

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2019, Vol. 15, № 3-4



Medical Science of Ukraine. 2019, Vol. 15, № 3-4

519825631881005431
LUM NEC VESTIBULUM LEQ. IN HAC PANNI... PUSSE DUTUM... SEU EFFICITUR QUI IN EX IACU... UT HEL...

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2019, Vol. 15, № 3-4

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:
Ventskiivskiy B.M. (Ukraine), Vygovska O.V. (Ukraine),
Guryanov V.G. (Ukraine), Dyndar O.A. (Ukraine),
Zhaboedov G.D. (Ukraine), Zakharash U.M. (Ukraine),
Kulbashna 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 Ia.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
Ôâl/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 27.12.2019
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>
Медична наука України
2019, Т. 15, № 3-4

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),
Нагрус 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 «Медична 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 26.12.2019, протокол № 6

Підписано до друку 27.12.2019
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

Медична наука України

2019, Vol. 15, № 3–4
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Likhodiievskiy V., Korsak A., Skopets D., Olefir S., Chukhrai S., Shamalo S., Chaikovskiy Yu. Long-term outcomes of rat sciatic nerve injury and its grafting with silicon wires-based conduit: distal nerve stump histology and electromyography results

Натрус Л.В., Осадчук Ю.С., Лабудзинський Д.О., Чайковський Ю.Б., Смирнов А.С. Патогенетичне обґрунтування шляхів моделювання експериментального цукрового діабету 2 типу

Потаскалова В.С., Хайтович М.В., Пленова О.М., Валігура М.С. Тромбозопреventивний вплив кверцетину у щурів, які перебували на гіперкоагуляційній дієті

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Джус М.Б., Мостбауер Г.В., Карасевська Т.А., Шевчук М.І., Кулик М.С. Клініко-лабораторні показники та алгоритм ведення дорослих пацієнтів з поліартрикулярним варіантом ювенільного ідіопатичного артриту

Панченко Ю.О. Хірургічне лікування діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу: ефективність, ускладнення, рецидиви

Натрус Л.В., Риков С.О., Биховець М.Ю. Поведінкові та генетично детерміновані відмінності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений ретинопатією із різним PPARG-залежним фенотипом

CONTENT

THEORETICAL MEDICINE

Likhodiievskiy V., Korsak A., Skopets D., Olefir S., Chukhrai S., Shamalo S., Chaikovskiy Yu. Long-term outcomes of rat sciatic nerve injury and its grafting with silicon wires-based conduit: distal nerve stump histology and electromyography results 3

Natrus L.V., Osadchuk Yu.S., Labudzinskiy D.O., Chaikovskiy Yu.B., Smirnov A.S. The pathogenetic rationale the ways of experimental type 2 diabetes mellitus modeling 10

Potaskalova V.S., Khaitovych M.V., Plenova O.M., Valigura M.S. Thrombose-preventive influence of quercetin in rats on the hyper-coagulation diet 19

CLINICAL MEDICINE

Dzhus M.B., Mostbauer G.V., Karasevska T.A., Shevchuk M.I., Kulik M.S. Clinical and laboratory data and algorithm of management of adult patients with polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis 24

Panchenko Yu.O. The surgical treatment of diabetic maculopathy in patients with diabetes mellitus type 2: effectiveness, complications, relapses 32

Natrus L.V., Rykov S.A., Bykhovets M.Y. Behavioral and genetically determined differences in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy with different PPARG-dependent phenotype 39

Герасимчук В.Р. Оцінка рівня маркерів пошкодження нейронів та оксидативного стресу у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту 48
Gerasymchuk V. R. Assessment of the neuronal damage and oxidative stress markers level in post stroke patients

Крижанівська О.О. Прояви патології органів сечовидільної системи у пацієнтів молодого віку із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба 54
Kryzhanivska O.O. Manifestations of urinary system pathology at young age patients with temporomandibular joint diseases

Маланчук В.А., Сидоряко А.В., Кульбашина Я.А. Лікування флегмон щелепно-лицевої ділянки за допомогою дренажу з постійним зниженим від'ємним тиском 59
Malanchuk V.A., Sidoryako A.V., Kulbashna Ya.A. Treatment of phlegmons of the maxillofacial area by auxiliary drainage with constant reduced negative pressure

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Ткаченко І.В., Антоненко А.М., Бардов В.Г. Гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України з 2015 по 2019 рік 64
Tkachenko I.V., Antonenko A.M., Bardov V.G. Hygienic assessment of changes in the assortment and ranges of application of pesticides in the agriculture of Ukraine from 2015 to 2019

Омельчук С.Т., Благая А.В., Кондратюк М.В., Гіренко Т.В. Гігієнічна оцінка динаміки вмісту інсектицидів у рослинах після застосування на посівах сої 69
Omelchuk S.T., Blagaya A.V., Kondratyuk M.V., Hyrenko T.V. Hygienic evaluation of insecticides content dynamics in plants after application on soya crops

Коршун М.М., Коршун О.М., Ліпавська А.О., Зінченко Т.І., Білоус С.В., Аврамчук А.О. Оптимізація аналітичного контролю залишкових кількостей пестицидів системи захисту зернових злакових культур 76
Korshun M.M., Korshun O.M., Lipavska A.O., Zinchenko T.I., Bilous S.V., Avramchuk A.O. Optimization of pesticides residues analytical control in cereal crops protection system

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Місюра О.М., Хайтович М.В. Гендерні відмінності індивідуально-типологічних особливостей підлітків із первинною артеріальною гіпертензією 85
Misiura O.M., Khaitovyich M.V. Gender differences individual-typological characteristics in adolescent with essential arterial hypertension

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В. Клінічна фармакологія фторхінолонів: фокус на безпеку. Огляд 90
Khaitovyich M.V. Clinical pharmacology of florochinolons: a focus on safety. Review

Смірнов А.С. Інформативні біомаркери при дослідженні процесів проліферації, апоптозу та аутофагії в тканинах травної системи при експериментальному метаболічному синдромі та цукровому діабеті другого типу. Огляд 98
Smirnov A.S. Informative biomarkers in the study of the processes of proliferation, apoptosis and autophagy in the tissues of the digestive system in experimental metabolic syndrome and diabetes mellitus of the second type. Review

Хайтович М.В. Менеджмент ризиків застосування у клінічній практиці лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом. Огляд 105
Khaitovyich M.V. Risk management of use drugs with narrow therapeutic index in clinical practice. Review

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.01>
UDC: 616.833-003.93L616.8-091.8+616.833-009.54)

LONG-TERM OUTCOMES OF RAT SCIATIC NERVE INJURY AND ITS GRAFTING WITH SILICON WIRES-BASED CONDUIT: DISTAL NERVE STUMP HISTOLOGY AND ELECTROMYOGRAPHY RESULTS

Likhodiievskiy V. (<https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>)

Korsak A. (<https://orcid.org/0000-0003-2723-2664>)

Skopets D. (<https://orcid.org/0000-0002-8390-427x>)

Olefir S. (<https://orcid.org/0000-0001-5527-842x>)

Chukhrai S. (<https://orcid.org/0000-0001-7431-7375>)

Shamalo S. (<https://orcid.org/0000-0003-1809-1476>)

Chaikovskiy Yu. (<https://orcid.org/0000-0002-8821-8930>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
Legebrill@gmail.com

Relevance. The investigations on trauma epidemiology have shown that both combat- and noncombat-related extremity injuries are often accompanied by nerve injuries. These injuries disproportionately affect young healthy civilians and military officers and has a devastating impact on a patients' quality of life.

Severe nerve injuries, such as nerve trunk injury in continuity (Sunderland 5), that cannot be treated by neurorrhaphy without tension, require use of nerve gap bridging strategies with different materials and techniques.

Objective. This study was aimed to evaluate any positive or negative impact of implanted silicon wires on the quality of nerve fibers at distal nerve stump.

Materials and Methods. An experiment was performed on 40 male Whistar rats 2-4 month that were divided to the next groups: I, (n=10) sham-operated, only surgical access to sciatic nerve was performed. II (n=10) with 10 mm sciatic nerve gap that was bridged with autoneurografting. III (n=10) with 10 mm nerve gap that was bridged with allogenic decell aorta filled with 4% carboxymethylcellulose hydrogel. IV (n=10) with 10 mm nerve gap that was bridged with allogenic decell aorta filled with 4% carboxymethylcellulose hydrogel and aligned p-type silicon microvires.

Decellularization of allogenic aortas was performed by freeze-thaw cycles.

Silicon whiskers were fabricated by Vapor-Liquid-Solid (VLS) method in a cold wall Catalytic Chemical Vapor Deposition (Cat-CVD) chamber, pre-cleaned with hydrofluoric acid and sterilized via 180°C dry heat.

12 weeks after surgery under general anesthesia all rats underwent invasive needle electromyography with proximal nerve stump stimulation and registration from gastrocnemius muscle. Myograms were recorded and compared by the shape of M-reflex and its amplitude.

After myography rats were euthanized under thiopentone overdosage and distal stumps of injured sciatic nerves were harvested for light microscopy.

Sciatic nerve transverse slices were stained with nitric silver by modified Bielschowsky method Nerve fiber diameter, axon diameter, myelin sheath thickness and axon-to-nerve fiber diameter ratio (g-ratio) were measured.

Results. Performed analysis showed that rats from II and IV groups demonstrated the best quality of nerve fibers in distal nerve stump. That was evidenced by bigger nerve fibers diameter in rats from autologous nerve grafting group and aorta with gel and wires grafting group in comparison with aorta with gel grafting group. Rats from IV demonstrated higher voltage and lower latency of M-reflexes during electromyography.

Conclusions. It can be concluded about the possible pro-regenerative impact of implanted silicon wires that was evidenced by better nerve fibers quality at distal nerve stump.

Key words: nerve injury, peripheral nerve grafting, silicon wires

Relevance. In accordance with last investigations on trauma epidemiology both combat- and noncombat-related extremity injuries are often accompanied with nerve injuries [1, 2, 3].

Severe nerve trunk injuries were often observed among military personnel who with ballistic and blast

soft tissue injuries that are more prevalent during ongoing armed conflicts [4].

These injuries disproportionately affect young healthy civilians and military officers who are most at risk of traumatic injuries [2] and has a devastating impact on a patients' quality of life [5].

Severe nerve injuries, such as nerve trunk injury in continuity (Sunderland 5), that cannot be treated by neurotaphy without tension, require use of nerve gap bridging strategies [6]. Autoneurografting is still considered as a gold-standard method [6] but existed disadvantages and shortcomings of this strategy like fascicular structure mismatch and donor site denervation form huge request for the development of new materials and ways of nerve grafting [7].

The aim of nerve grafting is not only to restore anatomical integrity of the nerve trunk but to provide successful axonal outgrowth and organ re-innervation.

The functional outcomes, especially motor function regain can be considered as primary endpoint. Keeping in mind the importance of early events directly at nerve injury site [8] for satisfactory recovery results the secondary endpoints of nerve regeneration such as nerve fibers morphometrics and its functional abilities also must be estimated [9].

Nowadays, hollow conduits filled with hydrogels and/or oriented filaments are considered as suitable alternative to autoneurografting by creation of friendly microenvironment for nerve fibers [10]. Exact this property of nerve grafts has been proclaimed as essential for successful nerve regeneration [11]. Recent advances in hollow conduit fabrication were resulted in successful introduction of some commercially available conduits to clinical practice [12]. But such artificial conduits still are not capable to bridge critical nerve defects in humans.

The last research papers renewed interest in implantation of intraluminal guides with electroconductive properties such as polyimide [13, 14]. Both with this, semiconductor silicone seems to be perspective as for integral micro schemes fabrication and for construction of implanted intraluminal electrodes as part of most perspective regenerative tubular implants for peripheral nerve interfacing [15, 16, 17].

We also consider 12 weeks after surgery as long-term point and perform analysis exact at that term keeping in mind average speed of nerve fibers outgrowth and prognosed end of of axonal and myelination phases till the end of 12 week. At this term the functional results of regeneration reach plateau what is considered with many researchers as stable long-term outcomes [9, 18].

Nevertheless, the number of axons that grow through injury site and reached distal nerve stump was considered as direct quality indicator of successful regeneration [19, 20], last research papers are highlighting that quality (diameter, myelin shell thickness, shape) of new-formed nerve fibers can be so important as their quantity [21].

Peripheral nerve morphometry cannot be considered anymore as a single-standing quality indicator, especially of long-term outcomes [9], that's why electrophysiological tests also must be performed.

Objective. This study was aimed to evaluate any positive or negative impact of implanted silicon wires on quality of nerve fibers at distal nerve stump.

MATERIALS AND METHODS

An experiment was performed on 40 male Whistar rats 2-4 month, housed under natural light-dark cycle, and free access to water and food.

All manipulations were performed in accordance to "Rules of work using experimental animals", approved by order of the Ministry of Health of Ukraine and Directive 2010/63/EU (on the protection of animals used for scientific purposes) of the European Parliament and Council of Europe. The research was approved by the Committee on bioethics expertise and scientific research ethics at Bogomolets National Medical University, Minutes № 12, 30 December 2015.

We perform all surgical interventions under intraperitoneal thiopentone anesthesia (40 mg/kg) [22]

All rats were randomly divided to next groups:

I (n=10) sham-operated, only surgical access to sciatic nerve was performed.

II (n=10) autoneurografting, right sciatic nerve was exposed in mid thigh, 10 mm of nerve trunk was removed and re-sutured to formed nerve gap with 4 epineural stitches to each stump (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [6].

III (n=10) allogenic aorta grafting, after sciatic nerve exposure and 10 mm of nerve trunk excision, interneural gap was filled by allogenic decell aorta filled with 4% carboxymethylcellulose hydrogel. The conduit was sutured with 2 n-like stitches to each stump (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [6].

Decellularization of allogenic aortas was performed by freeze-thaw cycles.

IV (n=10) silicon wires grafting, after sciatic nerve exposure and 10 mm of nerve trunk excision, interneural gap was filled by allogenic decell aorta filled with 4% carboxymethylcellulose hydrogel and longitudinally oriented silicon wires (p-type, Boron-doped). Conduit was sutured to nerve stumps in the same way as in III group.

Silicon whiskers were fabricated by the Vapor-Liquid-Solid (VLS) method in a cold wall Catalytic Chemical Vapor Deposition (Cat-CVD) chamber [23].

After fabrication silicon wires were pre-cleaned with isopropyl alcohol, deionized water and treated with hydrofluoric acid to remove the surface oxide layer. After surface preparation wires were cleaned with deionized water and sterilized via 180°C dry heat [24].

12 weeks after surgery under general anesthesia all rats underwent invasive needle electroneuromyography by myographic complex (M-test 4, DX-systems, Ukraine) with proximal nerve stump stimulation (1 Hz, 1-2,5 mA). Myograms were recorded at gastrocnemius

muscle and compared by the shape of M-reflex and its amplitude.

After registration rats were euthanized under thiopentone overdosage and distal stumps of injured sciatic nerves were harvested for light microscopy.

Sciatic nerve transverse formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) 10 mm thick slices were stained with nitric silver by the modified Bielschowsky method [25].

Obtained sections were examined with an Olympus BX51 light microscope with an attached Olympus zoom 4040 digital camera (Olympus, Japan).

At sciatic nerve transverse sections nerve fiber diameter, axon diameter, myelin sheath thickness and axon-to-nerve fiber diameter ratio (g-ratio) were measured.

All digital photos were processed and all measures were performed using ImageJ ver 1.50 software for biomedical images analysis (freeware, NIH, USA).

Obtained statistical data were analyzed using IBM SPSS Statistics Base v.22 SPSS Statistics Base v.22 software (IBM, USA, Bogomolets National Medical University academic license #128 since 01.08.2016).

Distribution of obtained data was analyzed using D'Augostino&Pearson test, differences between groups were estimated by using the Kruskal-Wallis test with post-hoc Mann-Whitney test. Data were presented as Median; 95% CI of Median. Differences were considered at significance level $p < 0.01$.

RESULTS AND DISCUSSION

12 weeks after surgery all animals demonstrated no signs of surgical site infection and injured sciatic nerve can be subdivided to 5 parts – proximal and distal nerve stumps, proximal and distal nerve-to-graft sites and graft site.

At 12 week after sham operation nerve was composed of many round-shaped nerve fibers with thick myelin shells and round-shaped axons.

12 weeks after surgery rats from II group (autoneurografting) demonstrated the presence of thin and thick new-formed oval-shaped nerve fibers with thick myelin shells and oval axons. Nerve fiber diameter, axon diameter, myelin sheath thickness, m-wave amplitude and latency were shown in Table 1.

There was no difference in nerve fiber diameter between II (Autoneurografting) and I (Sham-operated) groups ($p=0,3331$). Rats from this group in comparison with sham-operated rats demonstrated lower axon diameter ($p=0,0026$), thicker myelin sheath ($p < 0,0001$). Electromyography also registered lower m-wave amplitude ($p < 0,0001$) and higher latency ($p < 0,0001$), Figure 1, B.

Rats from III group (aorta+gel grafting) 12 weeks after surgery demonstrated presence of round-shaped thin and thick nerve fibers with thin myelin shells and round axons. Nerve fiber diameter, axon diameter, myelin sheath thickness, m-wave amplitude and latency were shown in Table 1.

There was substantial difference in nerve fiber diameter between III (Aorta+gel grafting) and I (Sham-operated) groups ($p < 0,0001$). Rats from this group in comparison with sham-operated rats also demonstrated lower axon diameter ($p < 0,0001$), thinner myelin sheath ($p < 0,0001$). Electromyography registered lower m-wave amplitude ($p < 0,0001$) and higher latency ($p < 0,0001$), Figure 1, C.

Rats from III experimental group (Aorta+gel grafting) in comparison with II (Autoneurografting) group also demonstrated lower nerve fiber diameter ($p < 0,0001$) but showed no difference in axon diameter ($p=0,7334$). Myelin sheath thickness was lower

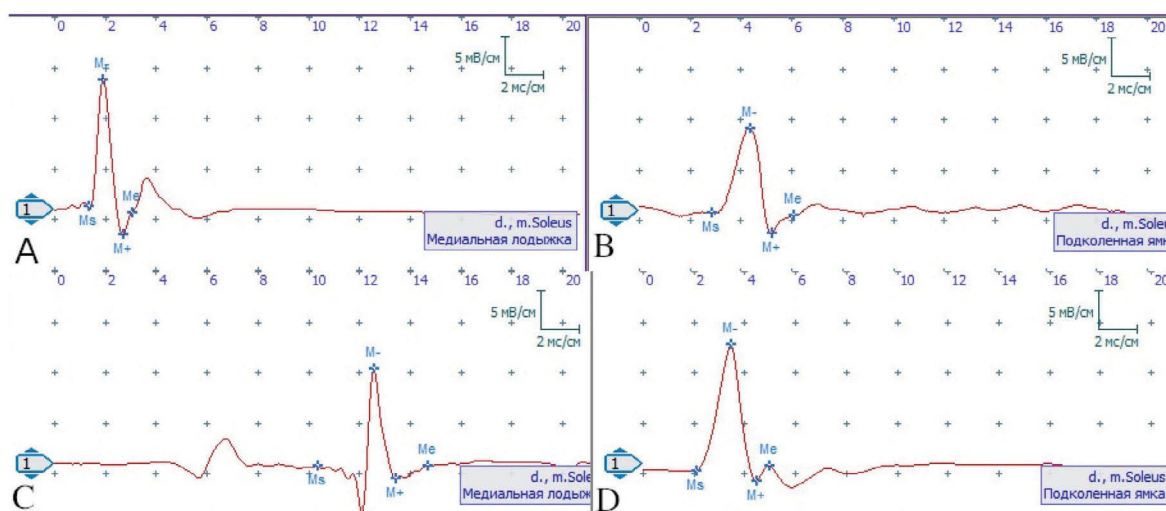


Figure 1. EMG results. A – Sham-operated; B – Autoneurografting; C – Aorta with gel grafting; D – Aorta with gel and silicone wires grafting

($p < 0,0001$) and EMG showed that m-wave amplitude was lower, but without significant difference ($p = 0,0640$), both with this latency was substantially increased ($p < 0,0001$).

12 weeks after injury rats from IV group (silicon wires grafting) had distal nerve stump with huge amount of round-shaped moderately myelinated new nerve fibers. Nerve fiber diameter, axon diameter, myelin sheath thickness, m-wave amplitude and latency were shown in Table 1.

There was no substantial difference in nerve fiber diameter between IV (Aorta+gel+silicone wires grafting) and I (Sham-operated) groups ($p = 0,4954$). Rats from this group in comparison with sham-operated rats also demonstrated lower axon diameter without significant difference ($p = 0,0690$), and no differences in myelin sheath thickness.

Rats from IV experimental group (Aorta+gel+silicone wires grafting) in comparison with II (Autoneurografting) group demonstrated no differences in nerve fiber diameter ($p = 0,1258$), no difference in axon diameter ($p = 0,1878$) but lower myelin sheath thickness ($p = 0,0005$). EMG showed that m-wave amplitude was

significantly higher ($p < 0,0001$), both with this, there was no difference in latency ($p = 0,0440$) Figure 1, D.

In comparison with II (Autoneurografting) group rats from IV experimental group (Aorta+gel+silicone wires grafting) demonstrated larger nerve fiber diameter ($p = 0,0007$) but no difference in axon diameter ($p = 0,0906$) and thicker myelin sheath ($p = 0,0003$). EMG showed that m-wave amplitude was significantly higher ($p < 0,0001$), and latency was shorter ($p < 0,0001$).

Performed analysis showed that rats from II and IV groups demonstrated the pump quality of nerve fibers in distal nerve stump. That was evidenced by bigger nerve fibers diameter in rats from autologous grafting group and aorta with gel and wires grafting group in comparison with aorta+gel grafting group.

The obtained data are supported by Hoffman, that showed strong positive correlation between regenerated axons diameter and functional outcomes. Fiber and axon diameter are the classical parameter for nerve type identification since they have proven to be the main determinant of conduction velocity [26]

It also was revealed that rats from II and IV groups had thicker myelin shell than rats from III group.

Table 1
Results of statistical comparison of defined parameters. Data presented as Median, 95% CI of Median

Groups and parameters	I group (Sham-operated)	II (Autologous nerve grafting)	III (Allogenic aorta+gel grafting)	IV (Allogenic aorta+gel_silicon wires grafting)	Tests	
Nerve fiber diameter, μm ,	7,045; 5,864-7,519	6,817; 6,397-8,022	5,113; 4,711-5,764	6,343; 5,782-6,642	$P < 0,0001$	K-W test
		P=0,3331	P<0,0001	P=0,4954	M-W test vs Sham-operated (I)	
		–	P<0,0001	P=0,1258	M-W test vs Autologous graft (II)	
		–	–	P=0,0007	M-W test vs aorta+gel graft (III)	
Axon diameter, μm ,	3,552; 3,266-4,221	2,598; 2,170-3,452	2,594; 2,292-2,784	3,348; 2,504-3,847	$P = 0,0006$	K-W test
		P=0,0026	P<0,0001	P=0,0690	M-W test vs Sham-operated (I)	
		–	P=0,7334	P=0,1878	M-W test vs Autologous graft (II)	
		–	–	P=0,0906	M-W test vs aorta+gel graft (III)	
Myelin thickness, μm	1,417; 1,363-1,643	2,018; 1,920-2,331	1,288; 1,209-1,452	1,626; 1,387-1,823	$P < 0,0001$	K-W test
		P<0,0001	P<0,0001	P=0,0701	M-W test vs Sham-operated (I)	
		–	P<0,0001	P=0,0005	M-W test vs Autologous graft (II)	
		–	–	P=0,0003	M-W test vs aorta+gel graft (III)	
M-reflex amplitude, mV	11,73; 9,580-12,67	6,360; 2,350-8,060	2,995; 1,890-4,120	11,83; 8,890-12,28	$P < 0,0001$	K-W test
		P<0,0001	P<0,0001	P=0,7381	M-W test vs Sham-operated (I)	
		–	P=0,0640	P<0,0001	M-W test vs Autologous graft (II)	
		–	–	P<0,0001	M-W test vs aorta+gel graft (III)	
M-reflex latency, mS,	1,0; 1,0-1,3	2,20; 2,100-2,200	11,98; 11,20-12,35	2,100; 2,050-2,100	$P < 0,0001$	K-W test
		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	M-W test vs Sham-operated (I)	
		–	P<0,0001	P=0,0440	M-W test vs Autologous graft (II)	
		–	–	P<0,0001	M-W test vs aorta+gel graft (III)	

Bigger myelin shell thickness at distal nerve stump in rats from II group can be explained with myelin maturation and its incomplete compactization as it was showed by Sanders [27].

Both with this, rats from II group got smaller in diameter axons comparatively to the rats from I and IV group that can be considered as sign of excessive sprouting [9].

Revealed changed EMG m-waves are typical for nerves after injury and regeneration [18], both with this amplitude latency of m-wave strongly correlates with quality of new-formed nerve fibers [18].

Rats from II and IV groups demonstrated shape of EMG m-reflex that was close to sham-operated group that indicates to more complete regeneration with re-established connections to larger amount of motor units [18, 28].

Obtained histological data are supported by results of EMG: decreased amplitude and increased latency of m-reflex in rats from III group can be considered as relatively unsatisfactory results and indicates to impaired or delayed nerve regeneration. In contrast to this, rats from II and IV groups had m-reflex amplitude that reached to this indicator in sham-operated rats and can be considered as sign of relatively successful regeneration and better nerve fibers quality [18, 29, 30]. Rats from all experimental groups demonstrated prolonged latency of m-wave on EMG in comparison with sham-operated rats, but we revealed less pronounced prolongation of m-wave latency in rats from II and IV groups in contrast with m-wave latency at III group that shows that rats from II and IV groups had better quality of new-formed nerve fibers.

The prospects of future research are conducting of neurophysiological experiments on acute and chronic silicon wires implantation with stimulation and recording of action potentials from implanted electrodes.

CONCLUSIONS

It can be concluded about possible pro-regenerative impact of implanted silicon wires that was evidenced by better nerve fibers quality at distal nerve stump, restoration of shape, amplitude and latency of EMG m-wave.

Acknowledgments: We want to express our gratitude to the staff of the Department of Ion Beam Engineering at V.Y. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics for silicon wires fabrication and processing

Conflict of interests. Authors declare that there is no conflict of interests.

Sources of funding This work was supported by State Fund for Fundamental Research of Ukraine (grant number F64/25 2015-2016).

REFERENCES

1. Rivera J., Glebus G., Cho M. Disability following combat-sustained nerve injury of the upper limb // *The Bone & Joint Journal*. 2014; 96-B (2): 254-8. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B2.31798>
2. Taylor C., Braza D., Rice J., Dillingham T. The Incidence of Peripheral Nerve Injury in Extremity Trauma // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2008; 87 (5): 381-5. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31815e6370>
3. Saadat S., Eslami V., Rahimi-movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran // *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2011; 17 (6): 539-44. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.75735>
4. Shin E., Sabino J., Nanos G., Valerio I. Ballistic Trauma: Lessons Learned from Iraq and Afghanistan / / *Seminars in Plastic Surgery*. 2015; 29 (1): 10-9. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544173>
5. Vasileiadis A. Bridging of Peripheral Nerve Defects by Autologous Nerve Grafting Personal Experience // *MOJ Orthopedics & Rheumatology*. 2016; 5 (3): 1-16. <https://doi.org/10.15406/mojor.2016.05.00183>
6. Hunt T., Wiesel S. Operative techniques in hand, wrist, and forearm surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. ISBN-13: 978-1451102550 URL: <https://www.amazon.com/Operative-Techniques-Wrist-Forearm-Surgery-ebook/dp/B007IVBNZU>
7. Pi H., Gao Y., Wang Y., Kong D., Qu B., Su X. et al. Nerve autografts and tissue-engineered materials for the repair of peripheral nerve injuries: a 5-year bibliometric analysis // *Neural Regeneration Research*. 2015; 10 (6): 1003-8. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.158369>.
8. Geraschenko S., Deltsova O., Kolomiitsev A., Chaikovskiy Y. [Periferiynyi nerv (neiro-sudynno-desmalni vzaemovidnoshennya v normi i pry patologii)] / ISBN 966-673-069-3. 1st ed. Ternopil: Ukrmedknyha; 2005. [in Ukrainian] URL: [http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%94%D1%94%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%9E\\$](http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%94%D1%94%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%9E$)
9. Raimondo S., Fornaro M., Di Scipio F., Ronchi G., Giacobini Robecchi M, Geuna S. Chapter 5 Methods and Protocols in Peripheral Nerve Regeneration Experimental Research // *International Review of Neurobiology*. 2009; 87: 81-103. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87005-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87005-0).
10. Chiono V., Tonda Turo C., Ciardelli G. Chapter 9 Artificial Scaffolds for Peripheral Nerve Reconstruction // *International Review of Neurobiology*. 2009; 87:173-98. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87009-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87009-8).

11. Dahlin L., Johansson F., Lindwall C., Kanje M. Chapter 28 Future Perspective in Peripheral Nerve Reconstruction // *International Review of Neurobiology*. 2009; 87: 507-30. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87028-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87028-1)
12. Dietzmeyer N., Furthmann M., Leonhard J., Helmecke O., Brandenberger C., Freier T. et al. Two-Chambered Chitosan Nerve Guides With Increased Bendability Support Recovery of Skilled Forelimb Reaching Similar to Autologous Nerve Grafts in the Rat 10 mm Median Nerve Injury and Repair Model // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019; 13: 149. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00149>.
13. Wang S., Cai L. Polymers for Fabricating Nerve Conduits // *International Journal of Polymer Science*. 2010; 2010: Article ID 138686, 1-20. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/138686>
14. Ordonez J., Boehler C., Schuettler M., Stieglitz T. Improved polyimide thin-film electrodes for neural implants // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012; 2012: 5134-7. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6347149>.
15. Singh A., Shiekh P., Das M., Серррд J., Kumar A. Aligned Chitosan-Gelatin Cryogel-Filled Polyurethane Nerve Guidance Channel for Neural Tissue Engineering: Fabrication, Characterization, and In Vitro Evaluation // *Biomacromolecules*. 2019; 20 (2): 662-73. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01308>.
16. Yu W, Zhao W, Zhu C, Zhang X, Ye D, Zhang W et al. Sciatic nerve regeneration in rats by a promising electrospun collagen/poly(e-caprolactone) nerve conduit with tailored degradation rate // *BMC Neuroscience*. 2011; 12 (1): 68. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-68>.
17. Suzuki K., Kawauchi A., Nakamura T., Itoi S., Ito T., So J. et al. Histologic and Electrophysiological Study of Nerve Regeneration Using a Polyglycolic Acid-collagen Nerve Conduit Filled With Collagen Sponge in Canine Model // *Urology*. 2009; 74 (4): 958-63. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.057>.
18. Navarro X., Udina E. Chapter 6. Methods and Protocols in Peripheral Nerve Regeneration Experimental Research // *International Review of Neurobiology*. 2009; 87:105-126. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87006-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87006-2).
19. Alvites R., Rita Caseiro A., Santos Pedrosa S., Vieira Branquinho M., Ronchi G., Geuna S. et al. Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances // *Cogent Medicine*. 2018; 5 (1): 1-22. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2331205X.2018.1466404>
20. Mills S. *Histology for pathologists*. Philadelphia; 2007. ISBN: 1496398947
21. Deumens R., Bozkurt A., Meek M., Marcus M., Joosten E., Weis J. et al. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap // *Progress in Neurobiology*. 2010; 92 (3): 245-76. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.002>.
22. Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia* Ed. 4. Academic Press; 2015. ISBN 978-0-12-800036-6
23. Klimovskaya A., Kalashnyk Y., Voroshchenko A., Oberemok O., Pedchenko Y., Lytvyn P. Growth of silicon self-assembled nanowires by using gold-enhanced CVD technology // *Semiconductor Physics, Quantum Electronics and Optoelectronics*. 2018; 21 (3): 282-7. <https://doi.org/10.15407/spqeo21.03.282> URL: https://www.researchgate.net/publication/328814565_Growth_of_silicon_self-assembled_nanowires_by_using_gold-enhanced_CVD_technology
24. Reinhardt K., Kern W. *Handbook of silicon wafer cleaning technology*. Norwich, NY: William Andrew; 2008. ISBN: 9780815517733
25. Kolomiitsev A. K., Chaikovskiy Yu. B., Tereschenko T.L. Fast method of peripheral nervous system nitric silver impregnation suitable for celloidine and parafine slices // *Archives of anatomy, histology and embryology*. 1981; 8: 93-6. [in Russian]
26. Hoffman P. Review: The Synthesis, Axonal Transport, and Phosphorylation of Neurofilaments Determine Axonal Caliber in Myelinated Nerve Fibers // *The Neuroscientist*. 1995; 1 (2): 76-83. <https://doi.org/10.1177/107385849500100204>
27. Sanders S. The thickness of the myelin sheaths of normal and regenerating peripheral nerve fibres. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*. 1948; 135 (880): 323-57. <https://doi.org/10.1098/rspb.1948.0015>
28. Rafuse V., Gordon T. Self-reinnervated cat medial gastrocnemius muscles. I. comparisons of the capacity for regenerating nerves to form enlarged motor units after extensive peripheral nerve injuries // *Journal of Neurophysiology*. 1996; 75 (1): 268-81. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.1.268>
29. Shefner J. Motor unit number estimation in human neurological diseases and animal models // *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112 (6): 955-64. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00520-x](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00520-x)
30. Udina E., Ceballos D., Gold B., Navarro X. FK506 enhances reinnervation by regeneration and by collateral sprouting of peripheral nerve fibers // *Experimental Neurology*. 2003; 183 (1): 220-31. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00173-0](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00173-0)

Отримано: 23.11.2019

**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТРАВМИ СІДНИЧОГО НЕРВА ТА ЙОГО ПРОТЕЗУВАННЯ
КОНДУІТОМ НА ОСНОВІ НИТКОВИДНИХ КРИСТАЛІВ КРЕМНІЮ: ГІСТОЛОГІЧНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ ДИСТАЛЬНОГО ВІДРІЗКА НЕРВОВОГО СТОВБУРА
ТА ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Ліходієвський В.В., Корсак А.В., Скопець Д.С., Олефір С.С., Чухрай С.М.,
Шамало С.М., Чайковський Ю.Б.*

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

Актуальність. Тяжкі травми нервових стовбурів частіше спостерігаються у пацієнтів молодого віку та військовослужбовців і суттєво знижують якість життя. Такі пошкодження мають бути усунені із використанням різних методів нейропластики з використанням сучасних матеріалів.

Мета: встановлення впливу нитковидних кристалів кремнію на якість нервових волокон дистального відрізка травмованого периферійного нерва.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 40 щурах лінії Вістар: I група – псевдооперовані, II – моделювання 10 мм дефекта сідничого нерва та аутонейропластики. III – пластика аллогенною децелюляризованою аортою та 4% карбоксиметилцелюлозним гелем. IV – пластика аортою, гелем та орієнтованими нитковидними кристалами кремнію. Через 12 тижнів проводили стимуляційну голкову електронейроміографію литкового м'яза на боці ураження, для гістологічного дослідження забирали фрагменти дистального відрізка нерва. На міограмах визначали форми М-відповідей, їх амплітуди, затримку (латентність) сигналу. На зрізах підраховували діаметр нервового волокна та осевого циліндра, їх співвідношення, товщину мієлінової оболонки.

Результати. У щурів II та IV груп була більша якість нервових волокон в дистальному відрізку травмованого периферійного нерва. Про це свідчив більший діаметр нервових волокон у щурів цих груп у порівнянні із щурами III групи. Форма, амплітуда та латентність м-відповідей мали ознаки відновлення.

Висновки. Зроблений висновок про можливий прорегенераторний вплив нитковидних кристалів кремнію.

Ключові слова: травма периферійного нерва, протезування нерва, нитковидні кристали кремнію.

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАВМЫ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА
И ЕГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОНДУИТОМ НА ОСНОВЕ НИТЕВИДНЫХ КРИСТАЛЛОВ
КРЕМНИЯ: ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСТАЛЬНОГО ОТРЕЗКА
НЕРВНОГО СТВОЛА И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*Лиходиевский В.В., Корсак А.В., Скопец Д.С., Олефир С.С., Чухрай С.Н.,
Шамало С.Н., Чайковский Ю.Б.*

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

Актуальность. Тяжелые травмы нервных стволов чаще наблюдаются у пациентов молодого возраста и военнослужащих и существенно снижают качество жизни. Такие повреждения должны быть устранены путем разных методов нейропластики с использованием современных материалов.

Цель: установить воздействие нитевидных кристаллов кремния на качество нервных волокон дистального отрезка травмированного периферического нерва.

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 крысах линии Вистар: I группа – псевдооперированные, II – моделирование 10 мм дефекта седалищного нерва и проведение аутонейропластики, III – пластика аллогенной децелюляризованной аортой и 4% карбоксиметилцелюлозным гелем, IV – пластика аллогенной децелюляризованной аортой, гелем и упорядоченными нитевидными кристаллами кремния. Через 12 недель проводили стимуляционную игльчатую электронейромиографию с регистрацией м-ответов с икроножной мышцы, измерением их амплитуды, задержки (латентности), после чего для гистологического исследования забирали фрагменты дистального отрезка нерва. На срезах подсчитывали диаметр нервных волокон, осевых цилиндром, их соотношение, толщину миелиновой оболочки.

Результаты. У крыс II и IV групп было большее качество нервных волокон в дистальном отрезке травмированного периферического нерва. Об этом свидетельствовал больший диаметр нервных волокон у крыс этих групп по сравнению с животными III группы. Форма м-ответа, амплитуда и латентность имели признаки восстановления.

Выводы. Сделан вывод о возможном прорегенераторном воздействии нитевидных кристаллов кремния.

Ключевые слова: травма периферического нерва, протезирование нерва, нитевидные кристаллы кремния.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.02>
УДК 616.37-008.64-092 :001.892.57

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

¹*Натрус Л.В.* (<https://orcid.org/0000-0002-0416-2600>)

¹*Осадчук Ю.С.* (<https://orcid.org/0000-0002-1365-4930>)

²*Лабудзинський Д.О.* (<https://orcid.org/0000-0003-4389-6049>)

¹*Чайковський Ю.Б.* (<https://orcid.org/0000-0002-8821-8930>)

³*Смирнов А.С.* (<https://orcid.org/0000-0002-1562-4591>)

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

²*Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ, Україна*

³*ДЗ «Луганський державний університет», Рубіжне, Україна
Lnatrus777@gmail.com*

Актуальність. При моделюванні експериментального цукрового діабету 2 типу (ЦД2) різні школи та наукові групи отримують значну варіабельність змін в тканинах, яку складно порівняти і екстраполювати як певний патогенетичний або фармакологічний вплив. Відсутність узгоджених у науковому середовищі стандартів операційних процедур значно ускладнює інтерпретацію отриманого результату. Тому створення уніфікованої патогенетично обґрунтованої моделі ЦД2 на тваринах є актуальною задачею.

Мета. Визначення комбінацій екзогенних впливів для найбільш ефективного відтворення експериментальної моделі ЦД2 на щурах та патогенетичне обґрунтування отриманих змін в організмі для вивчення центральних механізмів регуляції гомеостазу та їх фармакологічної корекції.

Матеріали та методи. ЦД2 моделювали шляхом надання щурам харчового навантаження високо-жировою дієтою (High Fat Diet – HFD) із додатковою індукцією стрептозотоцином. Проводили оцінку моделі шляхом антропометричних вимірів, дослідження біохімічних параметрів, тесту толерантності до інсуліну, аналізу спектру жирних кислот в складі тканин. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23.

Результати. Отримані дані співставили із нашими дослідженнями ліпідного метаболізму хворих із різним ступенем діабетичної ретинопатії на тлі ЦД2 і аналізом інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів. Виявили, що моделювання на щурах експериментального ЦД2 шляхом харчового навантаження HFD (45%)+фруктоза 20% протягом 3 місяців із подальшою однократною індукцією стрептозотоцином (25 мг/кг), викликає зміни ліпідного та вуглеводного метаболізму в організмі тварин, співставні із аналогічними змінами в організмі людини із діагностованим тривалим ЦД2 із розвинутими мікросудинними ускладненнями.

Висновок. Ми визначили оптимальну комбінацію впливів та розробили послідовну схему експериментального навантаження, яка дозволяє отримати в експерименті тваринну модель ушкоджень на кшталт ЦД2. За допомогою діагностичного алгоритму, який включає фізіологічні й лабораторні методи, визначили ступінь ушкоджень органів та систем, провели порівняння із рівнем метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД2 та осіб без діабету. Наведена модель є патогенетично обґрунтованим підходом для подальшого вивчення центральних механізмів регуляції гомеостазу та їх фармакологічної корекції.

Ключові слова: стрептозоточин, жирні кислоти, високо-жирова дієта, інсулінорезистентність

Актуальність. Дослідження шляхів лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2), а головне – його ускладнень, а також з метою профілактики розвитку нейро-, нефро-, кардіо-, ретикулопатії тощо, не зменшує актуальності, оскільки захворювання є дуже розповсюдженим як у світі, так і в нашій країні й складає патогенетичну основу розвитку метаболічного синдрому (МС). Вивчення механізмів фармакологічного впливу препаратів на системи, органи та клітини супроводжується відтворенням експериментальної моделі на тваринах із оцінкою її адекватності параметрам ушкодження, які виника-

ють у людини. Не зважаючи на багато спроб змоделювати на тваринах адекватну експериментальну модель ЦД, дослідники стикаються із рядом проблем, оскільки ЦД2 це складне гетерогенне захворювання, із ланкою патогенетичних перетворень, які ґрунтуються на генетичній схильності, дієтичному напруженні та ряду ендогенних механізмів, які і сьогодні залишаються не вивченими.

В ряді робіт наводяться приклади моделювання МС в експерименті на щурах, але важливо підкреслити, що повноцінний комплекс змін у вигляді поліметаболічного симптомокомплексу, що був описа-

ний у людини ще у 1967 році, як поєднання гіперліпідемії з ЦД, гіпертензією та помірним ожирінням, у щурів диких ліній не розвиваються, оскільки такі стани як гіпертензія можливо спостерігати лише у щурів із генетичними мутаціями [1-4]. Використання генетично модифікованих тварин є досить коштовним, тому дослідники частіше використовують дикі лінії і намагаються моделювати ЦД2 шляхом використання екзогенних впливів, дієти та хімічних речовин. Однак, описано багато варіацій впливів та навантаження, оскільки різні школи та наукові групи використовують різні комбінації підходів і відповідно отримують значну варіабельність змін в тканинах, яку складно порівняти і екстраполювати як певний патогенетичний або фармакологічний вплив. Відсутність при дослідженні узгоджених в науковому середовищі стандартів операційних процедур (СОП) значно ускладнює інтерпретацію отриманого результату. Так, враховуючи зростаючу кількість мишачих моделей метаболічних захворювань, зокрема діабету та ожиріння, в роботі [11] наведені посилання на СОП метаболічних тестів гомеостазу глюкози у мишей, що розроблені консорціумом Mouse Metabolic Phenotyping Center (ММРС) [7]. Автори визнають, що неможливо проводити всі метаболічні випробування однаково точно в різних лабораторіях, оскільки ступінь матеріальних можливостей, технічного оснащення, реагентів тощо в лабораторіях суттєво розрізняється. Однак певні параметри можна стандартизувати, незалежно від того, де проводяться випробування, і це надасть авторам та рецензентам необхідну інформацію для інтерпретації результатів, яка може відрізнитися внаслідок відмінностей у методології [11].

Так, в нашій лабораторії відтворені моделі стійкої гіперглікемії у щурів за допомогою стандартизованого підходу, шляхом введення препаратів алоксану (Allox) та стрептозотину (STZ) [6]. Ми проводили порівняння зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів у щурів з ЦД 1 типу, створеним за різними моделями. Прийшли висновку, що Allox модель віддзеркалює агресивну дію високоактивних радикалів і може успішно використовуватися для вивчення механізмів оксидативного стресу, який обов'язково виникає за умов гіперглікемії. Розвиток STZ моделі ЦД відображає менш трагічні наслідки ушкодження клітин, і таке моделювання доцільно використовувати при вивченні порушень тканин та органів, які виникають при тривалій та стійкій гіперглікемії [6].

Однак, для вивчення тонких регуляторних механізмів підтримки гомеостазу організму, які забезпечують структури центральної нервової системи – перш за все гіпоталамічні ядра [16], а також для дослідження фармакологічного впливу препаратів, які можуть виконувати роль нейропротекторів за умов ЦД2, МС та інших розповсюджених станів

комбінованого порушення ліпідного та вуглеводного обміну, необхідно використовувати експериментальну модель, за патогенетичними розвитком близьку до ЦД2.

Мета роботи. Визначення комбінацій екзогенних впливів для найбільш ефективного відтворення експериментальної моделі ЦД2 на щурах та патогенетичне обґрунтування отриманих змін в організмі для вивчення центральних механізмів регуляції гомеостазу та їх фармакологічної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для експерименту були відібрані самці здорових білих щурів Wistar, масою 150-165 грамів, які утримувалися в віварії НМУ імені О.О. Богомольця на стандартному харчуванні (комбікорм) та вільному доступі до води. Щури були поділені на 2 групи. В 1 групі моделювали патологію. А 2 група – це група контролю, що знаходилася в окремих клітках весь час експерименту із аналогічним впливом температурного та світлового режиму. ЦД2 моделювали шляхом надання щурам харчового навантаження протягом трьох місяців із додатковою індукцією стрептозотинном. Харчову суміш розділяли на порції із розрахунку 30 г на 1 тварину на добу і надавали щоденно вранці. Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводили 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), засідання Комісії з Біоетики НМУ, протокол № 123 від 23.12.2019 р.

Після 3 місяців такого годування, тваринам однократно внутрішньочеревинно вводили стрептозотин (STZ, Sigma №SO 130, США) із розрахунку 25 мг/кг маси тіла, розчинений у цитратному буфері і переводили на стандартне годування комбікормом. Через 2 тижні проводили оцінку адекватності моделі шляхом антропометричних вимірів, дослідження біохімічних параметрів, тесту толерантності до інсуліну, аналізу спектру жирних кислот (ЖК) в складі тканин тощо. Біохімічні показники сироватки крові вимірювали в лабораторії клінічної лабораторної діагностики Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (НДІ ЕКМ) НМУ імені О.О. Богомольця на напівавтоматичному аналізаторі BS-3000М виробництва «Sinnova» (Китай), із використанням біохімічних наборів «Diagnosticum Inc» (Угорщина).

Дослідження складу ЖК проводили методом газозово-рідинної хроматографії за стандартною методикою [5]. Ідентифікували ЖК за піками на хроматограмі, порівнюючи час їх утримання з часом утримання піків стандартних чистих речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектра ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та визначали їхній склад у відсотках, де за 100% приймали суму ЖК в об'ємі усїєї суміші. У спектрі ЖК ліпідів мозкової тканини та печінки було ідентифіковано 9 найінформативніших ЖК: із них міристинова С14:0, пентодеканова С15:0, пальмітинова С16:0, маргарінова С17:0, стеаринова С18:0, що складають суму насичених жирних кислот (НЖК); олеїнова С18:1, лінолева С18:2, ліноленова С18:3, арахідонова С20:4, групу ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева С18:2, ліноленова С18:3, арахідонова С20:4 ЖК входять у суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23. Для перевірки розподілу на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки розподіл за усіма показниками відповідав нормальному – дані аналізували у вигляді середнього значення та стандартної похибки. Діаграми наведені із вказанням 95% довірчого інтервалу. Для порівняння показників на всіх термінах спостереження було використано критерій множинного порівняння – критерій Шеффе. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення в експерименті стану комбінованого порушення ліпідного та вуглеводного обміну, який виникає у людини і складає патогенетичну основу МС, з нашої точки зору, важливо досягнути розвитку інсулінорезистентності (ІР). Оскільки ІР є основним інтегральним механізмом, навколо якого формується ланцюг метаболічних і гемодинамічних порушень і формується симптомокомплекс МС. У 1989 р. N. Karlan додатково виділив абдомінальне ожиріння, як найважливіший етіологічний фактор формування ІР, та, об'єднавши його з артеріальною гіпертонією, ЦД і гіпертригліцеридемією, ввів поняття «смертельний квартет». У 1992 р. Naffner запропонував термін «синдром інсулінорезистентності» [10]. Під терміном «інсулінорезистентність» прийнято розуміти зниження реакції інсулінчутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації, що приводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. В основі зниження чутливості до інсуліну може лежати порушення здатності інсуліну пригнічувати продукцію глюкози в печінці і/або стимулювати захоплення глюкози периферичними тканинами. Оскільки у здорових людей 75-80%

глюкози утилізується скелетної мускулатурою, основною причиною ІР вважається порушення утилізації глюкози скелетними м'язами.

Історично вважалось, що уявлення про патогенез ЦД2 обертається навколо вісі «глюкоза-інсулін», і діабет є розладом, в першу чергу пов'язаним з порушенням метаболізму глюкози. Пізніше патогенез ЦД2 почали розглядати в контексті основних порушень ліпідного обміну. Сьогодні доведено, що підвищення в плазмі вмісту вільних жирних кислот грає ключову роль в розвитку ЦД2, викликаючи ІР. Цей механізм є зрозумілим через усвідомлення еволюційного шляху раціонального використання енергетичного «палива» в організмі. Відповідно до гіпотези «економного гену», ймовірність того, що людина виживе під час голоду, буде збільшена, якщо вона зможе накопичувати енергію (у вигляді жиру) під час надлишку їжі, а потім під час голодування збережений жир може бути використаний. Для цього адіпоцити поглинають і зберігають ЖК, а при зменшенні надходження в організм продуктів, що вміщують «легкі» джерела енергії – вуглеводи, ЖК вивільнюються із жирової тканини, і інші тканини використовують їх в якості енергетичного палива. Але, якщо рівень ЖК в плазмі підвищується більш, ніж на кілька годин, виникає ЖК-індукована ІР, яка сприяє збереженню вуглеводів для використання тканинами, наприклад, нервової, які не використовують інший енергетичний субстрат. Це дуже обґрунтований механізм для раціонального виживання і роботи мозку під час голодування, або в другій половині вагітності, коли резистентність до інсуліну у матері зберігає глюкозу для зростаючого плоду, але в інших випадках ЖК-індукована ІР стає контрпродуктивною.

В експерименті харчове навантаження у вигляді високожирової дієти (High Fat Diet – HFD) є досить розповсюдженим екзогенним фактором, який викликає підвищення маси тіла експериментальних тварин. Однак доза жиру, його склад, та головне – тривалість харчування – суттєво розрізняються у дослідників [4, 8]. Як відомо, харчування фруктозою сприяє розвитку ІР, оскільки виключає стимулювання інсулінового апарату підшлункової залози [3, 4]. Дослідження [4] із фруктозною стимуляцією показали, що використання 10% розчину фруктози впродовж 8 тижнів сприяло помірному збільшенню маси тіла та незначному підвищенню рівня глюкози. Застосування 60% розчину фруктози мало певні переваги у виразності основних клінічних ознак ІР (розвиток гіперглікемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення концентрації ЛПНЩ). Автори вважають високофруктозну дієту оптимальною моделлю для експериментального формування ІР [4].

В нашій роботі для виготовлення гомогенної харчової суміші ми використали ретельно подрібне-

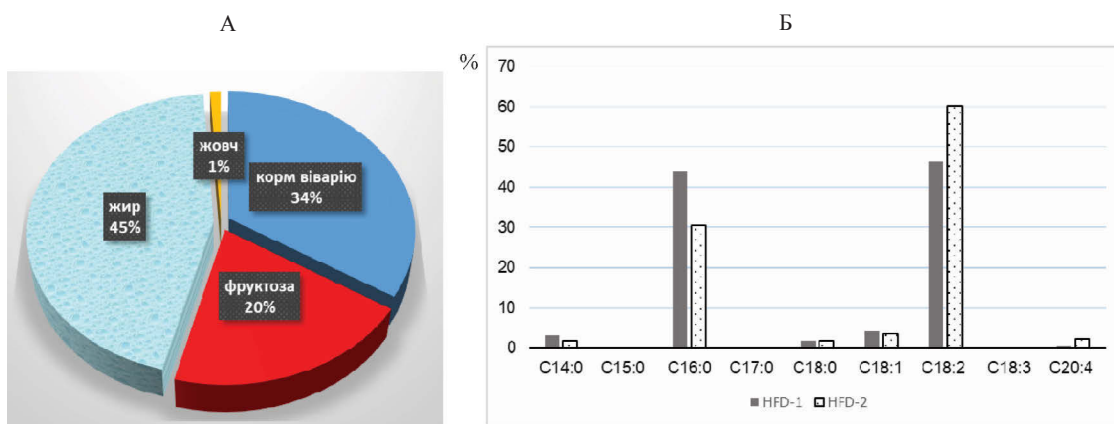


Рис. 1. Характеристика відносного вмісту харчових компонентів в суміші HFD-2 для харчового навантаження щурів (А) та порівняльний аналіз вмісту жирних кислот (Б) в складі суміші HFD-1 та HFD-2.

ний стандартний комбікорм віварію, поєднаний із попередньо розтопленим чистим свинячим внутрішнім жиром. Природна емульгація жиру в кишечнику щурів та покращення всмокування ентероцитом забезпечувалося додаванням в суміш медичної жовчі в об'ємі до 1%. Для визначення ефективної кількості долі жиру в суміші був проведений аналіз (рис.1) складу ЖК двох комбінацій харчової суміші HFD-1, в складі якої відсоток жиру складав 50 % і були добавлені соя, протеїн та пшеничні хлібці, та HFD-2, в якій вміст жиру був зменшений до 45%, але 20% суміші складала суха фруктоза й інший об'єм доповнював комбікорм.

Для нашої моделі ми обрали суміш HFD-2, оскільки намагалися відтворити комплексне ліпідне та вуглеводне навантаження. Важливим було питання терміну годування тварин – оскільки дослідники вказують, що вже через 3 тижні високожирової дієти можна очікувати ефективну зміну параметрів організму тварини [8]. Спостереження за масою тіла тварин та рівнем глюкози показало, що лише через 6-8 тижнів можна очікувати на результат, що повністю збігається із спостереженням [15]. Роль ЖК в індукції ІР очевидна, хоча механізми її реалізації продовжують вивчатися. За умов HFD, у тварини активується механізм використання ЖК у вигляді енергетичного субстрату замість глюкози, тим більш, що в нашій моделі глюкоза повністю замінена фруктозою. Функціональна редукція β-клітин підшлункової залози, яка вже виникає через 7-8 тижнів харчування HFD, може бути додатково посилена введенням STZ, що активно використовується дослідниками для збільшення ефекту ЖК-індукованої ІР. В нашій моделі введення STZ проводили однократно внутрішньочеревинно через 3 місяця харчового на-

вантаження, а після ін'єкції тварин переводили на стандартний корм віварію і спостерігали ще протягом двох тижнів. Через вказаний термін вважали модель завершеною і усіх експериментальних тварин випадково поділяли на групи для здійснення фармакологічного впливу і вивчення дії препарату. Згідно фармакологічних рекомендацій [9] вивчення дії препарату, який вводили *per os* через металевий зонд, розчиненим у воді для ін'єкцій, супроводжується порівнянням із групою плацебо (введення води для ін'єкцій) і препаратом порівняння (метформін, розчиненим у воді для ін'єкцій) в аналогічній дозі.

Таким чином, наша модель відтворення патогенетичних змін в організмі тварини на кшталт ЦД2 із подальшою фармакологічною корекцією виглядала наступним чином (рис. 2).

Важливим для проведення експерименту, згідно біотичних норм та рекомендацій, є розрахунок

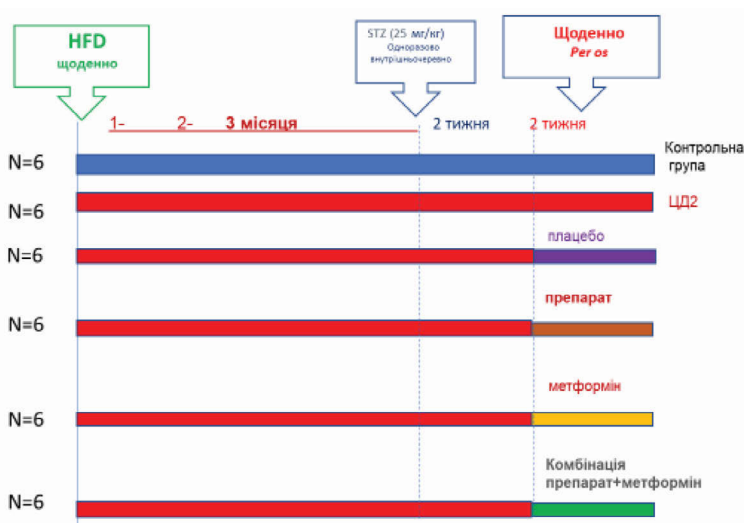


Рис. 2. Блок-схема дослідження фармакологічного впливу препарату на організм за умов експериментального ЦД2, відтвореного шляхом харчового навантаження HFD+фруктоза із індукцією STZ.

кількості тварин в групі, як необхідний мінімум, який дозволяє досягнення статистично достовірної різниці. Для планування загального об'єму тварин в групі «n» ми використовували формулу: $n = \frac{t^2 \sigma^2}{\Delta^2}$ де t – коефіцієнт довіри, σ – дисперсія варіаційної ознаки, Δ – гранична помилка вибірки. Дані розраховували на основі попереднього вимірювання у щурів в різних клінічних станах вмісту насичених та ненасичених ЖК, арахідонової ЖК, глюкози та глікованого гемоглобіну тощо. За результатами розрахунків прийшли висновку, що в кожній підгрупі мінімальна, але достатня кількість щурів дорівнює 6 тварин.

Оцінка ступеню ІР у щурів з ЦД2 проводилася за допомогою еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп тесту (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) (ЕГК, клемп-тест), який використовується для визначення ІР з 70-х років [7, 10, 11]. Суть методу полягає в гострому підвищенні концентрації інсуліну в крові і одночасному введенні глюкози для підтримки еуглікемії (близько 5,5 ммоль/л). При досягненні стійкого рівня еуглікемії кількість введеної глюкози буде відповідати швидкості захоплення глюкози тканинами, саме під дією інсуліну. Клемп-тест – найнадійний і точний метод діагностики, який дозволяє не тільки дати кількісну оцінку ІР, а й визначити, що лежить в основі зниженої чутливості до інсуліну (порушення здатності інсуліну пригнічувати продукцію глюкози в печінці або стимулювати захоплення глюкози периферичними тканинами). Незважаючи на наявність чітких критеріїв

інтерпретації, ЕГК в тому вигляді, у якому був запропонований для людей, він досить рідко застосовується для дослідницьких цілей і практично не використовується в клінічній практиці. Оскільки для його виконання потрібно додаткове технічне оснащення (калібровані помпи для дозованої інфузії глюкози і інсуліну, два постійних внутрішньовенних доступу, обладнання для експрес-аналізу рівня глюкози крові) і спеціально навчений персонал [10].

Ми взяли за основу принцип інсулінового навантаження на тлі еуглікемії, але провели власні розрахунки дози та шляхів введення. Водний розчин глюкози (2 г/кг) вводили тварині *per os* (1 мл) та через 5 хвилин однократно підшкірно вводили інсулін (Актрапід), із розрахунку 0,175 ОД/кг маси. Рівень глюкози вимірювали глюкометром в капілярній крові хвоста 6 разів: базовий – до введення глюкози, та через 15, 30, 45, 60 та 90 хвилин після ін'єкції інсуліну. Варто підкреслити, нам не вдалося повністю притримуватися СОП Intraperitoneal Insulin Tolerance Test, від ММРС [7], оскільки у вказаному документі рекомендовано використовувати інсулін для мишей виробництва Eli Lilly (*per mouse*) в дозі 0,75Од-1,0 Од. Його заміна препаратом іншого виробника потребувала перераховувати дозу введення.

Отримані дані (рис. 3) можна інтерпретувати як суттєве гальмування виділення інсуліну у відповідь на глюкозну стимуляцію в групі ЦД2 у порівнянні із групою контролю.

Оцінка зміни антропометричних параметрів (табл.) у щурів експериментальної моделі ЦД2Г показала достовірні підвищення в 1,65 рази ($P < 0,05$)

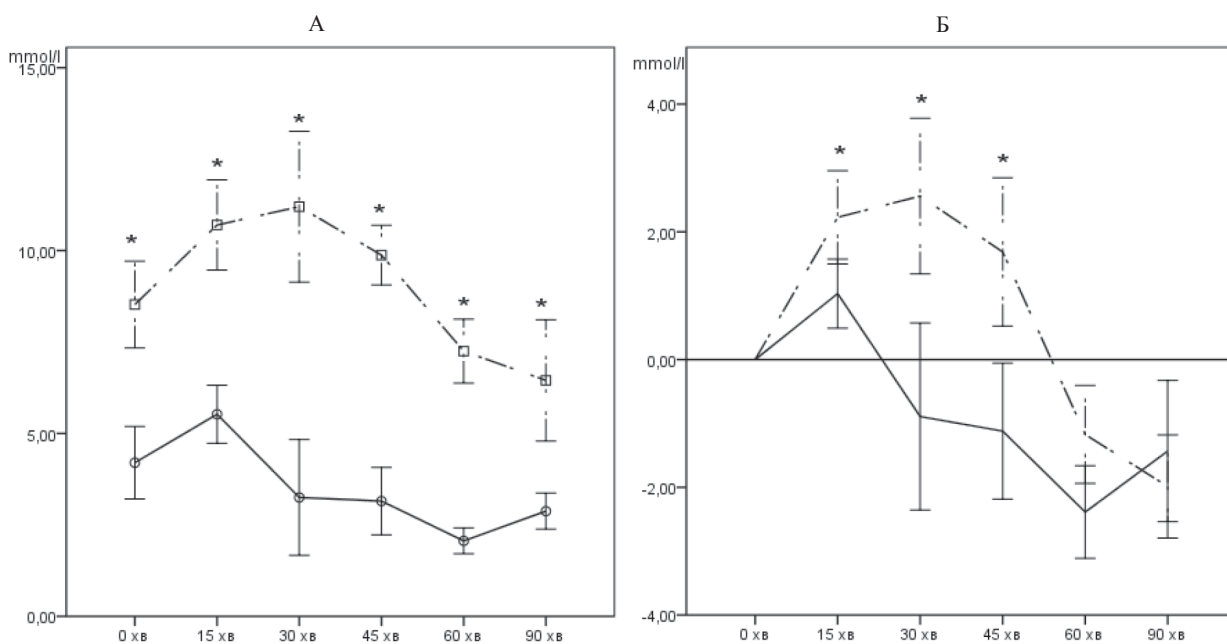


Рис. 3. Показники оцінки тесту толерантності до інсуліну: дані щурів (n=6) контрольної групи (суцільна лінія) та щурів (n=6) із ЦД2 (пунктир), до введення речовин – 0 хв та в динаміці кожні 15 хвилин: А – рівень глюкози крові, Б – дельта глюкози у порівнянні із рівнем в 0 хв. * – відмінність на рівні $P < 0,05$.

маси тіла) збільшення у 1,45 разів ($P<0,05$) довжини талії та збільшення у 1,15 ($P<0,05$) довжини тіла.

Аналіз біохімічних параметрів показав наявність достовірного підвищення в крові тварин рівня глюкози у 2 рази ($P<0,05$), та рівня глікованого гемоглобіну у 1,76 разів ($P<0,05$) і відсутність достовірних відмінностей показників ліпідограми щурів, у яких відтворювали модель ЦД2, окрім показника ЛПНЩ.

Оцінка вмісту ЖК в тканинах показала суттєву достовірну різницю перерозподілу ЖК тварин з експериментальним ЦД2 у порівнянні із контрольною групою, а також відмінності спектру ЖК в різних органах експериментальних щурів, зокрема печінки та головного мозку. Аналіз цих даних наведений в нашій іншій роботі, де ми дійшли висновку, що у щурів з ЦД2, в порівнянні із КГ, в тканині печінки і в тканині мозку вміст НЖК підвищився в 1,3 рази ($P<0,05$), за рахунок С16:0 – пальмітинової ЖК, вміст ННЖК знизився в 1,3 рази ($P<0,05$), і зменшилася доля ПНЖК в 1,8 разів ($P<0,05$). Відмінності в органах виявилися за рахунок мінорних НЖК: в печінці щурів з ЦД2 виявили підвищення в 4 рази мірістинової ($P<0,05$), підвищення в 1,4 рази пентадеканової ($P<0,05$) і в 2 рази ($P<0,05$) маргаринової. В мозку щурів з ЦД2Г в 2 рази ($P<0,05$) підвищився вміст мірістинової та пентадеканової, і з'явилася маргаринова, яка не виявлялася у щурів КГ. В печінці щурів КГ та ЦД2 вміст ННЖК суттєво змінився за рахунок зменшення в 3,5 рази ($P<0,05$) арахідонової і підвищення в 2 рази ($P<0,05$) лінолевої. В мозковій тканині щурів з ЦД2 виявили зменшення в 2 рази ($P<0,05$) лінолевої, підвищення арахідонової в 2 рази ($P<0,05$), та визначили ліноленову, що не було притаманним для щурів КГ. Таким чином, ми виявили, що у щурів з експериментальним ЦД2 достовірно збільшуються показники маси тіла, вуглеводного обміну і вміст ЖК, як відображення структурних змін ліпідного обміну в тканинах, а вміст в сироватці крові транспортних ліпідних комплексів і загальний холестерин не показали суттєвих відмінностей.

Отримані дані ми співставили із нашими дослідженнями ліпідного метаболізму хворих із різним ступенем діабетичної ретинопатії (ДР) на тлі ЦД2 [13] і аналізом інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із ДР [12]. При цьому в останній роботі ми порівнювали групи відносно здорових осіб, пацієнтів із діагностованим тривалим ЦД2, та пацієнтів без ЦД2, але із визначеними метаболічними зсувами, за показниками ліпідного та вуглеводного обміну. Ми прийшли висновку, що у пацієнтів із ЦД2 показники загального холестерину та ЛПВЩ та тригліцеридів не мали достовірної різниці у порівнянні із здоровими особами. Основною відмінністю ліпідного обміну пацієнтів з ускладненим тривалим ЦД2 та здорових осіб була суттєва різниця перерозподілу вмісту ЖК в мембранах еритроцитів у вигляді підвищення «насиченості». Вміст НЖК у пацієнтів з ЦД2 був вище, ніж в КГ за рахунок пальмітинової, мірістинової, пентадеканової та маргаринової ЖК. Вміст ННЖК змінювався різнонаправлено, але суттєво зменшувався вміст лінолевої та арахідонової ЖК. Вважається, що саме розподіл ЖК в мембранах клітин є найбільш важливим параметром, за яким оцінюють ступінь порушення ліпідного метаболізму [14].

Для наочності відтворених змін у експериментальних тварин, вважаємо доцільним навести діаграми перерозподілу вмісту інтегральних компонентів ЖК в мембранах еритроцитів пацієнтів вказаних груп (рис. 4-А) для співставлення із змінами вмісту ЖК, які ми спостерігали в печінці експериментальних щурів (рис 4-Б).

Одже, ми визначили оптимальну комбінацію впливів, та розробили послідовну схему навантаження, яка дозволяє отримати в експерименті тваринну модель на кшталт ЦД2. За допомогою діагностичного алгоритму, який включає фізіологічні та лабораторні методи, визначили ступінь ушкоджень органів та систем і провели порівняння із рівнем метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД2 та осіб без діабету.

Таблиця

Порівняння антропометричних та біохімічних параметрів щурів за умов моделювання експериментального ЦД2

Параметр	КГ	ЦД2	Значущість відмінностей
Маса тіла, гр	176±8,3	291±17,63*	$P<0,05$
Довжина тіла, см	20±0,31	23±0,63*	$P<0,05$
Талія, см	11,8±0,48	16,0±0,31*	$P<0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,83±0,39	9,55±0,59*	$P<0,05$
НbA1C (%)	5,17±0,69	9,01±0,85*	$P<0,05$
Холестерин, ммоль/л	1,96±0,16	2,09±0,23	$P>0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	0,65±0,05	0,69±0,03	$P>0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л	1,58±0,18	1,55±0,24	$P>0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	0,082±0,016	0,278±0,061*	$P<0,05$

Примітка: визначення статистичної значимості відмінностей проводили за допомогою критерію Шеффе

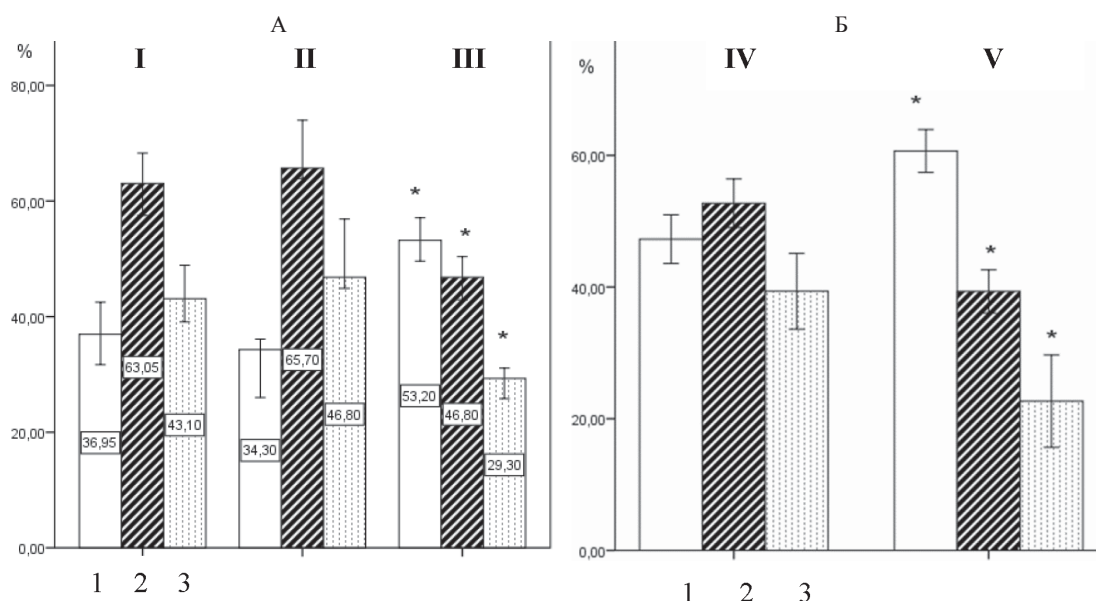


Рис. 4. Вміст (%) суми насичених (1), ненасичених (2), поліненасичених (3) ЖК в складі мембрани еритроцитів людей (А) та тканини печінки щурів (Б). I – група здорових осіб, II – пацієнти без ЦД2, але із підвищеними біохімічними показниками ліпідного та вуглеводного обміну, III – пацієнти із довготривалим ЦД2, ускладненим ДР, IV – щури контрольної групи, V – щури із експериментальним ЦД2.

Примітка: * – відмінність із відповідним показником контрольної групи $P < 0,05$.

ВИСНОВОК

Моделювання на щурах експериментального ЦД2 шляхом харчового навантаження HFD (45%)+фруктоза 20% протягом 3 місяців із подальшою однократною індукцією стрептозотоцином (25 мг/кг), викликає зміни ліпідного та вуглеводного метаболізму в організмі тварин, співставні із аналогічними змінами в організмі людини із діагностованим тривалим ЦД2 із розвинутими мікросудинними ускладненнями.

Наведена модель є патогенетично обґрунтованим підходом для подальшого вивчення центральних механізмів регуляції гомеостазу та їх фармакологічної корекції.

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

Джерела фінансування. Робота виконана, як фрагмент Держбюджетної НДР «Структурно-функціональні зміни нейронів медіо-базального гіпоталамусу при порушенні вуглеводного і ліпідного обміну» № держреєстрації 0119U101229, строки виконання 2019-2021 р.р.

REFERENCES

1. Bayrasheva V.K. [Modeling of diabetes mellitus and diabetic nephropathy in the experiment] // Modern problems of science and education. 2015; 4. [in Russian]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>

2. Kravchuk E.N., Galagudza M.M. [Experimental models of metabolic syndrome] // Arterial hypertension. 2014; 20 (5): 377-83. [in Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnye-modeli-metabolicheskogo-sindroma>
3. Leshchenko D.V., Kostyuk N.V., Egorova E.N., Belyakova M.B., Minyaev M.V., Petrova M.B. [Modeling of metabolic syndrome in animals by the action of chemical agents and diet] // Bulletin of TvSU. Series: Chemistry (2). 2015: P. 141-152. ISSN 1995-0152. [in Russian]. URL: <http://eprints.tversu.ru/5385/>
4. Markhon N.O., Mamchur V.I., Zhilyuk V.I., Levykh A.E. Comparative analysis of experimental approaches in the reproduction of metabolic syndrome // Bulletin of problems in biology and medicine. 2015; 1: 156-62. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_1_33.
5. Natrus L.V., Ryzhko I.M., Chernovol P.A., Bryuzgina T.S. Patent 125810 UA, IPC G01N 33/49 (2006.01) B01D15 / 08 (2006.01) [Method for the evaluation of tissue damage mechanisms in type 1 experimental diabetes mellitus in rats] / Owner O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.- u 201709175; stated on 09/18/2017; published March 12, 2018, Bul. No. 15, 2018 [in Ukrainian].
6. Osadchuk Yu.S., Chaikovskiy Yu.B., Natrus L.V., Bryuzgina T.S. [Features of changes in fatty acid composition of tissues in different models of type 1 experimental diabetes] // Medical Science of Ukraine. 2018; 14 (3-4): 13-22. [in Ukrainian]. URL: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.02>

7. Mouse Metabolic Phenotyping Center (MMPC). - <https://www.mmpc.org/shared/document.aspx?id=272&docType=Protocol>
8. Spasov A.A., Babkov D.A., Muleeva D.R., & Mayka O.Yu. [Modeling type 2 diabetes mellitus in rats on a high-fat diet with streptozotocin induction] // Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2017; 1 (61): 30-2. [in Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-saharnogo-diabeta-tipa-2-u-kry-s-na-vysokozhirovoy-diete-s-induksiey-streptozototsinom>
9. Stefanov OV (ed.) [Preclinical Drug Research. Guidelines] – Kyiv: Avicenna, 2001. 528 p. [in Ukrainian].
10. Tvorogova M.G., Yaskova K.N., Mychka V.B., Chazova I.E. [Insulin resistance and methods of its diagnostics] // Laboratory medicine [in Russian]. URL: <http://www.ramld.ru/articles/article.php?id=20>
11. Ayala J.E., Samuel V.T., Morton G.J. et al. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice // Dis Model Mech. 2010; 3 (9-10): 525-34. <https://doi.org/10.1242/dmm.006239>
12. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) 2019; 9 (49)/1: 19-25. https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/EESA_september_part_1.pdf
13. Bykhovets M.Y., Rykov S.O., Natrus L.V. [Features of the lifestyle as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types] // Arkhiv oftal'molohiyi Ukrayiny. 2019; 7 (1): 54-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2309-8147.7.1.2019.163000>
14. Koehrer P., Saab S., Berdeaux O., Isanco R., Grigoire S., et al. Erythrocyte Phospholipid and Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Diabetic Retinopathy // PLOS ONE. 2014; 9 (9): e106912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106912>
15. Lypez M., Rhos-Silva M., Huerta M. Effects of Moringa oleifera leaf powder on metabolic syndrome induced in male Wistar rats: a preliminary study // The Journal of international medical research. 2018; 46 (8): 3327-36. doi:10.1177/0300060518781726.
16. Natrus L.V. Changes in activity of the hypothalamic neurons in response to physiological fluctuations of the homeostasis constants // Fiziolohichnyy zhurnal 2006; 52 (3): 57-63 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909757>.

Отримано: 28.10.2019

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПУТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

¹Натрус Л.В., ¹Осадчук Ю.С., ²Лабудзинский Д.О., ¹Чайковский Ю.Б., ³Смирнов А.С.

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

²Институт биохимии им. Палладина, Киев, Украина

³ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Рубежное, Украина
Lnatrus777@gmail.com

Актуальность. При моделировании экспериментального сахарного диабета 2 типа (СД2) различные школы и научные группы получают значительную вариабельность изменений в тканях, которую сложно сравнить и экстраполировать как определенное патогенетическое или фармакологическое воздействие. Отсутствие согласованных в научной среде стандартов операционных процедур значительно усложняет интерпретацию полученного результата. Поэтому создание унифицированной патогенетически обоснованной модели СД2 на животных является актуальной задачей.

Цель. Определение комплекса экзогенных воздействий для наиболее эффективного воспроизведения экспериментальной модели СД2 на крысах и патогенетическое обоснование полученных изменений в организме для изучения центральных механизмов регуляции гомеостаза и их фармакологической коррекции.

Материалы и методы. СД2 моделировали на крысах путем пищевой нагрузки высоко-жировой диетой (High Fat Diet – HFD) с дополнительной индукцией стрептозотоцином. Проводили оценку модели путем антропометрических измерений, исследования биохимических параметров, теста толерантности к инсулину, анализа спектра жирных кислот в составе тканей. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. Полученные данные сопоставили с нашими исследованиями липидного метаболизма пациентов с разной степенью диабетической ретинопатии на фоне СД2 и анализом информативности биохимических маркеров для оценки нарушения липидного метаболизма на фоне гипергликемии у пациентов. Обнаружили, что моделирование на крысах экспериментального СД2 путем пищевой нагрузки HFD (45%) + фруктоза 20% в течение 3 месяцев с последующей однократной индукцией стрептозотоцином (25 мг/кг), вызывает изменения липидного и углеводного обмена в организме животных, сопоставимые с аналогичными изменениями в организме человека с диагностированным длительным СД2 и развитием микрососудистых осложнений.

Вывод. Мы определили оптимальную комбинацию воздействий и разработали последовательную схему экспериментальной нагрузки, которая позволяет получить в эксперименте на животном модель симптомов по типу СД2. С помощью диагностического алгоритма, который включает физиологические и лабораторные методы, определили степень повреждений органов и систем, провели сравнение с уровнем метаболических нарушений у пациентов с СД2 и лиц без диабета. Приведенная модель является патогенетически обоснованным подходом для дальнейшего изучения центральных механизмов регуляции гомеостаза и их фармакологической коррекции

THE PATHOGENETIC RATIONALE THE WAYS OF EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS MODELING

¹Natrus L.V., ¹Osadchuk Yu.S., ²Labudzynski D.O., ¹Chaikovsky Yu.B., ³Smirnov A.S.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Palladin Institute of Biochemistry, Kyiv, Ukraine

³Lugansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine

Lnatrus777@gmail.com

Relevance. When modeling experimental type 2 diabetes mellitus (T2DM), various schools and research groups receive significant variability in tissue changes, which is difficult to compare and extrapolate as a specific pathogenic or pharmacological effect. The lack of standard operating procedures agreed upon in the scientific community greatly complicates the interpretation of the result. Therefore, the creation of a uniquely pathogenetic animal model of CD2 in animals is an urgent task.

Objective. Determination of the complex of exogenous effects for the most efficient reproduction of the experimental model of T2DM in rats and the pathogenetic justification of the changes in the body to study the central mechanisms of homeostasis regulation and their pharmacological correction.

Materials and methods. T2DM was model in rats by feeding a high-fat diet (HFD) with additional streptozotocin induction. The model was evaluated by anthropometric measurements, studies of biochemical parameters, an insulin tolerance test, analysis of the spectrum of fatty acids in the composition of tissues. Statistical data processing was performed with using the IBM SPSS Statistics 23.

Results. The obtained data were compared with our studies of the lipid metabolism of patients with varying degrees of diabetic retinopathy on the background of T2DM and analysis of the information content of biochemical markers to assess lipid metabolic disturbances on the background of hyperglycemia in patients. It was found that the simulation in rats of experimental T2DM by a food load of HFD (45%) + fructose 20% for 3 months followed by a single induction of streptozotocin (25 mg/kg) causes changes in lipid and carbohydrate metabolism in animals similar changes which are in the human with a diagnosed long-term diabetes and the development of microvascular complications.

Conclusion. We determined the optimal combination of effects and developed a consistent experimental load scheme that allows us to obtain a symptom model of type 2 diabetes in an animal experiment. Using the diagnostic algorithm, which includes physiological and laboratory methods, the degree of damage to organs and systems was determined, a comparison was made with the level of metabolic disorders in patients with T2DM and people without diabetes. The given model is a pathogenetically grounded approach for further study of the central mechanisms of homeostasis regulation and their pharmacological correction

Keywords: streptozotocin, fatty acids, high-fat diet, insulin resistance

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.03>
УДК 616.151.5-085:613.24:616.151.511:57.084.1

ТРОМБОЗОПРЕВЕНТИВНИЙ ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ НА ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЙНІЙ ДІЄТІ

Потаскалова В.С. (<https://orcid.org/0000-0002-6255-7513>)

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

Пленова О.М. (<https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>)

Валігура М.С. (<https://orcid.org/0000-0002-9027-6259>)

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

Актуальність. Процеси гіперкоагуляції підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Мета: вивчити вплив кверцетину на систему гемостазу при застосуванні у щурів гіперкоагуляційної дієти.

Матеріали та методи. У дослідження включено 17 щурів самців, масою 240-270 г. Щурів контрольної групи (n=6) годували звичайним комбінованим кормом; щурів I групи (n=5) – комбікормом із додаванням м'яса; та щурів II групи (n=6) комбікормом із додаванням м'яса та кверцетину (1,33 г/л). Через 21 день у стерильних умовах забирали кров. На коагулометрії «Amellung» КС 4А вивчали зовнішній та внутрішній шляхи згортання крові, активність власної антикоагулянтної та фібринолітичної систем крові. Отримані дані обробляли статистично з використанням програм Excel 2010 та Statistica v.10 (StatSoft, USA).

Результати. У щурів I групи найбільш суттєвих змін зазнав зовнішній шлях згортання крові, на що вказувало майже чотирикратне прискорення протромбінового часу та зниження міжнародного нормалізованого відношення. З боку внутрішнього шляху найбільші зміни було зафіксовано в останній фазі утворення згустку: тромбіновий час зменшився на 39,8% при практично незмінному показнику активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), що підтверджувало активацію фази фібриноутворення. Крім того, збільшився вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) в 1,7 рази та знизився рівень фібриногену. При цьому спостерігали виснаження протизгортуючого потенціалу крові (зниження на 42,2% активності системи протеїну С при тенденції до зниження антитромбіну III – АТ III). Фібринолітична система була суттєво пригнічена, на що вказувало більш ніж трикратне гальмування XII-а залежного фібринолізу. У тварин II групи, порівняно із показником у групі I, АЧТЧ подовжився у 2 рази; також удвічі зросла концентрація РФМК, на 25% активувався фібриноліз.

Висновок: Застосування біофлавоноїду кверцетину у тварин із змодельованою ІХС уповільнює процеси згортання крові та потенціює антикоагулянтну систему, зокрема за рахунок збільшення на 40% активності АТ III, що може розглядатись як тромбозо-превентивний ефект.

Ключові слова: Кверцетин, гіперкоагуляційна дієта, гемостаз.

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішою патологією серцево-судинної системи, хвороба часто виникає на фоні атеросклерозу. Цей стан судинної стінки підвищує її жорсткість та робить ендотелій вразливішим до уражень, що, в свою чергу, є пусковим фактором для активації каскаду коагуляції та розвитку тромбозу [4].

При дослідженні системи гемостазу у пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця (ІХС) виявлено схильність до тромбозів: в плазмі крові підвищується вміст фібриногену, фактору Віллебранда, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК). Також спостерігалось посилення активності зовнішнього та внутрішнього шляхів каскаду коагуляції, про що свідчило вкорочення тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПТЧ) з відповідним зниженням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У ряді досліджень тромбофілічні зміни посилювались зменшенням активності про-

тизгортуючого потенціалу, зокрема антитромбіну III (АТ III) та плазміногену [1, 2].

У 2015 році було проведено аналіз клінічних досліджень з проблем серцево-судинних захворювань внаслідок розвитку венозних тромбозів при вживанні червоного м'яса [10]. Оптимальною дієтою для профілактики та лікування атеросклеротичного ураження коронарних судин вважається дієта, при якій білок забезпечує 15% енергетичної цінності [5, 8].

Визнано, що корекція харчування може призводити до зниження серцево-судинного ризику. Одним з дієтологічних підходів у цьому зв'язку є збільшення у раціоні кількості фруктів та овочів. Кверцетин – один з найбільш поширених поліфенолів в овочах та фруктах [6]. Механізм його дії пов'язаний із здатністю регулювати окисно-відновлювальний стан та рівень оксиду азота, отже, при достатньому вживанні поліфенолів із продуктами харчування можливе попередження розвитку кардіологічних захворювань через корекцію ендотеліаль-

ної дисфункції [13]. FDA погодив кверцетин та деякі його кон'югати для використання в якості необхідних складових для збалансованого харчування та профілактики розвитку серцево-судинних захворювань [11].

Метою роботи було вивчити вплив кверцетину на систему гемостазу при застосуванні м'ясної гіперкоагуляційної дієти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою експериментального дослідження впливу кверцетину на систему коагуляції при ІХС дану патологію було змодельовано у лабораторних тварин. У дослідження включено 17 щурів чоловічої статі, масою 240-270 г. Тривалість експерименту 21 доба. Щурів контрольної групи (n=6) годували звичайним комбінованим кормом; щурів I групи (n=5) – комбікормом із додаванням м'яса; та щурів II групи (n=6) – комбікормом із додаванням м'яса та кверцетину. Загальний вміст кверцетину для однієї дослідної тварини складав 1,33 г/л. Забір крові було проведено в стерильних умовах, з них по 1 мл було відібрано у вакутайнери місткістю 1,5 мл. Для відокремлення плазми від формених елементів кров центрифугували спочатку протягом 7 хв із швидкістю 1000 об/хв, а потім – 15 хв при 3000 об/хв. Надалі зразки плазми було транспортовано до лабораторії з метою проведення аналізу плазматичного гемостазу.

Дослідження плазматичного гемостазу проводилося за допомогою коагулометра «Amellung» КС 4А («Еко-Med-Poll», Австрія) на реактивах «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія).

Показники системи гемокоагуляції було обрано таким чином, щоб вони відображали стан всіх ланок плазматичного гемостазу: зовнішній та внутрішній шляхи згортання крові, активність власної антикоагулянтної та фібринолітичної систем крові. Дослідження проводили за загальноприйнятими лабораторними методиками, заснованими на принципі фіксації часу утворення/лізису згустку при моделюванні процесів коагуляції *in vitro*.

ПТЧ вимірювали, попередньо додавши до 0,1 мл плазми 0,1 мл 0,025 М розчину CaCl_2 та 0,1 мл тромбoplastину. На коагулометрі фіксувався час, протягом якого було утворено фібриновий згусток, у секундах.

АЧТЧ визначали за стандартною методикою: до 0,1 мл плазми додавали 0,1 мл каолін-кефалінової суміші, витримували в інкубаторі 3 хв при 37°C, вносили 0,1 мл 0,025 М розчину CaCl_2 та фіксували за допомогою аналізатора час, протягом якого відбулася коагуляція, у секундах.

ТЧ вимірювали шляхом додавання до 0,1 мл плазми 0,1 мл тромбіну (після попередньої двохвилинної інкубації плазми при 37°C) та фіксації часу,

протягом якого спостерігалась коагуляція, у секундах.

Для визначення вмісту РФМК застосовували фенантроліновий тест: до 0,1 мл плазми додавали 0,1 мл розчину 1,10-фенантроліну з послідовним похищенням пробірки до появи феномену «сніжної бурі» – візуально видимих пластівців фібрин-мономерних комплексів. Кількість РФМК у г/л визначали за допомогою таблиці залежності концентрації останніх від часу утворення перших пластівців.

Визначення вмісту фібриногену проводили за методом Клауса, що полягає у фіксуванні швидкості утворення згустку при додаванні надлишку тромбіну до розведеної плазми. Плазму розводили буферним розчином у співвідношенні 1:10, після чого 0,2 мл її вносили до інкубатора на 1 хв, 37°C. Надалі змішували розведену плазму із 0,1 мл тромбіну та на аналізаторі відмічали час коагуляції в секундах. Кількісний вміст фібриногену в плазмі (г/л) визначали за калібрувальним графіком.

Активність протеїну С вимірювали шляхом активації ферментним препаратом, виділеним з отрути щитомордника звичайного. Після додавання препарату фіксувався час згортання крові, який порівнювався із контрольною кров'ю. Показник виражено у відсотках (%).

Активність антитромбіну III досліджувалась шляхом видалення фібриногену з плазми, додавання тромбіну у стандартній кількості, інкубації комплексу, проведення взаємодії з АТ III та вимірювання залишкової активності тромбіну, яка обернено пропорційна вмісту АТ III у досліджуваній плазмі. Показник також виражали у відсотках (%).

XIIa-залежний фібриноліз відтворювали шляхом виділення осаду плазми без інгібіторів фібринолізу, індукції утворення фібринового згустку після додавання CaCl_2 та подальшого лізису згустку під дією плазміну. Активність фібринолітичної системи оцінювалась за часом повного розчинення згустку (у хвилинах).

Отримані дані обробляли статистично з використанням програм Excel 2010 та Statistica v.10 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення можливості подальшої екстраполяції результатів експерименту на популяцію хворих із ІХС ми провели співставлення показників системи згортання крові групи контролю експериментальних тварин із відповідними нормами у людей. Було виявлено, що показники контрольної групи тварин практично відповідають референтним значенням або несуттєво відрізняються від них (єдиним виключенням був суттєво більший показник ПТЧ і, відповідно, МНВ, що свідчило про більш уповільнений процес коагуляції за зовнішнім

шляхом у піддослідних тварин). Загалом же, було зроблено висновок про можливість умовно застосовувати референтні значення показників людської крові щодо аналізу отриманих даних у щурів.

Встановлено, що у щурів I групи спостерігались прояви гіперкоагуляції. При цьому найбільш суттєвих змін зазнавав зовнішній шлях згортання крові, на що вказувало майже чотирикратне прискорення ПТЧ ($9,0 \pm 0,1$ с проти $36,3 \pm 0,1$ с; $p < 0,05$) та зниження МНВ ($0,30 \pm 0,0$ проти $2,10 \pm 0,0$). З боку внутрішнього шляху найвиразніші зміни було зафіксовано в останній фазі утворення згустку: ТЧ зменшився на 39,8% ($p < 0,025$) при практично незмінному показнику АЧТЧ (табл. 1), що підтверджувало активацію саме фази фібриноутворення.

Про посилення утворення фібрину свідчило і збільшення вмісту РФМК, яке в 1,67 рази перевищувало значення контрольної групи ($p < 0,05$). Зниження на цьому фоні рівня фібриногену ($1,4 \pm 0,0$ г/л проти $1,8 \pm 0,0$ г/л; $p < 0,05$) могло також виступати свідченням активації його перетворення на фібрин.

У тварин I групи було суттєве виснаження протизгортуючого потенціалу крові. В основному це відбувалось за рахунок зниження активності системи протеїну С на 42,2% відносно контролю ($p < 0,05$) при незначній тенденції до зниження АТ III (рис. 1).

Фібринолітична система у тварин I групи була суттєво пригніченою, на що вказувало більш ніж

трикратне гальмування XII-а залежного фібринолізу ($p < 0,001$).

Включення у раціон піддослідних тварин кверцетину призводило до неоднозначних змін у системі гемокоагуляції. Так, подовження ПТЧ на 21,4% ($p < 0,05$), порівняно із показником у тварин I групи, свідчило про певні позитивні зміни у зовнішньому шляху згортання крові, проте він все одно майже удвічі залишався активнішим за показник контрольної групи ($p < 0,05$). Найбільш істотні зміни відбувались із показником АЧТЧ, який подовжився у 2 рази відносно I групи ($p < 0,05$) і був на 83,3% довшим за контроль ($p < 0,05$). Також у тварин II групи суттєво збільшився рівень АТ III ($120,0 \pm 2,4\%$ проти $96,0 \pm 0,0\%$ у тварин групи контролю та $86,0 \pm 0,2\%$ у тварин I групи).

Отже, м'ясна дієта викликала у експериментальних тварин суттєве пригнічення фібринолітичної системи, на що вказувало більш ніж трикратне гальмування XII-а залежного фібринолізу ($p < 0,001$). Схожі зміни (виразне зниження фібринолізу та активності власної антикоагулянтної системи) спостерігались за результатами ряду досліджень у пацієнтів із нестабільною формою ІХС [3].

При збагаченні м'ясної дієти кверцетином знизились тромбофілічні прояви як з боку зовнішнього шляху коагуляції, так і у фазі протромбіназоутворення внутрішнього шляху, а також зріс антитромб-

Таблиця 1

Характеристика системи гемостазу у щурів різних груп

Показники системи гемостазу	Обстежені групи тварин			Референтні значення у людей
	Контроль (n=6)	Група I (n=5)	Група II (n=6)	
ПТЧ, с	$36,3 \pm 0,0$	$9,0 \pm 0,1$	$19,3 \pm 0,0$	11,0-15,0
МНВ, %	$2,10 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,01$	0,82-1,18
АЧТЧ, с	$49,2 \pm 0,0$	$44,9 \pm 0,3$	$90,2 \pm 0,2$	22,5-35,5
ТЧ, с	$17,6 \pm 0,0$	$10,6 \pm 0,0$	$11,4 \pm 0,0$	14,0-21,0
РФМК, мкг/100 мл	$3,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,1$	$10,0 \pm 0,0$	3,55-4,79
Фібриноген, г/л	$1,8 \pm 0,0$	$1,4 \pm 0,0$	$1,2 \pm 0,0$	2,0-4,0
Антитромбін III, %	$96,0 \pm 0,0$	$86,0 \pm 0,2$	$120,0 \pm 2,4$	75,8-125,6
Протеїн С, %	$90,0 \pm 0,0$	$52,0 \pm 0,1$	$62,0 \pm 0,2$	70-130
XII-а залежний фібриноліз, хв	$12,0 \pm 0,0$	$40,0 \pm 0,3$	$30,0 \pm 0,4$	3-12

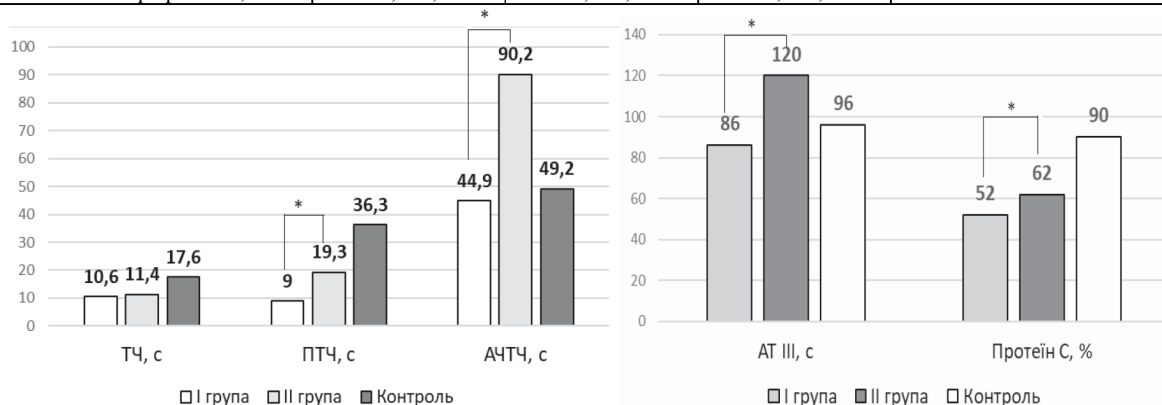


Рис. 1. Зміни показників основних етапів згортання крові та антикоагулянтного потенціалу крові у піддослідних тварин

Примітка: * – вірогідність показників між тваринами різних груп

іновий потенціал, відмічена тенденція до відновлення активності протеїну С та XII-а залежного фібринолізу, що певною мірою узгоджується з даними інших дослідників [7, 12].

Подовження АЧТЧ при практично незміненому ТЧ могло бути відображенням уповільнення I етапу формування згустку – фази утворення протромбіназного комплексу.

Отже, аналіз отриманих результатів у щурів II групи вказує на уповільнення згортання крові, зокрема за рахунок утворення згустку, зростання антитромбінової активності крові та відновлення активності протеїну С (відповідно на 39,5% та 19,3%) та посилення фібринолізу (на 25%). Зростання концентрації РФМК та зниження рівню фібриногену відображає протизапальний ефект кверцетину при низькому ризику кровотеч за умов одночасного застосування із антикоагулянтами [6, 9, 12].

ВИСНОВОК

Застосування біофлавоноїду кверцетину у тварин із змодельованою ІХС уповільнює процеси згортання крові та потенціює антикоагулянтну систему, зокрема за рахунок збільшення на 40% активності антитромбіну III, що може розглядатись як тромбозо-превентивний ефект.

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

- Galyautdinov G.S., Chudakova E.A. Features of haemostasis in patients with coronary heart disease // Kazan Medical Journal. 2012; 93 (1): 3-7. [in Russian]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2134>. URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/2134>
- Kamenev V.F., Strelnikova I.L., Maslennikov A.A. Comparative characteristics of hemostasis system of aorta and veins in patients with chronic cardiac insufficiency caused by chronic cardiac insufficiency / / Scientific reports of Belgorod State University. 2012; 4 (123): 81-4. [in Russian]. URL: <https://www.bsu.edu.ru/upload/iblock/09a/u4e1231%20wvd%2017.pdf>
- Karpenko O.O. Condition of coagulation, anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in patients with acute coronary heart disease and peculiarities of changes in combination with type 2 diabetes (cohort prospective study // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2019; 4 (31): 4-8. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.174303>. URL: http://journals.uran.ua/sr_med/article/view/174303
- Ionova Zh.I., Berkovich O.A., Kostareva A.A., Pchelina S.N., Sergeeva E.G. Pathogenetic mechanisms of immune inflammation of the vascular wall: the role of peroxisome proliferation activator receptors a and in types and tissue factor // Translational Medicine. 2015; 2-3: 18-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-2-3-18-22>. URL: <https://transmed.almazovcentre.ru/jour/article/view/63/64#>
- Connor W.E., Connor S.L. Diet, atherosclerosis, and fish oil // Adv Intern Med. 1990; 35: 139-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405591>
- Dabeek W.M., Marra M.V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans // Nutrients. 2019; 11 (10): pii: E2288. doi: 10.3390/nu11102288.
- Yu P.X., Zhou Q.J., Zhu W.W., et al. Effects of quercetin on LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbits // Thromb Res. 2013; 131 (6): e270-273. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.002.
- Wongchitrat P., Klosen P., Pannengpetch S., et al. High-fat diet-induced plasma protein and liver changes in obese rats can be attenuated by melatonin supplementation // Nutr Res. 2017; 42: 51-63. doi: 10.1016/j.nutres.2017.04.011.
- Riva A., Corti A., Belcaro G., et al. Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, diabetic therapy and a novel delivery form of quercetin // Minerva Cardioangiol. 2019; 67 (1): 79-83. doi: 10.23736 / S0026-4725.18.04795-3.
- Lippi G., Cervellin G., Mattiuzzi C. Red meat, processed meat and the risk of venous thromboembolism: friend or foe? // Thromb Res. 2015; 136 (2): 208-11. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.027.
- Magar R.T., Sohng J.K. A review on structure, modifications and structure-activity relation of quercetin and its derivatives // J Microbiol Biotechnol. 2019. doi: 10.4014/jmb.1907.07003. URL: http://www.jmb.or.kr/journal/paper_view.html?book=&tops=&start=0&scale=15&key=&key_word=&Vol=&Num=&PG=&year1=&year2=&sort=&aut_box=&sub_box=&sos_box=&key_box=&pub_box=&abs_box=&mod=&mnum=5956
- Mosawy S., Jackson D.E., Woodman O.L., et al. The flavonols quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol reduce platelet function and delay thrombus formation in a model of type 1 diabetes // Diab Vasc Dis Res. 2014; 11(3):174-81. doi:10.1177/ 1479164114524234. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1479164114524234>
- Yamagata K. Polyphenols Regulate Endothelial Functions and Reduce the Risk of Cardiovascular Disease / K. Yamagata // 2019; 25 (22): 2443-58. doi: 10.2174/1381612825666190722100504.

Отримано: 27.11.2019

ТРОМБОЗОПРЕВЕНТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА У КРЫС, НАХОДИВШИХСЯ НА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОЙ ДИЕТЕ

Потаскалова В.С., Хайтович Н.В., Пленова О.Н., Валигура М.С.

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

Актуальность. Процессы гиперкоагуляции повышают риск развития ишемической болезни сердца.

Целью исследования было изучить влияние кверцетина на систему гемостаза при применении у крыс гиперкоагуляционной диеты.

Материалы и методы. В исследование включено 17 крыс самцов массой 240-270 г. Крыс контрольной группы (n = 6) кормили обычным комбинированным кормом; крыс I группы (n = 5) – комбикормом с добавлением мяса; и крыс II группы (n = 6) комбикормом с добавлением мяса и кверцетина (1,33 г/л). Через 21 день в стерильных условиях забирали кровь. На коагулометре «Amellung» КС 4А изучали внешний и внутренний пути свертывания крови, активность собственной антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием программ Excel 2010 и Statistica v.10 (StatSoft, USA).

Результаты. У крыс I группы наиболее существенные изменения претерпел внешний путь свертывания крови, на что указывало почти четырехкратное ускорение протромбинового времени и снижение международного нормализованного отношения. Со стороны внутреннего пути наибольшие изменения были зафиксированы в последней фазе образования сгустка: тромбиновое время уменьшилось на 39,8% при практически неизменном показателе активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что подтверждало активацию фазы фибринообразования. Кроме того, увеличилось содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в 1,7 раза и снижение фибриногена. При этом наблюдали истощение противосвертывающего потенциала крови (снижение на 42,2% активности системы протеина С при тенденции к снижению антитромбина III (АТ III)). Фибринолитическая система была существенно подавлена, на что указывало более чем трехкратное торможение XII-а зависимого фибринолиза. У животных II группы по сравнению с показателем в группе I, АЧТВ удлинилось в 2 раза; также вдвое возросла концентрация РФМК, на 25% активировался фибринолиз.

Вывод: Применение биофлавоноидов кверцетина у животных с смоделированной ИБС замедляет процессы свертывания крови и потенцирует антикоагулянтную систему, в том числе за счет увеличения на 40% активности АТ III, может рассматриваться как тромбоз-превентивный эффект.

Ключевые слова: кверцетин, гиперкоагуляционная диета, гемостаз.

THROMBOSE-PREVENTIVE INFLUENCE OF QUERCETIN IN RATS ON THE HYPER-COAGULATION DIET

Potaskalova V.S., Khaitovych M.V., Plenova O.M., Valigura M.S.

*Bogomolets National Medical University, Kyev, Ukraine
doktorviktorya@gmail.com*

Relevance. Hyper-coagulation processes increase the risk of coronary heart disease.

Objective of the study was to study the effect of quercetin on the hemostatic system when using hyper-coagulation diet in rats.

Materials and methods. The study included 17 male rats weighing 240-270 g. The rats of the control group (n = 6) were fed with conventional compound feed; Group I rats (n = 5) - mixed feed; and group II rats (n = 6) mixed with meat and quercetin (1.33 g/l). After 21 days, sterile blood was collected. The Amellung Coagulometer KS 4A studied the external and internal blood coagulation pathways, the activity of their own anticoagulant and fibrinolytic blood systems. The data obtained were statistically processed using Excel 2010 and Statistica v.10 (StatSoft, USA).

Results. In rats of group 1, the external pathway of blood coagulation underwent the most significant changes, as indicated by an almost four-fold acceleration of prothrombin time and a decrease in the international normalized ratio. From the side of the internal pathway, the greatest changes were recorded in the last phase of clot formation: thrombin time decreased by 39.8% with an almost constant rate of activated partial thromboplastin time (APTT), which confirmed the activation of the fibrin formation phase. In addition, the content of soluble fibrin-monomer complexes (RFMC) increased 1.7 times and the fibrinogen decreased. At the same time, depletion of the anticoagulant potential of the blood was observed (a 42.2% decrease in the activity of the protein C system with a tendency to a decrease in antithrombin III (AT III)). The fibrinolytic system was significantly suppressed, as indicated by more than three times inhibition of XII-dependent fibrinolysis. In animals Group 2 compared with the indicator in group 1, APTT was 2 times longer; the concentration of RFMC was also doubled, fibrinolysis was activated by 25%.

Conclusion: The use of quercetin bioflavonoids in animals with simulated coronary heart disease slows down blood coagulation and potentiates the anticoagulant system, including due to a 40% increase in AT III activity, can be considered as a thrombosis-preventive effect.

Key words: quercetin, hyper-coagulation diet, hemostasis.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІАРТИКУЛЯРНИМ ВАРІАНТОМ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ*Джус М.Б.* (<https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>)*Мостбауер Г.В.* (<https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>)*Карасевська Т.А.* (<https://orcid.org/0000-0003-3687-621>)*Шевчук М.І.**Кулик М.С.* (<https://orcid.org/0000-0002-7695-9977>)*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
dzhusm@yahoo.co.uk*

Актуальність. Поліартикулярний варіант ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) – це захворювання, яке розпочинається в дитячому віці та веде до ураження суглобів та інвалідизації в дорослому віці зі значними соціальними втратами. У 18 років хворі переходять під спостереження до дорослих ревматологів, що часто супроводжується втратою контролю над захворюванням через недостатній комплаєнс як зі сторони пацієнта, так і зі сторони лікаря. Сьогодні в Україні немає задокументованого процесу передачі хворих з дитячого до дорослого віку. Тому створення алгоритму ведення таких хворих є актуальною задачею.

Метою даного дослідження було оцінити клініко-лабораторний стан та розробити алгоритм ведення дорослих пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА залежно від виявлення РФ чи/та А-ЦЦП.

Матеріали та методи. У дослідження включено 168 дорослих пацієнтів з різних регіонів України, яким в дитинстві встановлено діагноз ЮІА в період між 1984 та 2014 роками, без тяжкої супутньої патології. Критеріями включення пацієнтів з ЮІА були: вік від 16 до 60 років; тривалість захворювання більше, як 3 роки; наявність документального підтвердження в дитячому віці діагнозу ЮІА (амбулаторна карточка, виписки зі стаціонару). Серед хворих з ЮІА виділено 53 пацієнта з поліартикулярним варіантом, з них 42 або 25% – з РФ(–) поліартритом та 11 або 6,5% – з РФ(+) поліартритом. Усім проводили оцінювали активність захворювання за DAS28 та JADAS-10, проводили анкетування пацієнта SF-36, HAQ, TAS-20, PHQ-9 та оцінку віддалених суглобових JADI-A та позасуглобових JADI-E пошкоджень. Статистичні дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics version 25.0.0.0; результати вважалися достовірними при 5% критичному рівні ($P < 0,05$)

Результати. Виявлено негативний зв'язок JADI-A з величинами показників фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та індексів, що з ним пов'язані: фізичного функціонування ($r = -0,24$, $p < 0,05$), інтенсивністю болю ($r = -0,24$, $p < 0,05$), загального стану здоров'я ($r = -0,24$, $p < 0,05$), життєвою активністю ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а також з величинами показників соціального функціонування ($r = -0,27$, $p < 0,05$), психічного здоров'я ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Вираженість позасуглобових віддалених наслідків JADI-E корелювала не тільки з показниками фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,22$, $p < 0,05$) та індексів, що з ним пов'язані: фізичне функціонування ($r = -0,28$, $p < 0,05$), інтенсивність болю ($r = -0,20$, $p < 0,05$), загальний стан здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$) та психічне здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$), але і мала позитивний зв'язок з НАМ-А ($r = 0,25$, $p < 0,05$), шкалою депресії ($r = 0,28$, $p < 0,05$) та PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Встановлено достовірно нижчий рівень фізичного здоров'я у хворих, що потребують протезування ($p < 0,001$) порівняно з такими, що не мають потребу у протезуванні.

Висновок. Розроблено алгоритми ведення дорослих пацієнтів з ЮІА позитивних за РФ чи/та А-ЦЦП залежно від виявлених суглобових та позасуглобових пошкоджень та потреби в протезуванні і стану МШКТ й психологічного стану.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, дорослі, поліартрит, тактика ведення.

Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) відносять до орфанних захворювань, що дебютує у дитячому віці. При досягненні пацієнтами 18-річного віку, вони переходять під спостереження до дорослих ревматологів, що часто супроводжується втратою контролю над захворюванням через недостатній комплаєнс як зі сторони пацієнта, так і зі сторони лікаря. В останні роки проблемі перехідної медицини в світі приділяється велике значення, однак в Україні задокументованого процесу передачі хворих з дитячого до дорослого віку

немає, а ревматологи дорослої служби охорони здоров'я погано є обізнані з особливостями перебігу ювенільних захворювань у дорослому віці. Особливу увагу слід приділяти поліартикулярним варіантам ЮІА, при яких найчастіше розвиваються функціональні порушення та інвалідизація, що веде до соціальних втрат.

Метою даного дослідження було оцінити клініко-лабораторний стан та розробити алгоритм ведення дорослих пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА залежно від виявлення РФ чи/та А-ЦЦП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 168 дорослих пацієнтів з різних регіонів України, яким в дитинстві встановлено діагноз ЮІА в період між 1984 та 2014 роками, без тяжкої супутньої патології. При включенні в дослідження діагноз ЮІА ставили відповідно до критеріїв Міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR) [6], або ж діагноз ЮІА був ретроспективно переглянутий згідно ILAR критеріїв у пацієнтів, віком старше 18 років.

Критеріями включення пацієнтів з ЮІА були: вік від 16 до 60 років; тривалість захворювання більше, як 3 роки; наявність документального підтвердження в дитячому віці діагнозу ЮІА (амбулаторна карточка, виписки зі стаціонару).

Критеріями невиключення пацієнтів з ЮІА були: вік понад 60 років; тривалість захворювання менше 3 років; енцефалопатія, пов'язана з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом; ШКФ < 90 мл/хв; інші важкі супутні захворювання.

Всі пацієнти з ЮІА обстежені дорослим ревматологом амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської клінічної лікарні міста Києва у період між квітнем 2014 року та груднем 2017 року, що були скеровані на обстеження міськими ревматологами. Усім пацієнтам проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту захворювання, тривалості ЮІА, часу відтермінування діагнозу, віку менархе, локалізації суглобового синдрому, наявності ентезитів, сакроіліїту, болю в спині, увеїту, інших клінічних проявів та лабораторної активності як в дебюті захворювання, так і на фоні лікування дитячим ревматологом, з врахуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ) у дитинстві на початку захворювання, активності захворювання за JADAS, наявності ревматоїдного фактору (РФ), HLA-B27, АНА, отриманого лікування в дитинстві глюкокортикоїдами (ГК) та хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПП), біологічною терапією (БТ).

Серед пацієнтів з ЮІА за ILAR класифікацією переважали хворі з олігоартритом персистивним (n = 44, або 26,2%), РФ(-) поліартритом (n = 42, або 25%), ентезит-асоційованим артритом (n = 28, або 16,7%), системним артритом (n = 22, або 13,1%), олігоартритом поширеним (n = 20, або 11,9%), РФ(+) поліартритом (n = 11 або 6,5%), псоріатичним артритом (n = 1, або 0,6%).

На момент першого огляду пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, вивчалась медична документація, оцінювали активність захворювання за DAS28 та JADAS27, проводили анкетування пацієнта та лабораторні дослідження.

Кількісну оцінку суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮІА проводили за спеціальними

індексами JADI (від англ. Juvenile Arthritis Damage Index) [7].

Оцінку загального стану проводили за візуальною аналоговою 10-сантиметровою шкалою (ВАШ) в дитинстві та в дорослому віці за оцінкою лікаря та пацієнта.

Оцінку якості життя та психоемоційного стану проводили за допомогою анкетувань з використанням опитувальника якості життя SF-36, опитувальника порушення функціональної активності Health Assessment Questionnaire (HAQ), опитувальників тривоги Бека, самооцінки тривоги, HAM-A, самооцінки депресії, шкали депресії PHQ-9; наявність алекситимії оцінювали за Торонтською шкалою алекситимії (TAS-20).

Функціональний стан пацієнта оцінювали за шкалою HAQ, причому мінімальні порушення вважали при HAQ рахунку від 0 до 0,5, помірні порушення 0,5...1,5 та значні порушення – при > 1,5 [8].

Статистичні дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics version 25.0.0.0, результати вважалися достовірними при 5% критичному рівні (P < 0,05). Розподіл кількісних змінних випробувано за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Кількісні змінні з нормальним розподілом виражалися як середнє значення ± SD, кількісні змінні, які показували ненормальний розподіл, були виражені за медіаною (P25-P75), також проводили кореляційний аналіз змінних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено частоту виявлення різних імуногенетичних і імунологічних маркерів залежно від варіанту ЮІА за ILAR-класифікацією (табл. 1). Встановлено, що HLA-B27 був присутній у 95% (n = 19) пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, у 64,9% (n = 16) пацієнтів з поширеним та персистивним олігоартритом та в 9,1% (n = 1) пацієнтів з РФ (+) поліартритом. Серед АНА позитивних пацієнтів домінували хворі з поширеним та персистивним олігоартритом (26,3% (n = 5) пацієнтів та 6,25% (n = 2) пацієнтів, відповідно), 12,9% (n = 4) пацієнтів з РФ(-) поліартритом та 1 пацієнт (5,3%) з системним варіантом. Позитивність за РФ найчастіше була при РФ(+) поліартриті (n = 10, або 90,9% пацієнтів), а при РФ (-) поліартриті у 7 (22,6%) пацієнтів виявлено А-ЦЦП, які також були виявлені у 15,6% (n = 5) пацієнтів та 21,1% (n = 4) пацієнтів, відповідно, при персистивному та поширеному олігоартриті. Негативність за всіма маркерами спостерігалась при системному варіанті (68,4%, n = 13 пацієнтів), РФ(-) поліартриті (63,3%, або n = 19 пацієнтів) та при олігоартриті персистивному і поширеному (відповідно, 50%, n = 16 пацієнтів та 15,8%, n = 3 пацієнта) і лише в 1 (5%) пацієнта з ентезит-асоційованим артритом.

З обстежених виділено 42 пацієнтів з поліартикулярними варіантами (12 – з РФ(+), поліартритом та 32 – з РФ(-) поліартритом), у яких проаналізували фактори ризику несприятливого прогнозу щодо розвитку віддалених наслідків.

З цією метою ми порівняли клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з наявністю та відсутністю суглобових і позасуглобових пошкоджень (табл. 2).

Встановлено, що частіше суглобові віддалені пошкодження розвивалися у жінок, ніж у чоловіків ($p < 0,05$), а позасуглобові прояви частіше розвивалися у тих хворих, в яких пізніше встановлено діагноз з моменту перших клінічних проявів ($p < 0,05$).

Аналізуючи корелятивні зв'язки величини показника суглобових віддалених наслідків JADI-A (табл. 3), виявлено їх негативний зв'язок з величинами показників фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та індексів, що з ним пов'язані: фізичного функціонування ($r = -0,24$, $p < 0,05$), інтенсивності болю ($r = -0,24$, $p < 0,05$), загального стану здоров'я ($r = -0,24$, $p < 0,05$), життєвою активністю ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а також з величинами показників соціального функціонування ($r = -0,27$, $p < 0,05$), психічного здоров'я ($r = -0,22$, $p < 0,05$).

Вираженість позасуглобових віддалених наслідків JADI-E (табл. 4), тісно корелювала не тільки з показниками фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,22$, $p < 0,05$) та індексів, що з ним пов'язані: фізичного функціонування ($r = -0,28$, $p < 0,05$), інтенсивності болю ($r = -0,20$, $p < 0,05$), загальний стан здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$) та психічного здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$), але і мала позитивний зв'язок з HAM-A ($r = 0,25$, $p < 0,05$), шкалою депресії ($r = 0,28$, $p < 0,05$) та PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Встановлено сильний негативний зв'язок фізичного благополуччя з кількістю болючих суглобів ($r = -0,484$, $p < 0,001$), ВАШ пацієнта в дитинстві ($r = -0,516$, $p < 0,001$), рентгенологічною стадією ураженого суглобу ($r = -0,456$, $p < 0,001$), ФНС ($r = -0,487$, $p < 0,001$), DAS28 ($r = -0,519$, $p < 0,001$), BASDAI ($r = -0,59$, $p < 0,01$), JADAS-10 в дорослому віці ($r = -0,462$, $p < 0,001$).

Нами оцінено показники психоемоційного стану, ЯЖ та функціонального стану пацієнтів з ЮІА залежно від потреби в протезуванні суглобів (табл. 5). Усіх пацієнтів розділено на 2 групи залежно від аресивності перебігу захворювання: I група – 12 пацієнтів, що потребують протезування; II група – 36 пацієнтів, що не потребують протезування.

Таблиця 1

Клінічні варіанти ЮІА залежно від наявності імуногенетичних і імунологічних маркерів та їх частота

Встановлений діагноз	Виявлений маркер, абс. (%)			
	HLA-B27 (n = 38)	РФ/ А-ЦЦП (n = 30)	АНА (n = 12)	Всі маркери негативні (n = 52)
РФ(+) поліартрит (n = 12)	1 (9,1%)	12 (100%)	0	0
РФ(-) поліартрит (n = 32)	0	7 (22,6%)	4 (12,9%)	20 (36,5%)
Олігоартрит персистивний (n = 32)	9 (28,1%)	5 (15,6%)	2 (6,25%)	16 (50%)
Олігоартрит поширений (n = 19)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)
Ентезит-асоційований артрит (n = 20)	19 (95%)	0	0	1 (5%)
Системний варіант (n = 19)	2 (10,5%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	13 (68,4%)
Всього (n = 133)	38 (100%)	31 (100%)	12 (100%)	52 (100%)

Таблиця 2

Загальна клінічна характеристика пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮІА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці

Показники	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 19)	JADI-A \geq 1 (n = 26)	p	Відсутні (n = 26)	JADI-E \geq 1 (n = 19)	p
Стать (ж/ч)	12 (63,2%) / 7 (36,8%)	21 (80,8%) / 5 (19,2%)	< 0,05	20 (76,9%) / 6 (23,1%)	13 (68,4%) / 6 (31,6%)	> 0,05
Вік дебюту ЮІА, роки	9,8 \pm 4,3	9,1 \pm 5,2	> 0,05	8,8 \pm 4,7	10,1 \pm 4,9	> 0,05
Відтермінування діагнозу, місяці	5,5 (1; 120)	6,0 (0,5; 120)	> 0,05	5,0 (2; 120)	7,0 (0,5; 180)	< 0,05
РФ(+) поліартрит	6 (31,6%)	8 (30,8%)	> 0,05	7 (26,9%)	7 (36,8%)	> 0,05
РФ(-) поліартрит	13 (68,4%)	18 (69,2%)	> 0,05	19 (73,1%)	12 (63,2%)	> 0,05

При оцінюванні показників ЯЖ та психоемоційного стану пацієнтів з ЮІА залежно від агресивності захворювання (табл. 5) встановлено: у I групі цей показник SF-36, що оцінює фізичне благополуччя пацієнта становив $33,92 \pm 14,0$ проти $43,74 \pm 13,62$ у II групі, що свідчить про достовірно нижчий рівень фізичного здоров'я у тих хворих, що потребують протезування ($p < 0,001$). Те ж саме підтримано результатами анкетування оцінки функціонального стану за HAQ, де гірший стан виявлено у I групі ($p < 0,05$). Що ж стосується оцінки психологічного благополуччя пацієнтів, то різниці між двома групами за SF-36 не виявлено ($p > 0,05$),

хоча опитувальник пацієнта про стан здоров'я за PHQ-9 (шкала самооцінки депресії) показали її вищий рівень у пацієнтів I групи порівняно з II групою ($11,17 \pm 6,19$ бали проти $6,41 \pm 3,02$; $p < 0,05$).

За результатами вищевказаних даних та попередньо опублікованих наших результатів обстеження [4] пацієнтів на алекситимію за опитувальником TAS-20 [5] та стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у обстежених нами дорослих пацієнтів з ЮІА [3], ми розробили алгоритми ведення дорослих пацієнтів з ЮІА позитивних за РФ чи/та А-ЦЦП (рис. 1).

Таблиця 3

Корелятивні зв'язки величин віддалених JADI-A та показників фізичного та психічного благополуччя дорослих пацієнтів з ЮІА, за шкалою SF-36

JADI-A	Коефіцієнт кореляції	p
Життєва активність (VT)	-0,191	< 0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	-0,242	< 0,05
Інтенсивність болю (BP)	-0,244	< 0,05
Оцінка функціонального стану (HAQ), бали	0,265	< 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	-0,057	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	-0,270	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	-0,215	< 0,05
Рольове функціонування (RE)	-0,012	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	-0,121	> 0,05
Самооцінка депресії, бали	0,239	> 0,05
Самооцінка тривоги, бали	0,110	> 0,05
Соціальне функціонування (SF)	-0,265	< 0,05
Фізичне функціонування (PF)	-0,243	< 0,05
Шкала Гамільтона, бали	0,088	> 0,05
Шкала депресії Бека, бали	0,211	> 0,05
Шкала тривоги Бека, бали	0,092	> 0,05
НАМ-А, бали	0,207	> 0,05
PHQ-9, бали	0,179	> 0,05

Таблиця 4

Корелятивні зв'язки величин віддалених JADI-E та показників фізичного та психічного благополуччя дорослих пацієнтів з ЮІА, за шкалою SF-36

JADI-E	Коефіцієнт кореляції r	p
Життєва активність (VT)	-0,150	> 0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	-0,229	< 0,05
Інтенсивність болю (BP)	-0,202	< 0,05
Оцінка функціонального стану (HAQ), бали	0,179	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	-0,079	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	-0,218	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	-0,234	< 0,05
Рольове функціонування (RE)	-0,070	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	-0,131	> 0,05
Самооцінка депресії, бали	0,245	> 0,05
Самооцінка тривоги, бали	0,207	> 0,05
Соціальне функціонування (SF)	-0,157	> 0,05
Фізичне функціонування (PF)	-0,280	< 0,05
Шкала Гамільтона, бали	0,175	> 0,05
Шкала депресії, бали	0,276	< 0,05
Шкала тривоги, бали	0,121	> 0,05
НАМ-А, бали	0,249	< 0,05
PHQ-9, бали	0,280	< 0,05

1. При виявленні пацієнта з позитивними РФ чи/або А-ЦЦП, слід проводити підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E.

1. Якщо у пацієнта виявлено JADI-A>1, то слід провести рентгенологічне дослідження найбільш ураженого суглобу та, за необхідності, скерувати на консультацію до ортопеда.

2. При відсутності показів до оперативного втручання, слід інтенсифікувати терапію ІБТ та/чи ХМПРП згідно УКПМД МОЗ України та ЛФК.

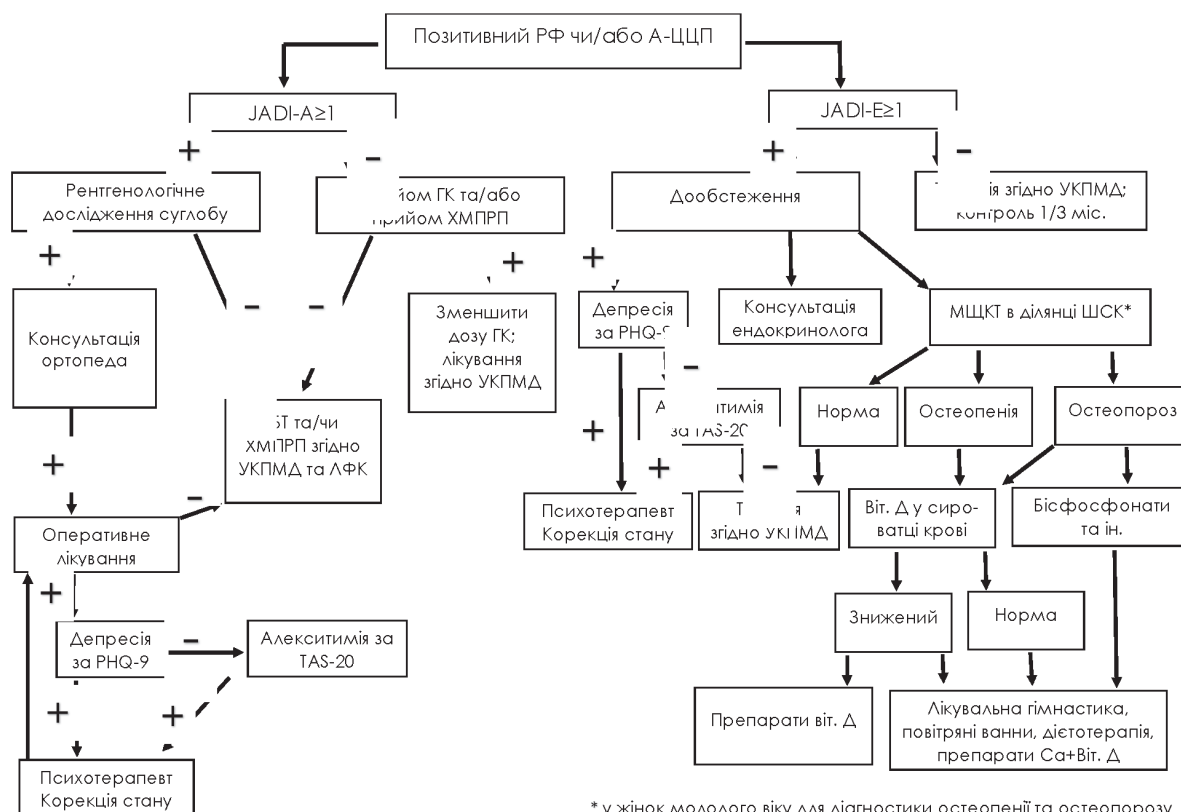
3. При наявності показів до оперативного втручання, слід: а) провести анкетування на наявність депресії за PHQ-9 та при її виявленні скерувати до психотерапевта для корекції стану; при відсутності ознак депресії за PHQ-9, слід провести анкетування

Таблиця 5

Показники психоемоційного стану, ЯЖ та функціонального стану пацієнтів з ЮІА залежно від потреби в протезуванні суглобів

Параметри	Потреба в протезуванні суглобів	
	потребують (n = 12)	не потребують (n = 36)
Соціальні фактори, що впливають на здоров'я, бали	6,3±4,74	4,08±3,46
Виявлення психосоматичних розладів	8,5±6,35	4,08±3,56*
Оцінка функціонального стану HAQ, бали	0,66±0,37	0,35±0,29*
Психологічне благополуччя за SF-36	45,33±12,45	45,92±10,14
Фізичне благополуччя за SF-36	33,92±14	43,74±13,62**
Самооцінка депресії, бали	9±6,39	4,5±3,98*
Самооцінка тривоги, бали	7,9±5,53	5,13±4,03
Шкала депресії Бека, бали	15,44±5,64	7,74±18,15*
Шкала тривоги Бека, бали	12,35±8,83	10,89±8,96
НАМ-А, бали	13,9±10,37	9,72±8,61
PHQ-9, бали	11,17±6,19	6,4±3,02*

Примітки: результати представлені у вигляді M±SD; * – вірогідність < 0,05; ** – вірогідність < 0,001.



* у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та остеопорозу слід використовувати одночасно T- та Z- показники

Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів з РФ/А-ЦЦП позитивним ЮІА на етапі переходу від педіатричної до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану

на рівень алекситимії за TAS-20 та при її виявленні скерувати до психотерапевта для корекції стану; б) провести оперативне втручання з наступним терапевтичним веденням пацієнта, згідно УКПМД.

4. Якщо у пацієнта виявлено JADI-A<1, то при виявленні прийому ГК та /або відсутності прийому ХМПРП, зменшити дозу ГК та призначити необхідне лікування згідно УКПМД.

5. Якщо у пацієнта виявлено JADI-E>1, то:

1) слід провести анкетування на наявність депресії за PHQ-9 та при її виявленні скерувати до психотерапевта для корекції стану; при відсутності ознак депресії за PHQ-9, слід провести анкетування на рівень алекситимії за опитувальником TAS-20 та при її виявленні скерувати до психотерапевта для корекції стану;

2) провести дообстеження:

а) рентгенівська денситометрія для оцінки стану МЩКТ в ділянці шийки стегнової кістки (ШСК) з врахуванням віку та статі (у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та остеопорозу слід використовувати одночасно T- та Z- показники). При виявленні ознак зниження МЩКТ нижче референтних значень, слід обстежити рівень вітаміну Д (25-ОН) в сироватці крові та при його зниженні до лікування додати препарати вітаміну Д. Крім того рекомендувати пацієнткам активну лікувальну гімнастику, тривале перебування на свіжому повітрі, дієтотерапію збагачену кальцієм та вітаміном Д, а у разі виявленого остеопорозу – розглянути питання призначення бісфосфанатів, згідно розроблених європейських рекомендацій [9];

б) консультація лікаря-ендокринолога.

5. При JADI-E<1 слід продовжувати терапію згідно Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги (УКПМД) пацієнтам з ЮІА з контролем стану 1 раз в 3 місяці.

Отже, при досягненні 18 річного віку, пацієнт має бути скерованим до дорослої ревматологічної служби. Ревматолог дитячої служби охорони здоров'я має підготувати інформацію, з зазначенням варіанту ЮІА, віку дебюту захворювання, наявності імуногенетичних і імунологічних маркерів, отриманої терапії (ХМПРП, ГК, БТ), кумулятивної дози препаратів, тривалості прийому, ефективності та причини відміни [1, 2].

ВИСНОВКИ

Оцінку активності ЮІА в дорослому віці слід проводити з використанням різних шкал залежно від варіанту: при поліартикулярному РФ(+) варіанті ЮІА слід використовувати DAS-28,

Визначення А-ЦЦП, РФ, АНА, HLA-B27 є необхідним всім пацієнтам.

При наявності позитивних А-ЦЦП та/або РФ слід більше контролювати суглобові пошкодження,

а саме – величину кута суглобів з девіаціями та контрактурами, об'єм активних рухів у шийному відділі хребта, відкривання скронево-щелепних суглобів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має 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. Dzhuz M.B. The problem of transfer of the patient to juvenile rheumatoid arthritis from pediatric to adult rheumatologist // Ukr. Rheumatological Journal. 2015; 61 (3): 35-9. [in Ukrainian]. Mode access: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/8178/problema-peredachi-xvorogo-na-yuvenilnij-revmatoidnij-artritiv-dityachogo-do-doroslogo-revmatologa>
2. Dzhuz M.B. Standards and recommendations for transitional care for young patients with juvenile onset of rheumatic disease (EULAR / PReS, November 2016) // Health of Ukraine. 2016; 6 (49): 54-5. [in Ukrainian]. Mode access: <https://health-ua.com/article/5324-standarti-ta-rekomendatci-z-perehdno-dopomogi-patentam-molodogo-vku-z-yuvenil>
3. Povorozniuk V.V., Amosova K.M., Dzhuz M.B. Age-specific features of bone mineral density in young women with juvenile idiopathic arthritis // Ukr. Rheumatological Journal. 2017; 69 (3): 22-6. [in Ukrainian]. Mode access: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/10295/vikovi-osoblivosti-mineralnoi-shhiltosti-kistkovo-tkanini-u-zhinok-molodogo-viku-z-yuvenilnim-idiopaticnim-artritom>
4. Dzhuz M.B., Marushko T.V., Mostbauer H.V., Ivashkivsky O.I., Kurylchuk I.V., Yegorova N.A., Nosovets O.K. Prediction of long-term effects of polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis // Medical Science of Ukraine. 2017; 13 (3-4): 28-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2017.05>
5. Dzhuz M. Alexithymia and quality of life in adult patients with juvenile idiopathic arthritis // Archive of clinical medicine. 2018; 1 (24): 16-20. E201814 <https://doi.org/10.21802/acm.2018.1.4>
6. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // J. Rheumatol. 2004; 31 (2): 390-2. Mode access: https://www.researchgate.net/publication/8887745_International_League_of_Associations_for_Rheumatology_Classification_of_Juvenile_Idiopathic_Arthritis_Second_Revision_Edmonton_2001
7. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis / S. Viola, E. Felici, S. Magni-Manzoni [et al.] // Arthritis Rheum. 2005; 52: 2092-102. <https://doi.org/10.1002/art.21119>

8. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients / J. Anderson, H. Sayles, J.R. Curtis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010; 62 (10): 1481-8. <https://doi.org/10.1002/acr.20265>
9. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women /J.A. Kanis, E.V. McCloskey, H. Johansson, [et al.] // *Osteoporos. Int.* 2012; 24: 23-57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>

Отримано: 02.12.2019

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Джус М.Б., Мостбауэр Г.В., Карасевская Т.А., Шевчук М.И., Кулик М.С.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
dzhusm@yahoo.co.uk*

Актуальность. Полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) – заболевание, которое начинается в детском возрасте и ведёт к поражению суставов и инвалидизации во взрослом возрасте со значительными социальными потерями. В 18 лет больные переходят под наблюдение взрослых ревматологов, что часто сопровождается потерей контроля над заболеванием из-за недостаточного комплаенс как с стороны пациента, так и со стороны врача. Сегодня в Украине нет документированного процесса передачи больных от детского до взрослого возраста. Поэтому создание алгоритма ведения таких больных является актуальной задачей.

Целью данного исследования было оценить клиничко-лабораторное состояние и разработать алгоритм ведения взрослых пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА в зависимости от выявления РФ и / или А-ЦЦП.

Материалы и методы. В исследование включено 168 взрослых пациентов из разных регионов Украины, которым в детстве поставлен диагноз ЮИА в период между 1984 и 2014 годами, без тяжелой сопутствующей патологии. Критериями включения были: возраст от 16 до 60 лет; длительность заболевания более 3 лет; наличие документального подтверждения в детском возрасте диагноза ЮИА (амбулаторная карточка, выписки из стационара). Среди больных с ЮИА выделено 53 пациента с полиартикулярным вариантом, из них 42 (25%) – с РФ (-) полиартритом и 11 (6,5%) – с РФ (+) полиартритом. Активность заболевания оценивали по DAS28 и JADAS-10. Проводили анкетирование пациентов с помощью опросников SF-36, HAQ, TAS-20, PHQ-9 и оценку отдалённых суставных JADI-A и внесуставных JADI-E повреждений. Статистические исследования проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics version 25.0.0.0, результаты считались достоверными при 5% критическом уровне ($P < 0,05$).

Результаты. Выявлено негативную связь JADI-A с величинами показателей физического благополучия пациента ($r = -0,27$, $p < 0,05$) и индексов, с ним связанных: физического функционирования ($r = -0,24$, $p < 0,05$), интенсивностью боли ($r = -0,24$, $p < 0,05$), общего состояния здоровья ($r = -0,24$, $p < 0,05$), жизненной активностью ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а также с величинами показателей социального функционирования ($r = -0,27$, $p < 0,05$), психического здоровья ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Выраженность внесуставных отдалённых последствий JADI-E коррелировала не только с показателями физического благополучия пациента ($r = -0,22$, $p < 0,05$) и связанных с ним индексов: физического функционирования ($r = -0,28$, $p < 0,05$), интенсивность боли ($r = -0,20$, $p < 0,05$), общее состояние здоровья ($r = -0,23$, $p < 0,05$) и психическое здоровье ($r = -0,23$, $p < 0,05$), но и имела положительную связь с HAM-A ($r = 0,25$, $p < 0,05$), шкалой депрессии ($r = 0,28$, $p < 0,05$) и PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Установлено достоверно ниже уровень физического здоровья у больных, нуждающихся в протезировании ($p < 0,001$), по сравнению с теми, что не нуждаются в протезировании.

Вывод. Разработаны алгоритмы ведения взрослых пациентов с ЮИА, положительных по РФ и / или А-ЦЦП, в зависимости от выявленных суставных и внесуставных повреждений и потребности в протезировании и психологического состояния.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, взрослые, полиартрит, тактика ведения.

CLINICAL AND LABORATORY DATA AND ALGORITHM OF MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS WITH POLYARTICULAR VARIANT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Dzhus MB, Mostbauer GV, Karasevska TA, Shevchuk MI, Kulik MS

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
dzhusm@yahoo.co.uk*

Relevance. The polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a disease that begins in childhood and leads to joint damage and disability in adulthood with significant social losses. At 18, patients go under the supervision of adult rheumatologists, often accompanied by loss of control of the disease due to insufficient compliance from both the patient and the physician. Today, there is no documented process for the transfer of patients from childhood to adulthood in Ukraine. Therefore, creating an algorithm for managing such patients is an urgent task. The polyarticular variant of JIA is a disease that begins in childhood and leads to joint damage and disability in adulthood with significant social losses.

Objective of this study was to evaluate the clinical and laboratory status and to develop an algorithm for managing adult patients with polyarticular variant of JIA, depending on the detection of RF or/and A-CCP.

Materials and methods. The study included 168 adult patients from different regions of Ukraine who were diagnosed with JIA in childhood between 1984 and 2014 without severe comorbidities. Inclusion criteria were: 16 to 60 years old; duration of the disease more than 3 years; the presence of documentary evidence of childhood diagnosis of JIA (ambulatory card, hospital records). Among patients with JIA were identified 53 patients with polyarticular variant, of whom 42 or 25% – with RF (-) polyarthritis and 11 or 6.5% – with RF (+) polyarthritis. The disease activity was evaluated by DAS28 and JADAS-10. The questionnaires SF-36, HAQ, TAS-20, PHQ-9 were analyzed and remote articular JADI-A and extra-articular JADI-E damages were evaluated. Statistical studies were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0.0.0 software, the results were considered to be reliable at 5% critical level ($P < 0.05$).

Results. The negative correlation of JADI-A and the patient's physical well-being PCS ($r = -0.27$, $p < 0.05$) and physical functioning ($r = -0.24$, $p < 0.05$), pain intensity ($r = -0.24$, $p < 0.05$), general health ($r = -0.24$, $p < 0.05$), vital activity ($r = -0.19$, $p < 0.05$), social functioning ($r = -0.27$, $p < 0.05$), mental health ($r = -0.22$, $p < 0.05$) according to SF-36. The severity of extra-articular damages JADI-E correlated with PCS ($r = -0.22$, $p < 0.05$) and physical functioning ($r = -0.28$, $p < 0.05$), pain intensity ($r = -0.20$, $p < 0.05$), general health ($r = -0.23$, $p < 0.05$), and mental health ($r = -0.23$, $p < 0.05$), but also had a positive correlation with HAM-A ($r = 0.25$, $p < 0.05$), depression scale ($r = 0.28$, $p < 0.05$) and PHQ-9 ($r = 0.28$, $p < 0.05$). Significantly lower level of physical health was established in patients who requires prosthetics ($p < 0.001$) compared to those who did not need prosthetics.

Conclusion. Based on the results obtained, algorithms for managing adult patients with JIA positive for RF or / and A-CCP were developed, depending on the detected articular and extra-articular damages and the need for prosthetics and the psychological status.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, adults, polyarthritis, management tactics.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.05>
 УДК 616.735-005:617.735-0.02:616.379-008.64

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ЕФЕКТИВНІСТЬ, УСКЛАДНЕННЯ, РЕЦИДИВИ

Панченко Ю.О.

*Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», Київ, Україна
 panchenko@laserplus.com.ua*

Актуальність. Відомо декілька хірургічних методик лікування діабетичної макулопатії (ДМП) при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу: закрыта субтотальна вітректомія (ЗСВ), яку, за показаннями, комбінують з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ), панретинальною лазерною коагуляцією сітківки (ПРЛК) та факоемульсіфікацією катаракти (ФЕК).

Мета. Вивчити ефективність різних варіантів вітреоретинальних втручань, ускладнення та частоту рецидивів ДМП у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. Спостерігали 313 хворих на ЦД 2 типу (313 очей) з ДМП та початковою (1 група; n=40), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР; 2 група; n=92) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР; 3 група; n=181). Тяжкість діабетичної ретинопатії і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали Американської академії офтальмології (2002 р.). 78 пацієнтам виконували трьохпортову ЗСВ; 85 пацієнтам, крім виконання вітректомії, було додатково проведено пілінг ВПМ у макулярній ділянці; 81 пацієнту додатково до ЗСВ та пілінга ВПМ була проведена ПРЛК сітківки, та у 69 пацієнтів додатково до всіх цих втручань була виконана ФЕК. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати. Ефективність хірургічного лікування ДМП склала 70,3%; на 1-й місяць спостереження рецидиви були відмічені у 23,0% випадків, на 3-й місяць – у 18,2%, на 6-й місяць – у 10,2% і через рік спостереження – у 24,9%. Ефективність застосованих методик склала: ЗСВ – 67,9%; ЗСВ + пілінг ВПМ – 72,9%; ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК – 71,6%; ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК + ФЕК – 68,1%. Ці розбіжності не мали статистичної значущості (p=0,87). За методами лікування частота рецидивів на різних строках спостереження суттєво не відрізнялася; тільки через 1 місяць були частішими рецидиви у хворих, яким застосовували максимальну кількість різновидів операцій (ЗСВ, пілінг ВПМ, ПРЛК і ФЕК) – 31,9% (p=0,025). При застосуванні тільки ЗСВ, а також при комплексному застосуванні всіх оперативних втручань (ЗСВ, пілінг ВПМ, ПРЛК і ФЕК) всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3 і 80,0%, відповідно) мали стійкий характер. При інших варіантах хірургічного втручання більшість рецидивів (91-96%) відносилася до ранніх стійких та пізніх. Ефективність хірургічного лікування знижується при обтяженні ретинопатії та складає 72,5% при початковій НПДР; 77,2% при помірній та тяжкій НПДР та 66,3% при ПДР. Хворі з ДПР мали як більшу частоту (33,7%), так і більшу тяжкість рецидивів (кількість пізніх рецидивів у хворих 3 групи перевищувала таку у хворих 1 та 2 груп у 2,3 рази; p=0,001).

Висновок. Проведені дослідження показали високу ефективність всіх методик, які більшою мірою залежали від тяжкості ретинопатії – були найгіршими при ПДР.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична макулопатія, хірургічне лікування, ефективність

Актуальність. Основною причиною інвалідизації внаслідок уражень зору при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2Т) одним з основних ускладнень є діабетична ретинопатія (ДР) та діабетична макулопатія (ДМП) [5, 7, 8]. Вже через 10-15 років захворювання з'являються ознаки ДР, а зі стажем понад 30 років 90 % хворих мають це ускладнення [1, 12]. При непроліферативній ДР розвиток ДМП відбувається у 3-38 % пацієнтів, при препроліферативній – у 20-63 %, а при проліферативній ДР – кількість збільшується понад 70 % [10].

ДМП проявляється у вигляді мікроаневризм, інтратретинальних мікросудинних аномалій (ІРМА), твердих ексудатів, ішемії і заднього відшарування скловидного тіла в макулі, макулярного набряку [3, 4]. Велике значення мають й зміни склоподібного тіла і задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ) [11]. Змінена ЗГМ перешкоджає метаболізму сітківки,

викликає і підтримує набряк макули. Неповне самостійне відшарування скловидного тіла також може утворювати тангенціальні макулярні тракції, що пояснює стійкість ДМП до лазеркоагуляції і інтравітреальних ін'єкцій кортикостероїдів і анти-VEGF препаратів [7, 10, 11]. Вітреомакулярний тракційний синдром може супроводжуватися ДМП, при цьому подовження тракції є причиною вітреомакулярної сепарації та кістоїдних змін [6].

Для лікування більш важких і стійких до консервативного і лазерного методів, а також анти-VEGF терапії, форм ДМП застосовують хірургічне лікування – вітректомію з ендолазеркоагуляцією сітчастої оболонки, тампонадою вітреальної порожнини, видаленням задньої гіалоїдної мембрани і за необхідності – з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ) [4, 11, 15]. Вітректомія ефективна для лікування ДМП, причому ефект може

бути поліпшений шляхом додаткового пілінгу ВПМ без збільшення частоти інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [13]. Показано, що вітректомія призводить до структурного та функціонального поліпшення окремих регіонів сітківки, зокрема макули, але покращення зору не набагато краще, ніж при використанні лазера [14]. Наприклад, гострота зору у хворих з нетракційним макулярним набряком з використанням вітректомії *pars plana* з пілінгом ВПМ і без нього достовірно не відрізнялася [16]. Вітректомія *pars plana* в поєднанні з операцією з видалення катаракти у хворих на ЦД має хороші результати без істотного підвищеного ризику зниження гостроти зору або інших ускладнень, що вказує на високу ефективність комбінованого хірургічного втручання [17].

Мета: вивчити ефективність різних варіантів вітреоретинальних втручання за кількістю рецидивів ДМП у хворих на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 313 хворих на ЦД 2 типу (313 очей) з ДМП та початковою (1 група; $n=40$), помірною або тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР; 2 група; $n=92$) та проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР; 3 група; $n=181$).

Усім хворим було проведено загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Хворим виконували спектральнодомену оптичну когерентну томографію (OCT) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster) і OCT в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirleHouse.

Рівень тяжкості ДР і ДМП встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості діабетичної ретинопатії і діабетичної макулопатії Американської академії офтальмології (2002 р.) [5, 9].

Показами для проведення хірургічного втручання були прогресуюче зниження гостроти зору, зміни поля зору в центральних і парацентральных відділах, зміни якості зору на тлі НПДР з рефрактерним макулярним набряком або макулярним набряком з наявністю тангенціальних тракцій, які з'явилися внаслідок неповного відшарування задньої гіалоїдної мембрани скловидного тіла, а також ПДР з рефрактерним макулярним набряком, наявністю епіретинальних мембран та наявністю тангенціаль-

них та осевих тракцій сітківки та загрозою тракційного відшарування сітківки, а також наявністю гомофтальма, преретинальних та субгілоїдальних кроволивів.

Пацієнти отримували різні види вітреоретинальних втручання. 78 пацієнтам виконували трьохпортову закриту субтотальну вітректомію (ЗСВ) 25+ на апараті Constellation Vision System («Alcon», США).

85 пацієнтам в ході вітректомії був проведений пілінг ВПМ у макулярній ділянці діаметром 2,5–3,5 мм.

81 пацієнту додатково до ЗСВ та пілінга ВПМ був проведений перший етап панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) сітківки.

69 пацієнтам додатково до цих втручання була виконана факоемольсифікація катаракти (ФЕК).

Усіх хворих обстежували через 1, 3, 6 місяців і 1 рік після операції. Визначали ефективність, частоту рецидивів ДМП після хірургічного лікування.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) [2]. Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і хі-квадрат Пірсона (χ^2) був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p<0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричний критерій χ^2 Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p<0,05$ вважали вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЮВАННЯ

Максимальна корегована гострота зору до операції коливалась від 0,01 до 0,9 і в середньому складала $0,174\pm 0,012$. На 97 очах (31,09 %) було визначено центральні та парацентральных відносні або абсолютні скототи. До операції хворі мали ДМП у вигляді мікроаневризми та мікрогеморагій у макулярній ділянці, інтраретинальних мікросудинних аномалій (ІРМА), відкладення твердих екссудатів, а також макулярний набряк різного ступеня прояву з кістозними порожнинами. Середня товщина сітківки коливалась від 195 мкм до 880 мкм і в середньому складала $358,09\pm 6,96$ мкм.

Оперативні втручання були виконані в повному обсязі. Щодо інтраопераційних ускладнень відзначено мікрогеморагії після видалення ВПМ у 6-7 % випадків, які розсмокталися без додаткового лікування протягом перших двох діб після операції. У 2-3% випадків до моменту закінчення вітректомії був визначений частковий гомофтальм. Його поширення було блоковане тампонадою вітреальної порожнини ПФОС (DK-Line) і збільшенням параметрів іригації до 40,0 мм рт. ст. Після зупинки

кровотечі ПФОС було виведено, параметри іригації нормалізовано до 25,0 мм рт. ст. У всіх випадках гемофтальм регресував без додаткового лікування протягом 2-3 діб після операції.

Частота рецидивів протягом року після операції загалом склала 29,7% (93 ока), отже ефективність хірургічного лікування ДМП склала 70,3%. У післяопераційному періоді на 1 місяць спостереження рецидиви були відмічені у 23,0% (72 ока), на 3 місяць – у 18,2% (57 очей), на 6 місяць – у 10,2% (32 ока) і через рік спостереження – у 24,9% (78 очей).

В залежності від застосованого методу хірургічного лікування загальна частота рецидивів ДМП протягом всього спостереження представлена у таблиці 1.

Від загальної кількості хворих, яким була застосована ЗСВ, частота ускладнень склала 32,1% (25 очей), при застосуванні ЗСВ і пілінгу ВПМ – 27,1% (23 ока), при застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ і ПРЛК – 28,4% (23 ока) і при застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ, ПРЛК і ФЕК – 31,9% (22 ока). Відповідно, ефективність застосованих методик склала: ЗСВ – 67,9%; ЗСВ + пілінг ВПМ – 72,9%; ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК – 71,6%; ЗСВ + пілінг ВПМ + ПРЛК + ФЕК – 68,1%. Причому ці розбіжності не мали статистичної значущості ($p=0,87$).

Вважається, що найбільш небезпечними рецидивам є пізні рецидиви, тобто ті, що виникають через 6 місяців та 1 рік після операції, оскільки є стійкими і вже не коригуються подальшими оперативними втручаннями [4, 11]. Ранні рецидиви мають тенденцію до зникнення, тобто є перехідними.

У нашому дослідженні було прослідковано, як саме розподіляються рецидиви хірургічного лікування ДМП в залежності від терміну їх появи (табл. 2). Всі рецидиви було поділено на три види: ранні перехідні – ті, що виникали на 1-3 місяці та у подальшому зникали; ранні стійкі – ті, що виникали на 1-3 місяці та потім лишалися на 6 місяців і 1 рік; пізні – ті, що виникали через 6 місяців і 1 рік.

Аналіз у такому розрізі показав деякі відмінності між застосованими методами хірургічного лікування ДМП. Так, найбільш частими виявилися ранні стійкі рецидиви, які по різних методах лікування склали від 16,1% до 25,6%. Пізні ускладнення були відсутні у хворих при застосуванні ЗСВ та при застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ, ПРЛК і ФЕК. У останньому випадку різниця між групами мала статистичну значущість ($p=0,001$).

Таким чином, при застосуванні ЗСВ, а також при застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ, ПРЛК і ФЕК всі рецидиви були ранніми, з яких більшість (77,3 і 80,0%, відповідно) мали стійкий характер. При застосуванні ЗСВ з пілінгом ВПМ, а також при застосуванні ЗСВ, пілінгу ВПМ і ПРЛК більшість рецидивів відносилася до ранніх стійких та пізніх (відповідно, 91,3% та 95,7%), а отже – мали несприятливий характер.

У даному дослідженні приймали участь хворі з ДМП, яка виникла на тлі ДР різної тяжкості. Отже, нами було окремо проаналізовано розподіл частот рецидивів по групам хворих (табл. 3).

Частота рецидивів протягом року склала: у 1 групі – 27,5% (11 очей), у 2 – 22,8% (21 око) і у 3 – 33,7% (61 око). Це вказувало на залежність частоти

Таблиця 1

Розподіл хворих за наявністю і відсутністю рецидивів ДМП в залежності від методів лікування (за усіма групами хворих)

Рецидиви	ЗСВ	ЗСВ+пілінг ВПМ	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК+ФЕК
	n=78	n=85	n=81	n=69
Є	25 (32,1%)	23 (27,1%)	23 (28,4%)	22 (31,9%)
Немає	53 (67,9%)	62 (72,9%)	58 (71,6%)	47 (68,1%)

Примітки: n – кількість хворих із застосованим методом лікування; критерій Пірсона $\chi^2=0,714$; $p=0,870$

Таблиця 2

Частота рецидивів ДМП за методами лікування в залежності від терміну їх виникнення

Рецидиви за видом	ЗСВ	ЗСВ+пілінг ВПМ	ЗСВ+пілінг ВПМ+ПРЛК	ЗСВ+пілінг ВПМ + ПРЛК + ФЕК	χ^2	p
	n=78	n=85	n=81	n=69		
Ранні перехідні	5 6,4%	2 2,4%	1 1,2%	5 7,3%	5,081	0,166
Ранні стійкі	20 25,6%	14 16,5%	13 16,1%	17 24,6%		
Пізні	0 0,0%	7 8,2%	9 11,1%	0 0,0%		
$\chi^2=22,091$; $p=0,001$						

Примітки: n – загальна кількість хворих із застосованим методом лікування; χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність відмінностей між групових порівнянь

рецидивів від тяжкості ДР – їх більша кількість відмічена при ДПР. Однак, треба зазначити, що при загальному аналізі ця різниця не набувала статистичної значущості ($p=0,180$), що потребувало більш ретельного аналізу. Отже, в цілому, ефективність хірургічного лікування ДМП складає 72,5% при початковій НПДР; 77,2% – при вираженій НПДР та 66,3% – при ПДР. Але такий результат, на наш погляд, не міг вважатися за остаточний і потребував більш детального вивчення.

Аналіз частоти рецидивів у групах хворих (табл. 4) за строками спостереження показав, що їх максимальна кількість притаманна 3 групі хворих (32,2%), що мало статистичну значущість через рік спостереження на рівні $p=0,008$.

Через 3 місяці частота рецидивів була більшою у 1,7 рази у третій групі, ніж у першій та другій. Через 6 місяців у 1 групі загалом рецидивів не було. Через 1 рік частота рецидивів у 3 групі знов перевищувала таку у 1 та 2 групах у 1,8 та 2,0 рази, відповідно ($p=0,008$).

За типом рецидивів, характер розподілу був таким (табл. 5). У всіх групах переважали ранні стійкі ускладнення, які становили від 54,5% у 1 групі до 72,1% у 3 (% від кількості ускладнень у групі). При цьому серед решти ускладнень у 1 групі частіше

були ранні перехідні (36,4%), тоді як у 3 групі – пізні (21,3%).

Отже, не тільки кількість, але й більша тяжкість рецидивів була характерна для 3 групи, де абсолютна більшість (93,4%) таких випадків склали ранні стійкі та пізні рецидиви. Кількість пізніх рецидивів у хворих 3 групи перевищувала таку у хворих 1 та 2 груп у 2,3 рази ($p=0,001$). Отже, в цілому, хворі з ДПР мали як більшу частоту, так і більшу тяжкість рецидивів при хірургічному лікуванні ДМП, а, отже, ефективність при виконанні хірургічних втручань для лікування ДМП була нижчою при ПДР, що особливо стосувалося стійких та пізніх рецидивів.

При аналізі впливу методів лікування на частоту рецидивів ДМП у групах хворих окремо по всім термінам спостереження (через 1, 3, 6 місяців і 1 рік) встановлено, що різниця у кількості рецидивів ДМП при використанні різних методів хірургічного лікування за жодним з термінів спостереження не була статистично значущою ($p>0,7$). Це ще раз підтверджує однакову ефективність методів лікування ДМП, що було застосовано. Натомість, чітко проявлялася залежність ефективності лікування ДМП від тяжкості ДР. Так, у хворих 1 групи кількість рецидивів протягом спостереження за всіма методами коливалася від 0% до 16,7%, у хво-

Таблиця 3

Розподіл хворих за наявністю і відсутністю рецидивів ДМП по групах хворих (за всіма методами лікування)

Рецидиви	1 група (n=40)	2 група (n=92)	3 група (n=181)
Є	11 (27,5%)	21 (22,8%)	61 (33,7%)
Немає	29 (72,5%)	71 (77,2%)	120 (66,3%)

Примітки: n – загальна кількість хворих в групах; критерій Пірсона $\chi^2=3,43$; $p=0,180$

Таблиця 4

Частота рецидивів ДМП за групами хворих (за всіма методами лікування)

Період нагляду	1 група n=40	2 група n=92	3 група n=181	χ^2	p
1 місяць	9 (22,5%)	19 (20,7%)	44 (24,3%)	0,467	0,792
3 місяці	5 (12,5%)	12 (13,0%)	40 (22,1%)	4,363	0,113
6 місяців	0 (0,0%)	10 (10,9%)	22 (12,4%)	5,467	0,065
1 рік	7 (17,5%)	15 (16,3%)	56 (32,2%)	9,537	0,008

Примітки: n – загальна кількість хворих в групах; χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь

Таблиця 5

Частота рецидивів ДМП по групах хворих в залежності від терміну їх виникнення

Рецидиви за видом	1 група n=11	2 група n=21	3 група n=61	χ^2	p
Ранні перехідні	4 (36,4%)	5 (23,8%)	4 (6,6%)	5,531	0,063
Ранні стійкі	6 (54,5%)	14 (66,7%)	44 (72,1%)	3,936	0,140
Пізні	1 (9,1%)	2 (9,5%)	13 (21,3%)	15,639	0,001

$\chi^2=9,974$; $p=0,041$

Примітки: n – загальна кількість хворих в групах; χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність відмінностей міжгрупових порівнянь

рих 2 групи – від 13,3% до 37,5%, тоді як у хворих 3 групи – від 50,0% до 86,7%. Отже, ефективність хірургічного лікування ДМП чітко залежить від початкової тяжкості ДР – вона найгірша при ПДР.

ВИСНОВКИ

1. Ефективність застосованих методик склала: закрита субтотальна вітректомія – 67,9%; закрита субтотальна вітректомія + пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки – 72,9%; закрита субтотальна вітректомія + пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки + ПРЛК – 71,6%; закрита субтотальна вітректомія + пілінг внутрішньої пограничної мембрани сітківки + панретинальна лазерна коагуляція сітківки + факоемульсіфікація катаракти – 68,1% ($p=0,87$).

2. На 1 місяць спостереження рецидиви були відмічені у 23,0% випадків, на 3 місяць – у 18,2%, на 6 місяць – у 10,2% і через рік спостереження – у 24,9%.

3. При виконанні закритої субтотальної вітректомії, а також при застосуванні закритої субтотальної вітректомії, пілінгу внутрішньої пограничної мембрани сітківки, панретинальна лазерна коагуляція сітківки і факоемульсіфікацією катаракти всі рецидиви були ранніми, з яких більшість мали стійкий характер. При інших варіантах хірургічного втручання більшість рецидивів (91-96%) відносилися до ранніх стійких та пізніх.

4. Ефективність хірургічного лікування діабетичної макулопатії знижується при обтяженні ретинопатії та складає 72,5% при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії; 77,2% при вираженій непроліферативній діабетичній ретинопатії та 66,3% при проліферативній діабетичній ретинопатії. Хворі з діабетичною макулопатією мали як більшу частоту (33,7%), так і більшу тяжкість рецидивів (кількість пізніх рецидивів у хворих 3 групи перевищувала таку у хворих 1 та 2 груп у 2,3 рази; $p=0,001$).

Конфлікт інтересів: Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 pp.).

REFERENCES

1. Amirov A.N., Abdulaev E.A., Minhuzin E.L. Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment // *Kazan Medical Journal*. 2015; 96 (1): 70-6. [in Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskiy-makulyarnyy-otyok-epidemiologiya-patogenez-diagnostika-klinicheskaya-kartina-lechenie>
2. Antomonov M.J. Mathematical processing and analysis of biomedical data / K.: Publishing house "Maliy Druk", 2006, 558 p. [in Russian]
3. Astakhov U.S., Shadrichev F.E., Lisochkina A.B. Diabetic retinopathy (management tactics) // *Clinical Ophthalmology*. 2004; 5 (2): 85-91. [in Russian]. URL: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Diabeticheskaya_retinopatiya_taktika_vedeniya_pacientov/
4. Bayborodov J.V. Prediction of functional outcomes of vitreoretinal operations / Abstract. Dis. Cand. Medical Science. – St. Petersburg, 2006. 26 p. [in Russian]. URL: <https://www.disserscat.com/content/prognozirovaniye-funktsionalnykh-iskhodov-vitreoretinalnykh-operatsii>
5. Balashevich L.I., Izmailov A.S. Diabetic ophthalmopathy. – St. Petersburg: Chelovek; 2012. 396 p. [in Russian]. URL: https://scholar.google.com/citations?user=Fans_xgAAAAJ&hl=ru#d=gs_md_cita-d&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Dru%26user%3DFans_xgAAAAJ%26citation_for_view%3DFans_xgAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzm%3D-120
6. Kulikov A.N., Sosnovsky N.E., Berezin R.D., Oskanov D.K., Remigin A.S. Changes in the vitreoretinal interface in patients with newly diagnosed diabetic macular edema // *modern technologies in ophthalmology*. 2016; 1: 133-6. [in Russian]. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20098>
7. Mogilevskiy S.J., Panchenko J.A. Features of diabetic maculopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch oftalmol Ukr // Арх офтальмол Укр*. 2018; 6 (2): 28-32. [in Russian]. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=aroft_2018_6_2_7
8. Pasechnikova N.V. Diabetic maculopathy. Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. – Kiev: publishing house "Carbon LTD". 2010. 154 p. [in Russian].
9. Rykov S.A., Mogilev S.D., Parkhomenko O.G., Bitch S.A. An improved algorithm for analyzing images of optical coherence tomography of the macular region of the retina in diabetic macular edema // *Arch ophthalmol Ukr*. 2015; 3 (1): 40-7. [in Russian]. URL: https://scholar.google.com.ua/citations?user=of7oPYEAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3Dof7oPYEAAAAJ%26citation_for_view%3Dof7oPYEAAAAJ%3AUxriW0iASnsC%26tzm%3D-120
10. Umanets N.N., Rozanova Z.A., Aslanova V.S., Brazhnikova E.G. Results of vitrectomy with removal of the inner border membrane in the treatment of patients with traction diabetic macular edema //

- Problem Ecology and Med of Genetics and Clin Immunol. 2011; 4 (106): 72-8. [in Russian]. URL: http://ecoproblemflug.ucoz.ua/load/2011/4_106/umanec_n_n_rozanova_z_a_aslanova_v_s_brazhnikova_e_g_rezultaty_vitrehtomii_s_udaleniem_vnutrennej_pogranichnoj_membrany_v_lechenii_bol/24-1-0-969
11. Yuldasheva N.M. Proliferative diabetic retinopathy: new aspects of pathogenesis, justification of the system of sparing vitreoretinal surgery and complex pharmacotherapy / Dis. Dr. med. Science. – Moscow, 2014: 308p. [in Russian]. URL: <https://www.dissercat.com/content/proliferativnaya-diabeticheskaya-retinopatiya-novye-aspekty-patogeneza-obosnovanie-sistemy-s>
 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research design and baseline patient characteristics. ETDRS, report number 7 // Ophthalmology. 1991; 98 (Suppl 5): 741-56. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38009-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38009-9).
 13. Hu X.Y., Liu H., Wang L.N., Ding Y.Z., Luan J. Efficacy and safety of vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema: a Meta-analysis // Int J Ophthalmol. 2018; 11 (11): 1848-55. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.11.18>.
 14. Jackson T.L., Nicod E., Angelis A., Grimaccia F., Pringle E., Kanavos P. PARS PLANA VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature // Retina. 2017; 37 (5): 886-95. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001280>.
 15. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, Uchino E, Ishibashi T. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012; 250 (1): 71-8. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1777-7>.
 16. Rinaldi M., dell’Omo R., Morescalchi F., Semeraro F., Gambicorti E., Cacciato F., Chiosi F., Costagliola C. ILM peeling in nontractional diabetic macular edema: review and metanalysis // Int Ophthalmol. 2018; 38 (6): 2709-14. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0761-6>.
 17. Xiao K., Dong Y.C., Xiao X.G., Liang S.Z., Wang J., Qian C., Wan G.M. Effect of Pars Plana Vitrectomy With or Without Cataract Surgery in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // Diabetes Ther. 2019; 10 (5): 1859-68. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0672-9>.

Отримано: 07.12.2019

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ОСЛОЖНЕНИЯ, РЕЦИДИВЫ

Панченко Ю.А.

Киевская городская клиническая офтальмологическая больница «Центр микрохирургии глаза», Киев, Украина
panchenko@laserplus.com.ua

Актуальность. Известно несколько хирургических методик лечения диабетической макулопатии (ДМП) при сахарном диабете (СД) 2 типа: закрытая субтотальная витрэктомия (ЗСВ), которую по показаниям комбинируют с пилингом внутренней пограничной мембраны сетчатки (ВПМ), панретинальной лазерной коагуляцией сетчатки (ПРЛК) и факэмульсификацией катаракты (ФЭК).

Цель: изучить эффективность различных вариантов витреоретинальных вмешательств, осложнения и частоту рецидивов ДМП у больных СД 2 типа.

Материалы и методы. Наблюдали 313 больных СД 2 типа (313 глаз) с ДМП и начальной (1 группа; n=40), умеренной или тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР; 2 группа; n=92) и пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР; 3 группа; n=181). Тяжесть диабетической ретинопатии и ДМП устанавливали согласно Международной клинической шкалы Американской академии офтальмологии (2002 г.). 78 пациентам выполняли трёхпортовую ЗСВ; 85 пациентам, помимо выполнения витрэктомии, было дополнительно проведено пилинг ВПМ в макулярной области; 81 пациенту, дополнительно к ЗСВ и пилингу ВПМ, была проведена ПРЛК сетчатки, и у 69 пациентов дополнительно ко всем этим вмешательствам была выполнена ФЭК. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. Эффективность хирургического лечения ДМП составила 70,3%; в 1 месяц наблюдения рецидивы были отмечены у 23,0%, на 3 месяц – у 18,2%, на 6 месяц – у 10,2% и через год наблюдения – у 24,9% больных. Эффективность примененных методик составила: ЗСВ – 67,9%; ЗСВ + пилинг ВПМ – 72,9%; ЗСВ + пилинг ВПМ + ПРЛК – 71,6%; ЗСВ + пилинг ВПМ + ПРЛК + ФЭК – 68,1%. Эти различия не имели статистической значимости (p=0,87). По методам лечения частота рецидивов на различных сроках наблюдения существенно не отличалась; только через 1 месяц были более частыми рецидивы у больных, которым выполняли максимальное количество разновидностей операций (ЗСВ, пилинг ВПМ, ПРЛК и ФЭК) – 31,9% (p=0,025). При применении только ЗСВ, а также при комплексном применении всех оперативных вмешательств (ЗСВ, пилинг ВПМ, ПРЛК и ФЭК) все рецидивы были ранними, из которых большинство (77,3 и 80,0%, соответственно) имели стойкий характер. При других вариантах хирургического вмешательства большинство рецидивов (91-96%) относилось к ранним стойким и поздним. Эффективность хирургического лечения ДМП снижается при утяжелении ретинопатии и составляет 72,5% при начальной НПДР; 77,2% при умеренной и тяжелой НПДР и 66,3% при ПДР. Больные с ДПР имели большую частоту (33,7%) и большую тяжесть рецидивов (количество поздних рецидивов у больных 3 группы превышала таковую у больных 1 и 2 группами в 2,3 раза; p=0,001).

Вывод. Проведенное исследование показало высокую эффективность всех методик, которые в большей степени зависят от тяжести ретинопатии – были худшими при ПДР.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая макулопатия, хирургическое лечение, эффективность

THE SURGICAL TREATMENT OF DIABETIC MACULOPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2: EFFECTIVENESS, COMPLICATIONS, RELAPSES

Panchenko Yu.O.

Kyiv City Clinical Eye Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine panchenko@laserplus.com.ua

Relevance. It's known a number of surgical treatment methods of diabetic maculopathy (DMP) in diabetes mellitus (DM) type 2: closed subtotal vitrectomy (CSV), which according to the testimony combined with peeling of the inner limiting membrane of the retina (ILM), panretinal laser coagulation of the retina (PRLC) and phacoemulsification of cataract (PEC).

Objective. To study the effectiveness of different variants of vitreoretinal interventions, complications and frequency of DMP relapses in patients with type 2 diabetes.

To study the effectiveness of different options for vitreoretinal interventions by the number of relapses of the DMP for patients with type 2 DM.

Materials and methods. Observed 313 patients with type 2 DM (313 eyes) with DMP and primary (group 1; n=40), moderate or severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR; group 2; n=92) and proliferative diabetic retinopathy (PDR; group 3; n=181). The severity of retinopathy and DMP was established under the International clinical scale of the American Academy of Ophthalmology (2002). 78 patients underwent CSV; 85 patients in addition to performing the vitrectomy was further held peeling of ILM in the macular region; 81 patient in addition to the CSV and peeling of the ILM was performed PRLC of the retina and in 69 patients additionally to all these interventions were made PEK. For statistical processing of obtained data was performed using the program Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Results. The effectiveness of surgical treatment DMP was 70.3%; in 1st month follow-up, recurrence was observed in 23.0%; 3 months – 18.2%; 6 months – from 10.2% a year monitoring – 24.9% of patients. Efficiency of used methods was as follows: CSV – 67.9%; CSV + ILM peeling – 72.9%; CSV + ILM peeling + PRLC – 71.6%; CSV + ILM peeling + PLC + PEK – 68.1%. These differences had no statistical significance ($p=0.87$). Methods of treatment the recurrence rate at different periods of observation did not differ significantly; only after 1 month was more frequent relapses in patients who fulfilled the maximum number of types of operations (CSV, ILM peeling, PRLC and PEK) were 31.9% ($p=0.025$). When using only the CSV, and in complex use of all surgeries (CSV, ILM peeling, PRLC & FEK) all recurrences were early, of which the majority (77.3 and 80.0%, respectively) had persistent. In other types of surgery, most recurrences (91-96%) were in the early persistent and late. The effectiveness of DMP surgical treatment decreased with worsening of retinopathy and was 72.5% at the primary NPDR; 77.2% at moderate or severe NPDR and 66.3% in the DPR. DPR patients had a greater frequency (33.7%) and greater severity of relapses (the number of late relapses in patients of the 3rd group was higher than that in patients of the 1st and 2nd groups in 2.3 times; $p=0.001$).

Conclusion. The study showed the high effectiveness of all techniques that increasingly depended on the severity of retinopathy was the worst with PDR.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic maculopathy, surgical treatment, efficiency.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.06>
УДК 616.735:577.112:577.115.3:616.36

ПОВЕДІНКОВІ ТА ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНІ ВІДМІННОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ РЕТИНОПАТІЄЮ ІЗ РІЗНИМ PPAR γ -ЗАЛЕЖНИМ ФЕНОТИПОМ

¹*Напрус Л.В.* (<https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>)

²*Риков С.О.* (<http://orcid.org/0000-0002-3495-7471>)

²*Биховець М.Ю.* (<https://orcid.org/0000-0003-4013-2174>)

¹ *Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

² *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*
Lnatrus777@gmail.com

Актуальність. Проблема лікування та профілактики мікросудинних ускладнень на тлі гіперглікемії набагато глибша, ніж притримування відповідного харчового раціону. Необхідно враховувати як поведінкові особливості людини, так і генетично детерміновані механізми регуляції метаболізму.

Мета роботи: вивчити поведінкові та генетично детерміновані відмінності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений ретинопатією із різним PPAR γ -залежним фенотипом.

Матеріали та методи. Дослідження охоплювало 101 хворого із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), у яких за результатами офтальмологічного обстеження, за шкалою ETDRS, було виявлено різні стадії діабетичної ретинопатії (ДР). Контрольна група (КГ) включала 40 осіб без ЦД, які співставлені із пацієнтами за статтю, віком, індексом маси тіла. Поліморфізм гену визначали за допомогою ІЛР-реал тайм на автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500; спектр жирних кислот (ЖК) визначали за допомогою газово-рідинної хроматографії; поведінкові та харчові звички аналізували за результатами анкетування.

Результати. У пацієнтів з ЦД2 найбільш ефективним шляхом корекції гіперглікемії на усіх стадіях розвитку ускладнення виявилось вживання інсуліну в таблетованих формах, але більшу стабільність у досягненні цільового рівня глюкози крові виявлено у носіїв поліморфізму гену PPAR γ . За раціональністю харчування та способом життя (СЖ) носії дикого генотипу Pro12Pro не відрізнялися від КГ. Носіям алелі 12Ala було притаманно на початку захворювання нехтування харчовими рекомендаціями, але із прогресуванням ступеню мікросудинних ускладнень, свідомість у правильному харчуванні зростала вдвічі ($P < 0,05$). Їх СЖ був менш раціональним, ніж у носіїв дикого генотипу Pro12Pro, але тривалість ЦД2 і розвиток ускладнення у вигляді ДР в 2-3 рази ($P < 0,05$) знижувала прагнення до здорового СЖ.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, спосіб життя, харчування, гіперглікемія, поліморфізм гену.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) – найпоширеніше ускладнення тривалого і погано контрольованого цукрового діабету – є причиною значної втрати зору і сліпоти у людей [1]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) – це складне порушення обміну речовин, на яке страждає 20% населення в усьому світі, характеризується гіперглікемією, резистентністю до інсуліну, прогресуючою втратою функцій в-клітин протягом усього перебігу захворювання і пов'язаною з цим дисліпідемією, гіпертонією та ожирінням. Спочатку діабет другого типу вважали розладом вуглеводного обміну. Пізніше увагу акцентували на порушенні обміну жирних кислот (ЖК), оскільки вільні жирні кислоти циркулюють у високій концентрації при ожирінні та сприяють зменшенню здатності інсуліну направляти глюкозу в її основну тканину-мішень – скелетну мускулатуру, що викликає інсулінорезистентність (ІР) [2].

Є дані про те, що ІР люди мають знижену експресію ядерного транскрипційного фактору (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), що сприяє зменшенню кількості м'язових мітохондрій та дисбалансу типів м'язових волокон 1 та 2 типу, що потенційно знижує м'язову активність [3]. Відомо, що фізичні навантаження справляють позитивний вплив на рівень глікемії при ЦД2, який частково опосередковується загальним метаболічним та молекулярним ремоделюванням скелетних м'язів у відповідь на вправу, але дія багатьох регуляторів скелетних м'язів залишаються незрозумілими. Дослідники вивчали вплив «гострих» фізичних вправ на транскрипційну активність генів скелетних м'язів у щурів на тлі гіперглікемії [4]. Після навантаження була виявлена зміна експресії ряду протеїнів, в тому числі PPAR залежних, що призвело до посилення поглинання глюкози, покращення чутливості до

інсуліну і зменшення гіперглікемії у щурів [4]. PPAR- γ відіграє найважливішу роль у гомеостазі глюкози і є молекулярною мішенню класу інсуліночутливих препаратів, які широко застосовуються для лікування діабету 2 типу [5]. Активація PPAR- γ у інсулінорезистентних (IP) тварин або людей призводить до підвищення чутливості як печінки до інсуліну, так і поглинання глюкози скелетними м'язами [6]. Цей вплив *in vivo* на сигнали інсуліну пояснюється комбінованою дією лігандів PPAR- γ на жирову тканину та на печінку та скелетну мускулатуру, хоча тонкі механізми, що лежать в основі інсуліночутливої дії агоністів PPAR- γ , є складними і не повністю зрозумілими.

Окрім свого впливу на вуглеводний обмін, ліганди PPAR- γ також сприятливо впливають на ліпіди плазми. PPAR- γ експресується в жировій тканині і є центральним регулятором експресії та диференціювання генів адипоцитів. Останнім часом інтенсивно досліджується вплив поліморфізмів гену PPAR на фенотипічні ознаки енергетичного метаболізму. Так, часткова «втрата функції» гену – мутація Pro12Ala, специфічна для PPAR γ 2, пов'язана зі зниженням індексу маси тіла (ІМТ), поліпшенням ліпідного профілю та чутливості до інсуліну [7]. Навпаки, мутація Pro115Gln робить PPAR γ конститутивно активною, носії цієї мутації страждають ожирінням, але залишаються чутливими до інсуліну [8].

Епідеміологічний зв'язок між ожирінням та резистентністю до інсуліну добре встановлений, хоча механізми ЖК-індукованої IP продовжують вивчатися. Розвиток ожиріння пов'язано з екологічними, поведінковими та генетичними факторами. Хоча зміни способу життя є ефективними у запобіганні як діабету, так і ожиріння, досягнення суттєвої зміни способу життя у людей виявляються складними [9]. Сучасні рекомендації вказують на те, що, вже для пацієнтів з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ від 27 до 30 кг/м², крім немедикаментозних методів, повинна призначатися медикаментозна терапія [10].

Склад харчування може відігравати важливу роль у підвищенні чутливості до інсуліну, зниженні ризику діабету та його ускладнень [11]. Ми щоденно вживаємо різні ЖК, після надходження в складі харчових продуктів, вони потрапляють в плазму, а потім вбудовуються в структуру тканинних ліпідів. Таким чином, вміст ЖК в продуктах харчування в значній мірі визначає відносну доступність і зберігання ЖК в тканинах [12].

Взагалі при інтерпретації даних щодо зв'язку між особливістю харчування в раціоні та переддіабетом треба враховувати інтерференцію кількох факторів: зміни дієти внаслідок ожиріння, неможливість провести детальні коригування для ожиріння, фізичну активність тощо. Незважаючи на значну кількість досліджень, ряд позицій носять суперечливий вигляд. Вірогідно, не існує універсальної

дієтичної стратегії запобігання діабету, оскільки проблема виникнення мікросудинних ускладнень на тлі гіперглікемії набагато глибша, ніж притримування відповідного харчового раціону, вона включає як поведінкові особливості людини, так і генетично детерміновані механізми метаболізму.

Мета роботи: вивчити поведінкові та генетично детерміновані відмінності у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений ретинопатією із різним PPAR γ -залежним фенотипом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження включало 101 хворого (101 око) із ЦД2, у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлено різні стадії ДР.

Усім хворим були виконані загальноприйнятні офтальмологічні обстеження: візометрія, рефрактометрія, статична периметрія Humphrey, тонометрія, біомікроскопія, при необхідності – гоніоскопія, офтальмоскопія лінзою Goldman, оптична когерентна томографія на OCT Triton у режимі macula. Обстеження сітківки проводились фундус-камерою з фотографуванням очного дна у 7 перехресних полях згідно з протоколом Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Флюоресцентну ангіографію виконували за показаннями.

Стадії ДР визначали за шкалою ETDRS, що надало нам змогу визначити 3 групи спостереження, які відрізнялися ступенем ушкодження сітківки. ДР-1 – група (30 хворих, 30 очей), в яку включили пацієнтів із початковою, помірною та тяжкою не-проліферативною ДР. ДР-2 – група (34 хворих, 34 ока), яку склали пацієнти із початковою, помірною та тяжкою (високого ризику) проліферативною ДР. ДР-3 – група (37 хворих, 37 очей), яку склали пацієнти із прогресуючою проліферативною ДР. У всіх пацієнтів був досліджений рівень гормонів щитоподібної залози для виключення наявності гормональних порушень. Контрольну групу (КГ) 40 осіб без ЦД становили пацієнти, які не мали діагностованих порушень метаболізму і звернулися з метою профілактичного огляду в лабораторію клінічної лабораторної діагностики НМУ імені О.О. Богомольця. Усі біохімічні методики, молекулярно-генетичні дослідження та газово-рідинну хроматографію виконували в атестованих лабораторіях Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця за стандартними методиками. Вимірювання проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BS-3000M виробництва «Sinnova», (Китай), із використанням біохімічних наборів «Diagnosticum Zrt», (Угорщина). Вміст L-FABP визначали в сироватці крові методом ELISA Human L-FABP «Hycult Biotech». Дослідження складу ЖК в мембранах еритроцитів проводили стандартним методом газо-

во-рідинної хроматографії після виділення еритроцитарної маси із венозної крові. Для вивчення особливостей харчування нами була розроблена анкета, на питання якої пропонували відповісти всім досліджуваним особам. Під час складання переліку питань анкети та варіантів відповідей була врахована ідея піраміди харчування, розроблена Уолтером Вілетом у Гарвардській школі громадського харчування, в основі якої підкреслена роль фізичної активності, достатнє споживання рідини, переважно у вигляді мінеральної води та щоденного вживання овочів і фруктів.

Для молекулярно-генетичного дослідження була використана венозна кров, забір проводили в стерильних умовах у вакуумні пробірки з EDTA. Для виділення геномної ДНК використовували набори PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Інкубацію проводили з Digestion Buffer та протеїназою K і шляхом центрифугування позбавлялися від продуктів денатурації та лізису, з метою попередження контамінації додатково інкубували з РНК-азою. Для аналізу поліморфних ДНК-локусів використовували уніфіковані тест-системи TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Локалізація досліджуваного поліморфізму rs1801282 гену PPARG Chr.3:12393125 за NCBI Build 37. Сіквенс ділянки що аналізується – AACTCTGGGA GATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGA TTCTTCACTGATAC, поліморфний кодон ССА/GСА. Такий поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну С на G, що призведе до заміни амінокислоти пролін на аланін у 12 положенні білка гамма-рецептору, який активує проліферацію пероксисом (PPARG). Аallel С вважається «дикого» алелю, а алель G мінорною, за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/506>), частота зустрічаємості цієї алелі складає $T=0,0703/352$. Інкубацію досліджуваного матеріалу з системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК генів, що аналізуються, в присутності ДНК-полімерази в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). За допомогою синхронізованої з ампліфікатором програми RealTime_PCR обробляли одержані з ампліфікатора дані.

Статистичний аналіз даних виконувалася за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних показників по всій вибірці даних на відповідність закону Гауса за допомогою одновибірочного критерію Шапіро-Уилка. Більшість параметрів не відображали нормальний розподіл, тому використовували непараметричні критерії. Для опису даних у

групах наводили значення медіани (Me) та процентілей 25-й (P_{25}) та 75-й (P_{75}), які визначали в таблицях [Q1чQ3]. Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95% довірчий інтервал. Діаграми надавали у вигляді стовпчиків із вказанням (ДІ 95%). Дані у групах порівнювали за допомогою рангового однокритеріального аналізу за критерієм Крускала-Уолліса, для попарного порівняння використовували критерій Данна або Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Відмінності в групах вказували у вигляді P із вказанням рівня значущості. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За нашими даними, в КГ носіями алелі 12Ala були 18 осіб (45%), з них 3 (7,5%) – носії гомозиготи. Серед хворих на ЦД2 носіїв алелі 12Ala було 33 особи (33%), із них лише у 1 (1%) виявлена мінорна гомозигота. Такий розподіл співпадає із даними інших дослідників [13,14], які показали, що в українській популяції пацієнти із метаболічними розладами мають переважно дикий генотип Pro12Pro. Аналіз розподілу частоти зустрічаємості алелей і генотипів гену PPARG в групах пацієнтів із різною стадією ДР (рис. 1) також показав зменшення носіїв поліморфізму гену в ДР-1 та ДР-2 відносно КГ, але достовірна різниця виявлена лише між КГ та ДР-3.

Аналіз факторів, які можуть впливати на розвиток ЦД2 і прогресування ДР (гендерний склад груп, вік, маса, індекс маси тіла (ІМТ) хворих із ЦД2 та їх однолітків без діабету) не виявив достовірних відмінностей. Виявлена кореляція ($r=0,401$, $P<0,01$) тяжкості ДР за показником шкали ETDRS та тривалістю діабету. В КГ ми також виявили високий ІМТ, але ми навмисно не прийняли критерієм виключення $ІМТ \geq 25$ кг/м² для більш достовірного порівняння впливів на метаболічний стан осіб за віком, видом діяльності та способом життя. За ІМТ

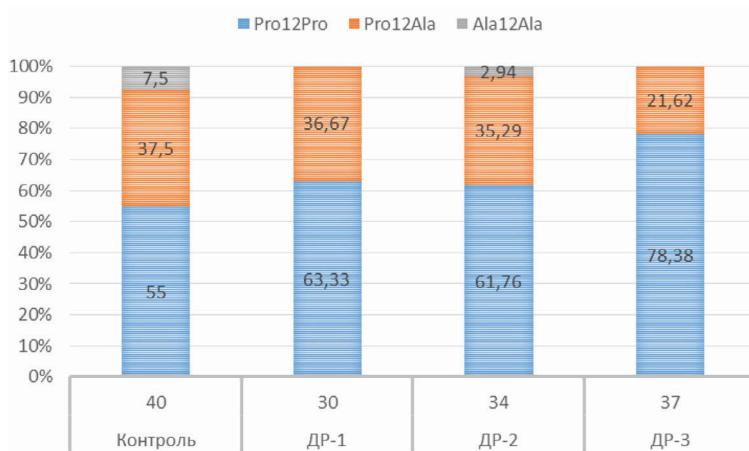


Рис. 1. Розподіл частоти зустрічаємості генотипів гену PPARG в групах пацієнтів із різною стадією ДР

не виявлено очікуваної суттєвої відмінності у хворих із різною стадією ДР у бік зростання тривалості і тяжкості ЦД2 та ожиріння, навпаки, найбільший показник ми спостерігали в ДР-1 29,3 кг/м² [37,2-32,3] із поступовим зменшенням.

Усі хворі на ЦД2, ускладнений ДР, отримували лікування для компенсації гіперглікемії у вигляді відповідно розрахованої дози інсуліну, який пацієнти отримували у вигляді ін'єкцій або таблетованої форми. Як видно з діаграми (рис. 2-А), більш стійкий рівень компенсації ЦД2 (за даними глікованого гемоглобіну) був притаманний носіям алелі 12Ala, а у носіїв дикого генотипу в плазмі виявлені суттєві коливання глюкози, серед них в групі ДР-2 рівень HbA1C був в 1,7 рази більшим (P<0,05), ніж у пацієнтів із поліморфізмом гену.

За нашими даними, більш ефективною формою зниження рівня глюкози плазми виявилось вживання таблеток, ніж ін'єкції, особливо на початку розвитку захворювання, хоча достовірної різниці не виявлено (рис. 2-Б).

Оцінка ліпідного обміну, за показником загального холестерину, у досліджуваних групах не виявила суттєвої різниці показника у пацієнтів із різним PPAR γ -залежним фенотипом. Найбільшу різницю виявили в групі ДР-2, де у носіїв дикого генотипу холестерин був вищим у 1,2 рази, ніж у носіїв поліморфізму.

За даними опитування та медичної документації, пацієнтам були призначені препарати (статини). Прийом препаратів в усіх пацієнтів, незалежно від фенотипу (рис. 3-Б), успішно поліпшував гіперхолестеринемію.

Одним із інформативних підходів оцінки ліпідного статусу організму є оцінка жирнокислотного складу еритроцитарних мембран. В наших попе-

редніх роботах, ми провели ретельний аналіз 9 найінформативніших ЖК в групах і виявили суттєву розбіжність вмісту ЖК в мембранах клітин, як важливого енергетичного субстрату організму. Головною особливістю у носіїв дикого генотипу було різке підвищення в 1,4 рази (P<0,05) відносно КГ вмісту арахідонової ЖК на початку розвитку ДР, а із прогресуванням ДР її вміст зменшувався в 7,5 разів (P<0,05). У носіїв алелі 12Ala вміст арахідонової ЖК на початку розвитку ДР був в 2 рази меншим, ніж в КГ (P<0,05), і поступово зменшувався із прогресуванням ДР.

Традиційно при аналізі ЖК порівнюють співвідношення НЖК до ННЖК, оскільки його завищення є ознакою патологічного процесу, а накопичення насичених ЖК в клітині, особливо в мембрані, суттєво змінює її властивості, пластичність, спроможність до ендцитозу, реактивності до ацепції ліганду, латерального пересування рецепторних рафтів та інтегральних протеїнів, що зменшує відповідь на цитокіни та загальну міжклітинну взаємодію [15, 16].

Також інформативним підходом до аналізу ліпідного метаболізму є порівняння співвідношення вмісту арахідонової ЖК до лінолевої, оскільки перетворення С18:2 у С20:4 є важливим біологічним процесом. Метаболіти арахідонової кислоти – це міриади біологічно активних сполук, таких як ейкозаноїди, простагландини і лейкотрієни, ендогенні ліганди канабіноїдних рецепторів, які є важливими міжклітинними регуляторами, але при надлишковому виділенні вони сприяють ряду хронічних захворювань. Організм людини може самостійно синтезувати арахідонову ЖК з незамінної омега-6-ненасиченої лінолевої кислоти, але лише з її природної цис-форми. Якщо в організмі підвищений вміст С 18:2 у

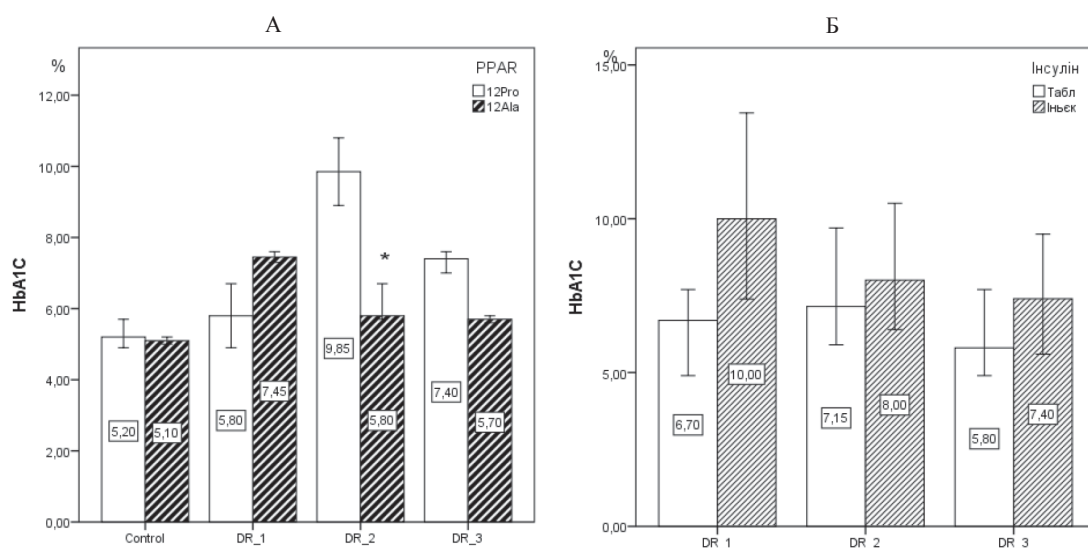


Рис. 2. Рівень глікованого гемоглобіну в досліджених групах в залежності: А – від генотипу PPAR γ (світлі стовпчики – носії генотипу Pro12Pro, темні – носії алелі 12Ala); Б – від форми отримання лікувальної дози інсуліну (світлі стовпчики – таблетки, темні – ін'єкції); * – відмінність в групі на рівні P<0,05

вигляді синтетичної форми транс-жирів, то лінолева ЖК «застряє» і витрачає спроможність переходити в арахідонову, і визначається підвищення С 18:2.

За нашими даними, виявлене у хворих на ЦД2 стійке переважання вмісту насичених ЖК в складі мембран еритроцитів (рис. 4-А) було притаманне носіям алелі 12Ala, у яких цей показник був більшим, ніж в КГ, особливо він відрізнявся в 2,5 рази в ДР-1 та в 2,3 рази в ДР-2, хоча з прогресуванням ДР спостерігалось поступове зменшення «насиченості» мембран.

У носіїв генотипу Pro12Pro показник мав суттєву розбіжність, як в групах, так і між групами, а в ДР-2 показав критичне зменшення відношення НЖК/ННЖК. Співвідношення 18:2/20:4 дивно відрізня-

лось у носіїв різних генотипів (рис. 4-Б). Так, у хворих на ЦД2 носіїв дикого генотипу цей показник був однаковим із КГ, із підвищеним в 2 рази лише в групі ДР-3. А серед носіїв дикого генотипу спостерігалось початкове зниження в групі ДР-1 в 2 разі відносно КГ і поступове підвищення в групі ДР-3, практично в 3 рази ($P < 0,05$).

Оцінка поведінкової складової, яка може впливати на стан ліпідного та вуглеводного обміну, проводилася за даними анкетування і подальшого розрахунку індексів. Для аналізу складу їжі ми розробили питання, що були присвячені вживанню у звичайному раціоні харчових продуктів та їх частоти. Кожний вид продуктів був обраний із урахуванням джерела ЖК, яким він є. Заповнювачеві анкети необхідно

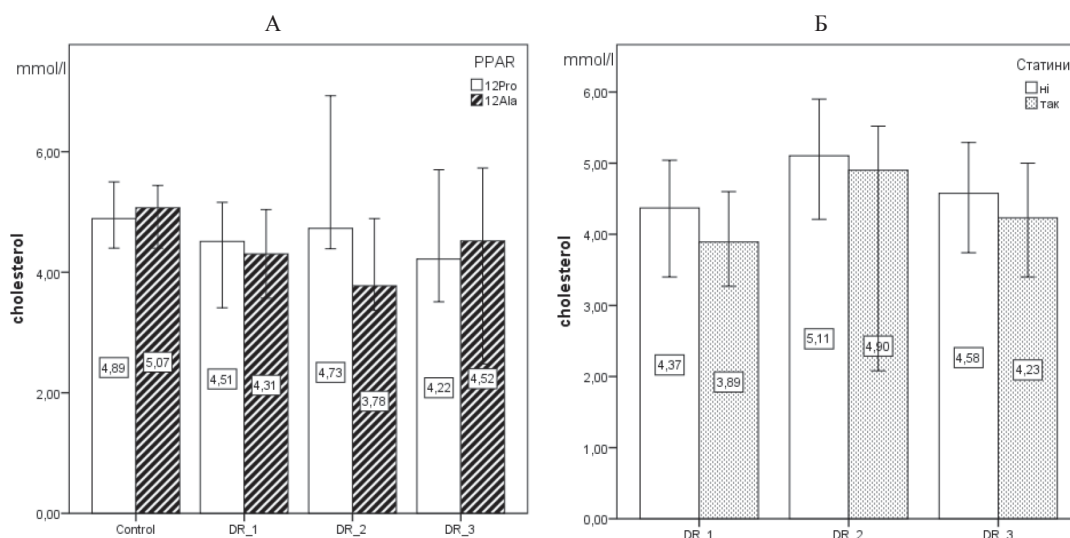


Рис. 3. Рівень загального холестерину плазми в досліджених групах в залежності: А – від генотипу PPARG (світлі стовпчики – носії генотипу Pro12Pro, темні – носії алелі 12Ala); Б – від прийому статинів (світлі стовпчики – не приймали, темні – приймали)

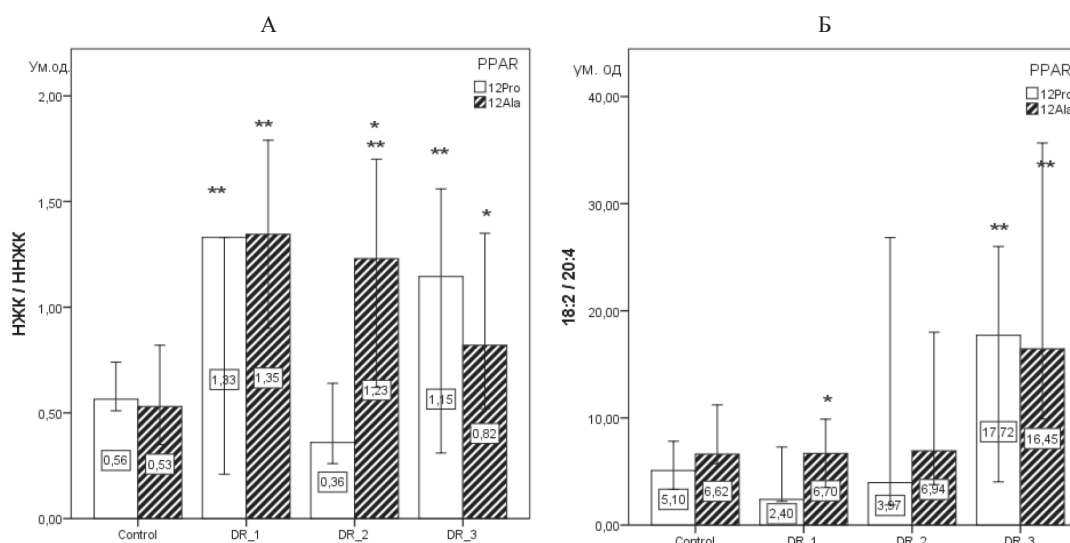


Рис. 4. Порівняння співвідношення НЖК/ННЖК (А) та С18:2/С20:4 (Б) в мембранах еритроцитів пацієнтів досліджених груп в залежності від генотипу PPARG (світлі стовпчики – носії генотипу Pro12Pro, темні – носії алелі 12Ala); * – відмінність в групі ($P < 0,05$); ** – відмінність із відповідним показником КГ ($P < 0,05$).

було вказати частоту вживання вказаних продуктів при звичайному раціоні, наприклад, за останні 2 місяці. Відповіді, згідно із всесвітніми авторитетними рекомендаціями та школами дієтології, ранжували у вигляді шкали: А – рекомендовано, Б – припустимо, В – не бажано, Г – не рекомендовано, Д – вкрай не рекомендовано. Далі, для кількісної оцінки результатів, варіантам відповідей призначали бали від 1 до 5, де А – «5», а Д – «1». Таким чином, кожний пацієнт отримував кількісний бал, залежно від того, наскільки раціонально, з погляду рекомендацій харчування, він вживає різні продукти із вмістом ЖК. Сума балів визначалася як показник «раціональності вживання ЖК» в умовних одиницях у кожного пацієнта, а потім і середній у групі. Такий аналіз надав нам можливість кількісно проаналізувати у групах особливості раціону усіх досліджуваних осіб із визначенням вживання різних видів ЖК (рис. 4).

За отриманими даними (рис. 5-А), у носіїв дикого генотипу раціональність вживання їжі не відрізнялася в КГ та у хворих на ЦД2. Серед носіїв алелі 12Ala цей показник відрізнявся від КГ та в залежності від стадії ДР. В групі ДР-1 був найнижчим, а із розвитком ДР підвищувався і в ДР-3 був більшим в 2 рази ($P < 0,05$). Така динаміка відображує, що із перебігом ЦД2 та розвитком ускладнень, пацієнти підвищують свою свідомість притримуватися рекомендацій харчування. Найбільш цікавим, з нашої точки зору, є факт, що таке прагнення виявлялося лише у хворих носіїв поліморфізму гену PPAR.

В нашій попередній роботі [17] ми проводили аналіз показників способу життя (СЖ): дотримання дієти, фізичного навантаження, вживання води, фруктів та овочів у пацієнтів із ЦД2 і осіб, які з

ними співставні за основними фенотипічними ознаками, проведений на основі анкетування відповідно всесвітніх рекомендацій здорового харчування та нутрицевтичних досліджень. Ми дійшли висновку, що звичка до додаткового фізичного навантаження і вживання 1,5-2 л води достовірно вище у осіб без ЦД. Недостатнє вживання фруктів та овочів в щоденному раціоні харчування знаходиться в прямій залежності із захворюванням на ЦД, із його ускладненням у вигляді прогресування ДР.

Із метою порівняння результатів анкетування про спосіб життя в різних групах пацієнтів були розраховані індекси, які використовувалися як інтегральні кількісні критерії. В даній роботі наведений коефіцієнт «раціональності СЖ», який розраховували як відношення суми відповідей А+Б до В+Г+Д, і його зростання відображувало найбільш раціональні звички. Аналіз коефіцієнта в групах показав (рис. 5-Б), що у носіїв дикого генотипу СЖ не відрізнявся у пацієнтів на ЦД2, як у порівнянні із КГ, так і в залежності від розвитку ДР. У носіїв поліморфізму коефіцієнт раціональності СЖ був взагалі нижчим, ніж у носіїв дикого поліморфізму, а в групі ДР-1 та ДР-3 достовірно відрізнявся у 3,7 та 1,8 рази ($P < 0,05$), відповідно. Таким чином, ми виявили відмінність в харчовому раціоні та поведінкових звичках у пацієнтів з ЦД2 із різною стадією ДР і різним PPAR-залежним фенотипом.

Жирова тканина відіграє вирішальну роль у регуляції прийому їжі, оскільки вона виділяє ряд ендокринних та паракринних медіаторів, включаючи лептин, адипонектин, резистин та TNF- β , які впливають на апетит [18]. Розуміння складної системи сигналіngu, що лежить в основі контролю апетиту, ймовірно, запропонує нові підходи до стратегій лікування. Здатність агоністів PPAR індукувати

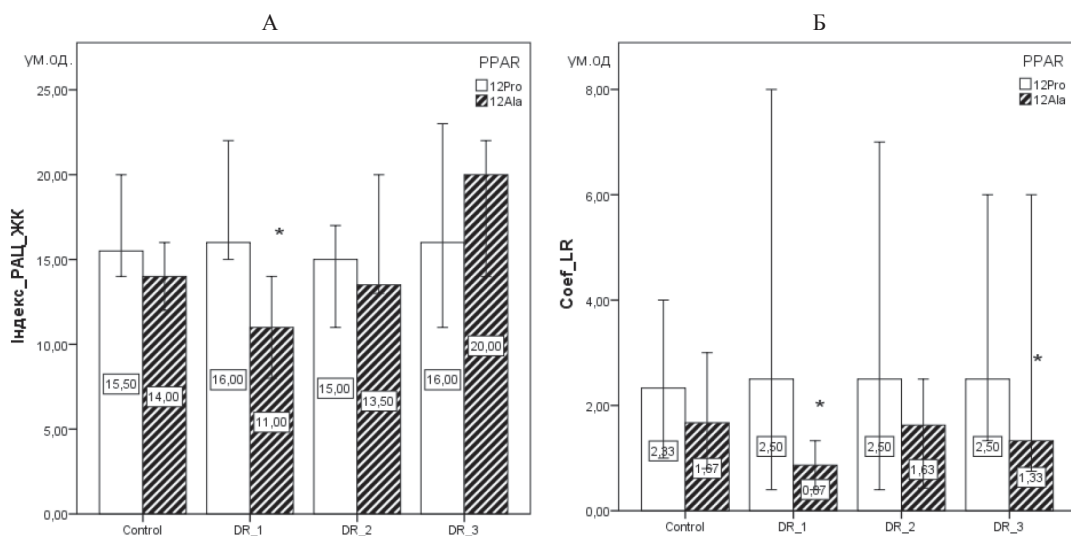


Рис. 5. Порівняння показника «раціональності вживання ЖК» (А) та коефіцієнта раціональності способу життя (Б) в досліджених групах в залежності від генотипу PPAR (світлі стовпчики – носії генотипу Pro12Pro, темні – носії алелі 12Ala); * – відмінність в групі на рівні $P < 0,05$.

адаптивний термогенез та захищати як від аліментарного, так і генетично детермінованого ожиріння на тваринних моделях свідчить про те, що PPAR-залишається перспективною мішенню в лікуванні ожиріння.

Дослідження асоціації захворювань, пов'язані з геномом, проведені в великих когортах, значною мірою сприяли відкриттю нових генетичних локусів діабету 2 типу та інших метаболічних особливостей, хоча виявлені загальні варіанти пояснюють лише невелику частку загальної схильності до діабету [19]. З нашої точки зору, найбільш ефективним шляхом розробки харчових та поведінкових рекомендацій для запобігання розвитку ЦД2, або прогресування його ускладнень є вивчення фенотипічних особливостей пацієнтів, які віддзеркалюють відмінності генетично детермінованих механізмів регуляції обміну речовин.

Наявність відмінностей поведінкового характеру у осіб із різним PPARG-залежним фенотипом може бути пояснена генетично детермінованими особливостями регуляції обміну речовин, схильності до вживання деяких продуктів, відмінністю регуляторних впливів на жирову тканину, механізмів забезпечення енергетичним субстратом печінки та скелетної мускулатури. Вказані фактори можуть впливати на особливості поведінки хворих, їх адаптацію до лікування і схем корекції. Ці особливості необхідно враховувати для розробки ефективних схем лікування не тільки в групах із різним ступенем ушкодження сітківки та тривалістю ЦД2, а також в залежності від поліморфізмів генів ключових ферментів жирового та вуглеводного обміну і забезпечують зв'язок між факторами зовнішньої середовища та внутрішніми механізмами регуляції енергетичного гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ЦД2 найбільш ефективним шляхом корекції гіперглікемії на усіх стадіях розвитку ДР виявилось вживання інсуліну в таблетованих формах, але найбільшу стабільність у досягненні цільового рівня глюкози крові виявлено у носіїв поліморфізму гену PPARG.

2. Не виявлено достовірної розбіжності показників ліпідограми у осіб із різним PPARG-залежним фенотипом, але у хворих на ЦД2 носіїв алелі 12A1a виявлене на початку захворювання переважання в 2,3-2,5 рази ($P < 0,05$) вмісту насичених ЖК в складі мембран еритроцитів, і незначне поступове зменшення «насиченості» мембран з прогресуванням ДР.

3. Носії дикого генотипу Pro12Pro не відрізнялися від КГ за раціональністю харчування та СЖ, як с початку захворювання на ЦД, так із прогресуванням ДР. Носіям алелі 12A1a було притаманно на початку захворювання нехтування харчовими реко-

мендаціями, а із прогресуванням ступеню мікросудинних ускладнень, свідомість у правильному харчуванні зростала вдвічі ($P < 0,05$). У осіб із PPARG поліморфізмом СЖ був менш раціональним, ніж у носіїв дикого генотипу Pro12Pro. Наявність ЦД2 і розвиток ускладнення у вигляді ДР знижувала прагнення до здорового СЖ в 2-3 рази ($P < 0,05$).

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

Джерела фінансування. Робота виконана, як фрагмент Держбюджетної НДР «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу» № держреєстрації 0118U001214, строки виконання 2018-2020 р.р.

REFERENCES

1. Balashevich L.I., Izmaylov A.S. Diabetic ophthalmopathy / St. Petersburg: Chelovek, 2012. 396 p. [in Russia]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21066959>
2. Boden G., Laakso M. Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes. What is the cause and effect? // *Diabetes Care* 2004; 27 (9): 2253-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.9.2253>
3. Lin J., Wu H., Tarr P.T., et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres // *Nature*. 2002; 418 (6899): 797-801. <https://doi.org/10.1038/nature00904>
4. Fu S., Meng Y., Zhang W. et al. Transcriptomic Responses of Skeletal Muscle to Acute Exercise in Diabetic Goto-Kakizaki Rats // *Front Physiol*. 2019; 10: 872. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00872>
5. Grimaldi PA. Peroxisome proliferator-activated receptors as sensors of fatty acids and derivatives // *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64 (19-20): 2459-64. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7278-5>
6. Zierath JR, Ryder JW, Doebber T, et al. Role of skeletal muscle in thiazolidinedione insulin sensitizer (PPARgamma agonist) action // *Endocrinology*. 1998; 139: 5034-41. <https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6364>
7. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. et al., A Pro12Ala substitution in the human PPAR γ 2 is associated with decreased receptor activity, improved insulin sensitivity, and lowered body mass index // *Nat Genet*. 1998. 20: 284-7 <https://doi.org/10.1038/3099>
8. Hu E., Kim J.B., Sarraf P., Spiegelman B.M. Inhibition of adipogenesis through MAP-kinase mediated phosphorylation of PPAR γ // *Science*. 1996; 274: 2100-3. <https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2100>
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>
10. Blaszke F, Takata Y, Caglayan E, et al. Obesity, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, and

- Atherosclerosis in Type 2 Diabetes // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2006; 26: 28-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000191663.12164.77>
11. Mann J.I. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review // *Nutr. Rev.* 2006; 64 (9): 422-7. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00227.x>
 12. Risérus U., Willett W.C., Hu F.B. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes // *Prog Lipid Res.* 2009; 48 (1): 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.10.002>
 13. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A. et al. Frequency Pro12Ala PPAR γ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible link to development metabolic syndrome // *Tsitologiya i genetika*. 2007; 5: 43-7. [in Russia] <http://cytgen.com/articles/4150043a.pdf>
 14. Ziablytsev S.V., Mokrii V.Y. Association between allele 12Pro of rs1801282 polymorphism gene PPAR and diabetes mellitus type 2 // *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2016; 3 (55): 34-8. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(55\).2016.77483](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(55).2016.77483)
 15. Weijers Rob N.M. Lipid Composition of Cell Membranes and Its Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus // *Curr Diabetes Rev.* 2012; 8 (5): 390-400. <https://doi.org/10.2174/157339912802083531>
 16. Hussein J.S. Cell membrane fatty acids and health // *Int. J. Pharm. Sci.* 2013; 5 (Suppl. 3): 38-46. <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol5Suppl3/7389.pdf>
 17. Rykov S.O., Bykhovets M.Y., Natrus L.V. Features of the lifestyle as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types // *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2019; 7 (1): 54-61. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.7.1.2019.163000>
 18. Salas-Salvadó J., Martínez-González M.A., Bulló M., Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21 (Suppl 2): B32-48. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.009>
 19. Korat A., Willett W.C., Hu F.B. Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study // *Nutr Rep.* 2014; 3 (4): 345-54. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0103-5>.

Отримано: 15.10.2019

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ОТЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЁННЫМ РЕТИНОПАТИЕЙ С РАЗНЫМ PPAR γ -ЗАВИСИМЫМ ФЕНОТИПОМ

¹Натрус Л.В., ²Рыков С.А., ²Биховець М.Ю.

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина
Lnatrus777@gmail.com

Актуальность. Проблема лечения и профилактики микрососудистых осложнений на фоне гипергликемии гораздо обширнее, чем соблюдение соответствующей диеты. Необходимо учитывать, как поведенческие особенности человека, так и генетически детерминированные механизмы регуляции метаболизма.

Цель работы: изучить поведенческие и генетически детерминированные различия у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным ретинопатией с различным PPAR γ -зависимым фенотипом.

Материалы и методы. Исследование включало 101 больного с сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которых по результатам офтальмологического обследования были выявлены различные стадии диабетической ретинопатии (ДР) по шкале ETDRS. Контрольная группа (КГ) включала 40 человек без СД, сопоставимых с пациентами по полу, возрасту, индексу массы тела. Полиморфизм гена определяли с помощью ПЦП-реал тайм на автоматическом амплификаторе Gene Amp® PCR System 7500, спектр жирных кислот (ЖК) определяли с помощью газо-жидкостной хроматографии, поведенческие и пищевые привычки анализировали по результатам анкетирования.

Результаты. У пациентов с СД2 наиболее эффективным путем коррекции гипергликемии на всех стадиях развития осложнений оказалось употребление инсулина в таблетированных формах, но большую стабильность в достижении целевого уровня глюкозы крови имели носители полиморфизма гена PPAR γ . По рациональности питания и образу жизни (ОЖ) носители дикого генотипа Pro12Pro не отличались от КГ. Носителям аллели 12Ala было характерно в начале заболевания пренебрежение пищевыми рекомендациями, но с прогрессированием степени микрососудистых осложнений, сознательность в необходимости правильного питания возрастала вдвое ($P < 0,05$). Их ОЖ изначально был менее рациональным, чем у носителей дикого генотипа Pro12Pro, но течение СД2 и развитие осложнения в виде ДР в 2-3 раза ($P < 0,05$) снижало стремление к здоровому ОЖ.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, образ жизни, питание, гипергликемия, полиморфизм гена

**BEHAVIORAL AND GENETICALLY DETERMINED DIFFERENCES IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY RETINOPATHY WITH DIFFERENT
PPARG-DEPENDENT PHENOTYPE**

¹Natrus L.V., ²Rykov S.A., ²Bykhovets M.Y.

¹Bogomolets National Medical University Kyev, Ukraine

²Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyev, Ukraine

Lnatrus777@gmail.com

Relevance. The problem of treatment and prevention of microvascular complications against the background of hyperglycemia is much broader than adherence to an appropriate diet. It is necessary to take into account both the behavioral characteristics of a person and the genetically determined mechanisms of metabolic regulation.

Objective to study the behavioral and genetically determined differences in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy with different PPARG-dependent phenotype.

Materials and methods. The study included 101 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who, according to the results of an ophthalmological examination, revealed various stages of diabetic retinopathy (DR) according to the ETDRS scale. The control group (CG) included 40 people without diabetes, comparable to patients by gender, age, and body mass index. Gene polymorphism was determined using real-time PCR on an automatic amplifier Gene Amp® PCR System 7500, the fatty acid spectrum (FA) was determined using gas-liquid chromatography, and behavioral and nutritional habits were analyzed according to the results of a questionnaire.

Results. In patients with type 2 diabetes, the most effective way to correct hyperglycemia at all stages of development of complications was the use of insulin in tablet forms. Carriers of the PPARG gene polymorphism had greater stability in achieving the target blood glucose level. The carriers of the wild genotype Pro12Pro did not differ from the CG in the rationality of nutrition and lifestyle. Carriers of the 12Ala allele were characterized by a neglect of food recommendations at the beginning of the disease, but with the progression of the degree of microvascular complications, the awareness of the need for proper nutrition doubled ($P < 0.05$). Their lifestyle was initially less rational than that of carriers of the wild genotype Pro12Pro, but the course of T2DM and the development of complications in the form of DR by 2–3 times ($P < 0.05$) reduced the desire for a healthy lifestyle.

Keywords: diabetic retinopathy, lifestyle, nutrition, hyperglycemia, gene polymorphism

ОЦІНКА РІВНЯ МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ НЕЙРОНІВ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Герасимчук В.Р.

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

viktorianeuro@ukr.net

Актуальність. Щороку в Україні реєструється 100-110 тис. гострих порушень мозкового кровообігу, з яких близько 57% становить ішемічний інсульт (ІІ). Вивчення динаміки маркерів пошкодження нейронів та їх взаємозв'язку із показниками оксидативного стресу може бути інформативним для оцінки прогнозу перебігу відновного періоду ІІ.

Мета: вивчення особливостей рівня маркерів пошкодження нейронів, стану про- та антиоксидантних систем та їх впливу на прояви неврологічного дефіциту і функціонального стану пацієнтів після перенесеного ІІ.

Матеріали та методи. Обстежено 120 пацієнтів в ранньому відновному періоді первинного гемісферного атеротромботичного ІІ. Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Оцінку неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих здійснювали за шкалою NIHSS, Скандинавською шкалою інсульту (СШ), модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) та індексом Бартел (ВІ). Визначення рівня нейронспецифічної енолази (НСЕ) у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу. Визначення рівня продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові, активності глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГП) проводили спектрофотометрично. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) із застосуванням непараметричних методів оцінки результатів.

Результати. У пацієнтів через 1 місяць після перенесеного ІІ виявлено підвищення вмісту АФГн (356 нм) на 33,9% ($p < 0,05$) порівняно із КГ, КФГн (370 нм) – на 26,0% ($p < 0,05$), АФГо (430 нм) – на 76,2% ($p < 0,01$), КФГо (530 нм) – 125,0% ($p < 0,01$). Загальний рівень продуктів ОМБ у обстежених хворих був на 37,0% вищим, ніж у КГ ($p < 0,05$), тоді як активність ГП та ГР знижені на 31,6% та 28,6%, відповідно ($p < 0,05$), а рівень НСЕ підвищений на 150,6% ($p < 0,05$).

Бал за NIHSS корелював із рівнем АФГн (356 нм) ($r = 0,24$; $p = 0,032$), КФГо (530 нм) ($r = 0,41$; $p = 0,047$) та загальним рівнем продуктів ОМБ ($r = 0,25$; $p = 0,039$), тоді як активність ГР вірогідно впливала на оцінку за NIHSS ($r = -0,27$; $p = 0,048$), СШ ($r = 0,23$; $p = 0,034$) та ВІ ($r = 0,31$; $p = 0,038$). Також виявлено вірогідні кореляційні зв'язки рівнем НСЕ та концентрацією всіх фракцій продуктів ОМБ, активністю ГП і ГР.

Висновки. Для пацієнтів після перенесеного ІІ характерно підвищення рівня НСЕ, що корелює із ступенем проявів неврологічного дефіциту та функціональним станом хворих. Рівень НСЕ зростає при збільшенні концентрації продуктів ОМБ та зниженні активності ГП і ГР, що може свідчити про поглиблення ступеня пошкодження нейронів на ґрунті дисбалансу про- та антиоксидантних систем. Дані процеси негативно впливають на функціональний стан хворих, при чому найбільший вплив чинить концентрація КФГо (530 нм), загальний рівень продуктів ОМБ та активність ГР.

Ключові слова: ішемічний інсульт, оксидативний стрес, нейронспецифічна енолаза, окисна модифікація білків.

Актуальність. Щороку в Україні реєструється 100-110 тис. гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), з яких близько 57% становить ішемічний інсульт (ІІ) [1, 3]. Даний показник в Україні залишається стабільно високим і перевищує аналогічний більшості європейських країн, де він становить близько 200,0 на 100 тис. населення [3, 11]. Аналіз захворюваності на інсульт в Україні протягом останніх десятиліть свідчить про несприятливу тенденцію до її зростання.

Оксидативний стрес відіграє провідну роль у патогенезі ІІ, розвиваючись вже в перші хвилини ішемії. Особлива небезпека його розвитку у центральній нервовій системі зумовлена значним вмістом в тканині мозку ліпідів із перевагою поліненасичених жирних кислот, які можуть ставати субстратом перекисного окиснення ліпідів [7, 10]. Крім того, активність антиоксидантних систем моз-

ку є нижчою порівняно із іншими органами, що робить його особливо чутливим до дії активних форм кисню [10, 15]. Проте при оксидативному стресі в першу чергу пошкоджуються білкові молекули, а не ліпіди, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей білкових компонентів мембран та ферментів із подальшою деструкцією клітини [4, 7, 15]. Цей процес може бути оборотним при достатньому енергетичному потенціалі клітини та наявності в ній відновленого глутатіону [10, 15], тому дисфункція системи глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) не може забезпечити достатнього захисту в умовах ішемії.

Одним із методів оцінки ступеня пошкодження нервової тканини, в тому числі і при ГПМК, є визначення рівня нейронспецифічних білків [8, 9, 12], до яких належить нейроспецифічна енолаза (НСЕ) – гліколітичний фермент, що міститься у цитоплазмі

нейронів, нейроендокринних клітин та інших клітин нейроектодермального походження. Деструкція нейронів різної етіології (церебро-васкулярні захворювання, нейроінфекції, черепно-мозкова травма, гіпоксія) призводить до підвищення рівня НСЕ в крові [2, 6, 8, 12]. Концентрація НСЕ у сироватці крові при гострому ІІ поступово підвищується протягом першої доби, і досягає пікової концентрації протягом 72 годин після інсульту [6, 9], що корелює із розміром вогнища ішемії [2, 5, 9]. З огляду на це, вивчення динаміки маркерів пошкодження нейронів та їх взаємозв'язку із показниками оксидативного стресу у пацієнтів після перенесеного ІІ може бути інформативним для оцінки прогнозу перебігу відновного періоду ІІ та вибору оптимальної тактики лікування.

Мета: вивчення особливостей маркерів пошкодження нейронів, стану про- та антиоксидантних систем та їх впливу на прояви неврологічного дефіциту і функціонального стану пацієнтів після перенесеного ІІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході дослідження обстежено 120 пацієнтів в ранньому відновному періоді первинного гемісферного атеротромботичного інсульту віком від 46 до 81 років (81 чоловік, 39 жінок, середній вік 63,0 [53,0; 68,0] років). Діагноз та патогенетичний підтип ІІ був встановлений у гострому періоді захворювання.

Критерії включення в дослідження: первинний гемісферний атеротромботичний ІІ у ранньому відновному періоді.

Критерії виключення з дослідження: повторний інсульт; геморагічний інсульт; кардіоемболічний інсульт; інсульт у вертебро-базиллярному басейні; наявність у пацієнта в анамнезі перенесених важких ЧМТ, нейроінфекцій, спадково-дегенеративних захворювань, прояви яких могли б вплинути на клінічну картину ІІ; наявність у хворого декомпенсованої соматичної патології і/або онкопатології, які б могли непередбачувано вплинути на фармакокінетику та фармакодинаміку досліджуваних препаратів та перебіг захворювання; відмова від участі в дослідженні.

Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік 57,0 [50,0; 67,0] років), без анамнезу ГПМК та тяжкої соматичної патології.

Дослідження проводилось на базі відділень судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні. Підбір пацієнтів проводився в гострому періоді захворювання. Перед залученням в дослідження у всіх хворих отримано поінформовану згоду. В подальшому обстеження хворих проводилось через 1 місяць після ІІ.

Усі хворі отримували базисну терапію для вторинної профілактики інсульту (антиагреганти, антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати) згідно Наказу МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.

Оцінку неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих здійснювали за шкалою NIHSS, Скандинавською шкалою інсульту (СШІ), модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) та індексом Бартел (BI).

Визначення рівня нейронспецифічної енолази у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу у модифікації ELISA за допомогою тест-систем компанії DAI (США) згідно інструкцій виробника.

Визначення рівня продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові проводили за методом Дубініної Є.Є. Оптичну щільність продуктів окисненої модифікації білків (ОМБ) реєстрували на спектрофотометрі Specord M-40 (Німеччина). На довжинах хвиль 356 і 370 нм реєстрували альдегід- і кетопохідні фенілгідрозонів нейтрального характеру (АФГн і КФГн). Нв довжинах хвиль 430 і 530 нм реєстрували альдегід- і кетопохідні фенілгідрозонів основного характеру (АФГо і КФГо).

Стан антиоксидантної системи оцінювали шляхом дослідження активності глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГП). Активність ГП визначали спектрофотометрично за допомогою реєстрації екстинкції окисненого глутатіону при довжині хвилі 260 нм, а ГР – визначення змін концентрації НАДФ при довжині хвилі 340 нм.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) із застосуванням непараметричних методів оцінки результатів. Результати представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу [Q25%; Q75%]. Наявність кореляційного зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично вірогідною вважали різницю $p < 0,05$ між порівнюваними вибірками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки проявів неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих через 1 місяць після перенесеного ІІ було проведено обстеження із застосуванням ряду шкал (табл. 1).

Дослідження показників оксидативного стресу у пацієнтів через 1 місяць після перенесеного ІІ засвідчило наявність дисбалансу про- та антиоксидантних систем (табл. 1), що проявлялось вірогідно вищими концентраціями продуктів ОМБ та нижчою активністю ферментів системи глутатіону порівняно із КГ ($p < 0,05$). Зокрема, вміст АФГн (356 нм) у хворих після перенесеного ІІ був на 33,9 %, а КФГн (370 нм) – на 26,0 % вищим, ніж у осіб із КГ

($p < 0,05$). Найбільш виражені відмінності між обстеженими хворими та КГ виявлені у вмісті АФГо (430 нм) та КФГо (530 нм), які перевищували показники КГ на 76,2 % та 125,0 %, відповідно ($p < 0,01$). Загальний рівень продуктів ОМБ у обстежених хворих був на 37,0 % вищим, ніж у КГ ($p < 0,05$), тоді як активність ГП та ГР знижені на 31,6 % та 28,6 %, відповідно ($p < 0,05$).

Дисбаланс про- та антиоксидантних систем при цьому супроводжувався підвищенням рівня НСЕ (табл. 2) на 150,6 % порівняно із КГ ($p < 0,05$).

Вивчення взаємозв'язків між рівнем НСЕ та проявами неврологічного дефіциту (табл. 3) виявило вірогідний слабкий кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ та оцінкою за NIHSS ($r = 0,19$; $p = 0,047$) та СШ ($r = -0,25$; $p = 0,028$). При дослідженні впливу

продуктів ОМБ на прояви неврологічного дефіциту (табл. 3) встановлено, що бал за NIHSS через 1 місяць після І корелював із рівнем АФГн (356 нм) ($r = 0,24$; $p = 0,032$), КФГо (530 нм) ($r = 0,41$; $p = 0,047$) та загальним рівнем продуктів ОМБ ($r = 0,25$; $p = 0,039$). Вплив оксидативного стресу на оцінку за СШ підтверджувався наявністю вірогідних зворотних кореляційних зв'язків між балом за СШ через 1 місяць та концентрацією АФГн (356 нм) ($r = -0,29$; $p = 0,044$), АФГо (430 нм) ($r = -0,26$; $p = 0,035$), КФГо (530 нм) ($r = -0,44$; $p = 0,041$) та загальним рівнем продуктів ОМБ ($r = -0,34$; $p = 0,046$). Оцінка за mRS через 1 місяць після І залежала від вихідної концентрації КФГн (370 нм) ($r = 0,32$; $p = 0,048$). На бал за ВІ через 1 місяць після І впливали концентрації АФГн (356 нм) ($r = -0,32$; $p = 0,037$), КФГн (370 нм) ($r = -0,36$;

Таблиця 1

Показники неврологічного дефіциту та функціонального стану хворих, Ме [Q25%; Q75%]

Шкала	Контрольна група	Хворі після І	P
NIHSS	0 [0; 1]	7 [6; 8]	$p < 0,01$
СШ	60 [58; 60]	40 [37; 43]	$p < 0,01$
mRS	0 [0; 0]	3 [3; 4]	$p < 0,05$
ВІ	100 [100; 100]	70 [65; 70]	$p < 0,01$

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно із КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Рівень маркерів пошкодження нейронів і стану про- та антиоксидантних систем, Ме [Q25%; Q75%]

Показник	Контрольна група	Хворі після І	p
НСЕ, нг/мл	4,35 [3,9; 4,6]	10,9 [8,1; 13,8]	$< 0,05$
АФГн (356 нм), ум. од.	1,703 [1,648; 1,789]	2,281 [2,213; 2,472]*	$< 0,05$
КФГн (370 нм), ум. од.	1,602 [1,589; 1,635]	2,018 [1,889; 2,109]*	$< 0,05$
АФГо (430 нм), ум. од.	0,513 [0,503; 0,522]	0,904 [0,849; 0,989]*	$< 0,01$
КФГо (530 нм), ум. од.	0,024 [0,021; 0,027]	0,054 [0,048; 0,061]*	$< 0,01$
Загальний рівень продуктів ОМБ, ум. од.	3,847 [3,781; 3,864]	5,272 [4,984; 5,636]*	$< 0,05$
ГП, мкмоль/хв*мг	0,38 [0,34; 0,44]	0,26 [0,21; 0,29]*	$< 0,05$
ГР, нмоль/хв*мг	0,049 [0,44; 0,52]	0,035 [0,031; 0,042]*	$< 0,05$

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно із КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між рівнем маркерів пошкодження нейронів, стану про- та антиоксидантних систем та проявами неврологічного дефіциту

Показник	NIHSS	СШ	mRS	ВІ
НСЕ	$r = 0,19^*$ $p = 0,047$	$r = -0,25^*$ $p = 0,028$	$r = 0,16$ $p = 0,328$	$r = 0,19$ $p = 0,176$
АФГн (356 нм)	$r = 0,24^*$ $p = 0,032$	$r = -0,29^*$ $p = 0,044$	$r = 0,21$ $p = 0,217$	$r = -0,32^*$ $p = 0,037$
КФГн (370 нм)	$r = 0,35$ $p = 0,115$	$r = -0,23$ $p = 0,083$	$r = 0,32^*$ $p = 0,048$	$r = -0,36^*$ $p = 0,032$
АФГо (430 нм)	$r = 0,15$ $p = 0,212$	$r = -0,26^*$ $p = 0,035$	$r = 0,15$ $p = 0,497$	$r = -0,25$ $p = 0,195$
КФГо (530 нм)	$r = 0,41^*$ $p = 0,047$	$r = -0,44^*$ $p = 0,041$	$r = 0,04$ $p = 0,794$	$r = -0,36^*$ $p = 0,042$
Загальний рівень продуктів ОМБ	$r = 0,25^*$ $p = 0,039$	$r = -0,34^*$ $p = 0,046$	$r = 0,29$ $p = 0,146$	$r = -0,35^*$ $p = 0,028$
ГП	$r = -0,21$ $p = 0,188$	$r = 0,21$ $p = 0,209$	$r = -0,21$ $p = 0,422$	$r = 0,19$ $p = 0,056$
ГР	$r = -0,27^*$ $p = 0,048$	$r = 0,23^*$ $p = 0,034$	$r = -0,25$ $p = 0,079$	$r = 0,31^*$ $p = 0,038$

Примітка: * – вірогідність кореляційного зв'язку ($p < 0,05$).

$p=0,032$), КФГо (530 нм) ($r=-0,36$; $p=0,042$) та загальний рівень продуктів ОМБ ($r=-0,35$; $p=0,028$). Залежності між активністю ГП та проявами неврологічного дефіциту виявлено не було, тоді як активність ГР вірогідно впливала на оцінку за NIHSS ($r=-0,27$; $p=0,048$), СШІ ($r=0,23$; $p=0,034$) та ВІ ($r=0,31$; $p=0,038$).

Вивчення впливу стану про- та антиоксидантних систем на рівень маркерів пошкодження нейронів (табл. 4) виявило вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ та концентрацією КФГн (370 нм) ($r=0,68$; $p=0,019$), АФГо (430 нм) ($r=0,63$; $p=0,011$), КФГо (530 нм) ($r=0,49$; $p=0,009$), та сильний кореляційний зв'язок між вмістом НСЕ та концентрацією АФГн (356 нм) ($r=0,71$; $p=0,021$) і загальним рівнем продуктів ОМБ ($r=0,78$; $p=0,007$), що може свідчити про поглиблення ступеня пошкодження нейронів в результаті наростання проявів оксидативного стресу. Крім того, підвищення рівня НСЕ супроводжувалось зниженням активності ГП ($r=-0,46$; $p=0,011$) і ГР ($r=-0,33$; $p=0,009$).

Отримані результати засвідчують, що явища оксидативного стресу, характерні для гострого періоду ГПМК, характерні і для відновного періоду ІІ, що зокрема проявляється у вигляді збільшення концентрації всіх фракцій продуктів ОМБ на фоні зниження активності антиоксидантних ферментів системи глутатіону. Наростання дисбалансу про- та антиоксидантних систем супроводжувалось посиленням проявів неврологічного дефіциту, при чому найбільший вплив мали концентрація КФГо (530 нм), загальний рівень продуктів ОМБ та активність ГР. Існує ряд досліджень ролі вказаних процесів в патогенезі афективних порушень та порушень процесів нейропластичності після ІІ [7], змін вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові у гострому періоді ІІ [4]. Темпи зниження вмісту продуктів ОМБ корелювали із ступенем регресу неврологічної симптоматики та тривожно-депресивних порушень [13, 14], що могло б бути використано у якості прогностичного критерію після подальших досліджень.

Рівень НСЕ в сироватці крові вірогідно корелював із проявами неврологічного дефіциту за NIHSS

Таблиця 4
Кореляційні зв'язки між рівнем продуктів ОМБ, активністю ферментів системи глутатіону і показниками пошкодження нейронів

Показник	НСЕ	
	r	P
АФГн (356 нм)	0,71*	0,021
КФГн (370 нм)	0,68*	0,019
АФГо (430 нм)	0,63*	0,011
КФГо (530 нм)	0,49*	0,009
Загальний рівень продуктів ОМБ	0,78*	0,007
ГП	-0,46*	0,011
ГР	-0,33*	0,009

Примітка: * – вірогідність кореляційного зв'язку ($p<0,05$).

та СШІ, що може бути зумовлено його залежністю від розміру вогнища ішемії [5, 9]. В свою чергу, рівень НСЕ зростає при збільшенні рівня всіх фракцій продуктів ОМБ та зниженні активності ГП і ГР, що може свідчити про поглиблення ступеня пошкодження нейронів на ґрунті активації прооксидантних та зниження активності антиоксидантних систем.

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнтів після перенесеного ІІ характерно підвищення рівня маркера пошкодження нейронів НСЕ, що корелює із ступенем проявів неврологічного дефіциту та функціональним станом хворих.

2. Дисбаланс про- та антиоксидантних систем через 1 місяць після перенесеного ІІ негативно впливає на прояви неврологічного дефіциту та функціональний стан хворих, причому найбільший вплив чинить концентрація КФГо (530 нм), загальний рівень продуктів ОМБ та активність ГР.

3. Рівень НСЕ зростає при збільшенні рівня продуктів ОМБ та зниженні активності ГП і ГР, що може свідчити про поглиблення ступеня пошкодження нейронів на ґрунті дисбалансу про- та антиоксидантних систем.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має 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

- Zozulya I.S., Zozulya A.I. [The main tasks of improving the provision of medical care for cerebral stroke] // Ukrainian Medical Journal. 2014; 4 (102): 114-8. [in Ukrainian] URL: <https://www.umj.com.ua/article/77867/osnovni-zavdannya-pokrashhannya-nadannya-medichnoi-dopomogi-pri-cerebralnomu-insulti>
- Mishchenko V.M., Sokolyk V.V. [Brain small vessels disease (neuroimaging and biochemical markers)] // Ukrainian Journal of Psychoneurology. 2014; 22 (4): 41-5. [in Russian]. URL: <http://uvnnp.com.ua/upload/iblock/567/56744896b234896b86df669f0ecd9992.pdf>
- Mishchenko T.S. Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of medical care for patients with stroke in Ukraine // Ukrainian Journal of Psychoneurology. 2017; 25 (1): 22-4. [in Russian]. URL: <http://uvnnp.com.ua/upload/iblock/871/8710f7dfba63e16a500a82d17123f077.pdf>
- Muravleva LE, Molotov-Luchansky VB, Klyuev DA, Bakenova RA, Kultanov B.Zh., Tankibayeva NA, Koikov VV, Omarova GA. Oxidative Modification of Proteins: Problems and Prospects for Research // Fundamental Research. 2010; 1: 74-8. [in Russian].

- URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1617>
- Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2012; 27 (2): 186-90. <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0172-9>.
 - De Marchis G.M., Dankowski T., Kunig I.R., et al. A novel biomarker-based prognostic score in acute ischemic stroke: The CoRisk score // *Neurology*. 2019; 92 (13): e1517-e1525. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007177>.
 - Dogan O., Kisa U., Erdemoglu A. et al. Oxidative and nitrosative stress in patients with ischemic stroke // *J. Laboratory Medicine*. 2018; 42 (5): 195-200. <https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0036>.
 - Gandolfi M., Smania N., Vella N., Picelli S., Chirumbolo S. Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art // *Neural Plasticity*. 2017, Article ID 1389475: 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/1389475>.
 - Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion // *Clinical & Translational Neuroscience*. 2018: 1-7. <https://doi.org/10.1177/2514183X18768050>.
 - Komsiiska D. Oxidative stress and stroke: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options // *Comparative Clinical Pathology*. 2019; 28 (4): 915-26. <https://doi.org/10.1007/s00580-019-02940-z>.
 - Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Feigin V.L. et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study // *Neuroepidemiology*. 2015; 45 (3): 190-202. <https://doi.org/10.1159/000441098>.
 - Makris K., Haliassos A., Chondrogianni M., Tsivgoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2018; 55:5: 294-328. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1461190>.
 - Peizhong M. Oxidative Stress and Its Clinical Applications in Dementia. *Journal of Neurodegenerative Diseases*. 2013: Article ID 319898: 15 p. <https://doi.org/10.1155/2013/319898>.
 - Salim S. Oxidative stress and psychological disorders // *Current Neuropharmacology*. 2014; 12 (2): 140-7. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>
 - itranovb I., Љиarnik P., Kollbr B. et al. Oxidative Stress Markers and Their Dynamic Changes in Patients after Acute Ischemic Stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016: Article ID 9761697: 7 p. <https://doi.org/10.1155/2016/9761697>.

Отримано: 13.12.2019

ОЦЕНКА УРОВНЯ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Герасимчук В. Р.

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

Актуальность. Ежегодно в Украине регистрируется 100-110 тыс. острых нарушений мозгового кровообращения, из которых около 57% составляет ишемический инсульт (ИИ). Изучение динамики маркеров повреждения нейронов и их взаимосвязи с показателями оксидативного стресса может быть информативным для оценки прогноза течения восстановительного периода ИИ.

Цель: изучение особенностей уровня маркеров повреждения нейронов, состояния про- и антиоксидантных систем и их влияния на проявления неврологического дефицита и функционального состояния пациентов после перенесенного ИИ.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов в раннем восстановительном периоде первичного гемисферного атеротромботического ИИ. Контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Оценку неврологического дефицита и функционального состояния больных осуществляли по шкале NIHSS, Скандинавской шкале инсульта (СШИ), модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексом Бартел (BI). Определение уровня нейронспецифической енолазы (НСЭ) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Определение уровня продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) в сыворотке крови, активности глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) проводили спектрофотометрически. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) с применением непараметрических методов оценки результатов.

Результаты. У пациентов через 1 месяц после перенесенного ИИ обнаружено повышение содержания АФГн (356 нм) на 33,9% ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, КФГн (370 нм) – на 26,0% ($p < 0,05$), АФГо (430 нм) – на 76,2% ($p < 0,01$), КФГо (530 нм) – 125,0% ($p < 0,01$). Общий уровень продуктов ОМБ у обследованных больных был на 37,0% выше, чем в КГ ($p < 0,05$), тогда как активность ГП и ГР снижены на 31,6% и 28,6%, соответственно ($p < 0,05$), а уровень НСЭ повышен на 150,6% ($p < 0,05$).

Балл за NIHSS коррелировал с уровнем АФГн ($r = 0,24$; $p = 0,032$), КФГо (530 нм) ($r = 0,41$; $p = 0,047$) и общим уровнем продуктов ОМБ ($r = 0,25$; $p = 0,039$), тогда как активность ГР достоверно влияла на оценку по NIHSS ($r = -0,27$; $p = 0,048$), СШИ ($r = 0,23$; $p = 0,034$) и BI ($r = 0,31$; $p = 0,038$). Также обнаружены возможные корреляционные связи между уровнем НСЭ и концентрацией всех фракций продуктов ОМБ, активностью ГП и ГР.

Выводы. Для пациентов после перенесенного ИИ характерно повышение уровня НСЭ, что коррелирует со степенью проявлений неврологического дефицита и функциональным состоянием больных. Уровень НСЭ возрастает при увеличении концентрации продуктов ОМБ и снижении активности ГП и ГР, что может свидетельствовать о углублении степени повреждения нейронов на почве дисбаланса про- и антиоксидантных систем. Данные процессы негативно влияют на функциональное состояние больных, причем наибольшее влияние оказывает концентрация КФГо (530 нм), общий уровень продуктов ОМБ и активность ГР.

Ключевые слова: ишемический инсульт, оксидативный стресс, нейронспецифическая енолаза, окислительная модификация белков.

ASSESSMENT OF THE NEURONAL DAMAGE AND OXIDATIVE STRESS MARKERS LEVEL IN POST STROKE PATIENTS

Gerasymchuk V. R.

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

Relevance. 100-110 000 acute disorders of cerebral circulation are registered in Ukraine annually, about 57% of which are ischemic stroke (IS). Study of dynamics of the neuronal damage markers level and their correlation with oxidative stress indicators may be informative for estimating the prognosis of the IS recovery period.

Objective: to study the features of neuronal damage markers level, the pro- and antioxidant systems status and their effect on the of neurological deficiency manifestations and the functional status of post stroke patients.

Materials and methods. 120 patients in the early recovery period of first-ever hemispheric atherothrombotic IS were examined. The control group (CG) included 20 healthy individuals, representative by age and gender. Assessment of neurological deficiency and functional status of patients was performed with the help of the NIHSS scale, the Scandinavian Stroke Scale (SSS), the modified Rankin Scale (mRS) and the Bartel Index (BI). The level of neuron-specific enolase (NSE) in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The determination of the level of oxidative protein modification (OPM) products in serum, glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GP) activity was performed spectrophotometrically. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6.0 statistical analysis package (StatSoft, Inc.) with the help of nonparametric results estimation methods.

Results. In patients after 1 month after IS an increase of AFGn (356 nm) content by 33.9% ($p<0.05$) compared to CG was observed. KFGn (370 nm) level was increased by 26.0% ($p<0.05$), AFGo (430 nm) – by 76.2% ($p<0.01$), CFG (530 nm) – 125.0% ($p<0.01$). The general OPM products was 37.0% higher than in CG ($p<0.05$), while the activity of GP and GR decreased by 31.6% and 28.6%, respectively ($p<0, 05$), and the NSE level was increased by 150.6% ($p<0.05$).

The NIHSS score correlated with the level of AFGn (356 nm) ($r=0.24$; $p=0.032$), KFGo (530 nm) ($r=0.41$; $p=0.047$) and the general OPM products level ($r=0.25$; $p=0.039$), whereas the GR activity significantly influenced the NIHSS score ($r=-0.27$; $p=0.048$), SSS score ($r=0.23$; $p=0.034$) and BI ($r=0.31$; $p=0.038$). Also significant correlations were found between the NSE level and the concentration of all OPM products, GP and GR activity.

Conclusions. The NSE level increase is characteristic for the post stroke patients, which correlates with the degree of neurological deficiency manifestations and the patients' functional status. The NSE level increases due to the increase of OPM products concentration and the decrease of GP and GR activity, which may indicate a worsening of the neuronal damage degree, linked to the pro- and antioxidant systems imbalance. These processes adversely affect the functional status of patients, with the greatest influence of the KFGo (530 nm) concentration, the general OPM products level and the GR activity.

Key words: ischemic stroke, oxidative stress, neuron-specific enolase, oxidative proteins modification.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.08>
 УДК 616.724–053.81:616.6

ПРОЯВИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

Крижанівська О.О. (<https://orcid.org/0000-0002-1988-0920>)

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

Актуальність. За останні роки проблемі захворювань скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) присвячено багато епідеміологічних робіт, у яких звернено увагу на широку поширеність патології СНЩС у осіб молодого віку, що розвивається на фоні генетично-детермінованої слабкості сполучної тканини (СТ), що є водночас підґрунтям для виникнення різноманітних супутніх захворювань полігенно-мультифакторної природи, в тому числі органів сечовидільної системи (СВС).

Мета. Дослідити прояви патології СВС у пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС.

Матеріали та методи. У дослідженні приймали участь 32 пацієнти (чоловіків – 4, жінок – 28) із захворюваннями СНЩС, середній вік яких становив $31,6 \pm 7,7$ років, що знаходилися на лікуванні в стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця. Досліджено прояви патології СВС у хворих даної групи.

Обстеження хворих проводили за класичною методикою обстеження пацієнтів із захворюваннями СНЩС. Обов'язковими були ортопантомографія з оглядом головок нижньої щелепи, рентгенографія СНЩС із відкритим ротом за Парма, комп'ютерна томографія чи МРТ СНЩС, іридобіомікроскопія. При з'ясуванні з анамнезу життя наявності патології СВС, пацієнта направляли на консультацію до нефролога. Всім обстеженим проводили УЗД нирок, сечовидільних шляхів, аналізи сечі.

Отримані дані лабораторних досліджень наводили в Міжнародній системі одиниць та обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакету MedStat та статистичного пакету EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017).

Результати. У пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС було виявлено такі прояви патології СВС: хронічний цистит – 37,5 % випадків, оксалатна чи уратна кристалурія – 37,5 %, нефроптоз – 9,4 %, сечокам'яна хвороба – 6,3 %, хронічний пієлонефрит – 6,3 %, подвоєна нирка – 3,1 %.

Виявлені структурні локальні чи хроматичні зміни строми райдувної оболонки ока в проєкційній ділянці нирок (75 %) і сечового міхура (43,6 %) у пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС свідчили про наявну вроджену слабкість СТ зазначених органів та схильність до розвитку патології СВС.

Зміни аналізів сечі були переважно у вигляді оксалатних кристалурій (34,4 %), зростання питомої ваги (15,6 %), протеїнурії (9,4 %), що додатково підтверджувало наявну патологію сечової системи.

Висновки. Прояви аномалій розвитку та інші захворювання нирок та сечового міхура, виявлені у хворих молодого віку із захворюваннями СНЩС, дозволяють припустити існування взаємозв'язку між перебігом патологічних процесів у СНЩС і захворюваннями СВС, в основі яких можуть лежати зміни в системі СТ.

При плануванні лікування пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС, які мають патологію СВС, слід призначати лікарські засоби, що не впливають на сечову систему та не спровокують загострення хвороби. При наявності патології нирок та/чи сечовидільних шляхів слід призначати УЗД даної системи з консультацією нефролога.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, сполучна тканина, нирки, сечовидільна система.

Актуальність. За останні роки проблемі захворювань скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) присвячено багато епідеміологічних робіт, у яких звернено увагу на широку поширеність патології СНЩС у осіб різної статі та віку, що розвивається на фоні генетично-детермінованої слабкості сполучної тканини (СТ), що є водночас підґрунтям для виникнення різноманітних супутніх захворювань полігенно-мультифакторної природи, в тому числі органів сечовидільної системи (СВС) [1-3].

Актуальність дослідження внутрішніх органів і визначення стану СТ у хворих із патологією СНЩС обумовлена зростанням частоти патологічних станів, пов'язаних із дисплазією СТ, яка розвивається в результаті впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища на організм людини під час

внутрішньоутробного розвитку та після народження, порушення харчування, зниження рівня життя, стрес тощо. Як наслідок – до клініки дедалі частіше звертаються пацієнти молодого віку із проявами диспластичних станів СТ, на фоні яких розвиваються артропатії СНЩС [2,4,5].

Диспластичні зміни СТ досить часто поєднуються з патологією нирок і сечовивідних шляхів [6, 7]. Майже кожен третій пацієнт має симптоми, характерні для захворювань СВС: часті сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, ніктурія, енурез, симптоми дисметаболічної нефропатії, полікістоз, дивертикульоз сечового міхура, нефроптоз, атонія чашково-мискової системи, атипове розміщення нирки, подвоєння нирки та/чи сечовидільних шляхів [7].

Таку різноманітність клінічних проявів можна пояснити тим, що кожен з елементів системи СТ контролюється різними генами і може мати пошкодження останніх на будь-якому рівні. Дослідники вказують, насамперед, на провідну роль мутацій генів, які кодують синтез і просторову орієнтацію колагену, це відповідає за формування компонентів екстрацелюлярного матриксу, а також чисельних ферментів, які приймають участь у внутрішньо- та позаклітинному дозріванні колагену та процесах фібрилогенезу [8].

Нирки закладаються із мезонефрального протока та нефрогенної тканини (нерозділені ділянки мезодерми в каудальній частині зародка) на другому місяці ембріогенезу та закінчують свій розвиток після народження дитини. Мезонефральний проток дає початок сечоводу, нирковим чашкам і мисці, сосочковим каналам, збірним трубкам, а із нефрогенної тканини диференціюються ниркові каналці. Таким чином, гістологічно, нирка повністю побудована із похідних мезенхіми.

Сечовий міхур гістологічно складається, переважним чином, із похідних мезодерми: перехідний епітелій і власна пластинка слизової оболонки, пучки гладких міоцитів м'язової оболонки з вираженими прошарками пухкої СТ, щільна СТ адвентиційної оболонки з великою кількістю товстих еластичних волокон [9].

Спільність походження СВС та системи СТ, значна кількість сполучнотканинних елементів, залучених у її будові, при вродженій слабкості та неповноцінності елементів СТ обумовлюють розвиток різноманітної патології нирок і сечовидільних шляхів [10].

Якщо розглядати СНЩС із позиції тканинної будови, то суглоб також побудований із різних видів СТ: зв'язковий апарат і сполучнотканинна капсула, суглобовий хрящ, волокнистий хрящ диска, прошарки СТ між пучками жувальних м'язів, тому існує висока ймовірність розвитку патології СНЩС при неповноцінності сполучнотканинних елементів [2, 5].

Мета: дослідити прояви патології СВС у пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 32 пацієнти (чоловіків – 4, жінок – 28) із захворюваннями СНЩС і СВС, середній вік яких становив $31,6 \pm 7,7$ років, що перебували на консультації та лікуванні в стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця. Усі хворі мали той чи інший ступінь структурних змін у СНЩС, виявлених при рентгенологічному чи МРТ обстеженні суглоба.

Огляд хворих проводили за методикою обстеження пацієнтів із захворюваннями СНЩС. Обо-

в'язковими були ортопантомографія з оглядом головок нижньої щелепи, рентгенографія СНЩС із відкритим ротом, за Парма, комп'ютерна томографія чи МРТ СНЩС, іридобіомікроскопія. При з'ясуванні з анамнезу життя патології СВС, пацієнта направляли на консультацію до нефролога. Всім обстеженим проводили УЗД нирок, сечовидільних шляхів, аналізи сечі.

Іридобіомікроскопію проводили для діагностики генетично-детермінованого стану СТ організму, про який свідчить структура райдужної оболонки (РО) ока. Унікальність райдужки полягає в тому, що на ній проєктуються всі органи людини, вона відображує вроджені вади, пов'язані зі станом СТ і закріплені у генотипі [2].

Враховуючи стан РО, можна визначити схильність пацієнта до розвитку тих чи інших захворювань, у тому числі СНЩС і сечової системи. Згідно схеми проєкційних зон тіла людини, сечова система проєктується на правій РО (в годинах): сечовий міхур і сечоводи – 4.45-5.00, нирки – 5.30-5.55; та на лівій РО: нирки – 6.05-6.30, сечовий міхур і сечоводи – 7.0-7.15; а сектор СНЩС розташований на 10.30-10.45 на правому оці та 1.15-1.30 на лівому [2].

Отримані дані лабораторних досліджень наводили в Міжнародній системі одиниць та обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакету MedStat та статистичного пакету EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017), що являє собою графічний інтерфейс до RFSC (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно даних рентгенологічного дослідження, всі пацієнти (100%) мали структурні зміни кісткової тканини СНЩС того чи іншого ступеня вираженості.

Переважну більшість хворих обстеженої групи склали жінки – 28 осіб (87,5%), у чоловіків молодого віку захворювання СНЩС на фоні патології СВС зустрічалися рідше – 4 (12,5%) особи, що корелює з даними літератури про поширеність даного виду захворювань у пацієнтів різної статі [1, 2].

В результаті проведеного дослідження у пацієнтів діагностовано патологію нирок і сечовидільних шляхів: хронічний цистит – 12 (37,5%) випадків, оксалатна чи уратна кристалурія – 12 (37,5%), нефроптоз – 3 (9,4%), сечокам'яна хвороба – 2 (6,3%), хронічний пієлонефрит – 2 (6,3%), подвоєна нирка – 1 (3,1%) (табл. 1).

Нефроптоз у пацієнтів виявлено у 3 (9,4%) пацієнтів жіночої статі, він був правостороннім. Така структура нозології обумовлена конституціональними властивостями жіночого організму (ши-

Таблиця 1
Прояви патології органів СВС у пацієнтів
із захворюваннями СНЩС

Патологія СВС	Абс. (%), n=32
Хронічний цистит	12 (37,5 %)
Оксалатна чи уратна кристалурія	12 (37,5 %)
Нефроптоз	3 (9,4 %)
Сечокам'яна хвороба	2 (6,3 %)
Хронічний пієлонефрит	2 (6,3 %)
Подвоєна нирка	1 (3,1 %)

рокий таз і зниження тонуусу черевної стінки вагітністю та пологами) та більш низьким розташуванням правої нирки та сильнішим зв'язковим апаратом лівої. Згідно даних літератури, виникнення нефроптозу обумовлене в основному змінами з боку зв'язкового апарата нирки та її фіброзної капсули, чому сприяє ряд патогенетичних факторів: вроджена слабкість СТ організму, різке схуднення, зниження м'язового тонуусу черевної стінки, інфекційні захворювання, що знижують активність мезенхіми, травма. У обстежених нами пацієнток нефроптоз розвивався на фоні вродженої дисплазії СТ.

Іридодіомікроскопічне обстеження райдужної оболонки ока, проведене у хворих із патологією СНЩС та СВС, свідчило, що проекційна ділянка нирок і сечової системи мала такі зміни: лакуни, розволокнення та звивистість волокон строми, вибухання автономного кільця, адаптаційні кільця, токсичну променистість, пігментні плями, шлаки та лімфатичний розарій. При проведенні обстеження, враховували структурні та токсико-дистрофічні знаки, що проявлялися хоча б на одному з ірисів [2]. Дані зміни в проекційній ділянці нирок були у 24 (75%) пацієнтів, сечового міхура – в 14 (43,6%) осіб. Прояви нефроптозу, аномалії розвитку нирки, хронічних пієлонефритів, циститів, кристалурій, що були виявлені у пацієнтів із артропатіями СНЩС, є маркером генетичної слабкості СВС.

У пацієнтів із кристалуріями та сечокам'яною хворобою притаманним був частіше карий колір очей, поєднання структурних знаків РО (лакуни, розволокнення строми) з хроматичними (пігментні плями, пігментний пісок). У хворих із нефроптозом переважали рефлекторні (вибухання автономного кільця) та структурні порушення строми іриса у вигляді розволокнення трабекул. Особи із хронічним циститом мали зміни в проекційній ділянці сечового міхура у вигляді звивистості трабекул РО, розволокнень строми, наявності лімфатичного розарія та токсичної променистості.

Зміни аналізів сечі були виявлені у 17 (53,1%) пацієнтів основної групи, тоді як нормальні показники – лише у 15 (46,9%). Підвищення рівня питомої ваги до 1,030 було у 5 (15,6%) осіб. Протеїнурія на рівні 0,033-0,33 г/л виявлена у 3 (9,4%) хворих, кристалурія з наявністю солей оксалатів – у 11 (34,4%), уратів – 1 (3,1%), фосфатів – 1 (1,1%). От-

римані дані додатково свідчили про наявну патологію сечової системи.

Оскільки СТ має мезодермальне походження та багатогранну, складну морфологію та функції, це передбачає активну участь її основних елементів у розвитку багатьох видів патології, в тому числі захворювань СНЩС і сечової системи. Така генетична гетерогенність аномалій розвитку та хвороб, перебіг яких супроводжується ураженням СТ, обумовлена значною кількістю складових системи СТ, кожна з яких контролюється різними генами і може мати пошкодження останніх на будь-якому рівні. Клінічні прояви насамперед залежать від мутації генів, які кодують синтез і просторову орієнтацію колагену, що відповідає за формування компонентів екстрацелюлярного матриксу, а також чисельних ферментів, які приймають участь у внутрішньо- та позаклітинному дозріванні колагену та процесах фібрилогенезу [8].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС було виявлено такі прояви патології СВС: хронічний цистит (37,5%) випадків, оксалатна чи уратна кристалурія (37,5%), нефроптоз (9,4%), сечокам'яна хвороба (6,3%), хронічний пієлонефрит (6,3%), подвоєна нирка (3,1%), що корелювало з наявністю структурних локальних чи хроматичних змін строми райдужної оболонки ока в проекційній ділянці нирок (75%) і сечового міхура (43,6%), що свідчило про наявну вроджену слабкість СТ зазначених органів та схильність до розвитку патології СВС.

2. Зміни аналізів сечі були переважно у вигляді оксалатних кристалурій (34,4%), зростання (15,6%) питомої ваги, протеїнурії (9,4%), що додатково підтверджувало наявну патологію СВС.

3. Виходячи з результатів наших досліджень, можна припустити, що в основі розвитку захворювань СНЩС у пацієнтів молодого віку лежать диспластичні зміни в системі СТ, які додатково проявляються у обстежених пацієнтів патологічними змінами СВС.

4. При плануванні лікування пацієнтів молодого віку із захворюваннями СНЩС, які мають патологію СВС, слід призначати лікарські засоби, що не впливають на сечову систему та не спровокують загострення хвороби. При наявності патології нирок та/чи сечовидільних шляхів слід призначати УЗД даної системи з консультацією нефролога.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що немає 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

1. De Rossi S.S., Greenberg M.S., Liu F., Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management // *Med Clin North Am.* 2014; 98 (6): 1353-84. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.009.
2. Volovar O.S. [Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint on the background of somatic diseases]. Extended abstract of Doctor's thesis. – Kyiv, 2013; NMU [in Ukrainian] http://irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I&S21COLORTERMS=0&S21STR=%D0%A0%D0%90402871
3. Luther F., Layton S., McDonald F. Orthodontics for treating temporomandibular joint (TMJ) disorders // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1): CD006541. DOI: 10.1002/14651858.CD006541.pub3.
4. Blinov M.S., Borodulina I.I., Grebnev G.A., Sirak S.V., Ivanov A.S., Fadeev R.A., Kozlov S.I., Kovalevsky A.M. [Muscle activity in patients with dysfunction of the temporomandibular joint. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia] // *Medical News of North Caucasus.* 2019; 14 (1.1): 107-11. [in Russian]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14063.
5. Kravchenko A.I. [Undifferentiated dysplasia of the connective tissue of the musculoskeletal system (diagnosis, treatment)] // *Trauma.* 2014; 15(1): 118-24. [in Russian]. <https://cyberleninka.ru/article/n/nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoy-tkani-oporno-dvigatelnoy-sistemy-diagnostika-lechenie/viewer>.
6. Bebeshko V.G., Bruslova K.M., Volodina T.T., Lyashenko L.O., Tsvetkova N.M., Trychlib I.V. et al. [Features of clinical symptoms and signs, hematological and biochemical parameters in children with joint hypermobility in a late period upon the chornobyl npp accident] // *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2019 Dec; 24: 322-34. [in Russian]. DOI: 10.33145/2304-8336-2019-24-322-334.
7. Kalayeva G.Yu., Khokhlova O.I., Deev I.A., Mikheenko G.A. [Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia] // *Bulletin of Siberian Medicine* 2018; 17 (2): 41-8. [in Russian]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-41-48.
8. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. [Connective tissue dysplasia: way to diagnosis] // *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* 2014; 19 (3): 5-11. [in Russian]. <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-put-k-diagnozu/viewer>
9. Kiseleva E.B., Gubarkova E.V., Dudenkova V.V., Timashev P.S., Kotova S.L., Timofeeva L.B. et al. [Complementary Study of Collagen State in Bladder Diseases Using Cross-Polarization Optical Coherence Tomography, Nonlinear and Atomic Force Microscopy] // *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 7-20. [in Russian]. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.01.
10. Mambetova A.M., Shabalova N.N., Kravtsova A.A., Indarokov T.R. [Renin-aldosterone system reaction peculiarities in children with urinary organs congenital developmental anomalies combined with varying severity connecting tissue dysplasia syndrome] // *Pediatr* 2012; 3(2); 30-36. [in Russian]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-reaktsii-renin-aldosteronovoy-sistemy-u-detey-s-vrozhdennymi-porokami-razvitiya-organov-mochevoy-sistemy-na-fone-sindroma/viewer>.
11. Hur'yanov V.H., Lyakh Yu.Ye., Pariy V.D., Korotkyy O.V., Chalyy O.V. [Biostatistics Guide. Analysis of medical research results in the EZR (R-statistics) package: textbook]. – Kyiv. 2018; 207. [in Ukrainian]

Отримано: 09.12.2019

ПРИЗНАКИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Крыжановская О.А.

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

Актуальность. За последние годы проблеме заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) посвящено много эпидемиологических работ, в которых обращено внимание на широкую распространенность патологии ВНЧС у лиц молодого возраста, развивающейся на фоне генетически детерминированной слабости соединительной ткани (СТ), что является одновременно основой для возникновения различных сопутствующих заболеваний полигенно-мультифакторной природы, в том числе органов мочевыделительной системы (МВС).

Цель. Исследовать проявления патологии МВС у пациентов молодого возраста с заболеваниями ВНЧС.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 32 пациента (мужчин – 4, женщин – 28) с заболеваниями ВНЧС, средний возраст которых составил $31,6 \pm 7,7$ лет, находившихся на лечении в стоматологическом медицинском центре НМУ имени А. А. Богомольца. Исследованы проявления патологии МВС у больных данной группы.

Обследование больных проводили по классической методике обследования пациентов с заболеваниями ВНЧС. Обязательными были ортопантомография с обзором головок нижней челюсти, рентгенография ВНЧС с открытым ртом по Парма, компьютерная томография или МРТ ВНЧС, иридобиомикроскопия. При выяснении из анамнеза жизни наличия патологии МВС, пациента направляли на консультацию к нефрологу. Всем обследованным проводили УЗИ почек, мочевыводящих путей, анализы мочи.

Полученные данные лабораторных исследований приводили в Международной системе единиц и обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета MedStat и статистического пакета EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017).

Результаты. У пациентов молодого возраста с заболеваниями ВНЧС были выявлены следующие проявления патологии МВС: хронический цистит – 37,5% случаев, оксалатные или уратная кристаллурия – 37,5%, нефроптоз – 9,4%, мочекаменная болезнь – 6,3%, хронический пиелонефрит – 6,3%, удвоенная почка – 3,1%.

Выявленные структурные локальные или хроматические изменения стромы радужной оболочки глаза в проекционной поясничной (75%) и мочевого пузыря (43,6%) у пациентов молодого возраста с заболеваниями ВНЧС свидетельствовали об имеющейся врожденной слабости СТ данных органов и склонности к развитию патологии МВС.

Изменения анализов мочи были в основном в виде оксалатных кристаллурий (34,4%), повышения удельного веса (15,6%), протеинурии (9,4%), что дополнительно подтверждало имеющуюся патологию мочевой системы.

Выводы. Проявления аномалий развития и другие заболевания почек и мочевого пузыря, обнаруженные у больных молодого возраста с заболеваниями ВНЧС, позволяют предположить существование взаимосвязи между течением патологических процессов в ВНЧС и заболеваниями МВС, в основе которых могут лежать изменения в системе СТ.

При планировании лечения пациентов молодого возраста с заболеваниями ВНЧС, которые имеют патологию МВС, следует назначать лекарственные средства, не влияющие на мочевую систему и не провоцирующие обострение болезни. При наличии патологии почек и/или мочевыводящих путей следует назначать УЗИ данной системы с консультацией нефролога.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, соединительная ткань, почки, мочевыделительной системы.

MANIFESTATIONS OF URINARY SYSTEM PATHOLOGY AT YOUNG AGE PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASES

Kryzhanivska O.O.

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

Relevance. In recent years, many have been devoted to the problem of the temporomandibular joint (TMJ) diseases, in which the attention is paid to the widespread pathology of TMJ at young people, which develops against the background of genetically-determined weakness of connective tissue (CT), which is also present occurrence of various concomitant diseases of polygenic-multifactorial nature, including the organs of the urinary system (US).

Objective. To investigate the manifestations of US pathology in young patients with TMJ diseases.

Materials and methods. The study involved 32 patients (m-4, w-28) with diseases of the TMJ, whose average age was 31.6 ± 7.7 years, who were treated at the Dental Medical Center of the Bogomolets NMU. Manifestations of US pathology in patients of this group have been investigated.

Examination of patients was performed according to the classical method of examination of patients with diseases of the TMJ. The orthopantomography with examination of the mandibular heads, open mouth X-ray by Parma, computed tomography or MRI scan, iridobiomicroscopy were obligatory. The presence of pathology of US was founding out from the anamnesis vitae, the patient was referred for consultation to a nephrologist. Ultrasound of the kidneys, urinary tract, urine tests were performed for all examined patients.

The obtained laboratory data were referenced in the International System of Units and processed by variational statistics using MedStat and EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017), which is a graphical interface to RFSC (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results. The following manifestations of TMJ pathology were found in young patients with US diseases: chronic cystitis – 37.5% of cases, oxalate or urinary crystalluria – 37.5%, nephroptosis – 9.4%, urolithiasis – 6.3%, chronic pyelonephritis – 6.3%, double kidney – 3.1%.

Structural local or chromatic changes of the iris stroma in the projection region of the kidney (75%) and bladder (43.6%) in young patients with TMJ diseases showed a congenital weakness of the CT of these organs and a tendency to develop pathology of the US.

Changes in urine tests were mainly in the form of oxalate crystalluria (34.4%), increase specific gravity (15.6%), proteinuria (9.4%), which further confirmed the present pathology of the urinary system.

Conclusions. The manifestations of developmental abnormalities and other kidney and bladder diseases found in young patients with TMJ disease suggest that there is a correlation between flow of pathological processes in the TMJ and US, which may be based on changes in the CT system.

When planning the treatment of young patients with TMJ diseases and pathology of US, medicines that do not affect the urinary system and do not provoke exacerbation of the disease should be prescribed. In the presence of pathology of the kidneys and/or urinary tract, the ultrasound of this system should be prescribed in consultation with a nephrologist.

Keywords: temporomandibular joint, connective tissue, kidneys, urinary system.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.09>
УДК 617.52 / 53-002.36-089.816

ЛІКУВАННЯ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ДРЕНАЖУ З ПОСТІЙНИМ ЗНИЖЕНИМ ВІД'ЄМНИМ ТИСКОМ

¹Маланчук В.О. (<https://orcid.org/0000-0001-8111-0436>)

²Сидоряко А.В. (<https://orcid.org/0000-0002-2708-6620>)

¹Кульбашина Я.А. (<https://orcid.org/0000-0002-2571-091X>)

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

²Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, Україна
andrey.sidoryako19@gmail.com

Актуальність. При лікуванні гнійних ран щелепно-лицьової ділянки аспірація ексудату нерідко є неефективною через присмоктуючо-обструктивний ефект. Тому пошук способів удосконалення дренивання ран є актуальним при лікуванні хворих флегмонами всіх глибоких просторів щелепно-лицьової ділянки, включаючи клітковину шийного судинно-нервового пучка.

Мета: підвищити ефективність дренивання флегмон щелепно-лицьової ділянки та шиї за допомогою дренажу зі сталим від'ємним тиском.

Матеріали та методи. У щелепно-лицьовому відділенні Міської лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проліковано 100 осіб у віці 20-80 років з флегмонами щелепно-лицьової ділянки. У 1 групі (45 осіб) лікування проводилося за традиційним методом. У 2 групі (55 осіб) традиційне лікування доповнено дрениванням гнійної рани сталим зниженим тиском на стадії ексудації. Для цього у 2 групі застосували пристрій, форма якого повторювала форму гнійної порожнини. Його виготовляли індивідуально, відповідно до відбитку порожнини гнійної рани пацієнта, що зменшило вірогідність виникнення пролежнів в рані. При установці дренажу обмежувач занурення покривали герметезуючою мазевою речовиною на жировій основі. Пристрій виготовляли з медичної пластмаси з наскрізною пористістю, розмір каркаса менше щодо обсягу порожнини гнійної рани на 10-30 %, розміри отворів стінки каркаса складають 0,1-0,5 мм. Проводили математичні розрахунки ефективності аспірації ексудату. Число отворів тіла дренажу зі стінками рани в одному квадратному сантиметрі рани складало 200 шт, при ефективній швидкості 0,2 м/с та об'ємі евакуації 150 мл/хв. Це виключає присмоктуючо-обструктивний ефект.

Результати. Термін перебування хворих 2 групи у стаціонарі скоротився у порівнянні з пацієнтами 1 групи. Поліпшення клінічної картини і стабілізація загального стану у 53 (96,4 %) хворих 2 групи спостерігалися на 3 добу після операції, а у 43 (95,6 %) пацієнтів 1 групи – на 4-5 добу. Крім того, у них зменшилася інтенсивність болювого синдрому на 4-5 добу. У 48 (87,3 %) пацієнтів 2 групи гноетеча припинялася вже на 2-3 добу і з'являлися грануляції – на 3-4 добу, а повне очищення і зближення країв рани – на 6-8 добу. У 4 пацієнтів 1 та 2 груп терміни загоєння післяопераційної рани були більш тривалими: припинення гнійних виділень у них відзначалося до 6-7 діб, поява грануляцій – до 7-8 діб, повне очищення і крайове зближення рани – до 10-12 діб. Також у 2 групі було менше ускладнень, пролежнів в рані від трубчастого дренажу і менше поширення запального процесу в сусідні тканини простору.

Висновки. Дренивання гнійних ран зниженим від'ємним сталим тиском забезпечує підвищення ефективності евакуації ексудату; зменшення кількості ускладнень; прискорення настання другої фази запального процесу.

Ключові слова: активний дренаж, флегмони щелепно-лицьової ділянки, щелепно-лицьова хірургія.

Актуальність. Проблема адекватного дренивання рани після розтину запального інфільтрату особливо актуальна при лікуванні хворих флегмонами глибоких просторів щелепно-лицьової ділянки [2, 6]. Однак, при лікуванні гнійних ран застосування методу класичної короткотермінової аспірації постійним зниженим тиском може бути неефективним за рахунок присмоктувально-обструктивного ефекту. Зазначене вище вказує на необхідність вдосконалення способів і пристроїв для аспірації ексудату у щелепно-лицьовій хірургії [4].

У клінічну практику щелепно-лицьових хірургів упроваджено різні способи лікування гнійно-запальних процесів, зокрема із застосуванням анти-

септичних препаратів, мазевих композицій, гіпербаричної оксигенації, низькочастотного ультразвуку, лазерного опромінення. Незважаючи на досягнуті успіхи, кількість загрозливих для життя пацієнтів ускладнень не зменшується. Серед них: медіастиніт, сепсис, менінгіт, тромбоз кавернозного синуса та інші. У зв'язку з цим розробка нових способів і пристроїв для лікування гострих гнійно-запальних процесів щелепно-лицьової ділянки є однією з актуальних завдань щелепно-лицьової хірургії [3, 5].

Мета дослідження: підвищити ефективність дренивання клітинних просторів при флегмонах щелепно-лицьової ділянки та шиї за допомогою дренажу з постійним зниженим тиском.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всі процедури, що проводяться в дослідженні за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослідницького комітету, а також Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду у 1983 році.

У щелепно-лицьовому відділенні Міської лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя комплексно проліковано 100 осіб з флегмонами щелепно-лицьової ділянки, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицьової хірургії. Хворі були розподілені на 2 групи: у першій (45 осіб) лікування проводилось за традиційним методом; у другій (55 осіб) традиційне лікування доповнено активним дрениванням гнійної рани сталим зниженим тиском на стадії ексудації. Для цього у другій групі був застосований пристрій, який забезпечував постійний знижений тиск у рані.

При надходженні в стаціонар всім хворим виконувалося комплексне обстеження. Оперативне втручання проводили за загальноприйнятою методикою під місцевою анестезією або загальним знеболенням в залежності від поширеності запального процесу.

З метою забезпечення фізіологічності загоєння рани для дренивання застосували пристрій, форма якого повторювала форму гнійної порожнини. Його виготовляли індивідуально відповідно до відбитку порожнини гнійної рани пацієнта, що зменшило вірогідність виникнення пролежнів в рані. При установці дренажу обмежувач занурення покривали мазевую речовиною на жировій основі, яка служили герметезуючою ланкою даного пристрою. Пристрій виготовляли з медичної пластмаси з наскрізною пористістю, розмір каркаса менше щодо обсягу порожнини гнійної рани на 10-30 %, розміри отворів стінки каркаса складають 0,1-0,5 мм. Проводили математичні розрахунки ефективності аспірації ексудату по формулі Пуазейля:

$$Q = \frac{V}{t} = \int_0^R 2\pi r dr = \pi \frac{\Delta P}{8\eta l} R^4$$

Формула Пуазейля вказує, що густина рідини визначається за вимірами її витрати – Q, різниці тиску – P, довжини каркасу – l та його радіусу – R, площі $\pi d^2/4$ (м²), інтервалу часу заміру t, V – середньої по перетину швидкості, π – 3,14.

Аналіз каркасно-утримуючих властивостей дренажу до 70 % пористості виявив, що число отворів тіла дренажу зі стінками рани в одному квадратному сантиметрі рани склало 200 шт, при ефективній швидкості 0,2 м/с та об'ємі евакуації 150 мл/хв. Це виключає присмоктуючо-обструкційний ефект.

Гідродинамічне моделювання довело ефективність ламінарного плину ексудату з тіла дренажу та лінійний характер розподілу негативного тиску

при його сталих показниках у рані 12-15 мм Hg і розташуванням отворів на поверхні пристрою, що контактує з тканинами (рис. 1). Додатково пристрій має обмежувач занурення в рану, на якому розташований відвідний патрубок.

Кількість отворів на 1 см² площі їх розташування розраховували на основі того, що, згідно з анатомічною будовою, капіляри в поперечно-смугастих м'язах мають просвіт 5-6 мкм. Саме від цих показників залежить характер пористості пристрою для дренивання. Визначено, що оптимальний розмір отворів повинен бути в межах 0,1-0,5 мм. Отвори такого діаметру забезпечують достатній відвід ексудату і перешкоджають проростанню капілярів у просвіти. Крім того, фізіологічно не доцільно робити отвори менші за 0,5 мм.

Необхідно врахувати, що кров'яний тиск в прекапілярах грає важливу роль у виборі величини зниження тиску, тому у пристрої він не повинен перевищувати тиск у капілярах рани. Середня величина кров'яного тиску в капілярах відрізняється відносно стабільністю; зокрема на артеріальних відрізках капілярів великого кола кровообігу він становить 30-50 мм Hg, а на венозних відрізках в зв'язку з витратою енергії на подолання опору по довжині капіляра і фільтрацію – знижується до 25-15 мм Hg. Істотний вплив на капілярний кров'яний тиск і його динаміку надає величина венозного тиску. Тому тиск в рані знижували до 15-12 мм Hg під контролем апарату створення негативного тиску (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першу групу пацієнтів лікували за традиційною методикою хірургічного втручання, дренивання та медикаментозної терапії. Для пацієнтів другої групи запровадили дренивання ран постійним зниженим тиском. Спостереження показали позитивну динаміку клінічного перебігу флегмон при лікуванні хворих другої групи з додатковим до основного методу лікування дрениванням ран зниженим сталим тиском. Термін перебування хворих другої групи у стаціонарі скоротився у порівнянні з пацієнтами першої групи. Результати динаміки клінічного перебігу одонтогенних флегмон у досліджуваних пацієнтів представлені у таблиці.

За нашими даними, поліпшення клінічної картини і стабілізація загального стану у 53 (96,4 %) хворих другої групи спостерігалися на третю добу після операції, а у 43 (95,6 %) пацієнтів першої групи – на 4-5 добу (табл.). Крім того, у них зменшилася інтенсивність больового синдрому в середньому на 4-5 добу. У 48 (87,3 %) пацієнтів другої групи гноетеча припинялася вже на 2-3 добу і з'являлися грануляції – на 3-4 добу, а повне очищення і зближення країв рани – на 6-8 добу. У 4 пацієнтів пер-

шої та другої груп терміни загоєння післяопераційної рани були більш тривалими: припинення гнійних виділень у них відзначалося до 6-7 доби, поява грануляцій – до 7-8 діб, повне очищення і крайове зближення рани – до 10-12 діб.

Для підвищення ефективності дренивання рани запропоновано дренажний пристрій, який складається із стандартного та індивідуального компо-

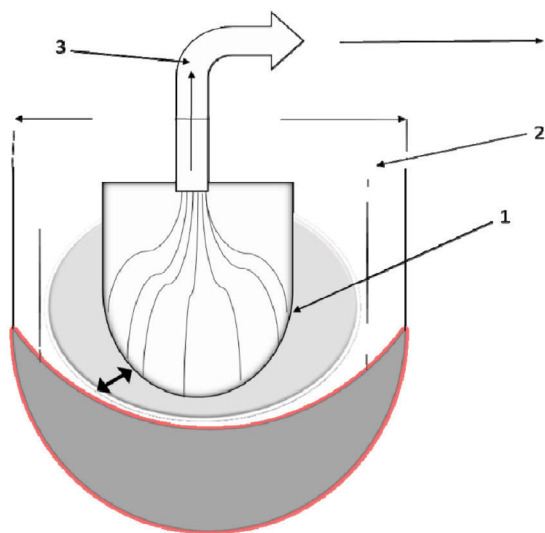


Рис. 1. Дренажний пристрій:

1. Пристрій з медичної пластмаси для збереження об'єму порожнини;
2. Обмежувач заурення у внутрішньотканинну порожнину;
3. Відвідний патрубок для відтоку ексудату



Рис. 2. Апарат для створення негативного тиску

ненту, виготовленого з медичної пластмаси «Суперакріл», який не подразнює м'які тканини рани, є нетоксичним для організму пацієнта, має достатню міцність, не деформується і не змінює обсягу в процесі використання пристрою при зміні температури тіла, зберігає гладку поверхню; має незначну теплопровідність для збереження постійної температури м'яких тканин каркаса, легко дезінфікується, має невелику питому вагу. Кожен раз при використанні цього пристрою його моделюють індивідуально, що забезпечує відповідність стінок порожнини і попереджає менший відсоток виникнення пролежнів.

Час видалення дренажного пристрою з тканин у пацієнтів був обумовлений як суб'єктивними даними, зокрема: поліпшення самопочуття після розтину флегмони, нормалізувався процес вживання їжі, припинялися болі, так і об'єктивними: відсутні клінічні дані щодо поширення запального процесу в сусідні анатомічні простори; очищення рани спостерігалось на 2-3 добу, вона покривалася фібрином, на дні з'являлася грануляційна тканина. Необхідно відзначити, що у другій групі грануляція переважно вкривала все дно рани. Важливим показником виявився розрахунок обсягу (V) гнійної порожнини, який визначався за відбитком і розраховувався за допомогою формули $V = \pi r^2 h$. Після підрахунків середній обсяг гнійної порожнини становив приблизно 10,5 см³. Через 3 доби виміри повторювали і констатували, що обсяг гнійної порожнини зменшувався у другій групі приблизно на 30%. На четверту добу, коли серозного ексудату вже не спостерігалось, апарат знімали. Епітелізація країв поверхні рани проходила поступово. Вже на 2 добу після початку лікування було відзначено, що у пацієнтів знизилася температура тіла до 37,0°C, в загальному аналізі крові відзначалося поступове зменшення кількості лейкоцитів в середньому до $10-12 \cdot 10^9$, показники ШОЕ зменшувалися повільніше і залишалися вище нормальних навіть перед випискою хворого зі стаціонару (20-27 мм / год).

При цитологічному дослідженні рани при своєчасному лікуванні флегмон на третю добу відзначалася інтенсивна міграція лейкоцитів (від 40 до 120 в полі зору), були присутні нейтрофіли і зустрічалися також епітеліальні клітини в малій кількості.

Таблиця

Порівняльна характеристика клінічних показників у хворих на флегмони щелепно-лицьової ділянки

Показники	1 група (n=45) – пасивне дренивання	2 група (n=55) – активне дренивання
Поліпшення загального стану, суб'єктивно (діб)	3,7 ± 0,6	2,4 ± 0,7
Зменшення больового синдрому, суб'єктивно (діб)	3,2 ± 0,4	2,5 ± 0,8
Зменшення ексудатії (діб)	4,2 ± 0,7	2,4 ± 0,6*
Поява грануляцій (діб)	4,5 ± 0,9	3,2 ± 0,5*
Повне очищення рани (діб)	11,2 ± 0,8	6,2 ± 0,7*

Примітка: * – статистично достовірні відмінності від контрольної групи (p<0,05)

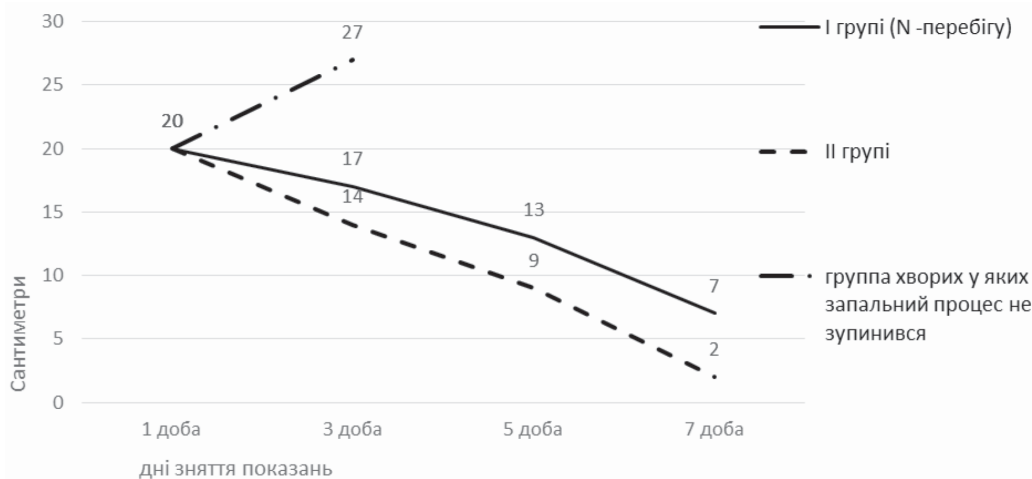


Рис. 3. Графік порівняння динаміки зміни розмірів запальних інфільтратів двох груп хворих

Спостерігали зменшення розмірів запального інфільтрату у динаміці. Для оцінки динаміки запального процесу у хворих флегмони щелепно-лицьової ділянки [3] використовували спосіб, який забезпечує спрощення контролю при збереженні достовірності результатів.

Аналіз даних дослідження та результати порівняння на графіку засвідчив зменшення обсягу і величини інфільтрату по периферії рани в другій групі хворих у порівнянні з першою (рис. 3).

Проте, у деяких пацієнтів (4 з двох груп) запальний процес не зупинився в первинних межах, що відображено на графіку як відхилення в бік збільшення отриманої кривої від нормального перебігу в середньому на 5-8 сантиметрів. У них діагностували розвиток ускладнень і коректували тактику лікування, а саме: міняли препарати для антибактеріальної терапії та проводили додаткові оперативні втручання з приводу розкриття нових просторів і ревізії вже відкритих порожнин за класичною методикою. При використанні запропонованого пристрою пролежнів від його контурів не відзначено.

ВИСНОВКИ

Дренування післяопераційних ран при гнійно-запальних процесах щелепно-лицьової ділянки постійним зниженим тиском за допомогою запропонованого пристрою забезпечує: підвищення ефективності евакуації ексудату з рани, що сприяє позитивному перебігу активної фази запального процесу та усуває необхідність повторних перев'язок; зменшення кількості ускладнень, зокрема поширення запального процесу в сусідні міжклітинні простори та виникнення пролежнів в рані; прискорення настання другої фази запального процесу, скорочення термінів перебування у стаціонарі майже у два рази, пришвидшенням позитивної динаміки перебігу захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають 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 підтримки.

REFERENCES

1. Malanchuk V.A., Sidoryako A.V. [A method for evaluating the dynamics of the inflammatory process in patients with phlegmon of the maxillofacial area] / Patent No. 135040 Ukraine. IPC A61B 5/00, A61B 5/103. No. u2019 00530; Appl. 18 Jan. 2019; Published 10. 06. 2019, Bulletin No. 11. [in Ukrainian]
2. Burnside V., Glasgow M., Ugurluoglu R. Vacuum-assisted closure in the treatment of craniofacial injuries // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2010; 68 (4): 935-42. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.113>.
3. Benevides B.S., Batista H.M.T., Sousa Lopes M.C.M. et al. Descending Necrotizing Mediastinitis due to Odontogenic Infection: An unusual Case Report // MOJ Surg. 2017; 4 (6): 139-41. DOI: 10.15406/mojs.2017.04.00094. Access mode: <http://medcraveonline.com/MOJS/MOJS-04-00094.pdf>.
4. Rocha F.S., Batista J.D., Silva C.J., Junior R.B., Raposo L.H.A. Considerations for the spread of odontogenic infections – diagnosis and treatment // Oral and Maxillofacial Surgery. 2015; 2, Ch.16: 341-58. <https://doi.org/10.5772/59161>
5. Yoshimoto A., Inoue T., Fujisaki M. Morizumi S., Suematsu Y. Efficacy of vacuum-assisted closure therapy on rehabilitation during the treatment for surgical site infection after cardiovascular surgery // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016; 64 (8): 464-9. <https://doi.org/10.1007/s11748-016-0664-x>.
6. Asher S.A., White H.N., Golden J.B., Magnuson J.S., Carroll W.R., Rosenthal E.L. Negative pressure wound therapy in head and neck surgery // JAMA Facial Plast. Surg. 2014; 16 (2): 120-6. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2013.2163>.

Отримано: 10.12.2019

ЛЕЧЕНИЕ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ПОМОЩЬЮ ДРЕНАЖА С ПОСТОЯННЫМ СНИЖЕННЫМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

¹Маланчук В.А., ²Сидоряка А.В., ¹Кульбашина Я.А.

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

²Государственное Учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина
andrey.sidoryako19@gmail.com

Актуальность. При лечении гнойных ран челюстно-лицевой области аспирация экссудата нередко является неэффективной из-за присасывающего обструктивного эффекта. Поэтому поиск способов совершенствования дренирования ран актуально при лечении больных флегмонами всех глубоких пространств челюстно-лицевой области, включая клетчатку шейного сосудисто-нервного пучка.

Цель: повысить эффективность дренирования флегмон челюстно-лицевой области и шеи с помощью дренажа с постоянным отрицательным давлением.

Материалы и методы. В челюстно-лицевом отделении Городской больницы экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожье пролечено 100 человек в возрасте 20-80 лет с флегмонами челюстно-лицевой области. В 1 группе (45 человек) лечение проводилось по традиционному методу. Во 2 группе (55 человек) традиционное лечение дополнено дренированием гнойной раны постоянным пониженным давлением на стадии экссудации. Для этого во 2 группе применили устройство, форма которого повторяла форму гнойной полости. Его изготавливали индивидуально, в соответствии с отпечатком полости гнойной раны пациента, что уменьшило вероятность возникновения пролежней в ране. При установке дренажа ограничитель погружения покрывали герметизирующей мазью на жировой основе. Устройство изготавливали из медицинской пластмассы со сквозной пористостью, размер каркаса меньше по объёму полости гнойной раны на 10-30%, размеры отверстий стенки каркаса составляют 0,1-0,5 мм. Проводили математические расчеты эффективности аспирации экссудата. Число отверстий тела дренажа со стенками раны в одном квадратном сантиметре раны составило 200 шт, при эффективной скорости 0,2 м/с и объёме эвакуации 150 мл/мин. Это исключает присасывающий обструктивный эффект.

Результаты. Срок пребывания больных 2 группы в стационаре сократился по сравнению с пациентами 1 группы. Улучшение клинической картины и стабилизация общего состояния у 53 (96,4%) больных 2 группы наблюдались на 3 сутки после операции, а у 43 (95,6%) пациентов 1 группы – на 4-5 сутки. Кроме того, у них уменьшилась интенсивность болевого синдрома на 4-5 сутки. У 48 (87,3%) пациентов 2 группы гноетечение прекращалось уже на 2-3 сутки и появлялись грануляции – на 3-4 сутки, а полное очищение и сближения краёв раны – на 6-8 сутки. У 4 пациентов 1 и 2 групп сроки заживления послеоперационной раны были более длительными: прекращение гнойных выделений у них отмечалось к 6-7 суткам, появление грануляций – к 7-8 суткам, полная очистка и краевое сближения раны – к 10-12 суткам. Также во 2 группе было меньше осложнений, пролежней в ране от трубчатого дренажа и меньшее распространение воспалительного процесса в соседние ткани пространства.

Выводы. Дренирование гнойных ран пониженным видеёмным постоянным давлением обеспечивает повышение эффективности эвакуации экссудата; уменьшение количества осложнений; ускорения наступления второй фазы воспалительного процесса.

Ключевые слова: активный дренаж, флегмоны челюстно-лицевой области, челюстно-лицевая хирургия

TREATMENT OF PHLEGMONS OF THE MAXILLOFACIAL AREA BY AUXILIARY DRAINAGE WITH CONSTANT REDUCED NEGATIVE PRESSURE

¹Malanchuk V.A., ²Sidoryako A.V., ¹Kulbashna Ya. A.

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

²Governmental Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education», Zaporizhzhia, Ukraine

Relevance. In the treatment of purulent wounds of the maxillofacial area, aspiration of the exudate is often ineffective due to the aspirational-obstructive effect. Therefore, the search for ways to improve wound drainage is relevant in the treatment of patients with phlegmons of all deep spaces of the maxillofacial area, including the fiber of the cervical neurovascular bundle.

Objective: To increase the efficiency of drainage of the phlegmons of the maxillofacial area and neck with the help of drainage with constant negative pressure.

Materials and methods. In the maxillofacial department of the City hospital of emergency and urgent medical care in Zaporizhzhia, 100 people aged 20-80 years were treated with phlegmons of the maxillofacial area. In one group (45 people), treatment was performed according to the traditional method. In group 2 (55 people), traditional treatment was supplemented by drainage of purulent wound with sustained reduced pressure at the exudation stage. To do this, in group 2 we used a device which shape was similar to the shape of a purulent cavity. It was made individually according to the imprint of the patient's purulent wound cavity, which reduced the likelihood of pressure sores in the wound. At installation of drainage the immersion limiter was covered with a sealing oily substance on a fat basis. The device was made of medical plastic with a through sponginess, the size of the frame was smaller than the capacity of the purulent wound cavity by 10-30%. The sizes of the openings of the frame wall were 0.1-0.5 mm. Mathematical calculations of the efficiency of exudate aspiration were conducted. The number of openings of the drainage body with the walls of the wound was 200 in one square centimeter, at an effective speed of 0.2 m/sec and an evacuation volume of 150 ml/min. This allowed to eliminate the aspirational-obstructive effect.

Results. The duration of hospitalization of the 2 group patients was shortened in comparison with patients of the 1 group. Improvement of the clinical picture and stabilization of the general condition in 53 (96.4%) patients of the 2 group were observed at 3 day after surgery, and the same indicators in 43 (95.6%) patients of the 1 group were observed at 4-5 day. In addition, it was decrease of the pain intensity at 4-5 day. In 48 (87.3%) patients of the 2 group, purulent exudation was stopped at 2-3 day, granulations appeared at 3-4 day, and the complete clearance and marginal closure of the wound were observed at 6-8 day. In 4 patients of the 1 and 2 groups, the healing time of the postoperative wound was longer: termination of purulent discharge was observed up to 6-7 days, appearance of granulations – up to 7-8 days, complete clearance and marginal closure of the wound – up to 10-12 days. Also, in the 2 group, there were fewer complications, pressure sores in the wound from tubular drainage and less spread of the inflammatory process in adjacent tissues of space.

Conclusions. Drainage of purulent wounds with constant reduced negative pressure increases the efficiency of exudate evacuation; reducing the number of complications; acceleration of the onset of the second phase of the inflammatory process.

Key words: active drainage, phlegmons of maxillofacial area, maxillofacial surgery.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ЗМІН АСОРТИМЕНТУ ТА ОБСЯГІВ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕСТИЦИДІВ У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ УКРАЇНИ З 2015 ПО 2019 РІК

Ткаченко І.В. (<https://orcid.org/0000-0002-2148-0934>)

Антоненко А.М. (<https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>)

Бардов В.Г. (<https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
inna.tkachenkooo@ukr.net*

Актуальність. Україна активно експортує свою сільськогосподарську продукцію на ринки країн Європи і світу. Темпи зростання агроекспорту з України до ЄС становили за травень 2019 року 49,9% у порівнянні з травнем 2018 року.

Мета: аналіз та гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України за останні 5 років (з 2015 по 2019 рік).

Матеріали та методи. Об'єктом наших досліджень були зміни асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України в період з 2015 по 2019 рік. Розраховували ланцюгові показники темпів росту та приросту.

Результати. Лідерами серед дозволених до застосування в Україні пестицидів є гербіциди: в 2019 році їх частка становила 56% від загальної кількості (321 препарат). Наступними за чисельністю є фунгіциди: в 2019 році – 25% (147 препаратів); і на третьому місці знаходяться інсектициди та акарициди: 19% (107 препаратів).

Більшу частину пестицидів усіх класів складають монопрепарати. Їх темп приросту з 2015 по 2019 рік становив 93%, темп росту – 52%. На другому місці – комбіновані препарати з двома діючими речовинами: їх кількість протягом 2015–2019 років збільшилася на 42%. Для препаратів з трьома діючими речовинами темп приросту з 2015 по 2019 року склав 145%. Також в 2017 році з'явилися гербіцидні препарати з чотирма діючими речовинами, проте кількість їх незначна: в 2017 році – 2, в 2019 році – 3 препарати.

Висновок. Встановлено, що в період з 2015 по 2019 рік приріст всіх хімічних засобів захисту рослин становив 47%. Тенденція щодо збільшення різних класів пестицидів щороку суттєво не змінюється, і лідерами серед них є гербіциди, на другому місці фунгіциди, і третіми є інсектициди. Переважають пестициди з однією діючою речовиною (монопрепарати).

Ключові слова: пестициди, асортимент, темп росту, темп приросту.

Актуальність. Україна активно експортує свою сільськогосподарську продукцію на ринки країн Європи і світу. Темпи зростання агроекспорту з України до ЄС становили за травень 2019 року 49,9% у порівнянні з травнем 2018 року [1]. Експорт сільськогосподарської продукції до країн ЄС становив 519 млн євро, що на 173 млн євро більше, ніж у травні 2018 року [1]. Таким чином, за обсягами зростання експорту аграрної продукції до країн ЄС у травні 2019 року Україна посіла перше місце у світі. Друге місце за цим показником посів Китай (103 млн євро), третє – США (67 млн євро) [1, 2]. Тому питання щодо високої врожайності та мінімізації своїх збитків досить гостро стоїть серед вітчизняних аграріїв.

Пестициди – це головні помічники в даному аспекті на сьогоднішній день. Їх кількість з кожним роком безперервно зростає [3, 4, 5]. Питання підвищення ефективності пестицидів кожного року вирішується за рахунок комбінації різних класів діючих речовин в одній формуляції, комбінації препаратів (бакові суміші), створення нових більш ефективних діючих речовин.

В той же час, найбільше зацікавлення викликають ті хімічні засоби захисту рослин, які мають найменший негативний вплив на навколишнє середовище та здоров'я людини. Тому нові препарати повинні бути не тільки ефективною зброєю проти шкідників, бур'янів та хвороб, а й бути найбільш безпечними в токсикологічному та екологічному аспектах.

Мета роботи – аналіз та гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України за останні 5 років (з 2015 по 2019 рік).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом наших досліджень були зміни асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України в період з 2015 по 2019 рік. Джерелами інформації були Доповнення до «Переліку пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» 2015, 2017, 2019 років [3-5].

Розраховували ланцюгові показники темпів росту ($T_p, \%$) за формулою:

$$T_p = \frac{I_i}{I_{i-1}} \times 100;$$

та темпів приросту ($T_{np}, \%$) за формулою:

$$T_{np} = \frac{I_i - I_{i-1}}{I_{i-1}} \times 100,$$

де T_p – темп росту;

T_{np} – темп приросту;

I_p, I_n, I_i, I_{i-1} – показники вихідного, кінцевого, поточного та попереднього років;

n – кількість років у динамічному ряду.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету програм IBM SPSS Statistics Base v.22.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними доповнень до «Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» [3-5], розширення асортименту препаратів з 2015 по 2019 рік становило 47%, а саме: в 2015 році зареєстровано 2145 препаратів, в 2017 році – 2697 препаратів і в 2019 році – 3145 препаратів (рис. 1).

Отже, з кожним роком кількість препаратів стрімко зростає, що підвищує конкуренцію серед виробників та сприяє якісному покращенню асортименту засобів захисту рослин. Тому підвищення ефективності препарату, зниження негативного впливу на довкілля та населення, малі норми витрат та простота у використанні є пріоритетом на ринку при виборі пестициду для захисту рослин [6].

Тенденція щодо зростання пестицидів різних класів щорічно істотно не відрізняється [3-5, 7]. Лідерами серед дозволених до застосування в Україні пестицидів є гербіциди: у 2015 році – 57% (157 препаратів) від загальної кількості пестицидів, у 2017 році – 55% (243 препарати), у 2019 році – 56% (321 препарат). Структуру асортименту наведено на рисунку 2.

Наступними за чисельністю є фунгіциди: у 2015 році – 26% (72 препарати), у 2017 році – 27% (117 препаратів), у 2019 році – 25% (147 препаратів).

І на третьому місці знаходяться інсектициди та акарициди: у 2015 році – 17% (48 препаратів), у

2017 році – 18% (79 препаратів) і у 2019 році – 19% (107 препаратів).

Більшу частину пестицидів, серед усіх класів, складають монопрепарати (з однією діючою речовиною). Їх темп приросту з 2015 по 2019 рік становив 93%, темп росту – 52%. На другому місці – комбіновані препарати з двома діючими речовинами: їх кількість протягом 2015–2019 років збільшилася на 42%, приріст становить 138%. Для препаратів з трьома діючими речовинами темп росту з 2015 по 2019 року склав 245%, темп приросту – 145%. Також у 2017 році з'явилися гербіцидні препарати з чотирма діючими речовинами, проте кількість їх незначна: у 2017 році – 2, у 2019 році – 3 препарати.

Динаміку розширення їх асортименту представлено на рисунку 3.

Значно розширився за ці роки перелік препаратів для авіаційної обробки, для боротьби зі шкідниками запасів та препаратів для протруювання насіння. Аналізуючи дані Доповнень до «Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» [3-5] з 2015 по 2019 рік можна відмітити їх подвоєння (рис. 4).

З кожним роком на ринку України постає необхідність зростання кількості дозволених для роздрібного продажу населенню препаратів. Так, приріст фунгіцидів з 2015 по 2019 рік становить 717%, регуляторів росту рослин – 186%, гербіцидів – 292%. Темп росту інсектицидів збільшився на 31%, а родентицидів з 2015 по 2019 рік був від'ємним (–17%) (рис. 5).

Важливе значення має статистика застосування пестицидів в українському аграрному виробництві. Аналіз агротехнологічної ємності ринку пестицидів, які застосовувалися в сільському господарстві підприємствами, свідчить, що загальна оброблена під ними площа 2018 року склала майже 15,9 млн га. Це становить близько 89,4% від всієї уточненої посівної площі у сільськогосподарських підприємствах [8].

Хоча варто зазначити, що площа оброблюваних сільськогосподарських угідь поступово зменшується.

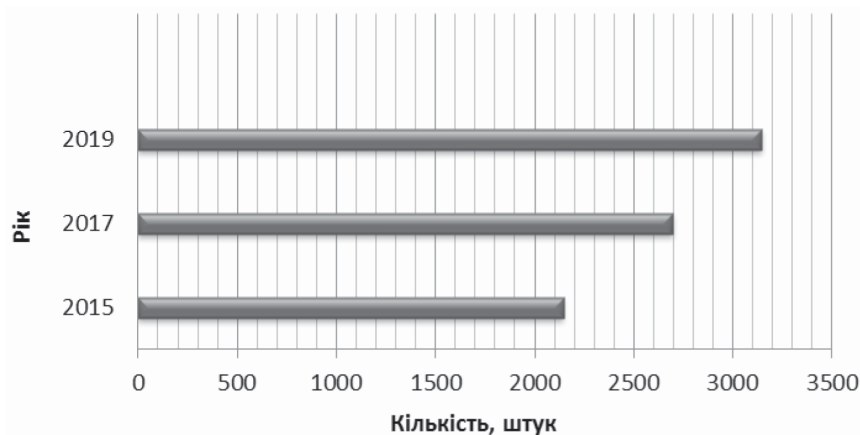


Рис. 1. Динаміка збільшення кількості пестицидів в Україні з 2015 по 2019 рік

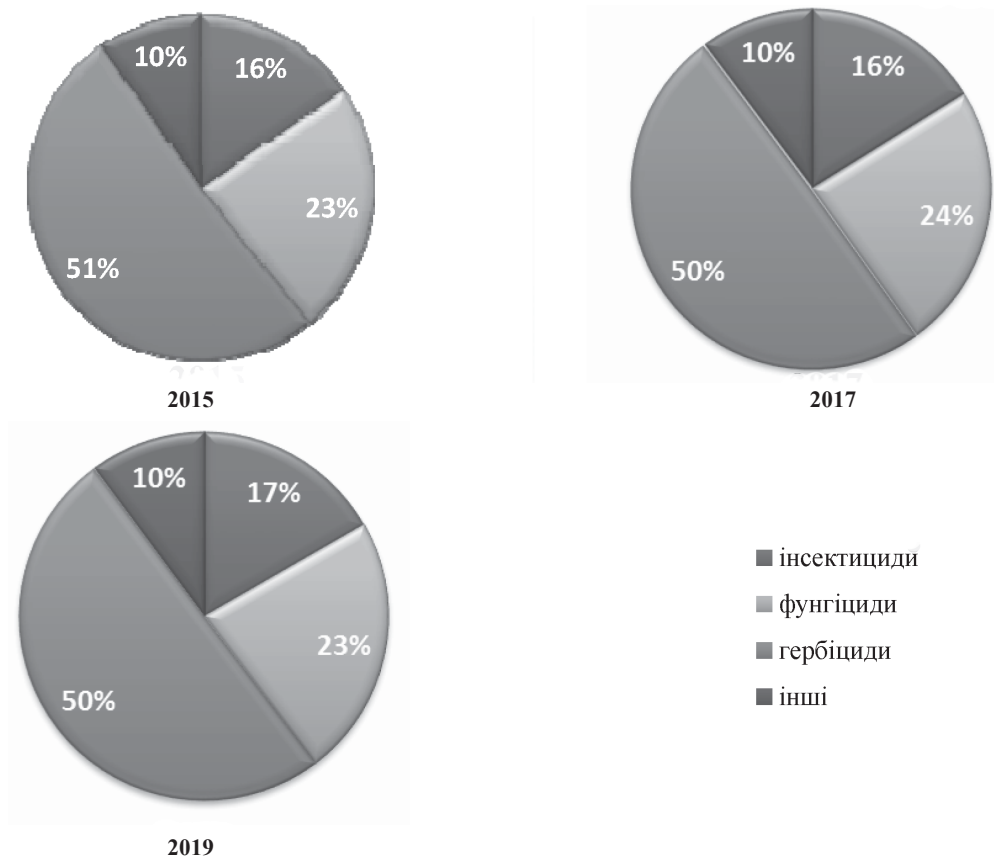


Рис. 2. Структура асортименту пестицидів, дозволених до застосування у 2015, 2017, 2019 роках

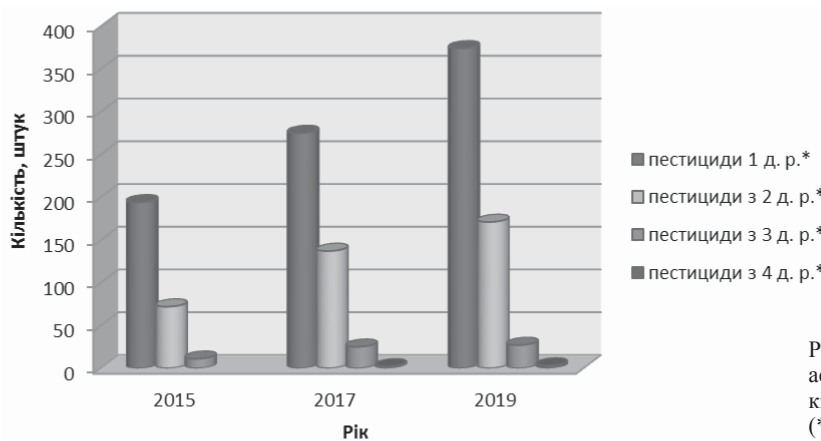


Рис. 3. Динаміка розширення асортименту пестицидів з урахуванням кількості діючих речовин в їх складі (* – д. р. – діюча речовина)

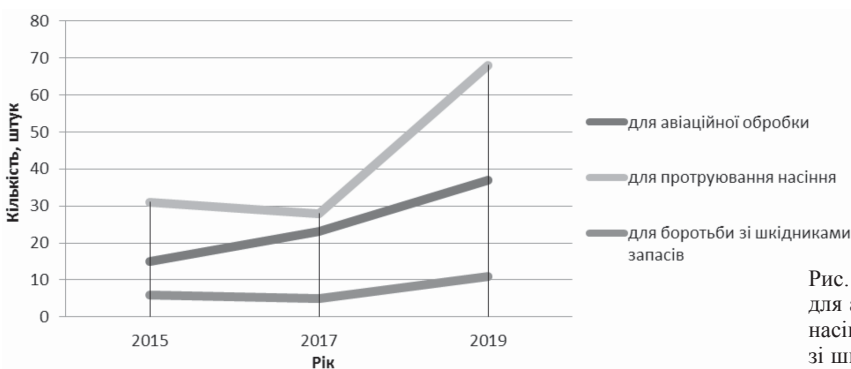


Рис. 4. Динаміка росту кількості препаратів для авіаційної обробки, для протруювання насіння і препаратів для боротьби зі шкідниками запасів з 2015 по 2019 рік

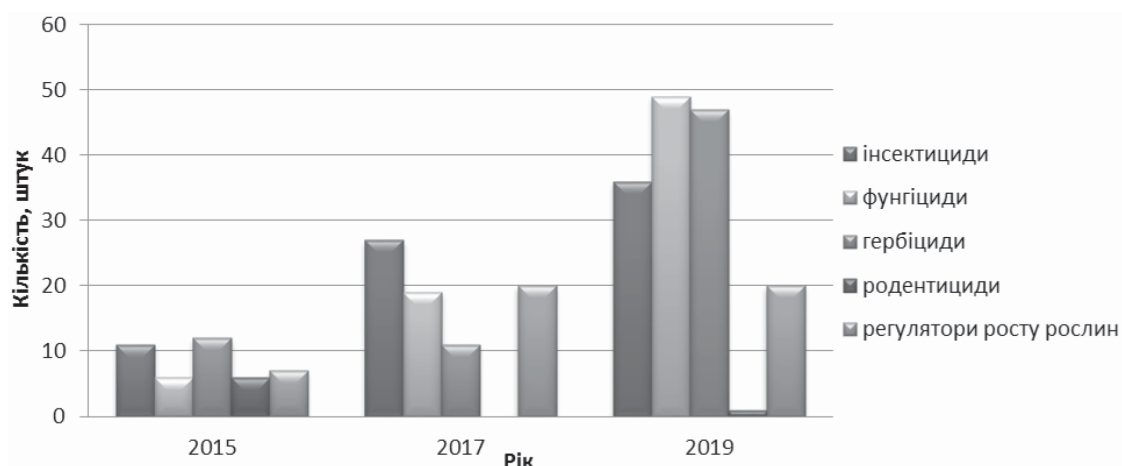


Рис. 5. Динаміка зміни кількості препаратів, дозволених для роздрібного продажу населення з 2015 по 2019 рік

Якщо у 80-х роках пестицидами оброблялося близько 33 млн. га, то на сьогодні ця цифра майже втричі менша. Водночас, потреба в препаратах становить 20-22 тис. т, орієнтовно на суму 230-250 млн. доларів США [8].

ВИСНОВКИ

1. В період з 2015 по 2019 рік приріст всіх хімічних засобів захисту рослин становить 47%. Тенденція, щодо збільшення різних класів пестицидів, щороку суттєво не змінюється, і лідерами серед них є гербіциди.

2. Серед зареєстрованих препаратів з 2015 по 2019 рік переважають пестициди з однією діючою речовиною – 843 монопрепарати.

3. Значно розширився асортимент таких пестицидів, як препарати для авіаційної обробки, препарати для боротьби зі шкідниками та препарати для протруювання насіння – вдвічі і більше. Також збільшилася потреба в препаратах, дозволених для роздрібного продажу населенню. Темпи приросту і росту досягають високих показників.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має 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. [Agrarian exports from Ukraine to the EU increased by a record amount in the world. 2019]. [in Ukrainian]. URL: [https://www.ukrinform.ua/rubric-](https://www.ukrinform.ua/rubric-economy/2745914-agrarnij-eksport-z-ukraini-do-esz-bilsivsa-na-rekordnu-u-sviti-sumu.html)

- economy/2745914-agrarnij-eksport-z-ukraini-do-esz-bilsivsa-na-rekordnu-u-sviti-sumu.html [in Ukrainian]
2. Brenzovich K.S., Dublyak O.I. Current trends in world trade in agricultural products // Scientific Bulletin of Uzhgorod National University. 2016; 8 (Part 1): 18-22. [in Ukrainian]. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/10277>
3. [Supplement to the List of Pesticides and Agrochemicals Permitted for Use in Ukraine (Official Edition)] / Kyiv: Univest Media, 2015. 384 p. [in Ukrainian].
4. [Supplement to the List of Pesticides and Agrochemicals Permitted for Use in Ukraine (Official Edition)] / Kyiv: Univest Media, 2017. 528 p. [in Ukrainian].
5. [Supplement to the List of Pesticides and Agrochemicals Permitted for Use in Ukraine (Official Edition)] / Kyiv: Univest Media, 2019. 592 p. [in Ukrainian].
6. Storchous I.M. [Reduction of adverse effects of pesticides on crops] // *Agronomist* [in Ukrainian]. URL: <https://agronom.com.ua/zmenshennya-pobichnogo-vplyvu-pestytsydiv-na-kultury/>
7. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Bardov V.G., Protsenko V.M. [Hygienic evaluation of changes in assortment and volumes of application of fungicides in agriculture of Ukraine] // *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2016; 4 (49): 32-6. [in Ukrainian]. URL: <https://imtuik.org.ua/upload-files/doc/vydav/16-04/pdf/5.pdf>
8. [Without plants protecting tools in any way: structure of use of drugs in the context of cultures and regions]. 2019.[in Ukrainian].URL:<https://www.growthow.in.ua/bez-zr-niak-struktura-vykorystannia-preparativ-urozrizi-kul-tur-ta-rehioniv/>

Отримано: 28.11.2019

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ АССОРТИМЕНТА И ОБЪЕМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ УКРАИНЫ С 2015 ПО 2019 ГОД

Ткаченко И.В., Антоненко А.Н., Бардов В.Г.

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

Актуальность. Украина активно экспортирует свою сельскохозяйственную продукцию на рынки стран Европы и мира. Темпы роста агроэкспорта из Украины в ЕС составляли за май 2019 года 49,9%.

Цель: анализ и гигиеническая оценка изменений ассортимента и объемов применения пестицидов в сельском хозяйстве Украины за последние 5 лет (с 2015 по 2019 гг.).

Материалы и методы. Объектом наших исследований были изменения ассортимента и объемов применения пестицидов в сельском хозяйстве Украины в период с 2015 по 2019 гг. Рассчитывали показатели темпов роста и прироста.

Результаты. Лидерами среди разрешенных к применению в Украине пестицидов являются гербициды: в 2019 г. их доля составляла 56% от общего количества (321 препарат). Следующими по численности являются фунгициды: в 2019 г. – 25% (147 препаратов); и на третьем месте находятся инсектициды и акарициды: 19% (107 препаратов).

Большую часть пестицидов всех классов составляют монопрепараты. Их темп прироста с 2015 по 2019 гг. составлял 93%, темп роста – 52%. На втором месте – комбинированные препараты с двумя действующими веществами: их количество в течение 2015–2019 гг. увеличилось на 42%. Для препаратов с тремя действующими веществами темп прироста с 2015 по 2019 гг. составил 145%. Также в 2017 г. появились гербицидные препараты с четырьмя действующими веществами, однако количество их незначительное: в 2017 г. – 2, в 2019 г. – 3 препарата.

Вывод. Установлено, что в период с 2015 по 2019 гг. прирост всех химических средств защиты растений составил 47%. Тенденция, относительно увеличения разных классов пестицидов, ежегодно существенно не изменяется и лидерами среди них являются гербициды, на втором месте фунгициды и третьими являются инсектициды и акарициды. Преобладают пестициды с одним действующим веществом (монопрепараты).

Ключевые слова: пестициды, ассортимент, темп роста, темп прироста.

HYGIENIC ASSESSMENT OF CHANGES IN THE ASSORTMENT AND RANGES OF APPLICATION OF PESTICIDES IN THE AGRICULTURE OF UKRAINE FROM 2015 TO 2019

Tkachenko I.V., Antonenko A.M., Bardov V.G.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
inna.tkachenkooo@ukr.net*

Relevance. Ukraine actively exports its agricultural products to the markets of Europe and the world. The growth rate of agricultural exports from Ukraine to the EU in May 2019 was 49.9%.

Objective was to analyze and hygienically evaluate changes in the assortment and ranges of pesticide application in Ukrainian agriculture over the last 5 years (from 2015 to 2019).

Materials and methods. The object of our research was changes in the assortment and ranges of pesticide application in Ukrainian agriculture from 2015 to 2019. Growth and growth rates were calculated.

Results. Herbicides are leaders among the pesticides authorized for use in Ukraine: in 2019 their fraction was 56% of the total (321 formulations). The following in number are fungicides: in 2019 – 25% (147 formulations); and in third place are insecticides and acaricides: 19% (107 formulations).

Most of all classes' pesticides are monoformulations. Their growth rate from 2015 to 2019 was 93%, increasing rate – 52%. In second place – combined formulations with two active substances: their number during 2015-2019 increased by 42%. For pesticides with three active substances, the growth rate from 2015 to 2019 was 145%. Also in 2017 there were herbicide formulations with four active substances, but their number is insignificant: in 2017 – 2, in 2019 – 3 formulations.

Conclusion. It was found that in the period from 2015 to 2019, the increase of all chemical plant protection products was 47%. The tendency towards an increase in different classes of pesticides does not change significantly every year and the leaders among them are herbicides, second place is occupied by fungicides and third – by insecticides and acaricides. Pesticides with one active substance (monoformulations) predominate.

Key words: pesticides, assortment, growth rate, increasing rate.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.11>
УДК 613:632.951:635.655

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ВМІСТУ ІНСЕКТИЦИДІВ У РОСЛИНАХ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА ПОСІВАХ СОЇ

Омельчук С.Т. (<https://orcid.org/0000-0001-6351-5181>)

Благая А.В. (<https://orcid.org/0000-0002-2451-9689>)

Кондратюк М.В. (<https://orcid.org/0000-0001-5500-6352>)

Гіренко Т.В.

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
profilactika@ukr.net*

Актуальність. У зв'язку із широким застосуванням засобів захисту рослин під час вирощування сої виникає необхідність проведення досліджень, метою яких є гігієнічна оцінка потенційної небезпеки забруднення врожаю сої після застосування пестицидів і зокрема інсектицидів.

Мета: гігієнічна оцінка динаміки вмісту інсектицидів у рослинах після застосування на посівах сої.

Матеріали та методи. Матеріали – діючі речовини досліджених інсектицидних препаратів, рослини сої (зелена маса, боби та насіння). Методи – натурний гігієнічний експеримент, високоефективна рідинна хроматографія, газорідинна хроматографія, статистичні методи.

Результати. Найбільша концентрація діючих речовин визначена в зелених рослинах, де обробка проводилась на ранній стадії формування культури (ацетаміприд – 0,63 мг/кг; фенпроксимат – 0,41 мг/кг; тіаметоксам – 0,21 мг/кг).

У разі двократного застосування препаратів, найбільша кількість пестицидів була визначена в бобах і насінні (альфа-циперметрин – 0,51 мг/кг; хлорпірифос, тебуфенпірад – 0,35 мг/кг).

По мірі дозрівання культури та формування бобів і насіння, вміст діючих речовин поступово знижується і через 20-25 діб залишки виявлені на межі або нижче межі визначення відповідних методів.

Висновки. У польових дослідженнях остаточні кількості альфаціперметрину, біфентрину, хлорпірифосу, циперметрину, тебуфенпіраду, фенпроксимату, ацетаміприду, тіаметоксаму в рослинах, бобах та насінні сої поступово знижувались і до періоду збору врожаю не перевищували встановлені гігієнічні регламенти. За умови дотримання встановлених гігієнічних та агротехнічних регламентів застосування досліджувані препарати розкладаються в рослинах культури протягом одного вегетаційного періоду і не становлять потенційної небезпеки для здоров'я споживачів.

Ключові слова: інсектициди, динаміка вмісту, гігієнічна оцінка, соя.

Актуальність. Важливою складовою для отримання високих стабільних врожаїв зернобобових культур, зокрема сої, є захист посівів від шкідників та хвороб, які можуть вплинути на показники продуктивності та якості зерна. В системі інтегрованого хімічного захисту сої останнім часом розширюється асортимент препаратів [1], що знищують кліщів, комах (інсектициди), які застосовуються в період вегетації культури і можуть становити небезпеку для людей та довкілля.

У зв'язку з цим виникає необхідність проведення досліджень, метою яких є гігієнічна оцінка потенційної небезпеки забруднення врожаю сої після застосування хімічних засобів захисту рослин, зокрема інсектицидів.

Мета дослідження – гігієнічна оцінка динаміки вмісту інсектицидів у рослинах після застосування на посівах сої.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчені діючі речовини належать до різних хімічних класів: похідні піразолів (тебуфенпірад,

фенпроксимат); неонікотиноїдів (ацетаміприд, тіаметоксам); фосфорорганічних сполук (хлорпірифос); піретроїдів (циперметрин, біфентрин, альфа-циперметрин).

Натурні дослідження виконані в умовах агропромислових комплексів господарств різних регіонів України.

Метеорологічні умови не відрізнялись від багаторічних показників.

Умови застосування інсектицидів в агропромисловому секторі на посівах сої наведено в таблиці 1.

Фізико-хімічна характеристика діючих речовин препаратів наведена в таблиці 2.

Токсикологічна характеристика діючих речовин препаратів наведена в таблиці 3.

Техніка – ОПШ-2000, агрегований з трактором ЮМЗ.

Відбір проб для дослідження здійснювали згідно з «Унифіцированными правилами отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов». (Методичні вказівки № 2051-79).

Визначення залишкових кількостей альфациперметрину, біфентрину, хлорпірифосу, циперметрину, тебуфенпіраду, фенпроксимату, ацетаміприду, тіаметоксаму в досліджуваних пробах проведено методами газорідинної хроматографії з використанням електроннозахватного і термоіонного детекторів та високоєфективної рідинної хроматографії з використанням УФ-детектора.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за методом [2], і проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics Base v.23 та MS Excel на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сільськогосподарські культури займають особливе місце в ланцюгу міграції пестицидів в об'єктах навколишнього середовища, оскільки забруднення залишками пестицидів рослин та вирощеної продукції становить пряму небезпеку для людини. Важливу роль у попередженні негативних наслідків застосування пестицидів має контроль вмісту їх діючих речовин в рослинній продукції та харчових продуктах. Результати дослідження вмісту залишкових кількостей досліджуваних інсектицидів в сої наведено в таблиці 4.

Згідно отриманих даних (табл. 4), найбільша концентрація діючих речовин визначена в зелених рослинах, де обробка проводилась на ранній стадії формування культури (ацетаміприд – 0,63 мг/кг; фенпроксимат – 0,41 мг/кг; тіаметоксам – 0,21 мг/кг).

У разі двократного застосування препаратів, найбільша кількість пестицидів була визначена в бобах і насінні (альфа-циперметрин – 0,51 мг/кг; хлорпірифос, тебуфенпірад – 0,35 мг/кг).

Наведені в таблиці 4 дані вказують на те, що по мірі дозрівання культури та формування бобів і насіння, вміст діючих речовин поступово знижується і через 20-25 діб залишки виявлені на межі або нижче межі методу визначення.

Варто зазначити, що за даних умов на швидкість розкладу препарату впливають як морфологічні та фізіолого-біохімічні особливості рослини, так і фотоліз на поверхні рослин та стручків.

Проведені натурні дослідження вказують на те, що вміст діючих речовин препаратів Фастак, КЕ; Ельміре КС; Суперкіл Форте, КЕ; Масай,ЗП; Міральд, КС; Атік, ВП; Октант, ВГ в сої під час збору врожаю (табл. 5) не перевищують встановлених гігієнічних нормативів і регламентів безпечно-го застосування пестицидів і агрохімікатів [3, 4].

Важливу роль в оцінці екологічних наслідків застосування пестицидів має кількісна характеристика процесів деградації досліджуваних речовин в різних природних об'єктах, в тому числі в рослинах.

Для отримання середньої кількісної та якісної характеристики процесів деградації досліджуваних речовин була використана експоненційна модель, згідно з якою процесам перетворення пестицидів в різних природних об'єктах відповідає кінетика хімічних реакцій першого порядку.

За експоненційною моделлю були розраховані критерії швидкості розпаду досліджуваних сполук та визначені параметри стійкості препаратів в рослинах сої (табл. 6).

Відомо, що кількість залишків пестицидів в рослинах залежить від багатьох факторів, в тому числі від густоти посівів, фази розвитку культури в період обробки, способів застосування препаратів та ін.

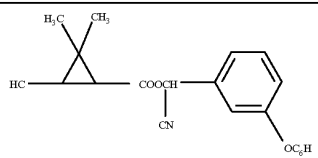
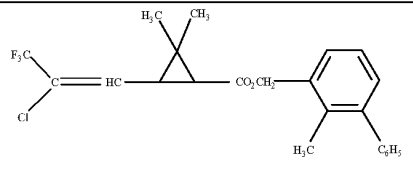
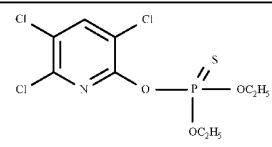
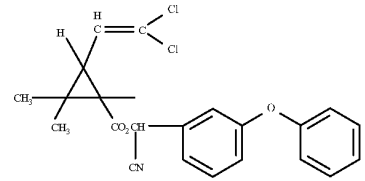
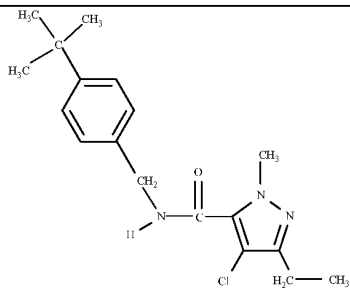
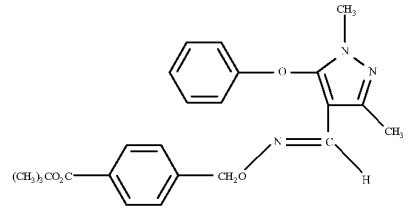
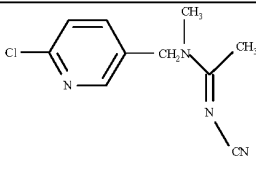
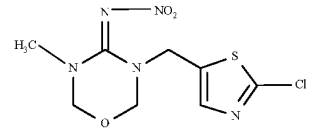
Таблиця 1

Умови застосування досліджуваних препаратів на посівах сої

Препарат	Діюча речовина (вміст діючої речовини)	Максимальна норма витрати препарату, л/га, кг/га та кратність обробки	Дата обробки	Місце застосування
Фастак, КЕ	Альфа-циперметрин (100 г/л)	0,3 двократно	02.08.17 (2 обр.)	Хмельницька обл., Деражнянський р-н, СТОВ ім. Шевченко
Ельміре, КС	Біфентрин (100 г/л)	0,2 однократно	26.06.17	Київська обл., Бориспільський р-н, с. Любарці
Суперкіл Форте, КЕ	Хлорпірифос (500 г/кг) + циперметрин (50 г/л)	1,0 однократно	30.05.17	Вінницька обл., Хмельницький р-н, с. Білий Рукав
Масай, ЗП	Тебуфенпірад (200 г/кг)	0,8 двократно	15.07.15 (2 обр.)	Київська обл., Бориспільський р-н, с. Любарці
Міральд, КС	Фенпроксимат (50 г/л)	1,15 однократно	20.06.18	Київська обл., Фастовський р-н, ГП «Борове»
Атік, ВП	Ацетаміприд (200 г/кг)	0,12 однократно	28.06.18	Київська обл., Фастовський р-н, ГП «Борове»
Октант, ВГ	Тіаметоксам (250 г/л)	0,15 двократно	28.06.18 (2 обр.)	Київська обл., Фастовський р-н, ГП «Борове»

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості діючих речовин препаратів

Діюча речовина	Структурна формула	Молекулярна маса	Розчинність у воді, мг/л (25 °С)	Тиск насиченої пари, 20 °С, мм рт. ст.
Альфа-циперметрин		416,3	$0,5 \times 10^{-2}$	$1,27 \times 10^{-9}$
Біфентрин		422,9	0,1	$7,5 \times 10^{-10}$
Хлорпірифос		350,6	1,4	$1,87 \times 10^{-5}$
Циперметрин		416,31	$0,4 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-9}$
Тебуфенпірад		333,8	2,8	$7,5 \times 10^{-8}$
Фенпіроксімат		421,5	$1,46 \times 10^{-2}$	$5,6 \times 10^{-8}$
Ацетаміпрід		222,7	$4,25 \times 10^3$	$7,5 \times 10^{-9}$
Тіаметоксам		291,72	$4,1 \times 10^3$	5×10^{-11}

Таблиця 3

Параметри гострої токсичності, подразнююча та сенсibiliзуюча дія досліджуваних діючих речовин*

Діюча речовина	Показники						
	Гостра токсичність			Позражняюча дія		Сенсibiliзуюча (алергенна) дія	Клас небезпечності
	LD ₅₀ per os, мг/кг	LD ₅₀ на шкіру, мг/кг	ЛК ₅₀ , мг/м ³	на шкіру	на слизові оболонки очей		
Вид тварин	Щури			Кролі		Морські свинки	
Альфа-циперметрин	40	>2000	1330	не проявляє	не проявляє	не проявляє	II
Біфентрин	54,5–186,1	>2000	1010	не проявляє	не проявляє	не проявляє (Бюхлер) проявляє (М.-К.)	II
Хлорпірифос	66	>1250	>36–560* ³	слабка* ³	слабка* ³	не проявляє	I
Циперметрин	287	>2000	3560	не проявляє	слабка* ¹	не проявляє	II
Тебуфентірад	202	>2000	2700	не проявляє	не проявляє	проявляє (М.-К.)	II
Фенпроксимат	245	>2000	210	Слабка	слабка	проявляє (М.-К.)	I
Ацетаміпрід	140	>2000	1150	Слабка	не проявляє	не проявляє	II
Тіаметоксам	>1563	>2000	3720	не проявляє	слабка	не проявляє	II

Примітки: 1. «LD₅₀» – середня смертельна доза; 2. «ЛК₅₀» – середня смертельна концентрація; 3. * за даними: 1 – PPDB (The University of Hertfordshire Pesticide Properties DataBase), *2 – EFSA (European Food Safety Authority), *3 – JMPR (The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues); 4. М.-К. / Бюхлер – максимізаційний тест Магнусона-Клігмана на морських свинках / неадьювантний тест Бюхлера.

Таблиця 4

Вміст залишкових кількостей досліджуваних інсектицидів в сої

Назва препарату					
Діюча речовина					
Доба	Вміст діючої речовини, мг/кг	Вид зразку	Доба	Вміст діючої речовини, мг/кг	Вид зразку
Фастак, КЕ			Ельміре, КС		
<i>Альфа-циперметрин</i>			<i>Біфентрин</i>		
4	0,51	боби	10	0,11	Рослини
10	0,33	боби	14	0,105	Рослини
15	0,205	боби	28	0,1	Боби
28	н.в.*	насіння	40	<0,1**	насіння (врожай)
35	н.в.	насіння (врожай)			
Суперкіл Форте, КЕ					
<i>Хлорпірифос</i>			<i>Циперметрин</i>		
10	0,21	рослини	10	0,025	Рослини
20	0,12	боби	20	0,015	Боби
30	<0,05	боби	30	<0,01	Боби
40	<0,05	боби	40	<0,01	Боби
72	<0,05	насіння (врожай)	72	н.в.	насіння (врожай)
Масай, ЗП			Міральд, КС		
<i>Тебуфентірад</i>			<i>Фенпроксимат</i>		
7	0,45	боби	3	0,41	рослини
14	0,35	боби	7	0,4	рослини
27	0,2	насіння	21	0,31	Боби
35	<0,2	насіння (врожай)	28	<0,3	Боби
			50	н.в.	насіння (врожай)
Атік, ВП			Октант, ВГ		
<i>Ацетаміпрід</i>			<i>Тіаметоксам</i>		
7	0,63	рослини	3	0,21	рослини
15	0,4	рослини	14	0,06	рослини
20	0,05	боби	21	0,04	Боби
35	<0,05	боби	28	<0,04	Боби
59	<0,05	насіння (врожай)	40	н.в.	насіння (врожай)

Примітки 1. «*» – вміст діючої речовини в досліджуваних зразках нижче межі визначення методу; 2. «**» – вміст діючої речовини в досліджуваних зразках нижче межі кількісного визначення методу.

Прослідковується тенденція пришвидшеного руйнування пестицидів в ранньостиглих сортах культури порівняно з пізньостиглими.

Така інформація дозволяє отримати загальне уявлення щодо деградації препаратів в різних регіонах.

Таблиця 5

Гігієнічні нормативи та регламенти безпечного застосування інсектицидів на посівах сої

Препарат	Діюча речовина	Соя		
		МДР, мг/кг	Межа визначення, мг/кг	Термін очікування
Фастак, КЕ	альфа-циперметрин	0,2	0,2	30
Ельміре, КС	Біфентрин	0,1	0,1	30
Суперкіл Форте, КЕ	Хлорпірифос	0,1	0,05	40
	Циперметрин	0,01	0,01	40
Масай, ЗП	Тебуфенпірад	0,2	0,2	30
Міральд, КС	Фенпроксимат	0,3	0,3	30
Атік, ВП	Ацетаміприд	0,1	0,05	30
Октант, ВГ	Тіаметоксам	0,04	0,04	30

Таблиця 6

Швидкість руйнації досліджуваних пестицидів в рослинах сої

Препарат	Діюча речовина	Показники швидкості руйнації в рослинах сої, доба					Клас небезпечності
		k^{-1}	τ_{99}	τ_{95}	τ_{50}	τ_{50}^*	
Фастак, КЕ	альфа-циперметрин	-0,086	53,2	34,7	7,9	3,7–7,3	III
Ельміре, КС	Біфентрин	-0,016	290,0	189,1	43,5	0,8–14,0	I
Суперкіл Форте, КЕ	хлорпірифос	-0,034	137,2	89,5	20,6	0,95–127,0	II
	циперметрин	-0,109	41,9	27,4	6,3	1,02–10,3	III
Масай, ЗП	тебуфенпірад	-0,053	86,6	56,5	12,9	5,3–8,3	III
Міральд, КС	фенпроксимат	-0,042	108,9	71,1	16,6	1,6–3,2	II
Атік, ВП	ацетаміприд	-0,061	75,9	49,5	11,4	1,9–15,4	III
Октант, ВГ	Тіаметоксам	-0,079	58,1	37,9	8,7	1,3–9,1	III

Примітки: 1. « k^{-1} » – константа швидкості руйнації; 2. « τ_{50} » – період розкладання 50 % вихідної кількості речовини; 3. « τ_{95} » – період розкладання 95 % вихідної кількості речовини; 4. « τ_{99} » – період розкладання 99 % вихідної кількості речовини; 5. «*» – за даними University of Hertfordshire Pesticides Properties DataBase.

Результати досліджень, отриманих в агрокліматичних умовах України, порівняні з літературними даними.

Так, під час вивчення вмісту альфа-циперметрину в рапсі (Франція, Іспанія) та в цукровому буряку (Німеччина, Греція) авторами визначено, що величина τ_{50} розкладання в культурах коливається в межах 3,7–7,3 дні залежно від агрокліматичних умов регіону [5].

Дослідження метаболізму ацетаміприду, проведені на баклажанах, яблуні, капусті, показали, що препарат залишається на поверхні рослин, транслокація в необроблених частинах була дуже малою (<1,0 %). Період напіврозкладу під час фотолізу дорівнював ~18–20 діб [6].

За даними [7], основним шляхом зменшення залишків тіаметоксаму в рослинах є фотодеградація, τ_{50} в рослинах в середньому становить 7,7–9,0 діб.

Динаміка вмісту тебуфенпіраду в плодах та листях яблуні була вивчена під час вентиляторної обробки культури в умовах лісостепу України [8]. Авторами визначено, що τ_{50} тебуфенпіраду в плодах та листях коливається в межах 8,0–10,1 діб.

Під час обробки кормових культур препаратами, які містять хлорпірифос, вміст діючої речовини зменшувався від 8 мг/кг до 0,98 мг/кг за 20 діб. Через 40 діб вміст хлорпірифосу був нижче межі аналітичного методу визначення.

Аналіз літературних даних і власних досліджень дозволяє зробити висновок про зіставність отриманих результатів щодо розпаду вивчених інсектицидів в сої.

Таким чином, показано, що дотримання агротехнічних вимог використання вивчених препаратів на сої не призводить до порушення встановлених гігієнічних нормативів і, відповідно, не створює додаткового ризику для споживачів.

ВИСНОВКИ

1. У польових дослідженнях остаточні кількості альфа-циперметрину, біфентрину, хлорпірифосу, циперметрину, тебуфенпіраду, фенпроксимату, ацетаміприду, тіаметоксаму в рослинах, бобах та насінні сої поступово знижувались і до періоду збору врожаю не перевищували встановлені гігієнічні нормативи.

2. За умови дотримання встановлених гігієнічних та агротехнічних регламентів застосування, досліджувані препарати розкладаються в рослинах культури протягом одного вегетаційного періоду і не становлять потенційної небезпеки для здоров'я споживачів.

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 або громадської організації.

REFERENCIE

- [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine (Official edition)] / Compl. by Rafal's'kyj V.V., Vashhenko M.M., Chajkovs'ka V.M., Korec'kyj A.P. // Kyiv: Yunivest marketing 2018, 1039 p. [in Ukrainian]. URL: <https://data.gov.ua/dataset/389ddb5a-ac73-44bb-9252-f899e4a97588>
- Zajcev V.M., Liflansky V.G., Marinkin V.I. [Applied Medical Statistics] / S-Pb.: Folyant, 2006. 429 p. [in Russian]. URL: http://kingmed.info/knigi/Meditsinskaya_informatika_i_biostatistika/book_2643/Prikladnaya_meditsinskaya_statistika-Zaytsev_VM_Liflyandskiy_VG_Marinkin_VI-2006-pdf
- [Hygienic standards and regulations for the safe application of pesticides and agrochemicals] / Order of the Ministry of Health of Ukraine from 02.02.2016. No. 55 [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16/paran14>
- [Hygienic standards and regulations for the safe application of pesticides and agrochemicals] / Order of the Ministry of Health of Ukraine from 20.07.2018 No.1363. [in Ukrainian]. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20072018-1363-pro-vnesennja-zmin-do-gigienichnih-normativiv-i-reglamentiv-bezpechnogo-zastosuvannja-pesticidiv-i-agrohimikativ>
- Al'fa-cypermethryn [Electronic source] – Retrieved from: http://www.pesticidy.ru/active_substance/Alpha-cypermethrin
- Acetamypryd [Electronic source] – Retrieved from: <http://rupest.ru/ppdb/acetamiprid.html>
- Thiamethoxam. Health Canada's Pest Management Regulatory Agency (PMRA). 2019. 90 p. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates/reevaluation-decision/2019/thiamethoxam.html>
- Semenenko V.M., Korshun M.M. [Hygienic evaluation of the new insecto-acaricide tebufenpyrad behavior in objects of environment] // The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2012; 3: 103-8. [in Ukrainian]. <http://mmj.com.ua/archive/2012-2/%e2%84%963-69-2012/>

Отримано: 13.12.2019

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ИНСЕКТИЦИДОВ В РАСТЕНИЯХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ НА ПОСЕВАХ СОИ

Омельчук С.Т., Благая А.В., Кондратюк М.В., Гиренко Т.В.

*Институт гигиены и экологии Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
profilactika@ukr.net*

Актуальность. В связи с широким применением средств защиты растений при выращивании сои возникает необходимость проведения исследований, целью которых является гигиеническая оценка потенциальной опасности загрязнения урожая сои после применения пестицидов, и в частности инсектицидов.

Цель: гигиеническая оценка динамики содержания инсектицидов в растениях после применения на посевах сои.

Материалы и методы. Материалы – действующие вещества исследованных инсектицидных препаратов, растения сои (зеленая масса, бобы и семена). Методы – натурный гигиенический эксперимент, высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография, статистические методы.

Результаты. Наибольшая концентрация действующих веществ определена в зеленых растениях, при проведении обработки на ранней стадии формирования культуры (ацетамиприд – 0,63 мг/кг, фенпроксимат – 0,41 мг/кг, тиаметоксам – 0,21 мг/кг).

В случае двукратного применения препаратов, наибольшее количество пестицидов было определено в бобах и семенах (альфа-циперметрин – 0,51 мг/кг, хлорпирифос, тебуфенпирад – 0,35 мг/кг).

По мере созревания культуры и формирования бобов и семян, содержание действующих веществ постепенно снижалось и через 20-25 суток остатки обнаружены на уровне или ниже предела определения соответствующих методов.

Выводы. В полевых исследованиях остаточные количества альфа-циперметрина, бифентрина, хлорпирифоса, циперметрина, тебуфенпирада, фенпроксимата, ацетамиприда, тиаметоксама в растениях, бобах и семенах сои постепенно снижались и к периоду сбора урожая не превышали установленные гигиенические нормативы. При условии соблюдения установленных гигиенических и агротехнических регламентов применения исследуемые препараты разлагаются в растениях культуры в течение одного вегетационного периода и не представляют потенциальной опасности для здоровья потребителей.

Ключевые слова: инсектициды, динамика содержания, гигиеническая оценка, соя.

HYGIENIC EVALUATION OF INSECTICIDES CONTENT DYNAMICS IN PLANTS AFTER APPLICATION ON SOYA CROPS

Omelchuk S.T., Blagaya A.V., Kondratyuk M.V., Hyrenko T.V.

*Institute of Hygiene and Ecology Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
profilactika@ukr.net*

Relevance. Taking into account the widespread application of plant protection products in soybean cultivation, there is a need for research aimed at hygienic evaluation of the potential danger of soybean crop contamination after pesticide and in particular insecticides application.

Objective of the study is a hygienic evaluation of insecticides content dynamics in plants after application on soya crops.

Materials and methods. Materials – active ingredients of the studied insecticidal preparations, soya plants (verdurous mass, beans and seeds). Full-scale in-field hygienic experiment, high-performance liquid chromatography, gas-liquid chromatography, statistical methods were used in the study.

Results. The highest concentration of active substances was determined in green plants, if processing had been performed at an early stage of plant formation (acetamipride – 0.63 mg/kg, fenproximate – 0.41 mg/kg, thiamethoxam – 0.21 mg/kg).

In the case of twice repeated applications, the largest amount of pesticides was determined in beans and seeds (alpha-cypermethrin – 0.51 mg/kg, chlorpyrifos, tebufenpyrad – 0.35 mg/kg).

As the culture ripened and the formation of beans and seeds took place, the content of active substances gradually decreased and after 20-25 days residues were found at or below the limit of determination for the corresponding methods.

Conclusions. The residues of alpha-cypermethrin, bifenthrin, chlorpyrifos cypermethrin, tebufenpyrad, phenpyroximate, acetamiprid, thiamethoxam in plants, beans and soybean seeds gradually decreased and did not exceed established hygienic standards by the harvesting period in field studies. It is proved that if to follow the established hygienic and agrotechnical regulations for its application, the studied insecticides dissipate or decompose in crop plants during one vegetative season and do not pose a potential risk to the health of consumers.

Keywords: insecticides, content dynamics, hygienic evaluation, soya.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.12>
УДК 632.95.028:633.1:543.06

ОПТИМІЗАЦІЯ АНАЛІТИЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ПЕСТИЦИДІВ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ ЗЕРНОВИХ ЗЛАКОВИХ КУЛЬТУР

Коршун М.М. (<https://orcid.org/0000-0002-0204-8281>)

Коршун О.М. (<https://orcid.org/0000-0003-1591-7340>)

Ліпавська А.О. (<https://orcid.org/0000-0001-5870-2206>)

Зінченко Т.І. (<https://orcid.org/0000-0002-3541-9480>)

Білоус С.В. (<https://orcid.org/0000-0003-1593-6445>)

Аврамчук А.О. (<https://orcid.org/0000-0002-0469-1959>)

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
tazin4enko@gmail.com*

Актуальність. Сьогодні існує потреба у науковому обґрунтуванні вибору методу розробки умов якісної ідентифікації та кількісного визначення пестицидів Аксіал 050 ЕС, Пік 75 WG, Тілт 250 ЕС, Магнелло 350 ЕС, Енжіо 247 SC, Карате Зеон 050 CS, що входять до системи захисту зернових злакових культур при сумісній присутності, а також умов підготовки до аналізу проб води та повітря. Це дозволить контролювати встановлені гігієнічні нормативи та мінімізувати їх негативний вплив на здоров'я населення та довкілля.

Мета: розробка методик аналітичного визначення 9 діючих речовин 7 пестицидних препаратів системи захисту пшениці та ячменю при їх сумісній присутності у воді та повітрі.

Матеріали та методи. Хроматографічний аналіз проводили на рідинному хроматографі фірми Шимадзу (Японія). Управління хроматографом, реєстрування, аналіз та зберігання хроматографічних даних здійснювали з використанням програмного забезпечення S/w LCsolution. Для статистичної обробки результатів використовували пакет статистичних програм IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel.

Результати. Розроблені нами оптимальні умови пробопідготовки та хроматографічного визначення при сумісній присутності 9 пестицидів різних хімічних класів, що застосовуються в системі захисту зернових злакових культур, дозволяють контролювати їх вміст з межею кількісного визначення кожної сполуки в пробі води – 0,001 мг/дм³ та повітря – 0,05 мг/м³, тобто дозволяють контролювати встановлені гігієнічні нормативи цих сполук у воді та повітрі робочої зони.

Висновки. Розроблено умови одночасного визначення гербіцидів просульфурону і піноксадену, інсектицидів тіаметоксаму і лямбда-цигалотрину, фунгіцидів флудіоксонілу, седаксану, тебуконазолу, пропіконазолу, дифеноконазолу методом високоефективної рідинної хроматографії при сумісній присутності в пробах води та повітря, що дозволяє підвищити ефективність аналізу та зменшити витрати на його проведення.

Ключові слова: пестициди, зернові культури, межа кількісного визначення, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Актуальність. Для забезпечення реалізації потенційних можливостей врожаю сільськогосподарських рослин на різних етапах органогенезу необхідний комплекс захисних заходів, серед яких найбільш мобільним і широко застосовуваним у світовій практиці є хімічний метод [7, 11].

Для захисту посівів хлібних злаків (пшениці та ячменю) компанія Сингента (Швейцарія) пропонує систему, яка включає пестициди на основі нових діючих речовин і тих, які вже використовуються впродовж декількох десятиліть. До хімічної системи захисту включено препарати таких традиційних груп, як гербіциди (Аксіал 050 ЕС, Пік 75 WG), фунгіциди (Тілт 250 ЕС, Магнелло 350 ЕС) та інсектициди (Енжіо 247 SC, Карате Зеон 050 CS). Гло-

бального поширення в останнє десятиріччя набула обробка насіннєвого матеріалу інсекто-фунгіцидними протруйниками, що є одним із найбільш економічно вигідних та екологічно безпечних заходів захисту [4, 11]. Низка протруйників, крім захисної дії від збудників хвороб та шкідників насіння та сходів, може справляти фізіологічно активний вплив і на проростаючу рослину, що проявляється у покращенні кореневої системи, продуктивного кущіння, озерненості колоса та здатності долати несприятливі погодні умови [5]. Вищезгадана сучасна система захисту компанії Сингента включає протруйник Вайбранс Інтеграл 235 FS.

Діючі речовини зазначених препаратів є представниками різних хімічних класів. Так, інсектици-

ди тіаметоксам та лямбда-цигалотрин належать, відповідно, до неонікотиноїдів та синтетичних піретроїдів; фунгіциди тебуконазол, пропіконазол, дифеноконазол – до триазолів, флудіоксоніл – до класу фенілпіролів, седаксан – піразолів; гербіцид просульфурон є сульфонілсечовиною, піноксаден на даний час не віднесено до певного хімічного класу. Для всіх цих сполук розроблені методичні вказівки з їх визначення у воді та повітрі (табл. 1, 2), але всі вони передбачають окреме визначення кожної з речовин. Беручи до уваги, що Магнелло 350 ЕС, Енжіо 247 SC та Вайбранс Інтеграл 235 FS є сумішевими (тобто містять по 2, 2 та навіть 4 діючі речовини, відповідно), невідворотно одночасне надходження їх діючих речовин до об'єктів довкілля.

Метою даного дослідження була розробка методик аналітичного визначення 9 діючих речовин 7 пестицидних препаратів системи захисту пшениці та ячменю при їх сумісній присутності у воді та повітрі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні дослідження використовували аналітичні стандарти 9 діючих речовин (95,9-99,9) % чистоти, з яких в ацетонітрилі готували вихідні стандартні розчини кожної з досліджуваних речовин з концентрацією 100 мкг/мл. Змішуванням та послідовним розведенням вихідних розчинів сумішшю «ацетонітрил + 0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти (70+30)» готували 5 робочих градувальних розчинів суміші досліджуваних сполук з масовою концентрацією по 2,0; 1,0; 0,5; 0,2 та 0,1 мкг/мл та контрольний розчин суміші з масовою концентрацією по 0,8 мкг/мл кожної сполуки.

Хроматографічний аналіз проводили на рідинному хроматографі фірми Шімадзу (Японія), обладнаному чотирьохканальним насосом (LC-20AD) з контролером (CBM-20ALite), ультрафіолетовим детектором (SPD-20A), вакуумним дегазатором (DGU-20A3), термостатом колонок (СТО-20A). Управління хроматографом, реєстрування, оброблення та зберігання хроматографічних даних здійснювали з використанням програмного забезпечення S/w LCsolution.

Для ідентифікації піку конкретної сполуки на хроматограмі градувальних розчинів суміші досліджуваних сполук (тобто для встановлення часу утримування – якісної характеристики компонента) спочатку проводили хроматографічний аналіз розчину кожної з досліджуваних речовин. Після вибору оптимальних умов розділення компонентів суміші здійснювали хроматографічний аналіз кожного градувального розчину суміші 3 рази для побудови графіків залежності площі хроматографічного піку сполуки від концентрації.

Правильність визначення діючих речовин в модельних пробах води та повітря перевіряли мето-

дом «внесено – знайдено». Ідентифікацію досліджуваної сполуки в екстрактах проб проводили за часом її утримування в градувальних розчинах суміші; кількісне визначення здійснювали методом зовнішнього стандарту (методом абсолютного градування).

Для статистичної обробки результатів використовували пакет статистичних програм IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel. Статистичний аналіз отриманих даних включав описативну статистику, кореляційний та регресійний аналізи. Значимість отриманих рівнянь регресії перевіряли за F-критерієм Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Завданнями дослідження, які потребували поетапного виконання, були: наукове обґрунтування вибору методу, розробка умов якісної ідентифікації та кількісного визначення зазначених сполук при сумісній присутності, а також умов підготовки до аналізу проб води та повітря.

В останні роки високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), завдяки розвитку апаратної бази та методичних підходів, займає лідируючу позицію серед інструментальних методів аналізу за частотою використання в хімічних, токсикологічних, фармакокінетичних дослідженнях [6]. Тому не дивно, що в Україні основним інструментом аналітичної хімії пестицидів залишаються хроматографічні методи, серед яких метод ВЕРХ є найбільш популярним. Цей метод активно використовують при розробці нових методик визначення мікрокількостей пестицидів різних класів в об'єктах довкілля, сільськогосподарській сировині та харчових продуктах. Так, в методиках, що розроблені в останні 15 років для визначення у воді та повітрі досліджуваних діючих речовин, застосований саме метод ВЕРХ (табл. 1, 2).

З огляду на те, що: 1) найпоширенішим варіантом ВЕРХ є метод обернено-фазової ВЕРХ; 2) в методиках визначення седаксану, піноксадену та просульфурону застосовувано саме цей метод; 3) фізико-хімічні властивості досліджуваних діючих речовин (низька леткість, молекулярна маса (< 3000), краща розчинність в полярних розчинниках, ніж в неполярних) є «підходящими» для цього методу, – для вирішення завдання аналітичного визначення зазначених діючих речовин при їх сумісній присутності ми обрали метод обернено-фазової ВЕРХ.

Робота в умовах обернено-фазової ВЕРХ характеризується використанням неполярного адсорбента (нерухома фаза) і полярного елюента (рухома фаза). Коректний вибір нерухомої фази для ВЕРХ є одним з найважливіших факторів, що визначає ефективність застосування методу [10]. Класичною та найпоширенішою нерухомою фазою є обернена

фаза С18, яку використовують для розділення як неполярних, так і полярних водорозчинних сполук [1]. Тому, як нерухому фазу, ми використали сталеву колонку 250/4,6 Nucleosil 100-5 С18 з передколункою 4/3 Nucleosil 100-5 С18 (надалі колонка С18). Враховуючи складність завдання для отримання, можливо, кращих результатів, ми звернули увагу на ще одну нерухому фазу CN, яка застосовується і як нормально-фазовий, так і обернено-фазовий матеріал. Тому паралельно як нерухому фазу ми використали сталеву колонку 250/4,6 Nucleodur 100-5 CN-RP (обернено-фазову) з передколункою 4/3 Nucleodur 100-5 CN-RP (надалі колонка CN).

На ефективність розділення компонентів суміші, їх час утримування та форму піків суттєво впливає вибір рухомої фази (РФ). Особливу увагу в процесі цього вибору слід приділяти вмісту органічного розчинника в сумішевих водно-органічних елюентах [1]. Для хроматографічного аналізу досліджуваних сполук при підборі РФ ми випробовували суміші «ацетонітрил + метанол + вода», «ацетонітрил + вода», «ацетонітрил + 0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти» у різних за об'ємом співвідношеннях.

При елююванні з колонки С18 сумішню «ацетонітрил + вода» у співвідношенні (90+10) досліджу-

вані сполуки не розділилися і на хроматограмі відображалися одним широким піком з багатьма вершинами. Триазоли дифенконазол, пропіконазол та піразол седаксан виходили двогорбими піками, бо містять по 2 ізомери, які практично не відокремилися один від одного. Для вивчення закономірностей утримування на колонці досліджуваних діючих речовин зменшували вміст ацетонітрилу та, відповідно, збільшували вміст води в суміші для елюювання за такими співвідношеннями: (80+20), (70+30), (60+40); хроматографічний аналіз проводили при незмінних інших умовах хроматографування (об'ємна витрата РФ – 1 мл/хв, температура термостату колонки – 30 °С).

Встановлено, що зменшення вмісту ацетонітрилу в РФ призводить до закономірного посилення утримування досліджуваних діючих речовин. При співвідношенні (80+20) чітко відділився (на ≈ 9 хвилині) утримуваний довше за всіх лямбда-цигалотрин та відокремилися на дві групи інші сполуки. При співвідношенні (70+30) розділилися між собою всі сполуки, однак пік просульфурону не був симетричним. Седаксан повністю, а дифенконазол і пропіконазол практично повністю, розділилися на ізомери. При співвідношенні (60+40) хроматограма принципово не змінилася, лише чітко розділилися

Таблиця 1

Гігієнічні нормативи та межі кількісного визначення у воді пестицидів системи захисту зернових злакових культур [3, 9]

Назва діючої речовини	Гранично-допустима концентрація, мг/дм ³	Межа кількісного визначення, мг/дм ³ , метод	Номер методичних вказівок
Піноксаден	0,01	0,005 / ВЕРХ	№ 815-2007
Просульфурон	0,03	0,01 / ВЕРХ	№ 488-2004
Пропіконазол	0,15	0,005 / ГРХ	№ 3190-85
Дифенконазол	0,001	0,002* / ГРХ	№ 6147-91
Тебуконазол	0,025	0,01 / ГРХ	№ 5350-91
Тіаметоксам	0,04	0,01 / ГРХ	№ 250-2001
Лямбда-цигалотрин	0,01	0,005 / ГРХ	№ 4344-87
Седаксан	0,004	0,004 / ВЕРХ	№ 1417-2015
Флудіоксоніл	0,1	0,005 / ВЕРХ	№ 31-97

Примітка: ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія, ГРХ – газорідинна хроматографія, * – методика не дозволяє контролювати встановлений норматив.

Таблиця 2

Гігієнічні нормативи та межі кількісного визначення у повітрі робочої зони пестицидів системи захисту зернових злакових культур [3, 9]

Назва діючої речовини	Орієнтовно безпечний рівень впливу, мг/м ³	Межа кількісного визначення, мг/м ³ , метод	Номер методичних вказівок
Піноксаден	1,0	0,5 / ВЕРХ	№ 813-2007
Просульфурон	0,5	0,25 / ВЕРХ	№ 492-2004
Пропіконазол	0,5*	0,004 / ГРХ	№ 6246-91
Дифенконазол	0,2	0,1 / ГРХ	№ 294-2001
Тебуконазол	0,4	0,005 / ГРХ	№ 6112-91
Тіаметоксам	0,5	0,25 / ГРХ	№ 304-2001
Лямбда-цигалотрин	0,1	0,05 / ГРХ	№ 4970-89
Седаксан	1,0	0,5 / ВЕРХ	№ 1416-2015
Флудіоксоніл	1,0	0,1 / ВЕРХ	№ 48-97

Примітка: ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія, * – гранично-допустима концентрація, ГРХ – газорідинна хроматографія.

ізомери пропіконазолу. Враховуючи, що час утримування лямбда-цигалотрину складав вже Н³⁸ хвилин, досліджувати суміш «ацетонітрил + вода» у співвідношеннях з меншим вмістом ацетонітрилу та, відповідно, більшим вмістом води, тим самим, збільшувати ще більше час хроматографічного аналізу, було недоцільним.

При використанні суміші «ацетонітрил + 0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти» в зазначених співвідношеннях суттєвих відмінностей в характері розподілу досліджуваних діючих речовин не відбулося, хоча покращилася форма хроматографічного піку просульфурону, тому ця рухома фаза має невелику перевагу. При використанні суміші «ацетонітрил + метанол + вода» в зазначених співвідношеннях (вміст органічного компоненту розподілявся порівну між ацетонітрилом та метанолом) хроматографічне розділення відбувалося аналогічним до першого варіанту чином, але цей процес був набагато розтягнутим: час утримування

лямбда-цигалотрину вже при співвідношенні (70+30) складав ≈ 39 хвилин.

За аналогічною схемою була вивчена поведінка досліджуваних сполук на колонці CN. Встановлено, що при всіх зазначених співвідношеннях компонентів досліджуваних рухомих фаз хроматографічні піки сполук були дуже широкими, речовини – за винятком лямбда-цигалотрину та тіаметоксаму при (70+30) та (60+40) – виходили купчасто, у вузькому часовому інтервалі. Навіть при додатковому співвідношенні компонентів рухомих фаз (50+50) сполуки хоча і розтягнулися за часом утримування, але їх широкі піки зливалися між собою, за виключенням тіаметоксаму та лямбда-цигалотрину.

На підставі отриманих даних нами розраховано фактор утримування (k) та побудовано залежності відносного утримування досліджуваних сполук на колонках C18 та CN від вмісту ацетонітрилу в РФ «ацетонітрил+0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти» (рис. 1).

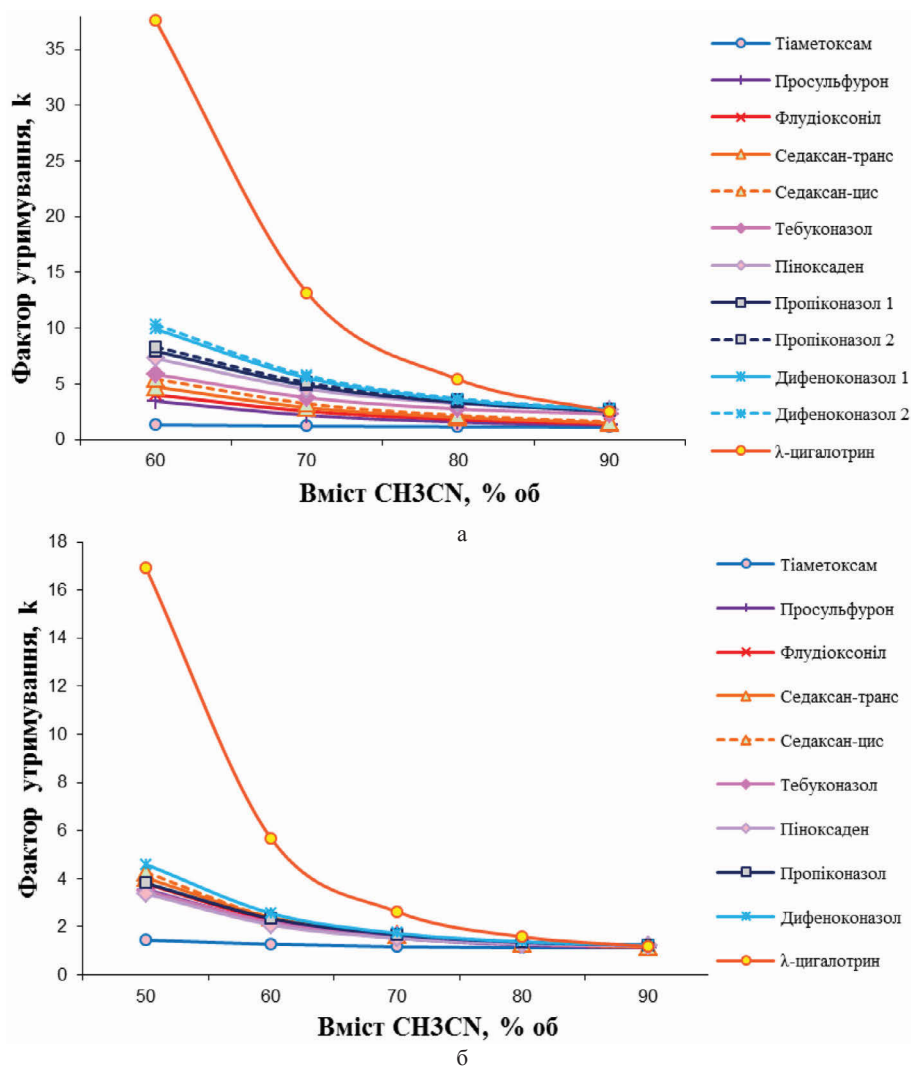


Рис. 1. Залежність утримування досліджуваних сполук від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі «ацетонітрил + 0,1% водний розчин ортофосфорної кислоти» на хроматографічній колонці C18 (а) та CN (б)

Аналіз отриманих даних дозволив зробити наступні висновки: 1) більш перспективними для вирішення поставленої задачі є колонка 250/4,6 Nucleosil 100-5 C18 та суміш «ацетонітрил+0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти»; 2) для скорочення часу хроматографічного аналізу доцільно випробувати градієнтне елюювання, при якому склад РФ під час хроматографічного аналізу змінюється, на відміну від ізократичного елюювання, при якому склад РФ постійний [1].

Підбір умов градієнтного елюювання здійснювали на колонці 250/4,6 Nucleosil 100-5 C18 при різних профілях градієнта концентрацій двох компонентів РФ – ацетонітрилу та 0,1 % водного розчину ортофосфорної кислоти.

Ультрафіолетові (УФ) спектри більшості пестицидів характеризуються поглинанням в області, в якій розчинники, що використовують в обернено-фазовій ВЕРХ – вода, ацетонітрил, метанол, тетрагідрофуран, прозорі для УФ випромінювання [1]. В нашому дослідженні ми використовували УФ детектор з дейтерієвою лампою. За результатами проведених нами досліджень, були побудовані залежності висот хроматографічних піків досліджуваних сполук від довжини хвилі УФ випромінювання (рис. 2).

Оцінивши хроматограми (спостерігався шум базової лінії, який заважав піку тіаметоксаму) та результати з вивчення спектрів, нами було здійснено спробу впровадження градієнта довжини хвилі, що дозволило покращити результат. Оптимальний варіант градієнтів довжини хвилі та концентрацій компонентів РФ наведено в таблиці 3.

Після підбору оптимальних умов якісної ідентифікації зазначених діючих речовин можна було переходити до побудови градувальних залежностей площ хроматографічних піків (для пропіконазолу, дифеноконазолу та седаксану – суми площ хроматографічних піків двох ізомерів) сполук від їх концентрацій у градувальному розчині суміші. Для цього в інжектор хроматографа з петлею 20 мкл вводили градувальні розчини суміші, починаючи з розчину з максимальною концентрацією. Градувальні залежності для кожної з досліджуваних сполук було побудовано у відповідності до вимог міжнародного стандарту [8] та описано рівняннями лінійної регресії, коефіцієнти кореляції становили не менше 0,999. Типова хроматограма суміші досліджуваних сполук приведена на рисунку 3.

Загальна схема методики визначення мікрокількостей пестицидів в об'єктах довкілля передбачає

Таблиця 3
Профіль градієнтів довжини хвилі та концентрацій компонентів рухомої фази для хроматографічного розділення досліджуваних діючих речовин на колонці 250/4,6 Nucleosil 100-5 C18

Час, хв	Довжина хвилі, нм	Склад рухомої фази, %	
		ацетонітрил	0,1 % водний розчин Н ₃ РО ₄
0.00	275	70	30
3.80	240	70	30
7.00		80	20
9.00	235	80	20
9.70		80	20
13.00		70	30
15.00		70	30
20.00		70	30

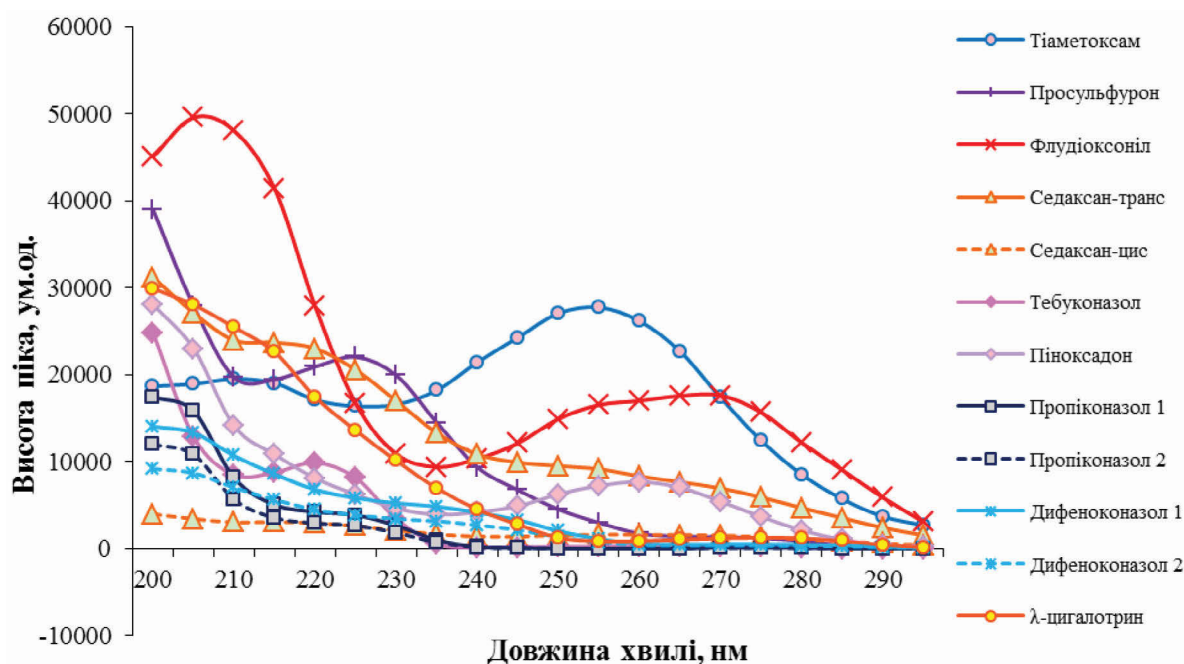


Рис. 2. Спектри поглинання досліджуваних сполук

вилучення діючої речовини з проби, очищення екстракту від супутніх домішок, концентрування, ідентифікацію та кількісне визначення з застосуванням зовнішнього стандарту. Адекватна методика повинна забезпечувати визначення аналізованої сполуки на рівні (70-120) %, що встановлюють, розробляючи методику, методом додавання стандартних розчинів до контрольних зразків об'єктів, що аналізуються [1]. Якщо середнє значення визначення менше від зазначених величин, до формули розрахунків вводять поправочний коефіцієнт [1].

Наступним етапом нашого дослідження була розробка способу підготовки проб води та повітря до подальшого хроматографічного визначення в них досліджуваних сполук.

Основним методом вилучення пестицидів з об'єктів агроєкосистеми залишається рідинна екстракція [2]. Враховуючи фізико-хімічні властивості досліджуваних діючих речовин, при підборі для них оптимального екстрагенту із води ми випробували етилацетат, дихлорметан, суміш «етилацетат + дихлорметан». Паралельно перевіряли більш су-

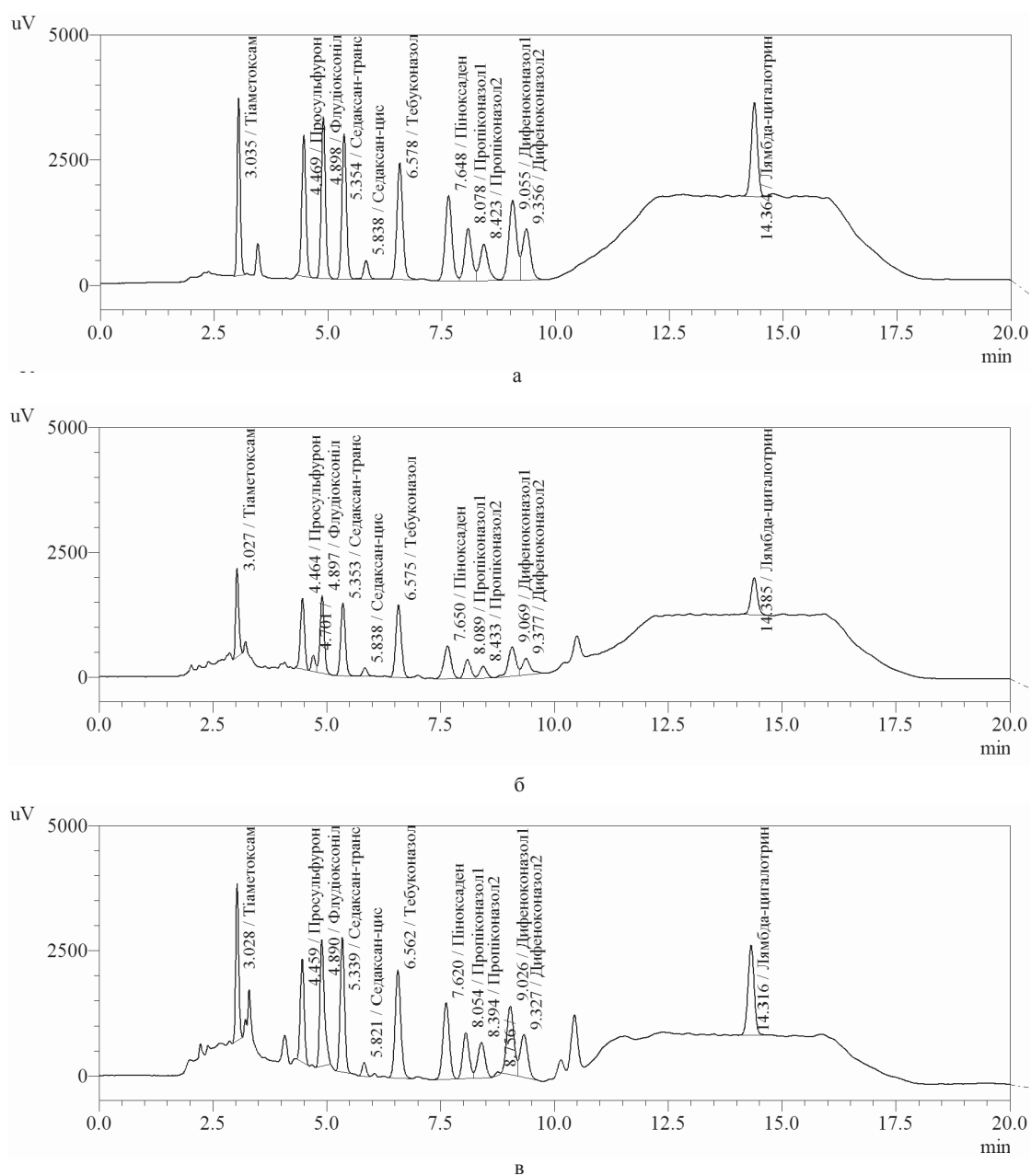


Рис. 3. Хроматограма розчину суміші досліджуваних сполук з масовою концентрацією кожної 0,5 мкг/мл (а), екстракту проби води з внесенням суміші досліджуваних сполук з концентрацією кожної 0,001 мг/дм³ (б), екстракту проби повітря з внесенням суміші досліджуваних сполук з концентрацією кожної 0,05 мг/м³ (в)

часний метод – твердофазову екстракцію, застосовуючи картриджі Strata™-X Polymeric Reversed Phase, Strata™ CN, Strata™ C18-e.

Задовільні результати було одержано при екстракції досліджуваних сполук з проб води (500 мл) при рН 3 (за допомогою хлороводневої кислоти, контроль рН за індикаторним папером Acilit® рН 0-6,0, ф. Мерк) дихлорметаном (тричі порціями по 50 мл).

Сорбційним матеріалом для проб повітря обрали фільтр «синя стрічка», що забезпечував сорбцію та відсутність проскоку сполук (аспірація зі швидкістю 1л/хв впродовж 20 хв). При підборі екстрагенту досліджуваних сполук із сорбційного матеріалу ми випробовували етилацетат, дихлорметан, ацетон, ацетонітрил, їх суміші. Екстракція досліджуваних сполук з сорбційного матеріалу спочатку двічі порціями по 30 мл суміші «ацетон + етилацетат» (70+30), потім – сумішшю «ацетонітрил + трифтороцтова кислота» (30 мл+1 мл) дала оптимальні результати.

Отримані екстракти сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували через паперовий фільтр та концентрували на ротаційному випарнику при температурі водяної бані не вище за 35 °С. Екстракти не потребували очищення від домішок; сухі залишки розчиняли в 2 мл суміші «ацетонітрил + 0,1 % водний розчин ортофосфорної кислоти» (70+30) та піддавали хроматографічному аналізу.

Ідентифікацію досліджуваної речовини в екстрактах проб проводили за часом її утримування в градувальних розчинах суміші, кількісне визначення – за відповідною залежністю площі хроматографічного піку сполуки від концентрації в градувальному розчині суміші. На рисунку 3 наведені хроматограми модельних проб води та повітря з внесенням суміші досліджуваних сполук.

Розроблені нами оптимальні умови пробопідготовки та хроматографічного визначення при сумісній присутності 9 пестицидів різних хімічних класів, що застосовуються в системі захисту зернових злакових культур, дозволяють контролювати їх вміст з межею кількісного визначення кожної сполуки в пробі води – 0,001 мг/дм³ та повітря – 0,05 мг/м³, тобто, дозволяють контролювати встановлені гігієнічні нормативи цих сполук у воді та повітрі робочої зони.

ВИСНОВКИ

Розроблено умови одночасного визначення гербіцидів просульфурону і піноксадену, інсектицидів тіаметоксаму і лямбда-цигалотрину, фунгіцидів флудіоксонілу, седаксану, тебуконазолу, пропіконазолу, дифеноконазолу методом високоефективної рідинної хроматографії при сумісній присутності в пробах води та повітря, що дозволяє підвищити

ефективність аналізу та зменшити витрати на його проведення.

Впровадження розроблених методів в практику роботи установ Держпродспоживслужби України, Міністерства енергетики та захисту довкілля України, Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України сприятиме покращенню моніторингу пестицидів в об'єктах довкілля та проведенню заходів з профілактики їх шкідливого впливу на здоров'я населення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають 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 підтримки.

REFERENCES

1. Analytical chemistry of pesticide residues / MA. Klisenko, L.G. Alexandrova, V.F. Demchenko, TL Markarchuk. – K. : ECOGINTOX, 1999. – 238 p. <http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/opac/search.exe?Z21ID=&S21CNR=20&S21STN=1&S21REF=2&C21COM=S&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21All=%3C.%3EID%3DREF-0000001677%3C.%3E&S21FMT=fullweb>
2. Bublik L.I., Havrylyuk L.L. Methods for monitoring and control of pesticide residues in agrocenoses // Plant protection and quarantine. 2014; 60: 53-66. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zikr_2014_60_9
3. Permissible doses, concentrations, quantities and levels of pesticide content in agricultural raw materials, foodstuffs, working area air, atmospheric air, water of reservoirs, soils: SSanPiN 8.8.1.2.3.4.-000-2001 / Ministry of Health of Ukraine. The official edition. – Kyiv, 2001. 244 p. [in Ukrainian]. URL: <http://www.milkiland.nl/upload/pdf/laws/ua/8.8.1.2.3.4-000-2001.pdf>
4. Dudareva G.F., Tzapik T.F. Restriction of the development of winter barley diseases with the help of various protectants and precursors // Current issues of biology, ecology and chemistry. 2017; 13(1): 5-15. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apd_2017_13_1_3
5. Zozulya A., Boyko I., Makarenko M. The newest generation of curing agents suppresses not only fungal infections, but also reduces the number of soil and seedling pests // Grain and bread. 2014; 1: 84-5. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zikh_2014_1_38.
6. Kudris I.V., Kulikov A.Yu. Assessment of variability of relative retention times when using chromatographic columns grafted with C18 groups // Methods and objects of chemical analysis. 2014; 9 (1): 12-8. [in Russian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Moca_2014_9_1_4.

7. Mikhailenko S.V. Effect of fungicides on the development of spring barley leaf diseases // Plant protection and quarantine. 2013; 59: 203-6. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zikr_2013_59_28.
8. International Standard ISO 0 8466-1: 1990 (E). Water quality – Calibration and evaluation of analytical methods for determining performance. Part 1: Statistical processing of linear calibration function. – 10 p.[in Ukrainian]. URL: http://gost-snip.su/document/kachestvo_vodi_kalibrovaniye_i_otsenka_analiticheskikh_metodov_i_opredel
9. On Approval of Hygiene Standards and Regulations for the Safe Use of Pesticides and Agrochemicals / Order of the Ministry of Health of Ukraine 02.02.2016 No. 55 as amended. [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16>
10. Sirotchuk OA, Didukh IR, Kuras SF, Zaitsev VM. Chromatographic separation of the components of the cold with fixed phases containing an incorporated polar insert // Methods and objects of chemical analysis. 2015; 10 (4): 171-7. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Moca_2015_10_4_4.
11. Tribel SO, Strigun OO, Gamanova OM. Cartilage protection measures // Quarantine and plant protection. 2016; 8-9: 19-23. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Kizr_2016_8-9_9.

Отримано: 11.11.2019

ОПТИМІЗАЦІЯ АНАЛІТИЧЕСЬКОГО КОНТРОЛЮ ОСТАТОЧНОГО КОЛІЧЕСТВА ПЕСТИЦИДІВ СИСТЕМИ ЗАЩИТЫ ЗЕРНОВИХ ЗЛАКОВИХ КУЛЬТУР

Коршун М.М., Коршун О.М., Липавская А.А., Зинченко Т.И., Билоус С.В., Аврамчук А.О.

*Институт гигиены и экологии Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
tazin4enko@gmail.com*

Актуальность. Сегодня существует потребность в научном обосновании выбора метода разработки условий качественной идентификации и количественного определения пестицидов Аксил 050 ЕС, Пик 75 WG, Тилт 250 ЕС, Магнелло 350 ЕС, Энжио 247 SC, Каратэ Зеон 050 CS, входящих в систему защиты зерновых злаковых культур при совместном присутствии, а также условий подготовки к анализу проб воды и воздуха. Это позволит контролировать установленные гигиенические нормативы и минимизировать их негативное влияние на здоровье населения и окружающую среду.

Цель: разработка методик аналитического определения 9 действующих веществ 7 пестицидных препаратов системы защиты пшеницы и ячменя при их совместном присутствии в воде и воздухе.

Материалы и методы. Хроматографический анализ проводили на жидком хроматографе фирмы Шимадзу (Япония). Управление хроматографом, регистрация, анализ и хранение хроматографических данных осуществляли с использованием программного обеспечения S / w LCsolution. Для статистической обработки результатов использовали пакет статистических программ IBM SPSS StatisticsBase v.22 и MS Excel.

Результаты. Разработанные нами оптимальные условия пробоподготовки и хроматографического определения при совместном присутствии 9 пестицидов различных химических классов, применяемые в системе защиты зерновых злаковых культур, позволяют контролировать их содержание с пределом количественного определения каждого соединения в пробе воды – 0,001 мг / дм³ и воздуха – 0,05 мг/м³, то есть, позволяют контролировать установленные гигиенические нормативы этих соединений в воде и воздухе рабочей зоны.

Выводы. Разработаны условия одновременного определения гербицидов просульфурона и пиноксадена, инсектицидов тиаметоксама и лямбда-цигалотрина, фунгицидов флудиоксонила, седаксана, тебуконазола, пропиконазола, дифеноконазола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при совместном присутствии в пробах воды и воздуха, что позволяет повысить эффективность анализа и уменьшить затраты на его проведение.

Ключевые слова: пестициды, зерновые культуры, предел количественного определения, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

OPTIMIZATION OF PESTICIDES RESIDUES ANALYTICAL CONTROL IN CEREAL CROPS PROTECTION SYSTEM

Korshun M.M., Korshun O.M., Lipavska A.O., Zinchenko T.I., Bilous S.V., Avramchuk A.O.

*Institute of Hygiene and Ecology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
tazin4enko@gmail.com*

Relevance. The scientific substantiation of the method selection, the development of conditions for qualitative identification and quantitative determination of Axial 050 EC, Peak 75 WG, Tilt 250 EC, Magnello 350 EC, Enzhio 247 SS, Karate Zeon 050 CC pesticides (by its simultaneous presence) used in cereal crops protection system was given in the article, as well as preparation conditions for the analysis of water and air samples were described, which will allow to control the established hygienic standards and minimize pesticide negative impact on population health and the environment.

Objective of the research is to develop methods for the analytical determination of 9 active substances of 7 pesticide preparations applied in the wheat and barley protection system with its simultaneous presence in water and air.

Materials and methods. Chromatographic analysis was performed by Shimadzu (Japan) liquid chromatograph. Chromatograph control, recording, analysis and storage of chromatographic data were performed using S/w LC solution software. The package of IBM SPSS StatisticsBase v.22 and MS Excel statistical programs was used for statistical processing of results.

Results. The developed optimal conditions of sample preparation and chromatographic determination in the combined presence of 9 different chemical classes pesticides used in the cereal crops protection system will allow to control their content with the limit of quantitative determination of each compound 0,001 mg/dm³ in the water sample, and 0,05 mg/m³ in the air, thus allowing control the established hygienic standards of these compounds in the water and in the working zone air.

Conclusions. The conditions for simultaneous determination of prosulfuron and pinoxaden herbicides, thiamethoxam and lambda-cyhalothrin insecticides, fludioxonil, sedaxane, tebuconazole, propiconazole, diphenconazole fungicides in its combined presence in the water or air samples by high-efficiency liquid chromatography method were elaborated allowing the efficiency of analysis to be increased and its total price to be reduced.

Keywords: pesticides, cereals, limit of quantification, high performance liquid chromatography (HPLC).

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

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
alexajscreamo@gmail.com

Актуальність. Певні риси особистості можуть сприяти розвитку ряду захворювань, в тому числі серцево-судинних. У дорослих пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією більш виражена нейротичність, а рівень артеріального тиску (АТ) має тісний зв'язок із рівнем депресії, тривожності, стресу.

Мета: встановити індивідуально-типологічні особливості підлітків із первинною АГ.

Матеріали та методи. В Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей Дитячої клінічної лікарні №6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 34 підлітків (6 дівчаток, 28 хлопчиків) віком 13-17 років (в середньому – 14,70±1,46 років), які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу первинної АГ. Для психодіагностики застосовували багатофакторне дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла.

Результати. За даними добового моніторингу АТ, у 25 підлітків виявлено стабільну, у 6 – лабільну форму АГ, у 3 – нестабільний артеріальний тиск (АТ).

В середньому у профілі особистості підлітків із первинною АГ виявлено відносно високі значення за факторами Е (домінантність), Q3 (зарозумілість), О (гіпотимія, почуття провини, тривога) (відповідно, 6,39±2,01 балів, 6,22±1,99 балів та 6,16±2,61 балів) та низькі значення за факторами М (практичність, традиційність) та І (жорсткість, реалістичність) (відповідно, 4,00±1,98 балів та 4,03±1,92 балів). У хлопчиків із первинною АГ, порівняно із дівчатками, достовірно знижене в середньому значення факторів І (3,68±1,61 проти 6,00±1,90; $P<0,05$) та Q4 (4,89±1,73 проти 6,50±1,22; $P<0,05$) і в середньому вище значення фактору С (5,14±2,17 проти 3,33±2,07; $P<0,05$), що відповідає більш чоловічим рисам особистості (менші чутливість та емоційність, мужність тощо).

Середньодобові показники діастолічного АТ і гемодинамічного АТ, а також середньодобова ЧСС зворотно достовірно ($P<0,05$) корелювали із значенням фактора Q2 (відповідно $r=-0,50$, $r=-0,35$, $r=-0,50$).

В середньому профіль особистості підлітків із первинною АГ відрізняється схильністю до таких індивідуально-типологічний рис: домінантність, зарозумілість, гіпотимія, почуття провини, тривога, практичність, традиційність, жорсткість, реалістичність, що може пояснюватись значним переважанням хлопчиків. Конформізм, а, отже, залежність від чужої думки, у підлітків із первинною АГ корелювала із підвищенням діастолічного артеріального тиску та середньодобової частоти серцевих скорочень.

Висновок. Вказані гендерні особливості особистості підлітків із первинною АГ (конформізм, тривожність) необхідно враховувати при розробці програми медико-психологічного супроводу.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, підлітки, індивідуально-типологічна характеристика.

Актуальність. Відомо, що психологічні фактори впливають на захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань в тій же мірі, як демографічні і клінічні [1]. Психосоціальний стрес ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань [2], є несприятливим прогностичним фактором ураження «органів-мішеней» і незалежним фактором ризику смерті при артеріальній гіпертензії (АГ) [3].

Проблема впливу індивідуально-типологічних властивостей особистості на розвиток АГ розглядається з двох позицій: одна з них передбачає визнання того, що зміни особистості і загострення якоїсь її рис відбувається під безпосереднім впливом хвороби і залежить від її тяжкості і перебігу патологічного процесу, інша базується на тому, що певні риси особистості можуть призводити до розвитку АГ. Так, доведено, що пацієнти із АГ, порівняно з

контрольною групою, згідно Neurotic Personality Questionnaire, виявляють більші прояви нейротичності [4]. За допомогою шкали DASS (Depression, Anxiety and Stress Scale) у пацієнтів із АГ встановлено тісний зв'язок між рівнем депресії, тривожності, стресу і порушенням загальному стану та рівнем підвищення артеріального тиску (АТ) [5].

Метою дослідження було встановити індивідуально-типологічні особливості підлітків із первинною АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей Дитячої клінічної лікарні № 6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 34 підлітків

(6 дівчаток, 28 хлопчиків) віком 13-17 років (в середньому – $14,70 \pm 1,46$ років), які знаходились на стаціонарному лікуванні. Критерії включення: первинний характер АГ (лабільна або стабільна форма), вік 13-17 років; поінформована згода на проведення дослідження. Критерії не включення: вторинний характер АГ, наявність тяжкої форми первинної АГ із гіпертензивними кризами, відмова брати участь у дослідженні.

Діагноз «артеріальна гіпертензія» встановлювався за результатами добового моніторингу АТ з використанням моніторів «АВМР-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина) за описаними раніше критеріями [6].

Для психодіагностики застосовували багатофакторне дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла. Пацієнту пропонували обрати один з трьох варіантів відповідей на кожне з 105 запитань. Обробка отриманих даних проводилась за допомогою ключа. Сума балів з кожної виділеної групи питань дозволяла визначити значення певного фактора, яке потім переводилось за допомогою спеціальних таблиць в стандартні одиниці (стени), які розподіляються за біполярною шкалою з межовими значеннями в 1 і 10 балів. Кількість балів від 1 до 5,5 вважалась негативним; 5,5-10 – позитивним значенням фактора. За допомогою спеціально розробленої анкети «Самопочуття та звички» вивчали особливості самопочуття та поведінки підлітків, частоту та характер інсомнії, частоту та характер головного болю. Частоту симптомів виражали у балах від 0 – «не буває», до 4 – «щодня (щоночі)»; вираженість симптомів – від 1 – «легкі прояви» до 4 – «дуже інтенсивні прояви». Анкету заповнили 30 підлітків (5 дівчаток і 25 хлопчиків).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежених дітей періодично відмічався головний біль, при цьому у 36,7% – щодня, у 40% – 2-3 рази на тиждень, у решти – 2-3 рази на місяць або рідше. Інтенсивний або дуже інтенсивний головний біль був у 43,3% підлітків, у решти – помірної або легкої інтенсивності. У 10,0% підлітків щоночі відмічалось безсоння, у 16,7% – 2-3 рази на тиждень, у 13,3% – 2-3 рази на місяць, у решти дуже рідко. У третини (30,0%) підлітків порушення сну були інтрасомнічні, у 36,7% – пресомнічні, у решти переважно постсомнічні.

За даними добового моніторингу АТ, у 25 підлітків виявлено такі добові профілі артеріального тиску (ДПАТ): стабільну форму АГ, у 6 – лабільну форму АГ, у 3 – нестабільний АТ (за даними офісного вимірювання у них була прегіпертензія). Результати добового моніторингу АТ представлені в таблиці 1. В середньому показники АТ (середньодобового систолічного, діастолічного, гемодинамічного та пульсового) суттєво не відрізнялись у дівчаток і хлопчиків), середньодобова частота серцевих скорочень (ЧСС) у хлопчиків була достовірно меншою ($75,27 \pm 13,16$ уд./хв. проти $85,32 \pm 13,35$ уд./хв.; $P < 0,05$).

Згідно даних, наведених на рисунку 1, в середньому у профілі особистості підлітків із первинною АГ виявлено відносно високі значення за факторами Е (домінантність), Q3 (зарозумілість), О (гіпотимія, почуття провини, тривога) (відповідно, $6,39 \pm 2,01$ балів, $6,22 \pm 1,99$ балів та $6,16 \pm 2,61$ балів) та низькі значення за факторами М (практичність, традиційність) та І (жорсткість, реалістичність) (відповідно, $4,00 \pm 1,98$ балів та $4,03 \pm 1,92$ балів).

В таблиці 2 наведено середні значення факторів залежно від статі підлітків. Відмічено, що у хлопчиків із первинною АГ, порівняно із дівчатками, достовірно знижене в середньому значення факторів І ($3,68 \pm 1,61$ проти $6,00 \pm 1,90$; $P < 0,05$) та Q4 ($4,89 \pm 1,73$ проти $6,50 \pm 1,22$; $P < 0,05$) і в середньому вище значення фактору С ($5,14 \pm 2,17$ проти $3,33 \pm 2,07$; $P < 0,05$), що відповідає більш чоловічим рисам особистості (менші чутливість та емоційність, мужність тощо).

Частота головного болю достовірно корелювала із значенням фактора І ($r = 0,41$; $P < 0,05$), а частота інсомнії – із частотою головного болю ($r = 0,44$; $P < 0,05$) та значенням фактору С ($r = -0,42$; $P < 0,05$).

Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між тяжкістю інсомнії і значенням факторів О ($r = 0,41$; $P < 0,05$); С ($r = -0,43$; $P < 0,05$), N ($r = 0,48$; $P < 0,01$).

Середньодобові показники діастолічного АТ і гемодинамічного АТ, а також середньодобова ЧСС зворотно достовірно ($P < 0,05$) корелювали із значенням фактору Q2 (відповідно $r = -0,50$, $r = -0,35$, $r = -0,50$).

Отже в середньому профіль особистості підлітків із первинною АГ відрізняється схильністю до таких індивідуально-типологічних рис: домінантність, зарозумілість, гіпотимія, почуття провини, тривога, практичність, традиційність, жорсткість, реалістичність, що може пояснюватись значним переважанням серед обстежених підлітків хлопчиків. Конформізм, а отже, залежність від чужої думки, у підлітків із первинною АГ корелювала із підвищенням діастолічного АТ та середньодобовою ЧСС.

Частота і тяжкість інсомнії корелювали із рівнем емоційної нестабільності особистості. Найбільш виражені порушення сну асоціювались із

Таблиця 1

Середні ($X \pm SD$) значення параметрів добового профілю артеріального тиску у обстежених

Параметри ДПАТ	Середні значення ($X \pm SD$)	
	Дівчатка (n=6)	Хлопчики (n=28)
Середньодобовий систолічний АТ (мм рт.ст.)	127,05 \pm 7,01	129,67 \pm 5,68
Середньодобовий діастолічний АТ (мм рт.ст.)	69,95 \pm 5,47	70,16 \pm 7,81
Середньодобовий гемодинамічний АТ (мм рт.ст.)	88,58 \pm 2,48	90,50 \pm 7,34
Середньодобовий пульсовий АТ (мм рт.ст.)	59,37 \pm 9,45	60,84 \pm 8,09
Середньодобова ЧСС (уд./хв.)	85,32 \pm 13,35*	75,27 \pm 13,16

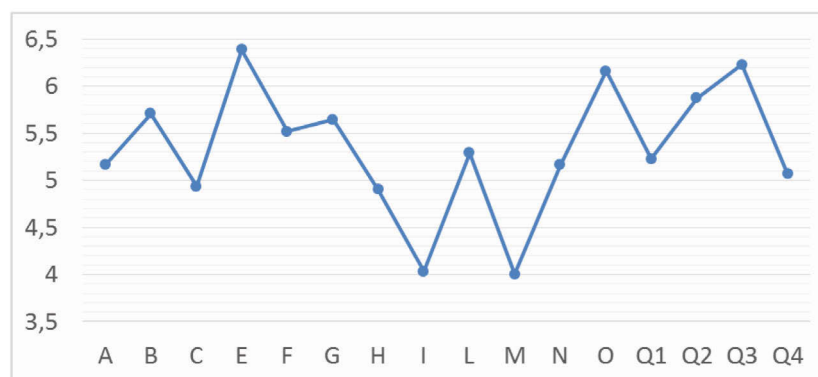
Примітка: * – достовірні відмінності на рівні значущості $P < 0,05$ 

Рис.1. Графік профілю особистості підлітків із первинною артеріальною гіпертензією, згідно багатофакторного дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла

Таблиця 2

Середні ($X \pm SD$) значення факторів тесту Р.-Б. Кеттелла у обстежених дівчаток і хлопчиків

Параметри ДПАТ	Середні значення ($X \pm SD$)	
	Дівчатка (n=6)	Хлопчики (n=28)
Фактор А	5,33 \pm 1,37	5,04 \pm 2,62
Фактор В	6,83 \pm 1,47	5,39 \pm 2,38
Фактор С	3,33 \pm 2,07*	5,14 \pm 2,17
Фактор Е	5,83 \pm 1,47	6,46 \pm 2,13
Фактор F	5,50 \pm 1,64	5,54 \pm 2,03
Фактор G	6,33 \pm 1,50	5,57 \pm 2,18
Фактор Н	4,50 \pm 1,87	4,86 \pm 2,22
Фактор I	6,00 \pm 1,90	3,68 \pm 1,61*
Фактор L	5,50 \pm 3,39	5,57 \pm 3,38
Фактор M	4,50 \pm 1,25	4,04 \pm 2,06
Фактор N	4,33 \pm 1,75	5,46 \pm 1,87
Фактор O	7,33 \pm 1,75	6,11 \pm 2,67
Фактор Q1	5,17 \pm 2,23	5,50 \pm 2,24
Фактор Q2	6,17 \pm 2,23	5,57 \pm 2,62
Фактор Q3	6,00 \pm 1,90	6,11 \pm 2,04
Фактор Q4	6,50 \pm 1,22*	4,89 \pm 1,73

Примітка: * – достовірні відмінності на рівні значущості $P < 0,05$

тривожністю (фактор O+), емоційною нестабільністю (фактор С-), дипломатичністю (фактор N+). Це вказує на здатність пацієнтів із інстрасомнічними розладами бути поміркованими, легко дратуватись, втомлюватись від конфліктів, але при цьому бути налаштованими на дипломатичні стосунки. Головні болі частіше турбували пацієнтів більш чутливих, із творою уявою.

ВИСНОВОК

Вказані гендерні особливості особистості підлітків із первинною АГ (конформізм, тривожність) необхідно враховувати при розробці програми 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 або громадської організації.

REFERENCES

1. Pedersen S.S., Kuper N., Denolet J. [Psychological factors and heart disease]. Guidelines of the European Society of Cardiology (edited by A.J. Camm, T.F. Lusher, P.V. Serruis). Translation from English, ed. E.V. Nobility. Ch. 35.M, "GEOTAR-Media", 2011: 1332-52. [in Russian]. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ssn_recomendacii_2013-1.pdf.
2. Hayashi M., Takeshita K., Uchida Y. et al. Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance // PLoS One. 2014; 9 (12): e116163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116163>. eCollection 2014
3. Garganeeva N.P. [Psychosocial stress and lipid metabolism: the concept of risk factors and a new approach to the prevention of cardiovascular diseases] // Russian Medical Journal. 2008; 121 (16): 1712. [in Russian]. URL: <https://www.rmj.ru/>
4. Szczeñniak M., Furmacska J., Konieczny K. et al. Dimensions of neurotic personality and its selected predictors in individuals with arterial hypertension // Psychiatr Pol. 2019; 53 (4): 901-14. <https://doi.org/10.12740/PP/100373>
5. Mushtaq M., Najam N. Depression, anxiety, stress and demographic determinants of hypertension disease // Pak J Med Sci. 2014; 30 (6): 1293-8. <https://doi.org/10.12669/pjms.306.5433>
6. Khaitovych M.V. Diagnosis of arterial hypertension in children and adolescents // Health of Ukraine. 2014; 2: 38-9. URL: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Pediatr_1/38-39.pdf

Отримано: 15.12.2019

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Мисюра А.Н., Хайтович М.В.

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

Актуальность. Определенные черты личности могут способствовать развитию ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. У взрослых пациентов с первичной артериальной гипертензией (АГ) более выражена нейротичность, а уровень артериального давления (АД) имеет тесную связь с уровнем депрессии, тревожности, стресса.

Цель: установить индивидуально-типологические особенности подростков с первичной АГ.

Материалы и методы. В Киевском городском центре диагностики и коррекции вегетативных дисфункций у детей Детской клинической больницы №6 проведено комплексное клиническое и психологическое исследование 34 подростков (6 девочек, 28 мальчиков) в возрасте 13-17 лет (в среднем $14,70 \pm 1,46$ лет), которые находились на стационарном лечении по поводу первичной АГ. Для психодиагностики применяли многофакторное исследование личности Р.-Б. Кеттелла.

Результаты. По данным суточного мониторинга АД у 25 подростков выявлено стабильную, у 6 – лабильную форму АГ, у 3 – нестабильное АД.

В среднем в профиле личности подростков с первичной АГ выявлено относительно высокие значения по факторам Е (доминантность), Q3 (высокомерие), В (гипотимия, чувство вины, тревога) (соответственно $6,39 \pm 2,01$ баллов, $6,22 \pm 1,99$ баллов и $6,16 \pm 2,61$ баллов) и низкие значения по факторам М (практичность, традиционность) и І (жесткость, реалистичность) (соответственно $4,00 \pm 1,98$ баллов и $4,03 \pm 1,92$ баллов). У мальчиков с первичной АГ, по сравнению с девочками, достоверно снижено в среднем значение факторов І ($3,68 \pm 1,61$ против $6,00 \pm 1,90$; $P < 0,05$) и Q4 ($4,89 \pm 1,73$ против $6,50 \pm 1,22$; $P < 0,05$), в среднем выше значение фактора С ($5,14 \pm 2,17$ против $3,33 \pm 2,07$; $P < 0,05$), что соответствует более мужским чертам личности (малая чувствительность, мужество и т.д.).

Среднесуточные показатели диастолического АД и гемодинамического АД, а также среднесуточная ЧСС обратно достоверно ($P < 0,05$) коррелировали со значением фактора Q2 (соответственно $r = -0,50$, $r = -0,35$, $r = -0,50$).

В среднем профиль личности подростков с первичной АГ отличается склонностью к преобладанию доминантности, высокомерия, гипотимии, чувства вины, тревоги, практичности, традиционности, жесткости, реалистичности, что может объясняться значительным преобладанием мальчиков. Конформизм, а, следовательно, зависимость от чужого мнения, у подростков с первичной АГ коррелировала с повышением диастолического АД и среднесуточной ЧСС.

Вывод. Указанные гендерные особенности личности подростков с первичной АГ (конформизм, тревожность) необходимо учитывать при разработке программы медико-психологического сопровождения.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, подростки, индивидуально-типологическая характеристика.

GENDER DIFFERENCES INDIVIDUAL-TYOLOGICAL CHARACTERISTICS IN ADOLESCENT WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Misiura O.M., Khaïtovych M.V.

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

Relevance. Certain personality traits can contribute to the development of diseases, including cardiovascular disease. It has been shown that in patients with essential hypertension (EH) neuroticism is more pronounced, and the level of blood pressure (BP) has a close relationship with the level of depression, anxiety, and stress.

Objective of the study was to establish the individual-typological characteristics of adolescents with EH.

Materials and methods. In the Kyiv city center for the diagnosis and correction of autonomic dysfunctions in children of Children's Clinical Hospital No. 6, a comprehensive clinical and psychological study was conducted in 34 adolescents (6 girls, 28 boys) aged 13-17 years (average 14.70 ± 1.46 years), who were hospitalized for EH. A multifactorial study of the personality of R.B. Kettell was used.

Results. According to the data of ambulatory monitoring of BP in 25 adolescents stable, 6 labile form of hypertension were revealed, in 3 – unstable BP.

On average, in the personality profile of adolescents with EH, relatively high values of factors E (dominance), Q3 (arrogance), O (hypotymia, guilt, anxiety) were revealed (6.39 ± 2.01 points, 6.22 ± 1.99 and 6.16 ± 2.61 points respectively) and low values on the factors M (practicality, traditionalism) and I (rigidity, realism) (respectively 4.00 ± 1.98 points and 4.03 ± 1.92 points).

In boys with EH, compared to girls, the mean of factors I and Q5 were significantly decreased (3.68 ± 1.61 versus 6.00 ± 1.90 ; $P < 0.05$ and 4.89 ± 1.73 vs. 6.50 ± 1.22 ; $P < 0.05$), and the factor C (5) was higher on average (14 ± 2.17 vs. 3.33 ± 2.07 ; $P < 0.05$), which corresponds to more masculine personality traits (low sensitivity, courage, etc.).

The daily average values of diastolic blood pressure and hemodynamic blood pressure, as well as the average daily heart rate, were significantly inverse correlated ($P < 0.05$) with the value of factor Q2 ($r = -0.50$, $r = -0.35$, $r = -0.50$, respectively).

On average, the personality profile of adolescents with EH is characterized by a tendency to dominance, arrogance, hypotension, guilt, anxiety, practicability, tradition, rigidity, and realism, which may be explained by the significant dominance of boys. Conformity, and therefore dependence on one's opinion, in adolescents with EH correlated with an increase in diastolic blood pressure and an average daily heart rate.

Conclusion. These gender personality traits of adolescents with EH (conformity and anxiety) should be considered when developing a program of medical and psychological care.

Key words: essential hypertension, adolescents, individual typological characteristics.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ФТОРХІНОЛОНІВ: ФОКУС НА БЕЗПЕКУ. ОГЛЯД

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

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

Резюме. Фторхінолони ефективні при лікуванні позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації (верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечовидільної системи, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, печінки і жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, жіночих статевих органів, системи зору, центральної нервової системи, інтраабдомінальної), інфекцій, що передаються статевим шляхом. До фторхінолонів повільно формується резистентність. Серед переваг певних фторхінолонів те, що вони можуть застосовувати як орально, так внутрішньовенно. Також фторхінолони можна комбінувати з антибактеріальними засобами інших груп. Левофлоксацин (лівообертаючий ізомер офлоксацину) в наш час став одним із найбільш часто вживаних антибіотиків. Це пояснюється тим, що лікарський засіб виявляє високу тканинну penetрацію, створюючи в альвеолярних макрофагах, слизовій бронхів і рідині, що вистилає епітелій дихальних шляхів, концентрацію, що істотно перевищує мінімальну інгібуючу, чутливих до нього збудників респіраторних інфекцій. В огляді літератури представлено сучасні уявлення про фармакокінетику, фармакодинаміку та побічні ефекти фторхінолонів. Акцентовано щодо ризиків розвитку тендинітів, розривів сухожиль, аневризм/розшарування аорти, подовження інтервалу QT, рецидивування *S.difficile* антибіотик-асоційованої діареї, гіпо- та гіперглікемічних станів на фоні їх застосування. Зазначено клінічну роль інгібуючого впливу фторхінолонів на активність ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2 та CYP2C9, які здійснюють метаболізм багатьох лікарських засобів із малим терапевтичним індексом (похідних сульфонілсечовини, варфарину, фенітоїну, теофіліну тощо) і спричиняють обумовлені ними дозозалежні побічні реакції (гіпоглікемічні стани, кровотечі, судоми тощо). Тому, приймаючи рішення про призначення фторхінолонів, особливо пацієнтам літнього віку, лікар має детально зібрати анамнез, зокрема щодо прийому лікарських засобів із малим терапевтичним індексом, і проводити терапевтичний лікарський моніторинг, в т.ч., контролюючи рівень глюкози крові.

Ключові слова: фторхінолони, фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні ефекти.

Похідні хінолону з антибактеріальною активністю (налідиксова кислота, оксолінієва кислота) були синтезовані у 60-х роках 20 століття. Далі, у 80-х роках, були синтезовані похідні 4-хінолону, найбільш активними антибактеріальними засобами серед них були сполуки, що містять у положенні 7-го хінолінового ядра незаміщений або заміщений піперазинний цикл, а в положенні 6-го – атом фтору (хінолони II покоління, або фторхінолони). Перевагою фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину) було те, що до них повільно формувалась резистентність. У 90-х роках синтезовані ди-і трифторовані з'єднання із посиленою активністю щодо грамположитивних бактерій (особливо *Streptococcus pneumoniae*) і внутрішньоклітинних збудників – III (левофлоксацин тощо) і IV (моксифлоксацин тощо) покоління хінолонів («респіраторні фторхінолони») [3, 18].

Фторхінолони ефективні при лікуванні позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації (верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечовидільної системи, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, печінки і жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, жіночих статевих органів, системи зору, центральної нервової системи, інтраабдомінальної), інфекцій, що передаються статевим шляхом [2]. Серед переваг певних фторхі-

нолонів те, що вони можуть застосовувати як орально, так внутрішньовенно. Це дозволяє використовувати «ступінчасту терапію» (на початку лікування в стаціонарі пацієнту із тяжким станом препарати призначають парентерально, а при поліпшенні стану пацієнта переводять на пероральний прийом даного лікарського засобу або його аналога. Також фторхінолони можна комбінувати з антибактеріальними засобами інших груп (в-лактамами, аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, лінкозамидами, нітроїмідазолами).

Левофлоксацин (лівообертаючий ізомер офлоксацину) в наш час став одним із найбільш часто вживаних антибіотиків у США [9]. Це пояснюється тим, що лікарський засіб виявляє високу тканинну penetрацію, створюючи в альвеолярних макрофагах, слизовій бронхів і рідині, що вистилає епітелій дихальних шляхів, концентрацію, що істотно перевищує мінімальну інгібуючу (minimal inhibitory concentration – MIC), чутливих до нього збудників респіраторних інфекцій [3].

Фармакокінетика. Фторхінолони характеризуються високою біодоступністю при оральному прийомі (таблиця 1); помірним зв'язуванням з білками плазми крові; великим об'ємом розподілу і хорошим проникненням в тканини, де створюються концентрації, близькі до сироваткових або більші;

тривалим періодом напіввиведення. Так, відношення концентрації левофлоксацину в рідині, що вистилає епітелій дихальних шляхів, до концентрації лікарського засобу в плазмі крові становить 3,18/1. У рідині на поверхні епітелію нижніх дихальних шляхів левофлоксацин накопичується в концентрації в 12 разів більшій, ніж MIC для *Streptococcus pneumoniae* [1]. Високі концентрації левофлоксацину в клітинах макроорганізму визначають також активність щодо інфекцій з внутрішньоклітинною локалізацією збудників. Біодоступність моксифлоксацину при оральному прийомі близько 90%, максимальна концентрація препарату в сироватці крові (4,5 мг/л) досягається через 1,2 год, період напіввиведення перевищує 12 год. Моксифлоксацин на 50% зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 2,7 л/кг, площа під фармакокінетичною кривою (Area Under the Curve – AUC) – 48 мг/лхгод. Із сечею виводиться 20% моксифлоксацину, незначна частина препарату метаболізується (переважно шляхом глюкуронування), інша – виводиться позанирковими шляхами. Враховуючи це, немає необхідності коригувати дозу моксифлоксацину у пацієнтів із нирковою недостатністю [3, 5]. Ципрофлоксацин виводиться нирками майже на половину (близько 40%), левофлоксацин – більш ніж на 70%.

Фармакодинаміка. Всі хінолони (фторовані і нефторовані) впливають на бактеріальні топоізомерази (топоізомеразу IV і ДНК-гіразу), ферменти, які змінюють просторову конфігурацію молекули бактеріальної ДНК на різних етапах її реплікації. ДНК-гіраза при цьому підтримує негативну суперспіралізацію бактеріальної хромосоми, а топоізомераза IV каталізує «декатенацію» – розщеплення двох пов'язаних ниток ДНК після реплікації, тобто відділення «дочірніх» молекул ДНК [3]. Таким чином, ДНК-гіраза «працює» попереду реплікативної виделки, видаляючи надлишок позитивних супервитків, топоізомераза IV – позаду.

ДНК-гіраза складається з двох субодиниць Gyr A (обумовлюють з'єднання і роз'єднання ланцюгів ДНК) і двох субодиниць Gyr B (підтримують активність АТФ-ази бактеріальної клітини). Субодиниці кодуються генами *gyrA* і *gyrB*. Топоізомераза

IV складається із субодиниць ParC і ParE (кодуються генами *parC* і *parE*) [4].

Хінолони, маючи низьку афінність до вільних молекул топоізомераз або ДНК, виявляють високу спорідненість до комплексу ДНК-фермент. Ділянка зв'язування хінолонів з даним комплексом («хінолонова кишенька») сформована за участю всіх субодиниць ферменту і молекули ДНК [4].

Для кожного препарату можна виділити первинну і вторинну мішені дії. Первинною мішенню є той фермент, до якого даний хінолон виявляє найбільшу спорідненість, і який, отже, пригнічується в першу чергу. Так, фторхінолони інгібують ДНК-гіразу (переважно грамнегативних бактерій) та топоізомеразу IV (фторхінолони III та IV покоління переважно у грампозитивних бактерій). Для пригнічення життєдіяльності мікробної клітини досить інгібувати активність одного з ферментів [4].

Виділяють наступні основні стадії бактерицидної дії фторхінолонів: проникнення в клітину через зовнішню мембрану; інгібування ферменту; порушення біосинтезу ДНК; індукція білком SOS-відповіді, порушення процесу ділення клітини; глибокі структурні зміни в клітинній стінці, цитоплазмі і нуклеоїді; загибель клітини (бактерицидний ефект).

Останнього часу вивчають плейотропні ефекти фторхінолонів. Доведено, що ципрофлоксацин та левофлоксацин через зменшення зв'язування ліпополісахаридів з комплексом TLR4-MD-2 забезпечують протизапальну дію [42].

Найбільшу ефективність (відповідає ефективності цефалоспоринів III-IV покоління) фторхінолони виявляють щодо грамнегативних бактерій, перш за все групи *Enterobacteriaceae*. Високочутливі до фторхінолонів гоно-, менінгококи та інші грамнегативні збудники (*C. jejuni*, *M. catarrhalis*, *Legionella*, *H. influenzae*), а також штами, які продукують бета-лактамази. Найбільшу активність щодо грамнегативних збудників виявляють ципрофлоксацин і офлоксацин. Синьогнійна паличка до фторхінолонів помірно чутлива, найбільше – до ципрофлоксацину.

Активність препаратів II покоління, порівняно з III і IV поколіннями, щодо грампозитивної флори, перш за все пневмококів, не значна. Фторхінолони

Таблиця 1

Клініко-фармакологічна характеристика фторхінолонів [12, 20, 27, 35, 39]

Параметри	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
Біодоступність, %	70	99	86
Смак (мг/л/70 кг)	1,5±0,43	6,21±1,34	4,34±1,61
T _{макс} (год)	0,78±0,33	0,8±0,38	1,02±0,72
AUC (мг/л/год)	30,0	48,0	15,4
Зв'язок із білками плазми крові, %	40	31	48
T _{1/2} (год)	5,37±0,82	6,95±0,81	9,15±1,62
Виведення через нирки у незміненому вигляді, %	40-50	83	19
Смак/MIC	3,66	6,2	>20
24AUC/MIC	>125	40	96

III і IV поколінь виявляють високу антипневмокову активність. Деякі препарати IV покоління (моксифлоксацин тощо) активні щодо анаеробів, зокрема *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* і метицилінрезистентних штамів стафілококів. Це дозволяє застосовувати їх в якості монотерапії при змішаних (аеробно-анаеробних) інфекціях. Інші фторхінолони у цих випадках необхідно поєднувати з лінкозамінами або нітроїмідазолами (з'явилися комбіновані антибактеріальні препарати, що поєднують в одній таблетці норфлоксацин, ципрофлоксацин або офлоксацин з тинідазолом, орнідазолом).

Як вже зазначалось, фторхінолони виявляють активність щодо внутрішньоклітинних патогенів (хламідій, мікоплазм тощо), при запальних процесах, викликаних *U. urealyticum*. Щодо *Legionella pneumophila* активність левофлоксацину у два рази вище, ніж у кларитроміцину, в 16 – азитроміцину і еритроміцину і в 64 – доксицикліну [1].

Згідно фармакокінетично/фармакодинамічної моделі фторхінолони відносяться до 3 групи антибіотиків (експозиційозалежні). Їх клінічна і бактеріологічна ефективність визначається величиною такого інтегрального фармакокінетично/фармакодинамічного параметра, як відношення площі під фармакокінетичною кривою до мінімальної інгібуючої концентрації за добу (24AUC/MIC) [6]. Мінімальне значення цього параметра, при якому спостерігають клінічну і бактеріологічну ефективність фторхінолонів при лікуванні інфекцій, становить 30. Однак, для запобігання селекції резистентності, наприклад пневмококів, важливо щоб в процесі терапії фторхінолонами значення 24AUC/MIC перевищувало 100 [41]. Ципрофлоксацин у звичайній дозі не забезпечує таких значень (табл. 1). Для ерадикації *S. pneumoniae* у левофлоксацина, моксифлоксацина і геміфлоксацина 24AUC/MIC відповідно має бути ≥ 40 , ≥ 96 і $\geq 97-127$ [12, 39]. При цьому фторхінолонам властивий помірний постантибіотичний ефект (близько 2 годин) [1]. Мінімальна інгібуюча концентрація найбільш вживаних фторхінолонів до деяких патогенів представлена в таблиці 2.

Механізми резистентності. Резистентність до фторхінолонів обумовлена переважно хромосомними мутаціями бактерій. Основним механізмом стійкості до хінолонів є зниження афінності лікарських засобів до комплексу ДНК-фермент за рахунок мутацій, які виникають на ділянках поліпептидних ланцюгів, що входять до складу «хінолонової кишені». Ця ділянка, що визначає стійкість до хінолонів, у субодиниці А ДНК-гірази *E. coli* становить близько 40 амінокислот. Найчастішою мутацією, що формує стійкість, є заміна серину в 83-му положенні [3].

У зв'язку з наявністю у хінолонів двох мішеней дії, стійкість до них формується поступово. Після виникнення та селекції мутацій в генах ферменту, який є первинною мішенню, антибактеріальний ефект виявляється за рахунок пригнічення активності ферменту, що є вторинною мішенню. Якщо вплив хінолонів на мікроорганізм подовжується, то можливе виникнення і селекція мутацій у вторинній мішені і, як наслідок, подальше підвищення концентрації, що попереджує мутацію (mutation prevention concentration). У штамів мікроорганізмів з високим рівнем стійкості зазвичай виявляють кілька мутацій в генах обох топоізомераз. Вважається, що розвиток клінічно значимої резистентності пневмококів до левофлоксацину спостерігається після трьох мутацій [3].

Стійкість до фторхінолонів може бути також пов'язана з активним виведенням цих препаратів із внутрішнього середовища бактерій за допомогою транспортних систем (efflux pumps), що локалізовані в цитоплазматичній та зовнішній мембранах мікробної клітини. Даний механізм поширений серед грамнегативних бактерій по відношенню до ципрофлоксацину [32] і немає критичного значення для грампозитивних.

Для фторхінолонів не характерні перехресні реакції з іншими класами антибактеріальних засобів.

Побічні ефекти. До останнього часу фторхінолони в цілому вважались досить безпечними антибактеріальними засобами. Припинення лікування, пов'язане з розвитком несприятливих побічних ре-

Таблиця 2
Мінімальна інгібуюча концентрація ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксифлоксацину [23]

Патогени	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
	MIC90		
<i>K. pneumoniae</i>	>32	8	>32
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>32	>32
<i>S. maltophilia</i>	>32	>32	6
MIC50			
<i>K. pneumoniae</i>	>32	8	>32
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>32	>32
<i>S. maltophilia</i>	>32	>32	6
Рубіжні значення EUCAST			
<i>K. pneumoniae</i>	0,5–1	1–2	0,5–1
<i>P. aeruginosa</i>	1–2	1–2	1–2
<i>S. maltophilia</i>	1–2	1–2	1–2

акцій (НПР), відмічалось у 1–3% пацієнтів. Переважно (у 3–5%) виявляються побічні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювання, діарея), вплив на центральну нервову систему (від зниження концентрації уваги до судомних нападів). Дещо рідше відмічають алергічні реакції, які проявляються в появі висипу, лихоманки, анафілаксії, інтерстиціального нефриту. Також може відмічатись розвиток фотодерматитів [3].

Нещодавно виявлена асоціація між використанням фторхінолонів другого-третього покоління із ідіопатичною внутрішньочерепною гіпертензією [36]. Найбільш виражена антибіотик-індукована нейротоксичність відмічена у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які приймали левофлоксацин в комбінації із метронідазолом [37].

Рецидивування антибіотик-асоційованої діареї, викликаной *Clostridioides difficile*, суттєво визначається експозицією фторхінолонів [26].

Останнього часу велика увага приділяється ризикам розвитку таких НПР фторхінолонів, як тендиніти, тендовагініти, розриви сухожиль, аневризми/розшарування аорти, кардіотоксичність, гіпо-/гіперглікемічні стани.

Як і його попередник офлоксацин, левофлоксацин викликає експозицією-залежне пошкодження сухожиль [10]. Крім дози та тривалості лікування, іншими факторами ризику є вік пацієнта старше 60 років, супутня кортикостероїдна терапія, порушення ниркових функцій, трансплантація органів в анамнезі [9]. Так, серед 44 пацієнтів із розривом ахіллового сухожилля, 18 попередньо приймали фторхінолони, середній вік пацієнтів при цьому був 77,37 років. Також в цій групі було більше курців, вживались кортикостероїди [10]. Тендиніти та розриви зв'язок викликають хронічний біль і обмеження в рухах і можуть потребувати хірургічного втручання [9].

Аналіз історії хвороби 1213 госпіталізованих пацієнтів із аневризмою/розшаруванням аорти за період 2001–2011 роки виявив відносний ризик їх розвитку у зв'язку із прийомом фторхінолонів – 2,71 (довірчий інтервал 1,14–6,46) [29].

Подовження інтервалу $Q-T$ розглядається як групова експозицією-залежена властивість фторхінолонів. Клінічні прояви кардіотоксичності реєстрували при застосуванні левофлоксацину, а також моксифлоксацину, ципрофлоксацину, геміфлоксацину. Механізм впливу на серце полягає в тому, що фторхінолони є блокаторами гена *HERG*, який кодує швидкі калієві канали. Блокада призводить до затримки іонів калію у клітині й подовженні реполяризації. Клінічно це проявляється подовженням інтервалу $Q-T$ та підвищенням імовірності виникнення *torsades de pointes* [8, 17]. Дана аритмія клінічно значуща, оскільки вона може прогресувати до фібриляції шлуночків і закінчуватися смертю.

Особливу увагу привертають порушення рівня глюкози в крові на фоні прийому фторхінолонів [19]. Ще в 2009 році було продемонстровано, що ймовірність розвитку тяжкої гіпер- або гіпоглікемії при застосуванні левофлоксацину вище, ніж при використанні азитроміцину [7]. Про підвищений ризик порушень вуглеводного обміну при використанні фторхінолонів свідчать опубліковані у 2013 році результати популяційного когортного дослідження, проведеного вченими з Національного університету Тайваню. У дослідження були включені пацієнти амбулаторної ланки, які страждають на цукровий діабет, яким були призначені пероральні форми наступних антимікробних препаратів: левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорини або макроліди. Усього в дослідження увійшло 78 433 особи. Кінцевими точками були звернення за медичною допомогою або госпіталізація пацієнтів у зв'язку з дисглікемічними станами протягом 30 днів від початку прийому досліджуванних антибіотиків. Виявлено, що абсолютний ризик гіперглікемії при прийомі моксифлоксацину становить 6,9 випадків на 1000 осіб, левофлоксацину – 3,9, ципрофлоксацину – 4,0. Абсолютний ризик гіпоглікемії для моксифлоксацину склав 10,0 випадків на 1000 хворих на цукровий діабет, левофлоксацину – 9,3, а ципрофлоксацину – 7,9 випадків на тисячу осіб. Для макролідів абсолютний ризик розвитку гіперглікемії склав 1,6, гіпоглікемії – 3,7, для цефалоспоринів – відповідно, 2,1 та 3,2 на 1000 осіб. Було показано, що пацієнти, які отримують моксифлоксацин, мають більш високий ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з пацієнтами, які приймали ципрофлоксацин [11].

За період з жовтня 1987 по квітень 2017 року в базу даних FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) надійшло 56 повідомлень про розвиток у пацієнтів гіпоглікемічної коми на тлі застосування фторхінолонів. Ще 11 випадків описані в літературі. У більшості пацієнтів виявлено такі фактори ризику гіпоглікемії, як літній вік, ниркова недостатність, цукровий діабет, прийом цукрознижуючих препаратів, в основному похідних сульфонілсечовини [19].

Взаємодія лікарських засобів. Потенціальні лікарські взаємодії – проблема, яку можна і треба попередити, оскільки з ними пов'язаний ризик серйозних НПР або помилок лікування.

Взаємодія фторхінолонів із продуктами харчування та іншими лікарськими засобами може відбуватись вже при всмоктуванні в травному тракті. Вживання фторхінолонів з молоком (йогуртом) та антацидами зменшують всмоктування та біодоступність антибактеріального засобу. Оскільки фторхінолони здійснюють експозицією-залежний вплив – це може знизити їх ефективність.

Відомо, що ципрофлоксацин – інгібітор активності ізоформ ферменту цитохром P450 (CYP) 1A2

(IC50 135 мкмоль/л) і CYP2C9 (IC50 180 мкмоль/л) [22, 40], тоді як левофлоксацин інгібує лише CYP2C9 (IC50 210 мкмоль/л) [40]. Необхідно враховувати, що ізоформа CYP2C9 (табл. 3) метаболізує нестероїдні протизапальні лікарські засоби, варфарин, похідні сульфонілсечовини, протисудомні препарати, в той час як CYP 1A2 більш, ніж на 50% метаболізує кофеїн, теофілін, клозапін, амітриптилін, іміпрамін, золмітриптан, напроксен тощо [18, 38].

Аналіз 2400 призначень дозволив виявити потенціальні взаємодії ЛЗ у 22,3% випадках (943 взаємодії). При цьому помірні та тяжкі побічні реакції відмічались у 15,7% та 9,4%, відповідно. Серед найбільш частих небезпечних взаємодій лікарських засобів: левофлоксацин + ібупрофен, ципрофлоксацин + диклофенак, левофлоксацин + диклофенак, які відмічались відповідно у 50, 32 та 19 випадках [24]. Доведено, що використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) в комбінації з високими дозами фторхінолонів може викликати судому [40].

Доведено що у пацієнтів, які вживають дві чашки кави на день, прийом ципрофлоксацину призводить до підвищення у крові рівня кофеїну у 2-3 рази, що супроводжується збільшенням збудження та серцебиттям [14], тому важливо на час прийому ципрофлоксацину обмежити вживання продуктів, що містять кофеїн. Також при прийомі ципрофлоксацину потрібно знижувати дози теофіліну [31], клозапіну [33] та інших лікарських засобів, що є субстратами ізоферментів CYP1A2 та CYP2C9.

Як відомо, похідні сульфонілсечовини метаболізуються ізоформою CYP2C9 [16, 34]. Тому стає зрозумілим виникнення гіпоглікемії при прийомі фторхінолонів пацієнтами, хворими на цукровий діабет 2 типу. Так, за результатами системного огляду з проблем серйозних порушень рівня глюкози у крові (переглянуто 42, включено 22 публікації, в яких описано взаємодію лікарських засобів), виявлено, що тяжка гіпоглікемія була пов'язана з прийомом фторхінолонів (ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) пацієнтами похилого віку, які отримують протидіабетичну тера-

пією і у них відмічається зниження ниркових функцій [21].

Метаболізм варфарину здійснюється ізоферментом CYP2C9 [13], додавання левофлоксацину до комплексу лікування пацієнтів, які приймають варфарин, суттєво підвищує міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) [30]. Тому спільне застосування левофлоксацину із варфарином асоціюється із ризиком кровотечі [28, 30].

Моксифлоксацин метаболізується глюкуронуванням і не впливає на активність ізоферментів CYP [40]. Однак, у деяких випадках відмічено зміни під дією моксифлоксацину рівня МНВ у пацієнтів, які приймають варфарин [15, 30]. В більшій мірі це можна пояснити впливом на зв'язок із білками плазми крові, оскільки вказані зміни переважно відмічались у пацієнтів із гіпоальбумінемією [2]. Можливо, цей фактор також обумовлює ризик виникнення гіпоглікемії на фоні прийому моксифлоксацину у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають похідні сульфонілсечовини. Оскільки і варфарин, і похідні сульфонілсечовини більше, ніж на 95% зв'язуються із білками плазми крові, навіть незначне порушення цього процесу має критичне значення.

Отже, фторхінолони в наш час залишаються дуже важливою групою антимікробних лікарських засобів, оскільки до них чутливі більшість патогенів, що викликають поширені бактеріальні захворювання. Однак, крім того, що фторхінолони можуть викликати серйозні побічні реакції (тендиніти, розриви сухожиль, аневризми/розшарування аорти, подовження інтервалу QT, рецидивування *C.difficile* антибіотик-асоційованої діареї, тощо), вони, інгібуючи ферменти метаболізму 1 фази (зокрема, CYP1A2 та CYP2C9), сприяють підвищенню концентрації в крові лікарських засобів – субстратів даних ферментів метаболізму із малим терапевтичним індексом (варфарину, глібенкламіду, фенітоїну, теофіліну, золмітриптану, нестероїдних протизапальних засобів), що може бути причиною гіпоглікемічних станів, кровотеч, судом тощо.

Тому приймаючи рішення про призначення фторхінолонів, особливо пацієнтам літнього віку,

Таблиця 3

Потенціальні лікарські взаємодії фторхінолонів

Ізоформа CYP	Лікарські засоби - субстрати	Інгібітори метаболізму	Результат взаємодії
1A2	Теофілін Кофеїн Клозапін Амітриптилін Золмітриптан Напроксен тощо	Ципрофлоксацин	Зростає концентрація в крові лікарського засобу - субстрату, розвиток дозозалежних НПП
2C9	НПЛЗ Варфарин Фенітоїн тощо	Ципрофлоксацин Левофлоксацин	

лікар має детально зібрати анамнез, зокрема щодо прийому лікарських засобів із малим терапевтичним індексом і проводити терапевтичний лікарський моніторинг, в т.ч., контролюючи рівень глюкози крові.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має 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.

REFERENCE

- Babushkina A.V. [Levofloxacin. Aspects of clinical use] // Ukrainian Medical Chronicle. 2010; 76 (2): 60-70. [in Russian] URL: <https://www.umj.com.ua/article/3014/levofloksacin-aspekty-klinicheskogo-primeneniya>
- Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I. ["Respiratory" fluoroquinolones in the treatment of respiratory tract infections] // Russian Medical Journal. 2010; 30: 1886. [in Russian] URL: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Respiratornye_ftorhinolony_v_terapii_infekciy_dyhatelnyh_putey/#ixzz68I8Plm2R
- [Fluoroquinolones: a place in clinical practice: reference book] / Ed.: Yu.M. Mostovoy, T.V. Konstantinovich. – Vinnitsa, 2009. 32 p. [in Russian]
- Sidorenko S.V. Fluoroquinolones: Properties and Clinical Application // Difficult Patient. 2011; 9 (5): 21-7. [in Russian]. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6658/>.
- Fedorova O.A. [Moxifloxacin in the arsenal of combating multiresistant infections] // Ukrainian Medical Journal. 2014; 102 (4): 82-6. [in Russian]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/77442/moksifloksacin-v-arsenale-borby-s-polirezistentnymi-infekciyami>
- Khaitovych M.V. Pharmacokinetic / pharmacodynamic model of antibiotic therapy: clinical application // Medical Science of Ukraine. 2017; 12 (3-4): 114-21. [in Ukrainian]. URL: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/99/85>
- Aspinall S.L., Good C.B., Jiang R. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? // Clin Infect Dis. 2009; 49 (3): 402-8. <https://doi.org/10.1086/600294>
- Baillargeon J., Holmes H.M., Lin Y.L. et al. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context // Int J Antimicrob Agents. 2004; 23 (3): 421-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.02.014>
- Bidell M.R., Lodise T.P. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? // Pharmacotherapy. 2016; 36 (6): 679-93. <https://doi.org/10.1002/phar.1761>
- Briones-Figueroa A., Sifuentes-Giraldo W.A., Morell-Hita J.L. et al. Achilles Tendon Rupture Associated with the Use of Fluoroquinolones in Patients Over 60 Years of AGE: Experience From a Single Tertiary Centre // Reumatol Clin. 2019. pii: S1699-258X(19) 30125-1. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.08.004>
- Chou H.W., Wang J.L., Chang C.H. et al. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan // Clin Infect Dis. 2013; 57 (7): 971-80. <https://doi.org/10.1093/cid/cit439>
- Davis S.L., Neuhauser M.M., McKinnon. Quinolones // URL: <http://www.do-super.com.tw/d17.asp>.
- Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype / In: Medical Genetics Summaries [Internet]. Editors: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W et al. / National Center for Biotechnology Information (US); 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>
- Mays S. Drug-Drug Interaction Primer: A Compendium of Case Vignettes for the Practicing Clinician // Am J Psychiatry. 2008; 165 (3): 404. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07121849>
- Elbe D.H., Chang S.W. Moxifloxacin-warfarin interaction: a series of five case reports // Ann Pharmacother. 2005; 39 (2): 361-4. <https://doi.org/10.1345/aph.1E179>
- Elliot D.J., Suharjono S., Lewis B.C. et al. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate-limiting pathways of gliclazide elimination // British Journal of Clinical Pharmacology. 2007; 64 (4): 450-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x>
- Etmann M., Sodhi M., Ganjizadeh-Zavareh S. et al. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation // J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74 (11): 1444-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.035>
- Pham T.D.M., Ziora Z.M., Blaskovich M.A.T. Quinolone antibiotics // Med. Chem. Commun. 2019; 10: 1719-39. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/md/c9md00120d#!divAbstract>
- FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm>
- Haesecker M., Stolk L., Nieman F. et al. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens // Br J Clin Pharmacol. 2013; 75 (1): 180-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x>
- Granados J., Ceballos M., Amariles P. Hypo or hyperglycemia associated with fluoroquinolone use // Rev Med Chil. 2018; 146 (5): 618-26. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000500618>
- Granfors M.T., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism // Clin Pharmacol Ther. 2004; 76 (6): 598-606. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.018>
- Grillon A., Schramm F., Kleinberg M., Jehl F. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and

- Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies // *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0156690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156690>.
24. Ismail M., Noor S., Harram U. et al. Potential drug-drug interactions in outpatient department of a tertiary care hospital in Pakistan: a cross-sectional study // *BMC Health Serv Res*. 2018; 18 (1): 762. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3579-7>
 25. Ji Y., Hokayem H. Moxifloxacin-warfarin interaction // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2011; 1 (4): Article: 11512 <https://doi.org/10.3402/jchimp.v1i4.11512>
 26. Karaoui W.R., Rustom L.B.O., Bou Daher H. et al. Incidence, outcome, and risk factors for recurrence of nosocomial Clostridioides difficile infection in adults: A prospective cohort study // *J Infect Public Health*. 2019. pii: S1876-0341(19)30343-0. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.005>
 27. Lubasch A., Keller I., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44 (10): 2600-3. <https://doi.org/10.1128/aac.44.10.2600-2603.2000>
 28. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-Prescription in a Cohort of Veterans // *Am J Med*. 2014; 127 (3): 657-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.01.044>
 29. Lee C.C., Lee M.G., Hsieh R. et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection // *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (12): 1369-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>
 30. Liaqat A., Khan A.U., Asad M., Khalil A.H. Effect of Quinolones Versus Cefixime on International Normalized Ratio Levels After Valve Replacement Surgery with Warfarin Therapy // *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (10): pii: E644. <https://doi.org/10.3390/medicina55100644>
 31. Meyer J.M., Proctor J., Cummings M.A. et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction // *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016 (3): 5606098. <https://doi.org/10.1155/2016/5606098>
 32. Pakzad I., Zayyen Karin M., Taherikalani M. et al. Contribution of AcrAB efflux pump to ciprofloxacin resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from burn patients // *GMS Hyg Infect Control*. 2013; 8 (2): Doc15. <https://doi.org/10.3205/dgkh000215>. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0183-dgkh0002154>
 33. Sharma P.C., Jain A., Jain S. et al. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2010; 25 (4): 577-89. <https://doi.org/10.3109/14756360903373350>
 34. Surendiran A., Pradhan S.C., Agrawal A. et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients // *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (8): 797-801. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1013-8>
 35. Szaiek E., Kamicka A., Gozdzik-Spychalska J. et al. The PK/PD index (C_{MAX}/MIC) for ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis // *Acta Pol Pharm*. 2011; 68 (5): 777-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21928725>
 36. Tan M.G., Worley B., Kim W.B. et al. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes // *Am J Clin Dermatol*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>.
 37. Великовіж-Радовановіж Р., Сатіж-Поревіж А., Дініж К. et al. Metronidazole- and levofloxacin-induced psychotic disorders in chronic kidney patient // *Eur J Hosp Pharm*. 2019; 26 (6): 347-9. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001677>
 38. Wynn G.H., Oesterheld J.R., Cozza K.L., Armstrong S.C. *Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice* // American Psychiatric Pub. 2008. 608 P. ISBN 978-1-58562-296-2. <https://www.appi.org/Products/Psychopharmacology/Clinical-Manual-of-Drug-Interaction-Principles-for>
 39. Zanel G.G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections // *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1: 459-63. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(01\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(01)00080-7)
 40. Zhang L., Wei M.J., Zhao C.Y., Qi H.M. Determination of the inhibitory potential of 6 fluoroquinolones on CYP1A2 and CYP2C9 in human liver microsomes // *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29 (12): 1507-14. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00908.x>
 41. Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D. et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing // *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52 (4): 616-22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg401>
 42. Zusso M., Lunardi V., Franceschini D. et al. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF-κB pathway // *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1):148. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1538-9>

Отримано: 02.12.2019

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ. Обзор

Хайтович Н.В.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
nik3051@gmail.com*

Резюме. Фторхинолоны эффективны при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, женских половых органов, системы зрения, центральной нервной системы, интраабдоминальной), инфекций, передающихся половым путем. К фторхинолонам медленно формируется резистентность. Среди преимуществ определенных фторхинолонов то, что они могут применять как орально, так внутривенно. Также фторхинолоны можно комбинировать с антибактериальными средствами других групп. Левофлоксацин (лево-вращающий изомер офлоксацина) в наше время стал одним из самых часто употребляемых антибиотиков. Это объясняется тем, что лекарственное средство проявляет высокую тканевую пенетрацию, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрацию, существенно превышает минимальную ингибирующую, чувствительных к нему возбудителей респираторных инфекций. В обзоре литературы представлены современные представления о фармакокинетике, фармакодинамике и побочных эффектах фторхинолонов. Акцентировано на рисках развития тендинита, разрывов сухожилий, аневризм / расслоения аорты, удлинении интервала QT, рецидивирования *S. difficile* антибиотик-ассоциированной диареи, гипо- и гипергликемических состояний на фоне их применения. Указано клиническую роль ингибирующего влияния фторхинолонов на активность изоферментов цитохрома P450 CYP1A2 и CYP2C9, осуществляющих метаболизм многих лекарственных средств с узким терапевтическим индексом (производных сульфаниламочевин, варфарина, фенитоина, теофиллина и т.д.) и вызывают обусловленные ими дозозависимые побочные реакции (гипогликемические состояния, кровотечения, судороги и т.д.). Поэтому, принимая решение о назначении фторхинолонов, особенно пациентам пожилого возраста, врач должен подробно собрать анамнез, в том числе по приему лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, и проводить терапевтический лекарственный мониторинг, в т.ч., контролируя уровень глюкозы крови.

Ключевые слова: фторхинолоны, фармакокинетика, фармакодинамика, побочные эффекты.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF FLOROCHINOLONS: A FOCUS ON SAFETY. Review

Khaitovych N.V.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
nik3051@gmail.com*

Summary. Fluoroquinolones are effective in the treatment of infections of almost any localization (upper and lower respiratory tract, urinary system, skin and soft tissues, bones and joints, liver and bile ducts, gastrointestinal tract, female genital tract, central nervous system, intra-abdominal), sexually transmitted infections. Resistance is slowly formed to fluoroquinolones. Among the benefits of certain fluoroquinolones are that they can be administered either orally or intravenously. Fluoroquinolones can also be combined with antibacterial agents of other groups. Levofloxacin (the left-turning isomer of ofloxacin) has now become one of the most commonly used antibiotics. This is because the drug exhibits high tissue penetration, creating in the alveolar macrophages, the mucous membranes of the bronchi and fluid lining the respiratory epithelium, a concentration that is significantly higher than the MIC to respiratory pathogens. The literature review presents current insights on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse effects of fluoroquinolones. The risks of tendinitis, tendon ruptures, aortic aneurysm / dissection, QT prolongation, recurrence of *S. difficile* antibiotic-associated diarrhea, hypo- and hyperglycemic conditions are emphasized. The clinical role of fluoroquinolones inhibitory effect on cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2 and CYP2C9 activities, which metabolize many drugs with low therapeutic index (derivatives of sulfonamides, warfarin, phenytoin, and theophylline etc). Therefore, when deciding on the prescription of fluoroquinolones, especially for elderly patients, the doctor should collect a detailed anamnesis, in particular regarding the administration of drugs with a small therapeutic index, and conduct therapeutic drug monitoring, including monitoring blood glucose levels.

Key words: fluoroquinolones, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effects.

ІНФОРМАТИВНІ БІОМАРКЕРИ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОЦЕСІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ, АПОПТОЗУ ТА АУТОФАГІЇ В ТКАНИНАХ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ ТА ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ДРУГОГО ТИПУ. ОГЛЯД

Смірнов А.С. (<https://orcid.org/0000-0002-1562-4591>)

Державний заклад «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, Рубіжне, Україна
antonagro33@ukr.net

Актуальність. Цукровий діабет є широко розповсюдженим у світі захворюванням. Цукровий діабет другого типу все частіше виникає у більш молодих людей та перебігає з різноманітними ускладненнями. Зокрема, при цукровому діабеті виникають ускладнення з боку органів шлунково-кишкового тракту. Широко розповсюдженим станом, при якому виникають розлади обміну речовин, є метаболічний синдром. Певна роль у розвитку метаболічного синдрому належить шлунково-кишковому тракту. З іншого боку наявність метаболічного синдрому є суттєвим фактором ризику виникнення захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Відомо, що розвиток ускладнень цукрового діабету та метаболічного синдрому пов'язаний з порушеннями процесів клітинної проліферації, апоптозу та аутофагії.

Імуногістохімічні методи широко використовуються у наукових дослідженнях для оцінки стану процесів клітинної проліферації, апоптозу та аутофагії у тканинах органів травної системи, зокрема, у печінці, у шлунку, у підшлунковій залозі, у тонкій кишці та у товстий кишці. Імуногістохімічні методи дозволяють отримати цінні дані про характер змін процесів клітинної проліферації, апоптозу та аутофагії у тканинах органів травної системи за умов розладів обміну речовин, зокрема, при цукровому діабеті та при метаболічному синдромі. Тому використання імуногістохімічних методів з метою визначення проліферативної активності за експресією ядерного антигену Ki-67 та за експресією ядерного антигену проліферуючих клітин PCNA, оцінки стану процесів апоптозу за експресією білку Bcl-2 та білку BAX, а також визначення характеру процесів аутофагії за експресією Beclin-1 (BECN1) в тканинах травної системи при експериментальному метаболічному синдромі та цукровому діабеті другого типу є обґрунтованим.

Ключові слова: проліферація, апоптоз, аутофагія, травна система, цукровий діабет, метаболічний синдром.

Актуальність. Цукровий діабет є широко розповсюдженим у світі захворюванням. Кількість людей, хворих на цукровий діабет, зростає. Цукровий діабет другого типу все частіше виникає у більш молодих людей та перебігає з різноманітними ускладненнями. За останні три десятиріччя кількість людей, які страждають на цукровий діабет, зросла у чотири рази. Біля дев'яноста відсотків хворих на цукровий діабет страждають цукровим діабетом другого типу [47]. Клінічна картина цукрового діабету характеризується розвитком різноманітних ускладнень, у тому числі таких, які призводять до необхідності ампутації нижніх кінцівок, до виникнення термінальних стадій захворювання нирок, до розвитку гострого інфаркту міокарду та інсульту [13].

При цукровому діабеті також виникають ускладнення з боку органів шлунково-кишкового тракту, у тому числі таких, як гастропарез, неалкогольна жирова хвороба печінки, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Діабет також може погіршити перебіг гепатиту С і панкреатиту [4]. Поширеним ускладненням діабету, особливо у випадках тривалого часу перебігу захворювання, є діабетична гастроентеропатія, яка має різні форми та проявляється бо-

лями у животі, печією, нудотою, блювотою, запорами та діареєю [21]. Одним з патофізіологічних механізмів розвитку діабетичної гастроентеропатії є таке поширене ускладнення діабету, як полінейропатія, яка викликає порушення процесів секреції та моторики у шлунково-кишковому тракті [27]. Результати експериментальних досліджень свідчать про настання глибоких змін у стані дванадцятипалої кишки за умов експериментального діабету, викликаного введенням стрептозотоцину [5].

Результати наукових досліджень свідчать про наявність зв'язку між цукровим діабетом та канцерогенезом. Показано, що наявність діабету підвищує ризик розвитку різних пухлин органів шлунково-кишкового тракту. Виявлений позитивний зв'язок між наявністю цукрового діабету і ризиком виникнення раку жовчного міхура та холангіокарциноми [36]. Результати проведеного метааналізу свідчать про те, що цукровий діабет пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення раку підшлункової залози як у жінок, так і у чоловіків. Цукровий діабет можна вважати не тільки раннім проявом раку підшлункової залози, а й етіологічним фактором цього захворювання [2].

Результати системного аналізу наявної наукової літератури дають змогу стверджувати, що у жінок, які страждають на цукровий діабет, ризик виникнення раку шлунка є на 18% більшим за ризик розвитку цієї пухлини у жінок, які не мають цукрового діабету [12]. Результати аналізу наукової літератури, проведені іншими авторами, дали дещо інші результати. Підвищений ризик розвитку раку шлунка був виявлений як у чоловіків, так і у жінок з цукровим діабетом. Також було встановлено, що наявність цукрового діабету підвищує ризик смертності від раку шлунка у чоловіків у віці до п'ятдесяти п'яти років [30].

Відомо, що розвиток ускладнень цукрового діабету пов'язаний з порушеннями процесів клітинної проліферації [14]. У патогенезі ускладнення цукрового діабету певну роль відіграють також процеси апоптозу та аутофагії [43].

Поряд з цукровим діабетом широко розповсюдженим станом, при якому виникають розлади обміну речовин, є також метаболічний синдром. Метаболічний синдром є патологічним станом, який характеризується ожирінням, артеріальною гіпертензією, резистентністю до інсуліну (або цукровий діабет другого типу) та атерогенною дисліпідемією [26]. Певна роль у розвитку метаболічного синдрому належить шлунково-кишковому тракту. Зокрема, одним з механізмів виникнення ожиріння є зміни у виділенні гормонів кишечника, які сигналізують про ситість. Певне значення має також порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишки [9]. З іншого боку, наявність метаболічного синдрому є суттєвим фактором ризику виникнення захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Так, метаболічний синдром є фактором ризику розвитку деяких злоякісних та доброякісних пухлин, а також інших захворювань підшлункової залози та органів шлунково-кишкового тракту [6].

У людей з метаболічним синдромом зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми. При цьому ризик є тим більшим, чим більша кількість компонентів метаболічного синдрому наявна у хворого [42]. Результати досліджень вказують на те, що метаболічний синдром, або його окремі компоненти, можуть відігравати велику роль у прогресуванні раку органів шлунково-кишкового тракту. Цей ризик у людей, які мали високий рівень глюкози в крові, був в 3,35 рази більшим, ніж у людей, які мали нормальний рівень глюкози. Ризик також підвищували дисліпідемія та ожиріння [29].

Встановлено, що при метаболічному синдромі змінюється кількість проліферуючих і апоптотичних клітин у тканинах [38]. У патогенезі деяких ускладнень метаболічного синдрому певна роль належить порушенням процесів аутофагії. Експериментально доведено, що при метаболічному синдромі змінюється перебіг процесів апоптозу та

аутофагії кишкових епітеліальних клітин та клітин островків підшлункової залози [19].

Тканини підтримують спроможність виконувати свої функції через збереження постійної кількості клітин, що потребує надійних гомеостатичних механізмів, які забезпечують рівновагу між проліферацією, диференціюванням та загибеллю клітин [39]. Тому, вивчення закономірностей клітинної проліферації, процесів апоптозу та аутофагії у тканинах органів травної системи при експериментальному метаболічному синдромі та цукровому діабеті другого типу можуть надати цінну інформацію про механізми розвитку порушень, які виникають у стані органів травної системи за цих умов.

Для дослідження процесів клітинної проліферації в експерименті використовують різноманітні методи, у тому числі такі, як оцінка проліферативної активності за експресією ядерного антигену Ki-67 та оцінка проліферативної активності за експресією ядерного антигену проліферуючих клітин PCNA [16, 20]. Ki-67 виявляється у клітинах, які знаходяться у процесі проліферації, тобто у пресинтетичній, синтетичній та постсинтетичній фазі мітотичного циклу, а також у мітозі. У клітинах, які покояться, Ki-67 відсутній. Відомо, що геном, який кодує Ki-67, є ген MKI67 [44]. Методика виявлення Ki-67 широко використовується для оцінки проліферативної активності в органах травної системи [23].

Для виявлення Ki-67 застосовують імуногістохімічні методи. Проліферативну активність у тканинах визначають, підраховуючи проліферативний індекс як співвідношення кількості клітин, у яких виявлений Ki-67, та загальної кількості клітин. Визначення проліферативної активності проводять як за допомогою ручного підрахування, так і з використанням відповідного комп'ютерного програмного забезпечення [33].

Під час наукових досліджень для оцінки проліферативної активності в органах шлунково-кишкового тракту за умов порушення обміну часто застосовується імуногістологічне визначення Ki-67. З використанням цієї методики було встановлено, що у підшлунковій залозі дорослих щурів, у яких за допомогою одноразового введення стрептозотоцину у дозі 50 мг/кг маси тіла щурів викликали розвиток експериментального діабету, кількість Ki-67-позитивних проліферуючих клітин в острівцях виявилася більшою, ніж у щурів групи контролю [40].

Ядерний антиген проліферуючих клітин PCNA є допоміжним білком ДНК-полімерази. Він відіграє значну роль у процесі реплікації ДНК, репарації ДНК, процесах, пов'язаних з прогресуванням мітотичного циклу. PCNA є ядерним білком, який накопичується в пізній пресинтетичній фазі (G₁-фаза) і ранній синтетичній фазі (S-фаза) мітотичного циклу, та присутність якого стає меншою у постсинтетичній фазі (G₂-фаза) мітотичного циклу. PCNA

майже не виявляється, або зовсім не виявляються у клітинах, які покоюються та знаходяться за межами мітотичного циклу. PCNA є маркером клітинної проліферації, оскільки рівень його експресії відображає швидкість клітинної проліферації і синтезу ДНК [3, 25].

Для виявлення PCNA застосовуються імуногістохімічні методи з використанням антитіл до PCNA. Інтенсивність процесів клітинної проліферації визначають по відношенню кількості клітин, мічених маркером проліферації PCNA, та загальної кількості клітин, серед яких проводилися підрахунки [32].

Метод визначення PCNA застосовується при визначенні рівня клітинної проліферації у тканинах органів шлунково-кишкового тракту. Під час дослідження стану підшлункової залози у котів, хворих на діабет, було встановлено, що у них кількість PCNA-позитивних ацинарних клітин екзокринної частини підшлункової залози була більшою, ніж у котів, які не хворіли на діабет. Ця закономірність особливо яскраво проявлялася поблизу островців [48].

Важливим біологічним процесом, який грає суттєву роль у структурному гомеостазі тканин, є апоптоз – процес запрограмованої загибелі клітин, який полягає у впорядкованому видаленні пошкоджених клітин. Апоптоз може бути викликаний зовнішніми сигналами шляхом зв'язування рецепторів загибелі, які знаходяться у клітинній мембрані, або внутрішніми сигналами клітини [31]. Апоптоз є процесом, який регулюється, причому баланс між антиапоптичними і проапоптичними регуляторами є ключовим у визначенні початку та динаміки апоптозу. Важливим компонентом регуляції апоптозу є білки сімейства Bcl-2. Відомо, що білок Bcl-2 має антиапоптотичні властивості, в той час, як білок BAX є проапоптотичним. Саме баланс між цими білками у великій мірі визначає характер протікання процесів апоптозу у тканинах [15].

Білок Bcl-2 присутній на зовнішній мітохондріальній мембрані, на мембранах ендоплазматичної сітки та на ядерній мембрані. Bcl-2 зв'язується з BAX, чим запобігає розвитку апоптозу [7]. Під час досліджень з метою оцінки експресії Bcl-2 застосовуються імуногістохімічні методи. Зокрема, імуногістохімічні методи використовуються для виявлення білка Bcl-2 при наукових дослідженнях стану органів травної системи. Із застосуванням імуногістохімічних методів оцінки експресії Bcl-2 і Bax у зразках внутрішньопечінкової холангіокарциноми було показано, що клітини цієї пухлини печінки інтенсивно експресували Bcl-2, але мали незначну експресію BAX. Такі співвідношення експресії Bcl-2 і BAX, на думку авторів, сприяють прогресуванню пухлинного росту через антиапоптотичний ефект [17].

За допомогою імуногістохімічних досліджень було встановлено, що у пухлинних тканинах (рак шлунка) показники експресії Bcl-2 і Ki67 були більшими за такі у нормальній слизовій оболонці шлунка. При цьому зміни експресії Bcl-2 не корелювали зі змінами експресії Ki67. Зростання експресії Bcl-2 та Ki67 також не корелювало зі стадією розвитку раку, статтю та віком пацієнтів, з характером метастазування. Автори дослідження вважають, що оцінка комбінації Bcl-2 і Ki67 є ефективною для діагностики раку шлунка [46].

В останні роки за допомогою імуногістохімічних методів були описані різні білки, які забезпечують регуляцію апоптозу клітин епітелію дванадцятипалої кишки в онтогенезі, зокрема білки Bcl-2 та p53. Встановлено, що Bcl-2 приймає участь у регуляції процесів апоптозу вже на ранніх стадіях розвитку епітелію дванадцятипалої кишки [22].

В експериментальних дослідженнях на щурах за допомогою імуногістохімічних методів було доведено, що введення фенофібрату значною мірою зменшує інтенсивність процесів апоптозу у клубовій кишці, які були стимульовані ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Цей ефект пов'язаний зі збільшенням експресії Bcl-2 [41]. При дослідженні процесів апоптозу у пухлинній тканині товстої кишки мишей, у яких в експерименті було викликано розвиток раку, було показано, що антоціаніни знижували масу і об'єм пухлини, що було пов'язано зі змінами співвідношення Bcl-2 і BAX [45]. В експериментах на щурах з опіковим пошкодженням з використанням імуногістохімічного методу оцінювання експресії Bcl-2 було доведено, що застосування едаравону зменшує ступень пошкодження слизової оболонки товстої кишки, одним з механізмів чого є пригнічення апоптозу клітин [18].

При дослідженні закономірностей процесів апоптозу в органах травної системи за умов порушення обміну речовин широко використовують імуногістохімічні методи дослідження Bcl-2. Зокрема, у мишей, яким з метою моделювання експериментального цукрового діабету внутрішньочеревинно вводили стрептозотин у дозі 60 мкг/г маси тіла один раз на день протягом п'яти днів та у яких викликали запалення шляхом перорального введення ліпополісахаридів, відмічалось зростання інтенсивності апоптозу дендритних клітин шлунково-кишкового тракту. Імуногістохімічними методами у цих мишей виявлялося зменшення експресії Bcl-2 та збільшення експресії BAX [11].

Білок BAX локалізується переважно у цитозолі клітин, але під час апоптозу він перерозподіляється та переміщується у мітохондрії через мітохондріальну зовнішню мембрану [37]. Оцінка експресії BAX імуногістохімічними методами проводиться при наукових дослідженнях стану органів травної

системи. При експериментальному дослідженні на мишах було досліджено механізми гепатопротекторної дії сітагліптіну за умов впливу метотрексату, який є гепатотоксичним. Виявилося, що попередня обробка сітагліптіном зменшувала оцінену імуногістохімічними методами експресію VAX в порівнянні з такою у мишей, які отримували метотрексат без сітагліптіну [1].

Імуногістохімічна оцінка експресії VAX показала, що за умов застосування дієти з низьким рівнем цистаміну (Cysteamine) експресія VAX у базиліарній частині крипт слизової оболонки клубової кишки була зниженою, а при використанні дієти з високим рівнем цистаміну вона зростала [24]. З використанням імуногістохімічних методів було показано, що від експресії VAX залежить характер протікання апоптозу у товстій кишці. Зокрема низька експресія білка VAX пригнічує апоптоз, що може призводити до збільшення частоти колоректального раку та до його прогресування [35].

Імуногістохімічні методи оцінювання експресії VAX використовуються при дослідженні стану органів травної системи за умов порушення обміну речовин. За допомогою цих методів вдалося показати наявність змін експресії білку VAX у печінці експериментальних щурів, хворих на діабет другого типу [8].

Дослідження процесів аутофагії у тканинах проводять за допомогою ряду методів, у тому числі й методом імуногістохімічного визначення експресії Beclin-1 (BECN1). Макроаутофагія (аутофагія) є складним катаболічним процесом, який полягає в тому, що клітини ізолюють пошкоджені органели та білки в аутофагосомах, які є везикулами з двома мембранами. У подальшому в аутофагосомах відбувається лізосомальний протеоліз. Одним з початкових етапів утворення аутофагосом є активація комплексу фосфатидилінозитол-3-кінази класу III, до складу якого входить Beclin-1 [28].

Методика імуногістохімічного визначення експресії Beclin-1 дозволяє оцінити стан процесів аутофагії у тканинах шлунково-кишкового тракту. Визначення експресії Beclin-1 імуногістохімічними методами використовується з метою оцінки процесів аутофагії в органах травної системи за умов порушення обміну речовин. Показано, що у щурів при експериментальному метаболічному синдромі змінювався рівень Beclin-1 у печінці. Додавання берфамотного поліфенолу шурам, у яких формувався метаболічний синдром, по 50 мг/кг маси тіла в день, призводило до збільшення рівня Beclin-1 у печінці [34].

В результаті експериментів на дорослих самцях щурів-альбіносів було встановлено, що у щурів, у яких викликали експериментальний діабет (введення стрептозотоцину 50 м/кг маси тіла одноразово), у підшлунковій залозі виявлялися зміни експресії

Beclin-1, що автори пов'язують з розвитком окислювального стресу внаслідок гіперглікемії. Застосування екстракту анісу, за умов експериментального діабету, позитивно впливало на експресію Beclin-1 [10].

Таким чином, імуногістохімічні методи широко використовуються у наукових дослідженнях для оцінки стану процесів клітинної проліферації, апоптозу та аутофагії у різних тканинах організму людини та експериментальних тварин. В останні роки ці методи застосовуються при вивченні зазначених процесів у тканинах органів травної системи, зокрема у печінці, у шлунку, у підшлунковій залозі, у тонкій кишці та у товстій кишці. Імуногістологічні методи дозволяють отримати цінні дані про характер змін процесів клітинної проліферації, апоптозу та аутофагії у тканинах органів травної системи за умов розладів обміну речовин, зокрема при цукровому діабеті та при метаболічному синдромі. Тому використання імуногістохімічних методів з метою визначення проліферативної активності за експресією ядерного антигену Ki-67 та за експресією ядерного антигену проліферуючих клітин PCNA, оцінки стану процесів апоптозу за експресією білку Bcl-2 та білку VAX, а також визначення характеру процесів аутофагії за експресією Beclin-1 (BECN1) в тканинах травної системи при експериментальному метаболічному синдромі та цукровому діабеті другого типу є цілком обґрунтованим.

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. Abo-Haded H.M., Elkablawy M.A., Al-Johani Z., Al-Ahmadi O., El-Agamy D.S. Hepatoprotective effect of sitagliptin against methotrexate induced liver toxicity // *PLoS One*. 2017; 12 (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174295>.
2. Ben Q., Xu M., Ning X., Liu J., Hong S., Huang W. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies // *Eur J Cancer*. 2011; 47(13):1928-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>.
3. Boehm E.M., Gildenberg M.S., Washington M.T. The many roles of PCNA in eukaryotic DNA replication // *Enzymes*. 2016; 39: 231-54. <https://doi.org/10.1016/bs.enz.2016.03.003>.
4. Careyva B., Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications // *Am Fam Physician*. 2016; 94 (12): 980-6. PMID: 28075092. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28075092>
5. Cherkasov V.G., Tymoshenko I.O. [Structural changes of duodenal mucosa enterocytes of rats in burnskin injury under experimental streptozotocin-

- induced diabetes mellitus] // Reports of Morphology. 2019; 25 (1): 55-61. [in Russian]. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(1\)-08](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-08).
6. Дмитр П., Пшinosilov6 J., Dovrtmlov6 L., Kupka T., Nechutov6 H., Kianiinka B., et al. The role of metabolic syndrome in gastroenterology // Vnitr Lek. 2015; 61 (9): 792-8. URL: https://www.researchgate.net/publication/304848389_The_role_of_metabolic_syndrome_in_gastroenterology
 7. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death // Toxicol Pathol. 2007; 35 (4): 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
 8. Ergaz Z., Weinstein-Fudim L., Ornoy A. High sucrose low copper diet in pregnant diabetic rats induces transient oxidative stress, hypoxia, and apoptosis in the offspring's liver // Birth Defects Res. 2018; 110 (12): 1001-15. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1341>.
 9. Fдndriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview // J Intern Med. 2017; 281 (4): 319-36. <https://doi.org/10.1111/joim.12584>.
 10. Faried M. A., El-Said El-Mehi A. Aqueous Anise Extract Alleviated the Pancreatic Changes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model via Modulation of Hyperglycemia, Oxidative Stress, Apoptosis and Autophagy: A Biochemical, Histological and Immunohistochemical Study // Folia Morphol (Warsz). 2019. <https://doi.org/10.5603/FM.a2019.0117>
 11. Feng M., Li J., Wang J., Ma C., Jiao Y., Wang Y. et al. High glucose increases LPS-induced DC apoptosis through modulation of ERK1/2, AKT and Bax/Bcl-2 // BMC Gastroenterol. 2014; 14: 98. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-98>.
 12. Ge Z., Ben Q., Qian J. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23(12): 1127-35. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834b8d73>.
 13. Gregg E.W., Li Y., Wang J., Burrows N.R., Ali M.K., Rolka D. et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010 // N Engl J Med. 2014; 370: 1514-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.
 14. Han F., Xue M., Chang Y., Li X., Yang Y., Sun B. et al. Triptolide Suppresses Glomerular Mesangial Cell Proliferation in Diabetic Nephropathy Is Associated with Inhibition of PDK1/Akt/mTOR Pathway // Int J Biol Sci. 2017; 13 (10): 1266-75. <https://doi.org/10.7150/ijbs.20485>.
 15. Hassan M., Watari H., AbuAlmaaty A., Ohba Y., Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer // Biomed Res Int. 2014; 2014: 150845. <https://doi.org/10.1155/2014/150845>.
 16. Ishibashi N., Nishimaki H., Maebayashi T., Hata M., Adachi K4, Sakurai K. et al. Changes in the Ki-67 labeling index between primary breast cancer and metachronous metastatic axillary lymph node: A retrospective observational study // Thorac Cancer. 2019; 10 (1): 96-102. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12907>.
 17. Kang Q., Zou H., Yang X., Cai J.B., Liu L.X., Xie N. et al. Characterization and prognostic significance of mortalin, Bcl-2 and Bax in intrahepatic cholangiocarcinoma // Oncol Lett. 2018; 15 (2): 2161-8. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7570>.
 18. Ke J., Bian X., Liu H., Li B., Huo R. Edaravone reduces oxidative stress and intestinal cell apoptosis after burn through up-regulating miR-320 expression // Mol Med. 2019; 25 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0122-1>.
 19. Kornicka K., Ђmieszek A., Sziapka-Kosarzewska J., Irwin Houston J.M., Roecken M., Marycz K. Characterization of Apoptosis, Autophagy and Oxidative Stress in Pancreatic Islets Cells and Intestinal Epithelial Cells Isolated from Equine Metabolic Syndrome (EMS) Horses // Int J Mol Sci. 2018; 19 (10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103068>.
 20. Kowalska E., Bartnicki F., Fujisawa R. Inhibition of DNA replication by an anti-PCNA aptamer/PCNA complex // Nucleic Acids Res. 2018; 46 (1): 25-41. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1184>.
 21. Kurniawan A.H., Suwandi B.H., Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus // Acta Med Indones. 2019; 51 (3): 263-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699951>
 22. Kylarov6 D., Vrchoveck6 J., Holinka M., Erdusov6 B. The occurrence of c-myc, p53 and Bcl-2 family proteins in the early phase of development of duodenal epithelium // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2004; 148 (2): 229-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744383>
 23. Li H.H., Qi L.N., Ma L., Chen Z.S., Xiang B.D., Li L.Q. Effect of KI-67 positive cellular index on prognosis after hepatectomy in Barcelona Clinic Liver Cancer stage A and B hepatocellular carcinoma with microvascular invasion // Onco Targets Ther. 2018; 11: 4747-54. <https://doi.org/10.2147/OTT.S165244>.
 24. Liu H., Bai M., Tan B., Xu K., Yu R., Huang R. et al. Influence of supplemented coated-cysteamine on morphology, apoptosis and oxidative stress status of gastrointestinal tract // BMC Vet Res. 2019; 15 (1): Article: 328. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2076-5>.
 25. Lu E.M., Ratnayake J., Rich A.M. Assessment of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression at the invading front of oral squamous cell carcinoma // BMC Oral Health. 2019; 19 (1): Article 233. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0928-9>.
 26. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clin Dermatol. 2018; 36 (1): 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.
 27. Meldgaard T., Keller J., Olesen A. E., Olesen S.S., Krogh K., Borre M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy // Therap Adv Gastroenterol. 2019: Article 1756284819852047. <https://doi.org/10.1177/1756284819852047>.
 28. Menon M.B., Dhamija S. Beclin 1 Phosphorylation – At the Center of Autophagy Regulation // Front Cell

- Dev Biol. 2018; 6 (137). <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00137>.
29. Tahergorabi Z., Moodi M., Zardast M. Metabolic Syndrome and the Risk of Gastrointestinal Cancer: a Case-Control Study // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19 (8): 2205-10. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2205>.
30. Miao Z.F., Xu H., Xu Y.Y., Wang Z.N., Zhao T.T., Song Y.X. et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: A meta-analysis of cohort studies // *Oncotarget*. 2017; 8 (27): 44881-92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16487>.
31. Novaleski C.K., Carter B.D., Sivasankar M.P., Ridner S.H., Dietrich M.S., Rousseau B. Apoptosis and Vocal Fold Disease: Clinically Relevant Implications of Epithelial Cell Death // *J Speech Lang Hear Res*. 2017; 60 (5): 1264-72. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-16-0326.
32. O'Hara R.E., Arsenault M.G., Esparza Gonzalez B.P., Patriquen A., Hartwig S. Three Optimized Methods for In Situ Quantification of Progenitor Cell Proliferation in Embryonic Kidneys Using BrdU, EdU, and PCNA // *Can J Kidney Health Dis*. 2019; 6: 1-13. <https://doi.org/10.1177/2054358119871936>.
33. Chavali P., Uppin M.S., Uppin S.G., Challa S. Meningiomas: Objective assessment of proliferative indices by immunohistochemistry and automated counting method // *Neurol India*. 2017; 65 (6): 1345-9. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.217934>.
34. Parafati M., Lascala A., Morittu V.M., Trimboli F., Rizzuto A., Brunelli E. et al. Bergamot Polyphenol Fraction Prevents Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Stimulation of Lipophagy in Cafeteria Diet-Induced Rat Model of Metabolic Syndrome // *J Nutr Biochem*. 2015; 26 (9): 938-48. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.03.008>.
35. Pryczynicz A., Gryko M., Niewiarowska K., Cepowicz D., Ustymowicz M., Kemon A1 et al. Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (5): 1305-10. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1305>.
36. Ren H.B., Yu T., Liu C., Li Y.Q. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis // *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 837-47. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9754-3>.
37. Robin A.Y., Iyer S., Birkinshaw R.W., Sandow J., Wardak A., Luo C.S. et al. Ensemble Properties of Bax Determine Its Function // *Structure*. 2018; 26 (10): 1346-59. <https://doi.org/10.1016/j.str.2018.07.006>.
38. Ryi A., Rotter I., Kram A., Teresicski L., Siojewski M., Doikgowska B. et al. Apoptosis and proliferation of the prostate cells in men with benign prostatic hyperplasia and concomitant metabolic disorders // *Histol Histopathol*. 2018; 33 (4): 389-97. <https://doi.org/10.14670/HH-11-934>.
39. Sanchez A.A., Yamanaka S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity // *Cell*. 2014; 157 (1): 110-9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.041>.
40. Sandikci M., Karagenc L., Yildiz M. Changes in the Pancreas in Experimental Diabetes and the Effect of Lycopene on These Changes: Proliferating, Apoptotic, and Estrogen Receptor β Positive Cells // *Gastrointestinal Biology*. 2017; 300: 2000-7. <https://doi.org/10.1002/ar.23641>.
41. Sukhotnik I., Nissimov N., Ben Shahar Y., Moati D., Bitterman N., Pollak Y. et al. Fenofibrate reduces intestinal damage and improves intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat // *Pediatr Surg Int*. 2016; 32 (12): 1193-200. PMID: 27651374. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3979-x>.
42. Turati F., Talamini R., Pelucchi C., Polesel J., Franceschi S., Crispo A. et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk // *Br J Cancer*. 2013; 108 (1): 222-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.492>.
43. Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse // *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (5): 837-44. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1488-4>.
44. Sun X., Paul D. Kaufman Ki-67: more than a proliferation marker // *Chromosoma*. 2018; 127 (2): 175-86. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>.
45. Zhao X., Feng P., He W., Du X., Chen C., Suo L. The Prevention and Inhibition Effect of Anthocyanins on Colorectal Cancer // *Curr Pharm Des*. 2019 Dec 11. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191212105145>.
46. Yongli Z., Yandong L., Jianyun Z., Kaige L., Hongmei Z. Detecting of gastric cancer by Bcl-2 and Ki67 // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (6): 7287-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261629>.
47. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (2): 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
48. Zini E., Ferro S., Lunardi F., Zanetti R., Heller R.S., Coppola L.M. et al. Exocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus // *Vet Pathol*. 2016; 53 (1): 145-52. <https://doi.org/10.1177/0300985815603434>.

Отримано: 07.12.2019

**ИНФОРМАТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОЦЕССОВ
ПРОЛИФЕРАЦИИ, АПОПТОЗА И АУТОФАГИИ В ТКАНЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА. Обзор**

Смирнов А.С.

*Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»
МЗ Украины, Рубежное, Украина
antonagro33@ukr.net*

Резюме. Сахарный диабет является широко распространенным заболеванием. Сахарный диабет второго типа все чаще возникает у более молодых людей и протекает с различными осложнениями. В частности, при сахарном диабете возникают осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Широко распространенным состоянием, при котором возникают расстройства обмена веществ, является метаболический синдром. Определенная роль в развитии метаболического синдрома принадлежит желудочно-кишечному тракту. Известно, что развитие осложнений сахарного диабета и метаболического синдрома связано с нарушениями процессов клеточной пролиферации, апоптоза и аутофагии.

Имуногистохимические методы широко используются в научных исследованиях для оценки состояния процессов клеточной пролиферации, апоптоза и аутофагии в тканях органов пищеварительной системы, в частности в печени, в желудке, в поджелудочной железе, в тонкой кишке и в толстой кишке. Имуногистохимические методы позволяют получить ценные данные о характере изменений процессов клеточной пролиферации, апоптоза и аутофагии в тканях органов пищеварительной системы в условиях расстройств обмена веществ, в частности при сахарном диабете и при метаболическом синдроме. Поэтому использование иммуногистохимических методов с целью определения пролиферативной активности по экспрессии ядерного антигена Ki-67 и по экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA, оценки состояния процессов апоптоза по экспрессии белка Bcl-2 и белка BAX, а также определения характера процессов аутофагии по экспрессии Beclin-1 (BECN1) в тканях пищеварительной системы при экспериментальном метаболическом синдроме и сахарном диабете второго типа являются обоснованным.

Ключевые слова: пролиферация, апоптоз, аутофагия, пищеварительная система, сахарный диабет, метаболический синдром.

**INFORMATIVE BIOMARKERS IN THE STUDY OF THE PROCESSES OF PROLIFERATION,
APOPTOSIS AND AUTOPHAGY IN THE TISSUES OF THE DIGESTIVE SYSTEM
IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME. Review**

Smirnov A.S.

*State Establishment «Luhansk State Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine, Rubezhnoe
antonagro33@ukr.net*

Summary. Diabetes mellitus is a widespread disease in the world. Diabetes mellitus type 2 is more and more common in younger people and has many complications. In particular, diabetes causes complications in the gastrointestinal tract. A metabolic syndrome is a state in which metabolic disorders occur. A certain role in the development of metabolic syndrome belongs to the gastrointestinal tract. On the other hand, the presence of metabolic syndrome is a significant risk factor for diseases of the gastrointestinal tract. The development of complications of diabetes and metabolic syndrome is known to be associated with disorders of cell proliferation, apoptosis, and autophagy.

Immunohistochemical methods are widely used in scientific research to evaluate the state of cell proliferation, apoptosis and autophagy in the tissues of the digestive system, in particular in the liver, stomach, pancreas, small intestine and colon. Immunohistological methods provide valuable data on the nature of changes in the processes of cell proliferation, apoptosis and autophagy in the tissues of the digestive system under conditions of metabolic disorders, in particular in diabetes and in metabolic syndrome. Therefore, the use of immunohistochemical methods to determine the proliferative activity by the expression of nuclear antigen Ki-67 and by the expression of nuclear antigen of proliferating cells PCNA, assessment of the state of apoptosis processes by expression of protein Bcl-2 and protein BAX, as well as to determine the nature of the processes of autophagy by expression of Beclin-1 (BECN1) in the tissues of the digestive system in experimental metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 is quite reasonable.

Key words: proliferation, apoptosis, autophagy, digestive system, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.16>
УДК 615.015.33:615.015.35:615.065

МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ВУЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ. ОГЛЯД

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

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

Актуальність. Сьогодні суттєво розширені можливості фармакотерапії багатьох захворювань. Однак при цьому зросла і кількість патологічних станів, пов'язаних із вживанням лікарських засобів (ЛЗ). Проблеми, пов'язані із ЛЗ, в деяких випадках призводять до летальних наслідків, а також збільшують витрати на охорону здоров'я. Необхідно вміти заздалегідь передбачити можливість розвитку таких станів, щоб їх не допустити. Тому аналіз причин і механізмів розвитку вказаних станів є актуальним.

Ціль. З'ясувати найбільш поширені причини патологічних станів, пов'язаних із вживанням ЛЗ. Розглянути механізми виникнення таких станів.

Методи. Аналіз наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами за період 2001-2018 рр.

Результати. Терапевтичний індекс – це відношення дози, яка у 50% пацієнтів викликає токсичну дію, до дози, яка у 50% пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект. Терапевтичний індекс $d^* \geq 3$ є показником, який виділяє лікарські засоби із вузьким (малим) терапевтичним індексом. До них відносяться інсулін, дигоксин, варфарин, левотироксин, аміноглікозидні антибіотики, карбамазепін, літій, фенітоїн тощо. В огляді літератури представлено сучасні дані про ризики, пов'язані із їх застосуванням. До цих ризиків в першу чергу відносяться: використання генеричних препаратів вказаних ЛЗ із недостатньою біоеквівалентністю, фармакокінетична взаємодія та поліморфізм генів метаболізму ЛЗ. Розглянуто основні механізми їх фармакокінетичної взаємодії на етапах всмоктування (зміна моторики травного тракту, вплив на активність транспортеру ЛЗ глікопротеїну Р), розподілу (конкуренція за зв'язок із білками плазми крові та тканинними білками) та біотрансформації (інгібіція та індукція метаболізму). Представлено роль поліморфізму генів, що кодують активність ізоферментів цитохрому P450 2C9 та 1A2, а також глікопротеїну Р у розвитку побічних реакцій ЛЗ із вузьким терапевтичним індексом.

Висновок. Менеджмент ризиків при застосуванні лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом повинен включати терапевтичний лікарський моніторинг, особливо генеричних препаратів, оцінку ризиків фармакокінетичної взаємодії, широке впровадження у клінічну практику фармакогенетичних тестів для визначення поліморфізму генів ферментів метаболізму та транспортерів лікарських засобів.

Ключові слова: лікарські засоби, вузький терапевтичний індекс.

Актуальність. Розвиток фармацевтичної індустрії і дослідження в фармакології дозволили суттєво розширити можливості фармакотерапії багатьох захворювань. Однак при цьому зросла і кількість патологічних станів, пов'язаних із вживанням лікарських засобів (ЛЗ). Проблеми, пов'язані із ЛЗ (ППЛЗ, або DRPs – Drug Related Problems), в наш час досить поширені і спричиняють значну захворюваність пацієнтів, в деяких випадках призводячи до летальних наслідків, а також збільшують витрати на охорону здоров'я [29].

Запропоновано багато різних систем оцінки ППЛЗ [6, 9, 15, 28]. Наприклад, виділяють 6 основних категорій та 12 підкатегорій ППЛЗ: вибір ЛЗ, вибір дози, несприятливі побічні реакції (НПР), взаємодія ЛЗ, неправильне використання, поліфармація тощо [29]. Обстеження 200 пацієнтів дозволило виявити 172 ППЛЗ, при цьому у 63% це була взаємодія ЛЗ, у 10,5% – застосування ЛЗ не за показами, у 10,5% – НПР [19].

Найчастіше ППЛЗ відмічаються при застосуванні ЛЗ із вузьким (малим) терапевтичним індексом (ВТІ). ЛЗ із ВТІ відрізняються малою різницею між дозою (або концентрацією в крові), що викликає очікуваний ефект, і дозою (концентрацією), що викликає побічний токсичний ефект [8], небезпечний для життя або такий, що спричиняє інвалідність [19]. Терапевтичний індекс розраховують як відношення дози, яка у 50% пацієнтів викликає токсичну дію, та дози, яка у 50% пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект (рис. 1). Терапевтичний індекс ≤ 3 є показником, який виділяє ЛЗ із ВТІ [7, 24], до них відносяться інсулін, дигоксин, варфарин, левотироксин, аміноглікозидні антибіотики, карбамазепін, літій, фенітоїн тощо [19]. Важливо враховувати, що у 92% випадків ЛЗ із ВТІ доступні без рецепту [25].

Для в'яснення ролі ЛЗ із ВТІ у Норвегії у чотирьох клініках було проаналізовано результати лікування 827 пацієнтів. Встановлено, що 292 пацієнти

(35%) отримували ЛЗ із ВТІ. Доведено, що у 40% випадків прийом ЛЗ із ВТІ (аміноглікозидів, циклоспорину, карбамазепіну, дигоксину, флекаїніду, літію, фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, теофіліну, варфарину) асоціювався із НПР, тоді як прийом ЛЗ з широким терапевтичним індексом (ШТІ) – лише у 19%. Виділено три основні категорії ППЛЗ із ВТІ – неадекватна доза, взаємодія ЛЗ, потреба в проведенні терапевтичного моніторингу [9].

Відношення ризику застосування ЛЗ (розраховується як кількість ППЛЗ, поділена на кількість разів застосування ЛЗ) при використанні ЛЗ із ВТІ та ЛЗ із ШТІ було, відповідно, 0,50 проти 0,20 [9]. За результатами інших дослідників, ЛЗ із ВТІ також асоціюються із більшим ризиком розвитку НПР, ніж ЛЗ із ШТІ – 0,22 проти 0,08 [19]. Найчастіше НПР виникали при вживанні карбамазепіну, фенітоїну, фуросеміду, дигоксину [10]. Серед ЛЗ із ШТІ частіше НПР викликали антипсихотичні (кветіапін, амисульпірид) і нестероїдні протизапальні (ацетилсаліцилова кислота) ЛЗ [19].

Як відомо, використання генеричних препаратів дозволяє зробити прихильність до лікування економічно більш обґрунтованим, і тому важливим є питання взаємозамінності лікарських препаратів [2]. Результати сучасних досліджень доводять, що саме застосування у клінічній практиці генеричних препаратів ЛЗ із ВТІ є особливо небезпечним. З генеричними ЛЗ із ВТІ може бути пов'язана або неефективність, або розвиток НПР [13]. Аналіз 2073 спонтанних повідомлень показав, що серед них переважають повідомлення про НПР при заміні інгібіторів кальциневрину (20,4% від усіх повідомлень були пов'язані із циклоспорином, 11,3% – такролімусом) і синтетичних гіпоглікемічних ЛЗ (у

16,5% випадках повідомлення були щодо глібенкламіду). Також значну питому вагу становили випадки неефективності при заміні левотироксину, глібенкламіду і варфарину. Переважно референтний лікарський препарат переносився добре, а заміна на генеричний призводила до неефективності лікування або розвитку НПР [1].

Слід зазначити велику поширеність генеричних засобів для лікування патології ЦНС [12], генеричні версії становлять 70% всіх психотропних засобів [26]. Особливо часто НПР пов'язані із застосуванням протисудомних генеричних препаратів [2].

Відомо, що поліфармація, як і тривалість терапії часто є ключовими факторами ризику розвитку НПР. Доведено, що частота НПР корелює із кількістю ЛЗ, і значно менше – із віком і статтю [21].

Так, біодоступність дигоксину при поєднанні з метоклопрамідом, знижується на 20 %, оскільки, в разі посилення моторики травного тракту, дигоксин, який у звичайних умовах повільно всмоктується, проходить ним надто швидко. Якщо ж дигоксин уживати разом із антихолінергічними ЛЗ (сповільнюють моторику травного тракту), то біодоступність дигоксину підвищується і зростає ризик розвитку дигіталісної інтоксикації [3].

Як відомо, глікопротеїн-Р (вперше був виділений із ракових клітин із множинною лікарською стійкістю – multidrug resistance – MDR), є АТФ-залежним насосом, що експресується шляхом поляризації у плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечуючи «викид» у позаклітинний простір різних ксенобіотиків, у т.ч. – ЛЗ [5]. До субстратів глікопротеїну-Р відноситься дигоксин, а також цитостатики, антиретровірусні препарати тощо. На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: інші ЛЗ, фітопрепарати та продукти харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Так, верапаміл (інгібітор глікопротеїну Р) сприяє збільшенню біодоступності дигоксину, тоді як препарати звіробою (індуктор глікопротеїну Р) – знижують його біодоступність, а отже, і ефективність [3].

Похідні сульфонілсечовини та непрямі антикоагулянти у великій мірі зв'язуються із білками плазми крові (на 95–99%), а отже, основний ефект забезпечує незначна їх частка – вільна фракція (5–1%). У випадку гіпопротеїнемії або взаємодії на етапі розподілу ЛЗ із більш афінними до білків плазми крові засобами – сульфаніламидами або саліцилатами –

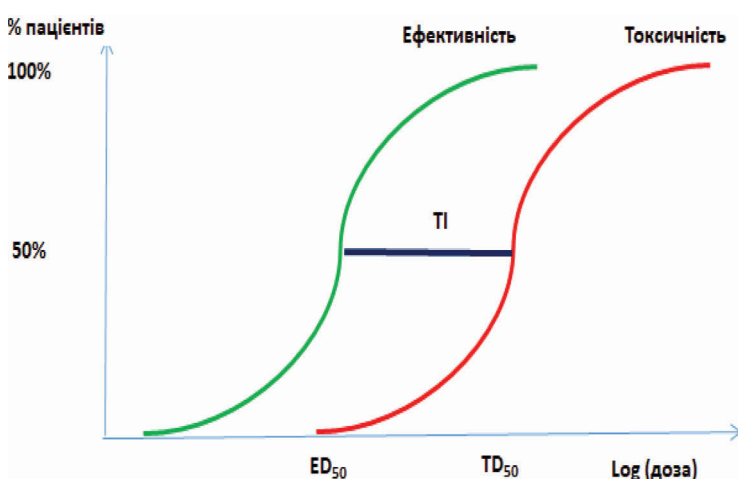


Рис. 1. Схематичне зображення терапевтичного індексу лікарського засобу: ED₅₀ – доза, яка у половини пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект; TD₅₀ – доза, яка у половини пацієнтів викликає токсичний ефект; TI – терапевтичний індекс = TD₅₀/ED₅₀.

відбувається зростання концентрація вільної фракції ЛЗ із ВТІ (наприклад, глібенкламід або варфарину), що призводить до НПР (відповідно гіпоглікемії або кровотечі).

Взаємодія лікарських засобів може полягати і у конкурентному витісненню ЛЗ із ВТІ від зв'язку із тканинними білками. Так, хінідин витісняє дигоксин із зв'язку з тканинними білками. А оскільки хінідин також порушує екскрецію дигоксину нирками, це підвищує ризик токсичності дигоксину при поєднаному застосуванні.

Окремо треба зазначити значну клінічну роль взаємодії ЛЗ із ВТІ на етапі метаболізму, особливо через індукуючий або інгібуючий вплив інших ЛЗ, продуктів харчування, нікотину або алкоголю на ферменти першої фази метаболізму – ізоферменти цитохрому P450 (CYP) та глікопротеїн P (табл.1).

Індукторами ізоферменту CYP1A2 є деякі продукти харчування, наприклад, броколі, брюссельська капуста, добре просмажене м'ясо (у тому числі, приготовлене на грилі). Ефективність теофіліну (субстрат CYP1A2) у пацієнтів, які регулярно споживають ці продукти, знижується за рахунок інтенсивного метаболізму. Тютюновий дим також індукує ізофермент цитохрому CYP1A2, а, отже, прискорює метаболізм теофіліну, що зумовлює зниження його концентрації в крові та фармакологічної ефективності. При відмові від тютюнокуріння спостерігається зниження кліренсу субстратів CYP1A2 (зокрема, теофіліну), що може зумовити підвищення його концентрації в крові і появи токсичних ефектів.

Інгібування ферментів біотрансформації знижує їх активність, що призводить до підвищення концентрації в крові ЛЗ, який є субстратом даних ферментів, і до подовження періоду його напіввиведення, сприяючи розвитку НПР. Інгібування розвивається швидше індукції, зазвичай його можна виявити вже через 24 год від моменту вживання інгібітора. На швидкість інгібування активності ферменту впливає також шлях уведення ЛЗ-інгі-

бітора: при внутрішньовенному введенні взаємодія розвивається швидше.

Ципрофлоксацин є інгібітором ізоферменту CYP1A2. Поєднане застосування теофіліну із ципрофлоксацином у 4-5 разів підвищує концентрацію теофіліну в крові і спричинює його кардіотоксичність.

Як відомо, ізоферменти сімейства CYP2C метаболізують близько 20% ЛЗ, що застосовуються у клінічній практиці [16], зокрема ізоформами CYP2C9 метаболізуються похідні сульфонілсечовини [17], варфарин, фенітоїн.

Середня добова доза варфарину становить близько 5 мг, тоді як потреба у варфарині дуже варіабельна (від 0,5 до 60 мг). Внаслідок вузького терапевтичного індексу варфарину, незначне підвищення його концентрації в плазмі крові може призводити до суттєвого посилення ефекту. Небезпечним є спільне застосування варфарину із такими інгібіторами CYP2C9, як протигрибкові препарати та метронідазол. Сік журавлини, імовірно, за рахунок інгібування ізоферменту CYP2C9 проантоціанідином, також посилює дію варфарину, підвищуючи тим самим ризик виникнення кровотеч [3]. Протигрибковий препарат флуконазол пригнічує активність ізоферменту CYP2C9 навіть у дозі 100 мг на добу. Крім того, що вища доза інгібітору, то швидше настає його дія і більш інтенсивні прояви. Потужними інгібіторами метаболізму є омепразол, циметидин, фамотидин, помірними – фторхінолони (табл. 2). Так, спільне застосування левофлоксацину із варфарином асоціюється із ризиком кровотечі [23].

Критичну роль у розвитку НПР при застосуванні ЛЗ із ВТІ, зокрема варфарину, можуть відігравати генетичні зміни активності ферментів фази I метаболізму [20] та транспортерів ЛЗ.

Так, наприклад, фенітоїн метаболізується ізоферментом CYP2C9. Ген, який визначає активність даного ізоферменту, може містити 2 поліморфізми CYP2C9*2 і CYP2C9*3. Активність ферментів у даному випадку становить лише, відповідно, 5% і 12%, порівняно із диким типом ензиму [10]. Доведено, що *внаслідок поліморфізму CYP2C9 знижується активність даного ізоферменту і виникають кровотечі, обумовлені уповільненням метаболізму варфарину, а також токсичність фенітоїну [32].* В китайській популяції поліморфізм CYP2C9 (відповідно, CYP2C9*1, CYP2C9*3 і CYP2C9*42 зустрічались у 98%, 1%, і 1% [14], тоді як у європейців генотип CYP2C9*1/*1 визначався у 67,0%, CYP2C9*1/*2 – у 9,9%, CYP2C9*1/*3 – у 11,0%, CYP2C9*2/*2 – у 2,2%, CYP2C9*2/*3 – у 8,8%, а CYP2C9*3/*3 – у 1,1% [18]. За результатами інших дослідників, у 18,7% населення виявлено гетерозиготний стан CYP2C9*2, у 14,1% – CYP2C9*3, тоді як 4,2% – гомозиготний стан за CYP2C9*2, а

Таблиця 1

Лікарські засоби із вузьким терапевтичним індексом та ферменти метаболізму і транспортери лікарських засобів, які забезпечують їх елімінацію

Лікарський засіб із ВТІ	Фермент метаболізму та транспортер лікарських засобів
Циклоспорин	CYP2A5 і MDR1
Вальпроєва кислота	CYP2C9 і CYP 2A6
Фенітоїн	CYP2C9
Карбамазепін	CYP3A
Варфарин	CYP2C9
Дигоксин	MDR1
Дизопірамід	MDR1
Прокаїнамід	CYP2D6
Хінідин	CYP2D6
Теофілін	CYP1A2

Таблиця 2

Ізоформи цитохрому P450, їх субстрати, індуктори та інгібітори

Ізоформи CYP	Субстрати – ЛЗ із ВТІ	Індуктори	Інгібітори
1A2	Теофілін	Тютюнокуріння Омепразол Броколі Їжа, смажена на грилі	Ципрофлоксацин Макроліди Циметидин Аміодарон Флувоксамін
2C9	Фенітоїн Варфарин Карбамазепін Глібенкламід	Карбамазепін Загальні індуктори*	Ципрофлоксацин Левовфлоксацин Флуконазол Флуоксетин
2C19	Фенітоїн Пропранолол	Загальні індуктори*	Омепразол Ритонавір Толбутамід Флувоксамін Кетоконазол Флюоксетин
2D6	Кодеїн Галоперидол Метопролол	Не відомий	Галоперидол Хінідин Пароксетин Циметидин Аміодарон
2E1	Етанол Ізоніазид Теофілін	Етанол Ізоніазид	Алкалоїди червоного перця, цибулі й часнику

Примітки: * – загальні індуктори: протисудомні (барбітурати, фенітоїн, карбамазепін), антибіотики (рифампіцин), глюкокортикоїди, регулярне вживання алкоголю.

** – загальні інгібітори: противиразкові препарати (циметидин, фамотидин, омепразол), антибіотики (хлорамфенікол, макроліди), протигрибкові препарати (кетоназол), одноразове вживання великої кількості спиртних напоїв.

частота алелей з поліморфізмами CYP2C9*2 і CYP2C9*3 становить 11,3% і 9,3% [11].

У пацієнтів із гомозиготним чи гетерозиготним станом поліморфізму 163C>A rs762551 гена CYP1A2, навпаки, виявлена висока активність ферментів, порівняно із диким типом генотипу, особливо це виражено у курців [22].

У 48,3% здорових людей визначається алель T гена MDR1 [30]. Поліморфний алель T гена MDR1 у дітей із резистентною до лікарських засобів епілепсією зустрічається достовірно рідше, ніж серед здорових однолітків та серед дітей із епілепсією із адекватною реакцією на лікарські засоби (відповідно, у 49%, 65% та 63%) [31].

З метою менеджменту ризиків застосування ЛЗ із ВТІ рекомендують застосовувати терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ), що дозволяє встановити, наскільки концентрація в крові ЛЗ відповідає контрольним цифрам. ТЛМ необхідно проводити при значній міжіндивідуальній варіації фармакокінетичних параметрів ЛЗ, особливо у дітей, вагітних жінок і осіб похилого віку; при нелінійній кінетиці ЛЗ, коли немає прямої залежності між дозою ЛЗ і його концентрацією в крові (наприклад, в разі застосування фенітоїну); при порушеннях функції нирок, печінки або шлунково-кишкового тракту, що впливають на фармакокінетичні параметри; при

поліфармації, коли не можна виключити фармакокінетичної взаємодії ЛЗ; в разі сумнівів у регулярності прийому ЛЗ пацієнтом [4].

Важливо забезпечити контроль за біоеквівалентністю генеричних ЛЗ із ВТІ, вона повинна становити 90,0–111,11% від референтного ЛЗ [33].

У разі використання у комплексі фармакотерапії індукторів метаболізму (рифампіцину, барбітуратів тощо) для попередження зниження фармакологічної ефективності таких ЛЗ із ВТІ, як непрямі антикоагулянти, гіпоглікемічні похідні сульфонілсечовини чи теофілін, потрібно коригувати режим дозування цих ЛЗ у бік підвищення дози. У невисоких дозах фенітоїн та карбамазепін можуть стимулювати власний метаболізм (аутоіндукція), що також потребує корекції дози. При відміні індуктора ферментів біотрансформації слід знизити дозу ЛЗ, який метаболізується цими ферментами. Так, якщо пацієнт, який перестав уживати фенобарбітал, продовжує лікування варфарином, необхідно знизити його дозу.

Вживання інгібіторів метаболізму повинно супроводжуватись зміною дози субстратами ізоферментів, що пригнічуються. Так, при прийомі ципрофлоксацину потрібно знижувати дози теофіліну [27] та варфарину чи фенітоїну, оскільки вони є субстратами ізоферментів відповідно CYP1A2 та CYP2C9.

Серед сучасних напрямів зменшення ППЛЗ – це використання фармакогенетичного тесту, за результатами якого можна скоректувати дозу ЛЗ із ВТІ [10].

ВИСНОВОК

Отже, серед проблем пов'язаних із ЛЗ, особливе місце посідає ризик розвитку несприятливих побічних ефектів від застосування ЛЗ із ВТІ, що обумовлено широким використанням генеричних ЛЗ із недостатньою біоеквівалентністю, фармакокінетичною взаємодією та поліморфізмом генів метаболізму ЛЗ. Для менеджменту даних ризиків важливо забезпечити терапевтичний лікарський моніторинг ЛЗ із ВТІ, особливо генеричних препаратів, здійснювати оцінку ризиків взаємодії ЛЗ (зокрема, фармакокінетичної), а також ширше впроваджувати у клінічну практику фармакогенетичні тести для визначення поліморфізму генів ферментів метаболізму та транспортерів ЛЗ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має 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.

REFERENCE

- Zatolochina K.E., Pasternak E.Yu., Alyautdin R.N., Snegireva I.I., Romanov B.K., Polivanov V.A., Olefir Yu.V. The problem of interchangeability of drugs with a narrow therapeutic range // *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2017; 51(8): 51-4. [in Russian]. URL: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/4013>.
- Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V. Drug interchangeability – clinical efficacy, safety // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017; 1: 4-10. [in Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimozamenyaemost-preparatov-klinicheskaya-effektivnost-bezopasnost>
- Mazur I.P., Khaitovych M.V., Holopykho L.I. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in dentistry. – 2018, K.: VSV “Medicine”. 376 p. [in Ukrainian]. URL: <https://www.medpublish.com.ua/klinichna-pharmakologija-ta-pharmakoterapija-v-stomatologiyi-navchalnij-posibnik-vnz-v-r-a-p-mazur-mv-hajtovich-l-golopiho/p-858.html?language=ru>
- Sokolov A.V. Therapeutic drug monitoring // *Qualitative Clinical Practice*. 2002; 1: 78-88. [in Russian]. URL: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/252/260>.
- Khaitovych M.V. Drug transporter glycoprotein-P: clinical relevance // *Medical Science of Ukraine*. 2016; 12 (1-2): 86-93. [in Ukrainian]. URL: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/115/100>.
- Adusumilli P., Adepu R, Drug related problems: an over view of various classification systems // *Asian J Pharm Clin Res*. 2014; 7(4): 7-10. <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/2728/1122>.
- Abernethy D.R., Woodcock J., Lesko, L.J. Pharmacological mechanism-based drug safety assessment and prediction // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011; 89 (6), 793-7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.55>
- Baumgartel C., Godman B. Bioequivalence of narrow therapeutic index drugs and immunosuppressives // *Genetics and Biosimilars initiative Journal*. 2015; 4 (4):159-160.<https://doi.org/10.5639/gabij.2015.0404.035>
- Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A., Reikvam A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients // *Pharmacy Practice (Granada)*. 2010; 8 (1): 50-5. doi: 10.4321/s1886-36552010000100006
- Bukaveckas L. Adding Pharmacogenetics to the Clinical Laboratory Narrow Therapeutic Index Medications as a Place to Start // *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 1330-3. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<1330:APTTCL>2.0.CO;2
- Buzoianu A.D., Trifa A.P., Muresanu D.F., Crisan S. Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 - 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe // *J Cell Mol Med*. 2012; 16(12): 2919-24. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x.
- Carbon M., Correll C.U. Rational use of generic psychotropic drugs // *CNS Drugs*. 2013; 27 (5): 353-65. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-013-0045-2>
- Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review // *CNS Neurosci Ther* 2011; 17 (6): 750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x.
- Ding Y., Yang D., Zhou L., He P., Yao J., Xie P. et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) polymorphisms in Chinese Li population // *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(11): 21024-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26885033>.
- Maharani D.D., Syafhan N.F., Hersunaryati Y. Drug-related problems in hospitalized geriatric patients with diabetes mellitus. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 142-7. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018.v10s1.30>
- Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (4): 349-55. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01499.x>
- Elliot D. J., Suharjono S., Lewis B. C., Gillam E.M., Birkett D.J., Gross A.S., Miners J.O. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate-limiting pathways of gliclazide elimination // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 64 (4): 450-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x.
- Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., Grachev A. The Frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 Poly-

- morphisms in Russian Patients With High Thrombotic Risk *Medicina (Kaunas)* 2013; 49 (12): 517-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858991>.
19. Iyer K., Dilipkumar N., Vasaya S.I., Pawar S., Diwan A. Comparison of Drug Related Problems Associated with Use of Narrow Therapeutic Index Drugs and Other Drugs in Hospitalized Patients // *Journal of Young Pharmacists*. 2018; 10 (3): 318-21. doi:10.5530/jyp.2018.10.70.
 20. Johnson J.A. Warfarin pharmacogenetics: a rising tide for its clinical value // *Circulation*. 2012; 125 (16): 1964-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100628.
 21. Koh Y., Kutty F.B., Li S.C. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2005;1(1):39-48. DOI:10.2147/tcrm.1.1.39.53597
 22. Koonrungsompoon N., Khatsri R., Wongchompoo P., Teekachunhatean S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics J*. 2018; 18 (6): 760-8. doi: 10.1038/s41397-017-0011-3.
 23. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-Prescription in a Cohort of Veterans // *Am J Med* 2014; 127 (7): 657-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044.
 24. Li X.X., Yin J., Tang J., Li Y., Yang Q., Xiao Z. et al. Determining the Balance Between Drug Efficacy and Safety by the Network and Biological System Profile of Its Therapeutic Target // *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1245. doi: 10.3389/fphar.2018.01245.
 25. Liang B.A., Mackey T.K., Lovett K.M. Illegal “No Prescription” Internet Access to Narrow Therapeutic Index Drugs // *Clin Ther*. 2013; 35 (5): 694-700. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.019.
 26. Mark T.L., Kassed C., Levit K., Vandivort-Warren R. An analysis of the slowdown in growth of spending for psychiatric drugs, 1986-2008 // *Psychiatr Serv*. 2012; 63: 13-8. doi: 10.1176/appi.ps.201100564.
 27. Meyer J.M., Proctor J., Cummings M.A. et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction // *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016: 5606098. doi: 10.1155/2016/5606098.
 28. Roshanzamiri S., Eslami K., Najmeddin F., Izadpanah M., Hadidi E., Ganji R. Validating a Drug-Related Problems Classification System in Outpatient Setting in Iran // *J Res Pharm Pract*. 2018; 7 (3): 117-22. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_17.
 29. Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S. Classification of drug-related problems // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007; 127 (23): 3073-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049498>.
 30. Schwab M., Schaeffeler E., Marx C., Fromm M.F., Kaskas B., Metzler J. et al. Association Between the C3435T MDR1 Gene Polymorphism and Susceptibility for Ulcerative Colitis // *Gastroenterology* 2003; 124: 26-33. DOI:10.1053/gast.2003.50010.
 31. Stasiulek M., Romanowicz H., Polatynska K., Chamielec M. et al. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children // *Behav Brain Funct*. 2016; 12: 21. doi: 10.1186/s12993-016-0106-z.
 32. Van der Weide J., Steijns L.S., Van Weelden M.J., De Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement // *Pharmacogenetics* 2001; 11: 287-91. DOI:10.1097/00008571-200106000-00002.
 33. Yu L.X., Jiang W., Zhang X., Lionberger R., Makhlof F., Schuirmann D.J. et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 97 (3): 286-91. doi: 10.1002/cpt.28.

Отримано: 02.12.2019

МЕНЕДЖМЕНТ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ.

Обзор

Хайтович М.В.

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

nik3051@gmail.com

Актуальность. В наше время существенно расширены возможности фармакотерапии многих заболеваний. Однако при этом выросло и количество патологических состояний, связанных с употреблением лекарственных средств (ЛС). Проблемы, связанные с ЛС, в некоторых случаях приводят к летальному исходу, а также увеличивают расходы на здравоохранение. Необходимо уметь заранее предусматривать возможность развития таких состояний, чтобы их не допустить. Поэтому анализ причин и механизмов развития указанных состояний является актуальным.

Цель. Выяснить наиболее распространенные причины патологических состояний, связанных с употреблением ЛС. Рассмотреть механизмы возникновения таких состояний.

Методы. Анализ научных публикаций в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам за период 2001–2018 гг.

Результаты. Терапевтический индекс – это отношение дозы, которая у 50% пациентов вызывает токсическое действие, к дозе, которая у 50% пациентов вызывает ожидаемый терапевтический эффект. Терапевтический индекс $d^* \geq 3$ является показателем, который выделяет ЛС с узким (малым) терапевтическим индексом. К ним относятся инсулин, дигоксин, варфарин, левотироксин, аминогликозидные антибиотики, карбамазепин, литий, фенитоин и др. В обзоре литературы представлены современные данные о рисках, связанных с их применением. К этим рискам в первую очередь относятся: использование генерических препаратов указанных ЛС с недостаточной биоэквивалентностью, фармакокинетическое взаимодействие и полиморфизм генов метаболизма ЛС. Рассмотрены основные механизмы их фармакокинетического взаимодействия на этапах всасывания (изменение моторики пищеварительного тракта, влияние на активность транспортера ЛС гликопротеина Р), распределения (конкуренция за связь с белками плазмы крови и тканевыми белками) и биотрансформации (ингибирование и индукция метаболизма). Представлена роль полиморфизма генов, кодирующих активность изоферментов цитохрома P450 2C9 и 1A2, а также гликопротеина Р в развитии побочных реакций ЛС с узким терапевтическим индексом.

Вывод. Менеджмент рисков при применении ЛС с узким терапевтическим индексом должен включать терапевтический лекарственный мониторинг особенно генерических препаратов, оценку рисков фармакокинетического взаимодействия, широкое внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для определения полиморфизма генов ферментов метаболизма и транспортеров лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, узкий терапевтический индекс.

RISK MANAGEMENT OF USE DRUGS WITH NARROW THERAPEUTIC INDEX IN CLINICAL PRACTICE. Review

Khaitovych M.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3051@gmail.com

Relevance. Today, the pharmacotherapy of many diseases is significantly expanded. However, the amount of pathological conditions associated with the use of drugs has increased. Drug related problems in some cases can be fatal and increase health care costs. It is necessary to be able to anticipate in advance the possibility of developing such conditions, to prevent them. Therefore, the analysis of the causes and mechanisms of development of these conditions is relevant.

Objective. To find out the most common causes of drug related problems and consider the mechanisms of such states.

Methods. Analysis of scientific publications in PubMed by keywords for the period 2001-2018.

Results. The therapeutic index is the ratio of the dose that causes toxic effects in 50% of patients to the dose that causes the expected therapeutic effect in 50% of patients. The therapeutic index $d^* \geq 3$ is an indicator that defines drugs with narrow (small) therapeutic index. These drugs include insulin, digoxin, warfarin, levothyroxine, aminoglycoside antibiotics, carbamazepine, lithium, phenytoin, etc.

The risks associated with these drugs are: the use of generic drugs with insufficient bioequivalence, pharmacokinetic interaction and polymorphism of genes of drug metabolism. The main mechanisms of their pharmacokinetic interaction at the stages of absorption (alteration of digestive tract motility, influence on the activity of P-glycoprotein), distribution (competition for blood plasma proteins and tissue proteins), and biotransformation (inhibition or induction of metabolism). The role of polymorphism of genes encoding the activity of isoenzymes cytochrome P450 2C9 and 1A2 and glycoprotein P in the development of adverse drug reactions of drugs with a narrow therapeutic index is presented.

Conclusion. Risk management of using drugs with a narrow therapeutic index should include therapeutic drug monitoring of especially generic drugs, assessment of the risks of pharmacokinetic interaction, widespread introduction pharmacogenetic tests for determine the polymorphism of the genes of metabolism enzymes and drug transporters in the clinical practice.

Key words: drugs, narrow therapeutic index.

