); академік Міжнародної академії наук вищої школи (1995); академік академії природничих наук загально-російського об'єднання вчених (1995); академік Польської академії медицини (1997); академік Всесвітньої академії медицини Альберта Швейцера (1999). Доктор медичних наук (1968), професор (1969), заслужений діяч науки і техніки УРСР (1990), двічі лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (1997, 2002). Лікар вищої категорії (1968).



Народився 7 січня 1930 р. в селі Великий Острожок Хмельницького району Вінницької області у багатодітній селянській сім'ї. У 1948 році поступив на перший курс санітарно-гігієнічного факультету Київського медичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1954 році. У цьому ж році поступив до аспірантури кафедри загальної гігієни Київського медичного інституту, де під керівництвом завідувача кафедри професора П.І. Баранника виконав кандидатську дисертацію на тему «К вопросу гигиенической оценки очистки бытовых сточных вод на площадках подземного орошения (фильтрации)». Після закінчення аспірантури в 1957 р. Міністерством охорони здоров'я був направлений на роботу до Тернопільського медичного інституту, де заснував кафедру гігієни і протягом року був її завідувачем, а з 1958 по 1961 рр. працював асистентом цієї ж кафедри. Є.Г. Гончарук успішно захистив кандидатську дисертацію. Вся подальша діяльність Є.Г. Гончарука пов'язана з Київським медичним інститутом. З 1961 по 1964 рр. він – асистент кафедри комунальної гігієни. З 1964 по 1968 рр. – доцент цієї ж кафедри. У 1968 р. Є.Г. Гончарук захистив докторську дисертацію на тему «Гігієнічне вивчення систем місцевої каналізації з обґрунтуванням санітарних норм їх проектування та експлуатації». У

цьому ж році він обирається завідувачем кафедри комунальної гігієни Київського медичного інституту і призначається деканом санітарно-гігієнічного факультету, обов'язки якого виконує до 1979 р. У 1984 р. призначається ректором Київського медичного інституту (з 1995 р. – Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) і працює на цій посаді до липня 2003 р. З 16 липня 2003 р. академік Є.Г. Гончарук – почесний ректор і завідувач кафедри комунальної гігієни та екології людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Автор понад 500 наукових праць, в тому числі 45 монографій і підручників, серед яких перше і єдине у Радянському Союзі «Руководство к лабораторным занятиям по коммунальной гигиене» (1977, 1982, 1990 рр.); підручник «Общая гигиена» (1992 р.); підручник «Загальна гігієна» (1995 р.); підручник «Комунальна гігієна» (2003 р.). Розробив 15 винаходів, більш ніж 200 гігієнічних нормативів і методичних документів.

Є.Г. Гончарук зробив значний внесок в охорону здоров'я населення та гігієну навколишнього середовища шляхом вирішення наукових проблем: запобігання виникнення епідемій кишкових інфекцій вірусного та бактеріального походження і інвазій;

профілактики гострих і хронічних отруєнь серед населення, зумовлених екзогенними хімічними речовинами (радіонуклідами, пестицидами, важкими металами, мінеральними добривами та ін.).

Це дозволило академіку Є.Г. Гончаруку науково обґрунтувати сотні гігієнічних нормативів, правил, рекомендацій з охорони здоров'я населення, затверджених Держбудом СРСР і УРСР, міністерствами охорони здоров'я СРСР і України, які забезпечують звільнення стічних вод від збудників кишкових інфекцій і інвазій, що дозволило знизити рівень захворювань серед сільського населення в 12–13 разів.

Є.Г. Гончарук створив теорію, методологію і принципову схему гігієнічного нормування екзогенних хімічних речовин у ґрунті. Ці положення знайшли відображення в розроблених ним і його учнями «Методических рекомендациях по установлению ПДК химических веществ в почве» (1976), «Методических рекомендациях по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве» (1982), монографії «Санитарная охрана почвы от загрязнения химическими веществами» (1977), керівництві «Гигиеническое нормирование химических веществ в почве» (1986), у численних статтях, опублікованих у вітчизняній і зарубіжній літературі.

Для експериментального вивчення токсичності пестицидів, важких металів і їх солей в умовах ізоляції і комбінованої дії академіком Є.Г. Гонча-

руком запропонована оригінальна модельна система «мати-плід-новонароджений».

Є.Г. Гончарук створив наукову школу. Серед учнів – 30 докторів і 37 кандидатів наук, які працюють не лише в Україні, а і за її межами.

Є.Г. Гончарук був членом патріотичного руху «Пульс України», членом Національного Комітету радіаційного захисту України, членом Комітету з Державних премій України в галузі науки і техніки; членом редакційних рад журналів «Вісник НАМН України», «Лікарська справа», «Довкілля та здоров'я», «Вісник гігієни та епідеміології», «Український науково-медичний молодіжний журнал», російських видань, журналу «Гигиена и санитария». Неодноразово обирався депутатом Київської міської Ради народних депутатів.

Є.Г. Гончарук мав державні нагороди: орден Знак Пошани (1976); Трудового Червоного Прапора (1986); Орден Святого Володимира Академії наук вищої школи України (1995); Почесну відзнаку президента України (1996); Міжнародну золоту зірку Merit for Medicine (1998); Велику Золоту медаль Альберта Швейцера (1999); Орден князя Ярослава Мудрого V ступеня (2000); Золоту зірку Альберта Швейцера (2001); Орден за заслуги перед Вітчизною II ступені (2001); пам'ятну медаль «10 років незалежності України» (2002); Почесну Грамоту Верховної Ради України «За особливі заслуги перед Українським народом» (2002).

Гончарук Євген Гнатович помер 19.04.2004.

*Колеги, учні, друзі
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

