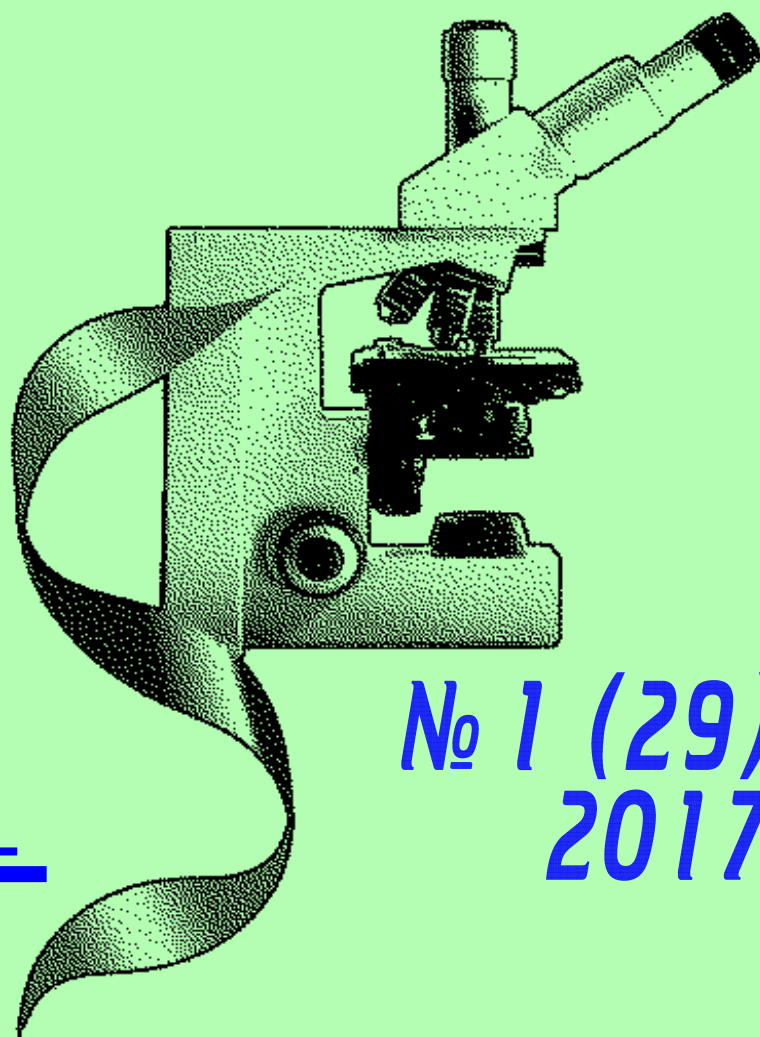


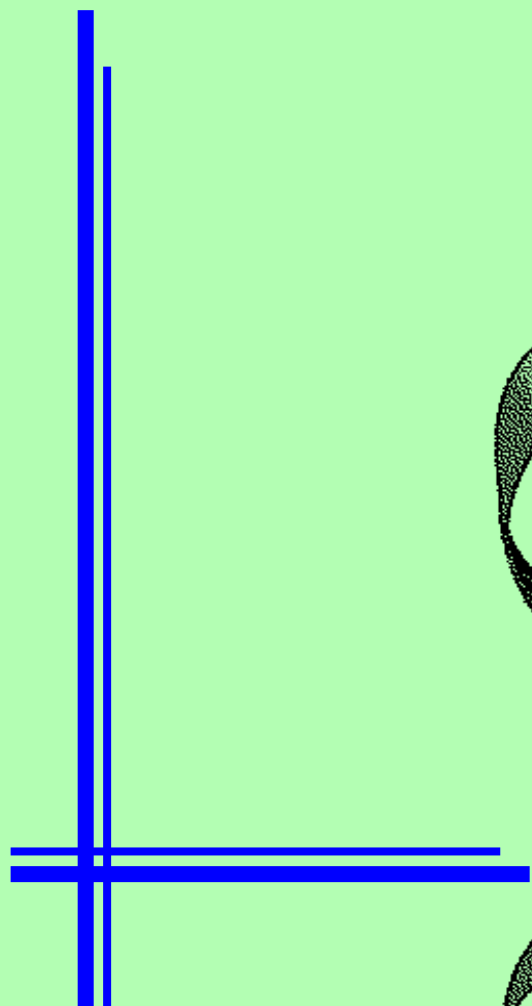
ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (29)
2017



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, А. І. Гоженко,
М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна, Д. І. Заболотний, О. О. Зелінський, М. А. Каштальян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда, Ю. Г. Романова,
А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (29) 2017

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://biomed.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Досягнення біології та медицини

№ 1 (29) 2017

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 22.06.2017.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0.

Тираж 100 пр. Зам. 1986.

Видано і надруковано

Одеським національним

медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
І АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ
ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ
Н. В. Кресюн, Г. О. Сон 4

ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ТКАНИННОЇ СИСТЕМИ
В АСПЕКТІ МАТЕМАТИЧНОГО ЗАКОНУ СТАРІННЯ
О. В. Артёмов, Е. С. Бурячківський 10

ОЦІНКА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ
АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ
ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ
ПРИ ПІДГОСТРОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ
ВВЕДЕННІ ЩУРАМ
В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська 13

ФІТОХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПРОТИЗАПАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ
CAPSICUM ANNUUM L.
Ю. О. Бойко, О. А. Шандра, І. А. Бойко, Н. С. Фізор,
Н. А. Сущук, В. С. Беглая, М. С. Образенко 17

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРАЛЬНОЇ ПОТУЖНОСТІ
ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ І ПОХІДНИХ
4-ТІАЗОЛІДИНОНУ
С. І. Мироненко, О. Р. Піяжко, О. Л. Іванків 21

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ
У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН
Г. Ф. Степанов, О. О. Мардашко, А. А. Костіна 26



Одеса
Одеський медуніверситет
2017

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

Оригінальні дослідження

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ СИСТЕМИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ Д. М. Баязітов, О. В. Туренко	32
МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ПРИ АСИМЕТРИЯХ ЛИЦЯ ТА ПОРУШЕННЯХ ПРИКУСУ В. В. Баликов, К. А. Біднюк, Р. В. Баликов	36
ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В. Г. Дубініна, О. В. Бондар, І. Л. Маланченко	40
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ЧАС АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ Л. А. Кравченко, П. Б. Антоненко	44
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЕУТОПІЧНОГО І ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІЯ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ В. О. Ситнікова, Л. Г. Роша, Г. Ю. Гончаренко	49

Нові медико-біологічні технології

ЗАСТОСУВАННЯ СИМУЛЯЦІЙНИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ Н. А. Ульянова, Л. В. Венгер, В. А. Дроздін	54
---	----

Медична інформатика

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІШЕНЬ У ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДІВ ЇХ ПРИЙНЯТТЯ А. Б. Бузиновський	57
--	----

Проблеми вищої медичної освіти

ПРЕВАЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ МОТИВАЦИИ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Р. С. Вастьянов, И. В. Савицкий, Е. М. Левченко, И. О. Остапенко	63
--	----

Випади із клінічної практики

ДІАГНОСТИКА УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ В. Ю. Ключ, А. О. Руденко, П. А. Дьяченко, Л. В. Муравська, Б. А. Пархомець, В. Р. Шагіян, В. І. Фільчаков	68
--	----

Екологія

ГІГІЄНІЧНИЙ АНАЛІЗ ПИТНОЇ ВОДИ, ЯКУ ВИКОРИСТОВУЄ НАСЕЛЕННЯ ДУНАЙСЬКО-ДНІСТРОВСЬКОГО МЕЖИРІЧЧЯ В. В. Бабієнко, В. Ю. Левковська, С. О. Ганикіна, Д. Х. Шейх Алі	72
---	----

INTERNATIONAL OUTBREAKS OF
A NOVEL TYPE OF INFECTIOUS IMMUNE IMPAIRMENT: A CALL TO ACTION
Rodney P. Jones 75

Листи до редакції

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ
про створення громадської організації
«Українська Асоціація громадського здоров'я» 82

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 83

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 8 від 16.03.2017 р.*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2017
2016 N 1 (29). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Одеський національний медичний університет, 2017

УДК 616.379-008.64:541.49

Н. В. Кресюн, *д-р мед. наук*,
Г. О. Сон

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

У попередніх роботах нами було встановлено, що цукровий діабет (ЦД) у щурів, викликаний уведенням стрептозотоцину (СТЗ), призводив до суттєвої зміни обміну ліпідів, порушення морфофункціонального стану мембран еритроцитів і мітохондрій печінки [1]. Ці зміни, спостережувані за допомогою флуоресцентного зондування мембран еритроцитів і мітохондрій печінки, полягали в тому, що при ЦД істотно погіршувався морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран і меншою мірою більш глибоких. Водночас збільшувався вміст загального холестерину (ХС) при зменшенні вмісту загальних фосfolіпідів (ФЛ), що викликало суттєве збільшення коефіцієнта молярного співвідношення ХС/ФЛ. При цьому підвищувався вміст важкоокиснюваних ФЛ (лізофосфатидилхоліну і сфінгомієліну) при катастрофічному зменшенні легкоокиснюваних (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну), що свідчило про порушення «плинності» клітинних і субклітинних мембран. Виходячи з викладеного, логічним було дослідити стан перекисного окис-

нення ліпідів (ПОЛ) і систему антирадикального захисту (АРЗ) клітин при експериментальному ЦД та його корекції препаратом інсуліну, а також запропонованою біологічно активною речовиною (БАР) — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом (МІГУ-4).

Обмін ліпідів у організмі є взаємозалежним, і залежить, у першу чергу, від обміну вуглеводів. Одним із основних напрямків його метаболізму є перекисне окиснення, тобто складний багатостадійний ланцюговий процес окиснення ліпідних субстратів киснем, основу яких становлять, у першу чергу, поліненасичені жирні кислоти. Цей процес включає стадії взаємодії ліпідів з вільнорадикальними сполуками з утворенням вільних радикалів ліпідної природи [2]. У перекисному окисненні ліпідів розрізняють стадію неферментативного автоокиснення та стадію ферментативних реакцій, у результаті яких утворюються вільні радикали ліпідів, здебільшого супероксидний аніон-радикал O_2^- . При реакції дисмутації двох супероксидних радикалів утворюється молекула перекису водню H_2O_2 .

До найбільш реакційноздатних радикалів кисню належить гідроксильний радикал OH^- — один з основних факторів, який викликає ушкодження, у першу чергу, клітинних мембран [2]. При сформованому ЦД розвивається так званий метаболічний синдром, при якому порушується баланс утворення і використання перекисів та інших продуктів ПОЛ, а останні нагромаджуються в тканинах і біологічних рідинах, що призводить до серйозних морфофункціональних ушкоджень біологічних мембран. Токсичними для організму є не тільки перекиси, які утворюються в результаті ПОЛ, а й продукти більш глибокого окиснення ліпідів, такі як альдегіди, кетони, кислоти, що з надлишком утворюються в організмі при ЦД [3]. Ці карбонільні продукти ПОЛ інгібують також активність цілої низки ферментів, пригнічують синтез ДНК, збільшують проникність капілярів, модифікують агрегацію тромбоцитів, ініціюють запалення, що так «прикрашають» патогенетичні засади ЦД. Таким чином, активація ПОЛ (синдром ліпідної пероксидації) при ЦД є загальним ключовим факто-

ром, через який опосередковується ушкодження клітинних мембран, зміна їх сенситивності та формування толерантності до глюкози [4].

Виходячи з викладеного, метою роботи була оцінка стану перекисного окиснення ліпідів і антирадикального захисту при формуванні експериментального цукрового діабету та його корекції ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом і препаратом інсуліну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в умовах хронічного експерименту на 145 щурах-самцях лінії Вістар масою 170–320 г згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Моделювали ЦД внутрішньоочеревинним (в/о) введенням СТЗ (“Sigma Aldrich.ru”) на щесерце дозою 50 мг/кг, який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [5]. У спостереженнях використовували тих щурів, у яких вміст глюкози у крові був не нижче 16,7 ммоль/л.

У дослідженнях використовували препарат інсуліну актрапід НМ (“Novo Nordiks”, Данія), який вводили тваринам за 30–40 хв до прийому їжі. Ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-4, синтезований під керівництвом з. д. н. т., проф. І. Й. Сейфулліної в Одеському національному університеті імені І. І. Мечникова) застосовували дозою ЕД₅₀ (в/о), яка становила 25,0 мг/кг маси тіла. Щурам групи контролю за аналогічних умов вводили 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду.

Стан ПОЛ, яке відбувалося в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при розвитку ЦД, визначали за вмістом дієнових кон’югатів (ДК), що з’являються на початкових стадіях пероксидації, і малоно-

вого діальдегіду (МДА) — одного з найбільш важливих кінцевих продуктів. Кількісне визначення дієнної кон’югації ненасичених жирних кислот проводили за методом В. А. Костюка і співавт. [6] та виражали для мембран еритроцитів в Е₂₃₃/мл еритроцитів, мембран мітохондрій печінки — в Е₂₃₃/мг тканини. Визначення МДА проводили за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гаришвілі [7], яке кількісно для мембран еритроцитів виражали в мілімолях на літр (ммоль/л), для мембран мітохондрій печінки — в мікромолях на грам (мкмоль/г).

Інтегральним показником стану ПОЛ є визначення продуктів пероксидної деградації ліпідних компонентів, а саме вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), який визначали за методом В. Б. Гаврилова і М. І. Мишкорудної [8] та виражали в умовних одиницях екстинції (ум. од.) — $\times 10^3$ ум. од./кг. Найважливішими критеріями функціонального стану ферментативної частини АРЗ є активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) і вміст відновленого глутатіону (ВГ), які визначали за методами [9; 10] і відповідно виражали в ум. од./мг, ммоль Н₂O₂/(хв·г білка), ммоль/кг. З природних антиоксидантів, які належать до неферментативної ланки АРЗ, визначали вміст α -токоферолу [11], кількість якого в мембранах еритроцитів вимірювали в мікромолях на міліметр (мкмоль/мл), а в мембранах мітохондрій печінки — в міліграмах на грам (мг/г). Як критерій забезпечення біологічних мембран структурними антиоксидантами визначали перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ). Ступінь гемолізу виражали у відсотках [12]. Паралельно у плазмі крові визначали сумарну пероксидазну активність (СПА). Вона, в основному, зумовлена активністю комплексу гемоглобіну з α -глікопротеїдом плазми крові (гапто-

глобіном). Цей комплекс утворюється у результаті внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів або підвищення проникності їхніх мембран і виходу гемоглобіну в плазму. Таким чином, підвищення СПА в плазмі крові побічно відображає наявність в еритроцитах мембрано-деструктивних змін. Результати виражали в одиницях оптичної густини на 1 мл плазми крові — ум. од./мл [13].

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного пакета Microsoft Excel, “Primer Biostatistics” (США).

Результати дослідження та їх обговорення

Перекисне окиснення ліпідів є наслідком оксидативного стресу і виражається утворенням численних продуктів, що відрізняються хімічною будовою, часом «життя», токсичністю та біологічною активністю. Інтенсивність ПОЛ суттєво зростає при багатьох патологічних станах і, не в останню чергу, при метаболічному синдромі, який супроводжує ЦД. Головним ушкоджувальним фактором ПОЛ є активні форми кисню (АФК), які, за останніми дослідженнями, формують в організмі окрему саморегульовальну систему, що бере участь як у фізіологічних, так і патологічних процесах. Система АФК самоорганізована за рахунок позитивних і негативних зв’язків. Тому аналіз продуктів ПОЛ становить інтерес не тільки для оцінки рівня оксидативного стресу, але й для вивчення токсичної, метаболічної та регульовальної дії цього процесу на організм. Таким чином, активація ПОЛ, так званий синдром ліпідної пероксидації, — загальний ключовий фактор, який опосередковує ушкодження мембран клітинних і субклітинних структур при різноманітній патології, у тому числі при ЦД.

Дослідженнями встановлено, що при експериментально-

му ЦД у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки індукується ПОЛ, про що свідчать відповідні зміни вмісту ДК, МДА та ГПЛ. Ліпіди як компоненти клітинних мембран є первинними мішенями для АФК. Перебігає ПОЛ за участі вільнорадикальних механізмів з використанням АФК або власних ферментних систем клітини.

Як продемонстрували дослідження, СТЗ-діабет через 2 тиж. індукував пероксидацію ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки (табл. 1). Вміст ДК збільшувався у 2,5 рази в мембранах еритроцитів ((7,74±0,28) проти (3,21±0,18) E₂₃₃/мл у контролі, p<0,05) та у 2,0 разу в мембранах мітохондрій печінки ((0,267±0,015) проти (0,135±0,008) E₂₃₃/мг у контролі, p<0,05).

Зміни вмісту ДК у багатокомпонентних біологічних об'єктах — тільки другорядний прогностичний фактор у зв'язку з особливостями їх будови та поглинання в ультрафіолетовому спектрі. Проте вони є об'єктивним критерієм ініціації ПОЛ,

особливо на початкових етапах. Більш значущим фактором при оцінці інтенсивності ПОЛ є визначення вмісту МДА, який свідчить про утворення основних ушкоджувальних факторів — альдегідів. Оскільки МДА — кінцевий продукт ПОЛ, альдегіди традиційно розглядаються як біомаркери пероксидації ліпідів. Експериментальний ЦД удвічі збільшував вміст МДА в мембранах еритроцитів ((7,067±0,105) проти (3,680±0,142) ммоль/л у контролі, p<0,05) та у 2,5 рази в мембранах мітохондрій печінки ((3,519±0,069) проти (1,398±0,059) мкмоль/г у контролі, p<0,05) (див. табл. 1). Втім, МДА руйнується зі швидкістю 10 % за годину, що необхідно враховувати при проведенні дослідження. Тому разом із визначенням вмісту ДК і МДА оцінювався вміст ГПЛ. Рівень ГПЛ традиційно розглядається як інтегральний показник ПОЛ у біологічних системах. До того ж ГПЛ є активними сполуками і мають високу біологічну агресивність, тому вони розцінюються як токсичні молекули, мабуть, завдяки

здатності викликати утворення радикалів і посилювати ПОЛ за типом ланцюгової реакції. Виходячи з викладеного, у наступній серії дослідження визначався їх вміст у мембранах при СТЗ-діабеті. Слід зазначити, що ЦД викликав збільшення вмісту ГПЛ у мембранах еритроцитів на 131,5 %, а мітохондрій печінки — на 145,3 % (p<0,05). Проте зростання вмісту ГПЛ було не настільки вираженим, як вмісту ДК і МДА (див. табл. 1). Враховуючи високу агресивність ГПЛ, а також що головним видом ушкодження біомолекул є відрив атома водню (ушкоджується лецитин-компонент біомембран, цукор у складі нуклеозидів ДНК), приєднання водню до молекул з подвійними зв'язками (взаємодія з пуринами та піримідинами ДНК і РНК) та ін., можна вважати, що зареєстровані зміни вмісту ГПЛ є досить суттєвими. Посилення процесів ПОЛ відіграє істотне значення в патогенезі ЦД. З одного боку, продукти ПОЛ відіграють позитивну роль, оскільки використовуються в організмі для синтезу біологічно актив-

Таблиця 1

Динаміка вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозотозин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	ДК		МДА		ГПЛ	
		Мембрани еритроцитів (E ₂₃₃ /мл)	Мембрани мітохондрій печінки (E ₂₃₃ /мг)	Мембрани еритроцитів (ммоль/л)	Мембрани мітохондрій печінки (мкмоль/г)	Мембрани еритроцитів (×10 ³ ум. од./кг)	Мембрани мітохондрій печінки (×10 ³ ум. од./кг)
1. Контроль	M±m %	3,21±0,18 100,0	0,135±0,008 100,0	3,681±0,142 100,0	1,398±0,059 100,0	3,21±0,17 100,0	5,89±0,11 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2-1)	7,74±0,28 241,1*	0,267±0,015 197,8*	7,067±0,105 192,0*	3,519±0,069 251,7*	4,22±0,08 131,5*	8,56±0,19 145,3*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3-1) % (3-2)	5,17±0,22 161,1* 66,8*	0,196±0,011 145,2* 73,4*	5,128±0,097 139,3* 72,6*	2,922±0,081 209,0* 83,0*	3,87±0,12 120,6* 91,7	8,01±0,16 136,0* 93,6
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4-1) % (4-2)	5,01±0,20 156,1* 64,7*	0,204±0,010 151,1* 76,4*	5,374±0,119 146,0* 76,0*	2,704±0,096 193,4* 76,8*	3,59±0,13 111,8 85,1*	7,59±0,14 128,9* 88,7
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5-1) % (5-2)	3,79±0,15 118,1* 48,0*	0,165±0,009 122,2* 61,8*	4,380±0,089 119,0* 61,9*	1,752±0,079 125,3* 49,8*	3,12±0,11 97,2 73,9*	6,12±0,17 103,9 71,5*

Примітка. У табл. 1-4: * — p<0,05 щодо порівнюваних величин.

них продуктів, таких як простагландини, простациклін, тромбоксан, стероїдні гормони тощо. З другого боку, вони є важливими чинниками ушкодження, у першу чергу, клітинних мембран. У нормі процеси утворення та використання продуктів ПОЛ збалансовані. Збалансованість метаболічних процесів однаковою мірою залежить від швидкості утворення продуктів пероксидації й активності антиоксидантної системи, яка метаболізує продукти ПОЛ. У біологічних мембранах швидкість ПОЛ значною мірою визначається структурною організацією ліпідів. Фактори, які порушують «пакування» ліпідів у біологічних мембранах, прискорюють, а фактори, які підтримують структурованість ліпідів (наприклад холестерин), гальмують перекисне окиснення. До найважливіших стабілізаторів біомембран, у першу чергу, належать токоферол та інші природні антиоксиданти, які формують неферментативну складову АРЗ. З другого боку, важливою складовою антиоксидантної системи є ферменти,

які беруть участь в утворенні (оксидази) або загибелі (СОД) АФК і вільних радикалів, а також у деградації перекисів без утворення вільних радикалів (КАТ, пероксидази). Відновлений глутатіон, який визначався, є саме критерієм активності глутатіонредуктази, яка відновлює окиснений глутатіон.

Дослідження показали, що ЦД майже у 3,5 рази пригнічував активність СОД у мембранах еритроцитів і майже у 3,0 разу — у мембранах мітохондрій печінки (табл. 2). У 1,5 рази пригнічувалась активність КАТ в еритроцитах і в 3,7 разу — у мітохондріях печінки. Вміст ВГ у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки зменшувався відносно помірно в межах 30,0%. У результаті цього дослідження можна узагальнити, що ЦД істотно пригнічує активність ферментативної складової АРЗ. Важливим установленим фактом є і те, що ЦД майже вдвічі зменшував вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки (табл. 3).

Таким чином, при СТЗ-викликаному ЦД у щурів були

встановлені серйозні зміни в системі пероксидації ліпідів та АРЗ. Тому важливим було порівняти ці дані з інтегральними показниками морфофункціонального стану клітинних мембран. Такими класичними показниками є ПРЕ та СПА плазми крові. Проведені дослідження показали, що при експериментальному ЦД значно зменшувалась ПРЕ (більше ніж у 2,0 разу), про що свідчило збільшення відсотка гемолізу еритроцитів ((21,24±1,05) проти (10,62±0,83) % у контролі, p<0,05). Вивчення СПА плазми крові виявило, що на тлі СТЗ-діабету вона збільшилась у 3,3 разу (табл. 4). Цей факт — безперечний доказ мембранодеструкції еритроцитів. Ще одним фактором, що призводить до зростання СПА плазми крові, є також внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів. Загальновідомо, що збільшення кількості нееритроцитарного гемоглобіну та продуктів його розпаду — додатковий фактор посилення ліпопероксидації. Отже, стає зрозумілим надмірне збільшення СПА плазми крові при ЦД.

Таблиця 2

Активність ферментів антирадикального захисту в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозоточин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	СОД		КАТ		ВГ	
		Мембрани еритроцитів, ум. од./мг	Мембрани мітохондрій печінки, ум. од./мг	Мембрани еритроцитів, ммоль Н ₂ O ₂ /(хв·г білка)	Мембрани мітохондрій печінки, ммоль Н ₂ O ₂ /(хв·г білка)	Мембрани еритроцитів, ммоль/кг	Мембрани мітохондрій печінки, ммоль/кг
1. Контроль	M±m %	49,90±1,27 100,0	19,98±1,12 100,0	146,21±2,45 100,0	78,41±1,84 100,0	6,27±0,19 100,0	4,17±0,12 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2-1)	14,50±0,81 29,0*	7,19±0,31 35,0*	92,41±1,60 63,2*	21,14±0,78 27,0*	4,39±0,13 70,0*	3,25±0,14 77,9*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3-1) % (3-2)	21,70±1,11 43,5* 149,6*	10,15±0,81 50,8* 141,2*	109,94±1,71 75,2* 119,0*	39,45±1,12 50,3* 186,6*	4,92±0,15 78,5* 112,1	3,52±0,13 84,4* 108,3
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4-1) % (4-2)	26,90±1,34 53,9* 185,5*	12,19±0,38 61,0* 169,5*	117,13±1,49 80,1* 126,7*	42,61±1,19 54,3* 201,6*	5,01±0,12 79,9* 114,1	3,67±0,12 88,0 112,9
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5-1) % (5-2)	35,80±1,06 71,7* 246,9*	15,42±0,79 77,2* 214,5*	136,17±1,68 93,1 147,3*	56,91±1,33 72,6* 269,2*	5,49±0,10 87,5* 125,1*	3,96±0,15 95,0 121,8*

Таблиця 3

Вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозотозин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	Токоферол	
		Мембрани еритроцитів, мкмоль/мл	Мембрани мітохондрій печінки, мг/г
1. Контроль	M±m %	72,16±3,48 100,0	0,359±0,019 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2-1)	42,27±2,63 58,6*	0,169±0,013 47,1*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3-1) % (3-2)	58,95±2,91 81,7* 139,5*	0,201±0,019 56,0* 118,9*
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4-1) % (4-2)	59,13±2,69 81,9* 139,9*	0,236±0,021 65,7* 139,6*
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5-1) % (5-2)	62,11±3,11 86,1 146,9*	0,298±0,039 83,0* 176,3*

Застосована у цих дослідженнях фармакологічна корекція продемонструвала можливість впливу на зареєстровані ланцюжки патологічних змін. По-перше, введення препарату інсуліну приблизно на 30 % зменшувало вміст ДК в обох досліджуваних структурах, на 20–30 % — вміст МДА та дещо рівень ГПЛ, проте не достовірно (див. табл. 1).

Введення МІГУ-4 за напрямком і вираженістю дії на процеси пероксидації ліпідів майже не відрізнялося від інсуліну. Проте сумісне застосування МІГУ-4 та інсуліну достеменно зменшувало вміст ДК і МДА в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки, а вміст ГПЛ практично не відрізнявся від контролю (див. табл. 1). Тобто інсулін з

МІГУ-4 суттєво зменшували ПОЛ. Інсулін на 50–40 % відновлював активність СОД відповідно в еритроцитах і мітохондріях; на 19 і 87 % — активність КАТ і практично не змінював рівень ВГ. Вплив МІГУ-4 на активність СОД, КАТ у обох досліджуваних структурах був відповідно майже на 36–28 % більшим, ніж інсуліну, а вплив на вміст ВГ не відрізнявся від нього. Проте сумісне введення інсуліну і МІГУ-4 достеменно наближало і активність ферментів, і вміст ВГ до величин контролю, хоча різниця ще залишалася достовірною (див. табл. 2). На підставі цього можна дійти висновку, що сумісне застосування інсуліну і МІГУ-4 при експериментальному ЦД практично відновлювало активність ферментів АРЗ.

Разом із цим і інсулін, і МІГУ-4 дещо підвищували вміст токоферолу в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки. Більш вираженою була їх дія при сумісному введенні (див. табл. 3), коли рівень токоферолу майже не відрізнявся від контролю. Врешті-решт, як інсулін, так і МІГУ-4, введені окремо, відповідно збільшували у 1,5 рази ПРЕ (p<0,05) та підвищували у 2,6–2,7 рази СПА плазми крові (p<0,05). Сумісне застосування інсуліну та МІГУ-4 суттєво збільшувало ПРЕ і СПА плазми крові, проте не повертало їх значення до контрольних величин.

Висновки

Таким чином, аналіз результатів проведеного комплексного дослідження стану пероксидації ліпідів та АРЗ при експериментальному ЦД і можливості фармакологічної корекції виявлених змін дозволив дійти таких висновків:

1) при СТЗ-викликаному діабеті у щурів суттєво активується пероксидація ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту продуктів їх окиснення (ДК, МДА,

Таблиця 4

Перекисна резистентність еритроцитів і сумарна пероксидазна активність плазми крові щурів при стрептозотозин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	Токоферол	
		ПРЕ, % гемолізу	СПА, ум. од./мл
1. Контроль	M±m %	10,62±0,83 100,0	3,02±0,24 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2-1)	21,24±1,05 200,0*	10,16±0,49 336,4*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3-1) % (3-2)	15,75±0,79 148,3* 74,1*	8,17±0,32 270,5* 80,4*
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4-1) % (4-2)	16,32±0,83 153,7* 76,8*	7,86±0,41 260,3* 77,4*
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5-1) % (5-2)	13,29±0,69 125,1* 62,6*	4,45±0,29 147,3* 43,8*

ГПЛ) у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки;

2) разом із цим достеменно пригнічується ферментативна складова АРЗ (активність СОД, КАТ, вміст ВГ) у досліджуваних структурах;

3) цукровий діабет суттєво зменшує вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки;

4) водночас реєструється у щурів виражене зменшення перекисної резистентності еритроцитів і СПА плазми крові;

5) проведені дослідження демонструють можливість фармакологічної корекції виявлених зрушень системи ПОЛ і АРЗ за допомогою сумісного застосування препарату інсуліну та комплексної БАР — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кресюн Н. В. Стан мембран мітохондрій печінки щурів при експериментальному діабеті та медикаментозній корекції / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1. – С. 5–12.

2. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. Информ-

матика здоровья и долголетия / В. И. Донцов, В. Н. Крутько, Б. М. Мрикаев, С. В. Уханов // Труды ИСА РАН. – М. : КомКнига, 2006. – Т. 19. – С. 50–69.

3. Некрасов Э. В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э. В. Некрасов // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – № 46. – С. 98–108.

4. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, О. И. Кузьмина [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – № 33 (6). – С. 18–24.

5. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (44). – С. 5–10.

6. Костюк В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы медицинской химии. – 1984. – Т. 30, № 4. – С. 125–127.

7. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

8. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки методом определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–684.

10. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

11. Рудакова-Шилина Н. К. Оценка антиоксидантной системы организма / Н. К. Рудакова-Шилина, Н. П. Матюхова // Лабораторное дело. – 1982. – № 1. – С. 19–22.

12. Бенисович В. И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В. И. Бенисович, Л. И. Идельсон // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т. 19, № 6. – С. 596–599.

13. Пак С. Г. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В / С. Г. Пак, Е. В. Никитин // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 9. – С. 54–57.

Надійшла 03.05.2017

УДК 616.379-008.64:541.49

Н. В. Кресюн, Г. О. Сон

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Через 2 тиж. після відтворення стрептозотоцинового цукрового діабету суттєво активується пероксидація ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів, про що свідчить достеменно підвищення вмісту діенових кон'югатів, малонового диальдегіду, гідропероксидів ліпідів. Разом з цим достовірно пригнічується ферментативна складова антирадикального захисту, а саме активність супероксиддисмутаз, каталази, вміст відновленого глутатіону. Пригнічується і неферментативна складова антиоксидантної системи (вміст токоферолу). Водночас відбувається виражене зменшення перекисної резистентності еритроцитів і сумарної пероксидазної активності плазми крові щурів як інтегрального показника, який свідчить про порушення метаболізму ліпідів. Профілактично-лікувальне введення окремо препарату інсуліну та біологічно активної речовини ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманату дещо зменшувало негативний вплив проявів цукрового діабету на пероксидацію ліпідів і антирадикальний захист. Сумісне застосування цих речовин достеменно запобігало порушенню метаболізму ліпідів у клітинних мембранах.

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, перекисне окиснення ліпідів, антирадикальний захист, мембрани, інсулін, ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат.

UDC 616.379-008.64:541.49

N. V. Kresyun, G. O. Son

THE STATE OF LIPIDS PEROXIDATION AND ANTIRADICAL PROTECTION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Two weeks after the reproduction of the model of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats it was noticed a significant activation of lipid peroxidation of the erythrocyte membranes and hepatic mitochondria that was proved by significant increasing in the content of diene conjugates, malonic dialdehyde and lipid hydroperoxides. Along with this, the enzymatic component of the anti-radical protection, namely, the activity of superoxide dismutase, catalase and the content of reduced glutathione significantly dropped. Non-enzymatic component of anti-radical protection was suppressed as well (according to tocopherol level). At the same time, a decrease in the peroxidative resistance of erythrocytes and total peroxidase activity of rats' blood plasma had been recorded as an integral indicator that witnessed a disturbance of lipids metabolism. Curative-preventive administration of insulin and niacin-oxyethylidendiphosphonatogermanate (MIGU-4) alone has decreased to a certain degree a negative influence of diabetes mellitus on lipids peroxidation and anti-radical protection. Concomitant administration of these agents significantly prevented the disturbances of lipids metabolism in cellular membranes.

Key words: streptozotocin-induced diabetes mellitus, lipids peroxidation, anti-radical protection, membranes, insulin, niacin-oxyethylidendiphosphonate germanate.

ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ТКАНИННОЇ СИСТЕМИ В АСПЕКТІ МАТЕМАТИЧНОГО ЗАКОНУ СТАРІННЯ

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова
НАМН України», Одеса,

* Одеський національний медичний університет

Вступ

Відомий феномен, описаний Леонардом Хейфліком, зробив у другій половині минулого століття метод культури тканини центральним в експериментальній геронтології. На думку Л. Хейфліка, який поширив термін «реплікативне старіння», суть старіння — у втраті здатності клітин до поділу. Однак такий підхід несе в собі методологічну помилку, що переносить старіння з об'єкта (організм) на процес (поділ клітин). При цьому здатність клітини до поділу береться як головний критерій для оцінки ступеня старіння, відкидаючи на задній план властивості, що характеризують функціональні можливості організму. Разом із тим, як резонно було помічено деякими авторами ще до відкриття теломери, без припинення поділу неможливе створення диференційованих тканин в організмі. Тому в регуляції тривалості поділу швидше проглядається механізм створення спеціалізованих тканин, ніж старіння. Саме у спеціалізованих тканинах відбуваються зміни, що формують феномен старого організму. Тому причину старіння багатоклітинного організму потрібно шукати не в тому, що обмежує проліферацію, а в тому, що знижує функціональні можливості

диференційованих тканин. Тим більше що саме високоспеціалізовані тканини, які виконують життєво важливі функції, не поповнюють клітинного складу протягом життя. Наприклад, нерідко старіння нейром'язової системи серця стає причиною смерті організму, при тому що в епідермісі, ліберкюнових криптах або кістковому мозку триває оновлення клітин.

Таким чином, ми звертаємо увагу на те, що у старінні багатоклітинних організмів важливе значення мають зміни тканинних систем, клітини яких завершили свій проліферативний цикл і протягом усього життя їх кількість лише зменшується. Про цей аспект старіння добре відомо, однак зміна з віком чисельності клітин у тканинах не привертає уваги дослідників, що частково пов'язано з недостатньою ефективністю методів підрахунку клітин у більшості тканин, які дають лише приблизні дані про клітинну чисельність. Єдиною тканиною, де такі дослідження, завдяки вдосконаленню та поширенню в 80–90-х роках минулого століття дзеркальної мікроскопії, не тільки набули максимальної точності, а й стали невід'ємною частиною клінічного контролю, є ендотелій рогівки. В офтальмології багаторічна клінічна практика виробила надійні емпіричні

критерії, згідно з якими функціональні спроможності рогівки ставляться в залежність від чисельності клітин (щільності). Простежуючи зменшення клітин з віком, можна бачити відповідну втрату функції в тому чи іншому обсязі. Аналіз взаємозв'язку між віковим зменшенням чисельності клітин в ендотелії рогівки та втратою даною тканиною функціональних і адаптаційних можливостей дозволив нам звернути увагу на особливий характер вікової елімінації клітин [1–3].

Тому, на відміну від поширеної геронтологічної традиції, ми обрали як об'єкт для вивчення вікових змін не окремі клітини, а цілісну тканинну систему — ендотелій рогівки. Точніше кажучи, об'єктом дослідження була вся рогівка як трансплантаційний матеріал. Справа в тому, що, на відміну від так званої великої трансплантології, у кератотрансплантології віковий фактор набув конкретних морфологічних вимог завдяки ендотеліальній мікроскопії. Так, було доведено, що прозорість рогівки визначається кількістю (щільністю) клітинного моношару, який здійснює бар'єрну функцію і перешкоджає проникненню камерної вологи в строму рогівки. Установлено, що така критична щільність знаходиться поблизу позначки 500 кл/мм²,

Щільність ендотеліальних клітин рогівки в різних вікових групах

Вікова група, років	Середній вік, $M \pm m$	Щільність клітин на 1 мм^2 , $M \pm m$	Кількість рогівок	Кількість донорів	Парні рогівки, %
21–30	26,8 \pm 2,3	3560 \pm 470	19	11	73
31–40	36,1 \pm 1,4	3380 \pm 170	19	13	46
41–50	46,1 \pm 2,7	3100 \pm 290	53	37	43
51–60	55,7 \pm 2,5	2970 \pm 360	110	78	41
61–70	64,5 \pm 2,2	2850 \pm 250	85	57	4

після чого рогівка починає втрачати здатність до підтримки своєї прозорості. Таким чином, вперше в трансплантології критерієм для відбору донорського матеріалу став не вік, а кількісний показник, що визначає функціональну здатність донорського матеріалу (він повинен бути не менше 2500 кл/мм^2).

Звичайно, щільність клітин ендотелію рогівки залежить від віку. Однак тут потрібно звернути увагу на те, що критерієм вікової зношеності тканини стає не передбачуване (але досі не знайдене) старіння клітин, а цілком реальна їх кількість, втрачена тканинною системою за певний відрізок часу.

Метою роботи було вивчення вікових змін щільності клітин ендотелію рогівки з подальшим аналізом результатів у аспекті математичної моделі старіння.

У роботі представлені дані про щільність (кількість клітин на 1 мм^2) ендотеліальних клітин, отримані за допомогою мультианалізуючого ендотеліального мікроскопа. Проаналізовано паспортні дані 286 рогівок від 196 трупних донорів у віці від 20 до 70 років, надані з очного банку.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані про щільність ендотеліальних клітин у різних вікових групах представлені в табл. 1.

З наведених у табл. 1 даних видно зв'язок між віком і щільністю клітин ендотеліального моношару рогівки, що в ракурсі сформованих уявлень про старіння виглядає начебто закономірним, так само як і те, що зменшення кількості (щільності) ендотеліальних клітин послаблює функціональні можливості даної тканинної системи. Однак якщо представлені

дані розглядати з точки зору математичного закону старіння, то факт зменшення кількості клітин з віком не виглядає настільки очевидним, як може здатися на перший погляд. Дійсно, іншої причини, крім старіння, у даному випадку назвати не можна, тому що донорський матеріал забирався виключно за умови відсутності будь-якого захворювання очей. Однак якщо причиною зменшення кількості ендотеліальних клітин є старіння, то воно не може стосуватися самих клітин. Цей висновок здається парадоксальним, адже математичну формулу закону смертності можна застосувати до будь-яких старіючих об'єктів, бо він відображає загальний принцип — експоненціальне спадання чисельності популяції. Втім, це вірно лише у тому випадку, коли клітини є самостійною популяцією. Якщо ж вони входять до складу тканин і органів, що забезпечують життєздатність цілого організму, то їх елімінація не може бути результатом старіння. Адже якщо клітини елімінуються через їх старіння, то, відповідно до математичного закону старіння, ймовірність їх елімінації збільшуватиметься з віком. Проте одночасно з втратою клітин знижуватиметься життєздатність тканин і організму в цілому. Однак у цьому випадку математичний закон Гомпертца щодо всього організму

не виконується. Уявний парадокс стане зрозумілим, якщо звернутися до математичного закону Гомпертца:

$$p_{(t)} = R \exp(kt), \quad (1)$$

де $p_{(t)}$ — ймовірність смерті в певному віці t (у диференційному варіанті точніше казати про інтенсивність смертності — ймовірності смерті на нескінченному малому відрізку часу); k і R — параметри функції, засновані на емпіричних даних.

Експонентний коефіцієнт k у формулі відображає втрату життєздатності та є константою. Але якщо ми припустимо, що старіючі клітини елімінуються з тканин організму також, як гинуть з віком самі організми, то коефіцієнт k перестане бути константою. Навпаки, коефіцієнт k збереже властивості константи, якщо припустити, що клітини старіють, але не елімінуються, а залишаються в складі тканин до кінця життя. У цьому разі втрата життєздатності буде зумовлена тим, що втрачається в самих старіючих клітинах, і закон Гомпертца не порушується.

Саме з цієї причини ми звертаємо увагу на вікову елімінацію клітин ендотеліального моношару як на особливий феномен, який не має відношення до старіння клітин. Підтвердженням можуть служити наведені вище дані про вікові елімінації клітин в ендотелії рогівки. Так, за табличними даними мож-

на визначити коефіцієнт смертності (елімінації) клітин як відношення кількості загиблих за певний відрізок часу до вихідної чисельності на даний час. Якщо визначити коефіцієнт смертності на всьому проміжку між першою і останньою віковою групами, то отримаємо такі величини:

$3560 - 3380 / 3560 = 0,05$ — смертність у проміжку між 1-ю і 2-ю групою;

$3380 - 3100 / 3380 = 0,08$ — смертність у проміжку між 2-ю і 3-ю групою;

$3100 - 2970 / 3100 = 0,04$ — смертність у проміжку між 3-ю і 4-ю групою;

$2970 - 2850 / 2970 = 0,04$ — смертність у проміжку між 4-ю і 5-ю групою.

Як видно на відріжку, що охоплює більшу частину людського життя (від 20 до 70 років), ймовірність смерті клітин (елімінації) не збільшується, а зберігається приблизно на одному рівні, що різко контрастує зі звичайною демографічною статистикою, яка фіксує неухильне зростання ймовірності смерті з віком у цей же період. Таким чином, втрата клітин ендотеліального моношару має вік-незалежний характер, тобто відбувається за законом систем, що експоненціально розпадаються. Тому вік клітин ендотелію рогівки має лише хронологічний, але не біологічний сенс. Адже час життя клітини у складі тканинної системи визначається не її старінням, а випадковим фактором. Тому середня тривалість життя стає величиною, оберненою до константи розпаду. Останню можна знайти з формули закону Гомпертца як ймовірність загибелі клітини в тканинній системі. Так, якщо зростання ймовірності смерті є результатом зниження опірності смерті, тобто втрати життєздатності,

то відповідно до формули (1) це можна уявити як експоненціальне убування життєвої сили:

$$V_t = V_0 \exp(-kt),$$

або

$$V_t = V_0 e^{-kt}, \quad (2)$$

де V — життєздатність (від *Vita* — життя) в початковому (V_0) і кінцевому (V_t) моменті часу життя — t ; k — коефіцієнт зменшення життєздатності (взятий зі знаком мінус); e — основа натурального логарифма. З формули (2):

$$k = \ln V_t / V_0 / t. \quad (3)$$

Підставивши у формулу (3) дані з першого й останнього рядків таблиці: $V_t = 2850$, $V_0 = 3560$, $t = 37,7$ (64,5 – 26,8), отримуємо $k \approx 0,006$. Звідси середня тривалість життя для клітин ендотелію рогівки (в інтервалі 20–70 років) може бути оцінена приблизно в 166 років: $1 / k = 1 / 0,006 \approx 166$. Цікаво, що життєвий резерв ендотелію рогівки виходить значно вищим, ніж тривалість життя людини. Непрямим підтвердженням цього є трансплантація рогівки. Так, клінічна практика показує, що можна пересадити рогівку від донора 70–80 років (середня щільність ендотеліальних клітин, як видно з табл. 1, у цьому віці нерідко вище необхідної — 2500 кл/мм²) реципієнту 20–30 років, у якого даний трансплантат може бути функціонально придатний ще протягом 50–60 років.

Висновки

Зменшення клітинної чисельності тканинної системи веде до втрати її функціональної здатності. Саме цей принцип відображає така тканинна система, як ендотелій рогівки, вікову зміну якої можна розглядати як модель старіння тканин в організмі. На прикладі ендотелію ро-

гівки можна побачити біологічний сенс математичного закону Гомпертца у вигляді зв'язку між експоненціальним зростанням ймовірності смерті організму та експоненціальним зниженням життєздатності окремих тканин.

Як очевидно, для рогівки життєздатність — це її спроможність підтримувати прозорість, що пов'язана з чисельністю (щільністю) клітин ендотеліального моношару. Ця здатність знижується з віком одночасно зі зменшенням кількості клітин. Проте оскільки вікове зниження клітинної чисельності відбувається, як свідчать наведені вище дані, відповідно до формули (2), то можна стверджувати, що втрата (елімінація) клітин має вік-незалежний характер, тобто не зумовлений старінням клітин. Таким чином, старіння тканинної системи, яке демонструє ендотеліальний моношар, математично описується формулою експоненціального розпаду, що і підтверджують спостереження за зміною чисельності ендотеліальних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артемов А. В. Донорская роговица в аспекте современной патологии / А. В. Артемов. – Одесса : Интерпринт, 2007. – 186 с.
2. Артемов А. В. Феномен возраст-независимой потери клеток эндотелия роговицы как отражение универсального механизма старения / А. В. Артемов // Проблемы старения и долголетия : V конгресс геронтологов и геронтологов Украины, Киев, 12–14 октября 2010 г. : тезисы. – К., 2010. – Т. 19, № 3. – С. 221.
3. Артемов А. В. Эндотелий донорской роговицы в процессе старения / А. В. Артемов, О. Г. Неверова, С. И. Ильина // Офтальмология. Восточная Европа. – 2016. – № 3. – С. 340–345.

Надійшла 22.03.2017

ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ТКАНИННОЇ СИСТЕМИ В АСПЕКТІ МАТЕМАТИЧНОГО ЗАКОНУ СТАРІННЯ

Представлені дані про вікові зміни щільності клітин ендотелію рогівки, отримані за допомогою мультианалізуючого ендотеліального мікроскопа. Вивчено дані 286 рогівок від 196 трупних донорів у віці від 20 до 70 років з подальшим аналізом результатів у аспекті математичної моделі старіння.

Життєздатність рогівки — це її спроможність підтримувати прозорість, що пов'язано з чисельністю (щільністю) клітин ендотеліального моношару. Ця здатність знижується з віком одночасно зі зменшенням кількості клітин. Проте оскільки вікове зниження клітинної чисельності відбувається, як свідчать представлені в роботі дані, відповідно до формули експоненціального розпаду, можна стверджувати, що втрата (елімінація) клітин має вік-незалежний характер, тобто не зумовлений старінням клітин. Таким чином, старіння тканинної системи, яке демонструє ендотеліальний моношар, можна математично описати формулою експоненціального розпаду, що підтверджують спостереження за зміною чисельності ендотеліальних клітин, які мають вік-незалежний характер.

Ключові слова: старіння, ендотелій рогівки, розпад тканинної системи.

LIFETIME OF TISSUE IN ASPECT OF THE MATHEMATICAL LAW OF AGEING

The data about age changes of density of the endothelial cells of the cornea received by means of the multi-analyzing mirror microscope is presented. The data of 286 corneas from 196 corpse donors at the age from 20 till 70 years, with the subsequent analysis of results in aspect of a mathematical model of ageing, is studied.

Viability of a cornea is its ability to sustain a transparency that is connected with number (density) of cells of endothelial monolayer. This ability drops with age simultaneously with reduction of number of cells. But as during age the cellular number descends according to the formula of exponential disintegration, as the presented data testify, it is possible to assert that loss (elimination) of cells has age-independent character, i. e. is not caused by ageing of cells. Thus, ageing of histic system, which shows the endothelial monolayer, is possible to describe by the formula of exponential disintegration. Supervision of the age changes of the cellular number, having age-independent character, testify it.

Key words: ageing, endothelium of cornea, disintegration of tissue.

УДК 616.092.9

В. В. Бабієнко, *д-р мед. наук, проф.*,

І. В. Сахарова,

В. Ю. Левковська, *канд. мед. наук*

ОЦІНКА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ПРИ ПІДГОСТРОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ЩУРАМ

Одеський національний медичний університет

Для оцінки резервних можливостей та стійкості організму до несприятливого впливу хімічних факторів довкілля інформативним є вивчення у печінці активності мікросомального окиснення. Саме останньому належить провідна роль у біотрансформації чужорідних хімічних речовин в організмі [1; 2]. Сьогодні розповсюдженими забруднювачами водних об'єктів довкілля, у тому числі й джерел водопостачання населення, є хімічні речовини торговельної марки «Неонол», синтезовані конденсацією ізонілфенолу з

тетраметилпропілентріаміном (реакція Манніха), — амінометилізонілфенол (АМІНФ) та його оксіетильовані похідні з числом оксіетильних груп 4 та 12 (АМІНФ_{4, 12}). За хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями дані речовини, з одного боку, є фенольними основами Манніха, а з другого — іоногенними нітрогеновмісними поверхнево-активними речовинами. Для АМІНФ та його оксіетильованих похідних відсутня повна інформація щодо ступеня їх небезпеки щодо здоров'я людини. Головним у систе-

мі попереджувальних заходів, спрямованих на виключення шкідливих наслідків хімізації народного господарства, є дотримання допустимих рівнів впливу хімічних речовин. У реалізації останнього провідну роль відіграють комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження, об'єднані у кілька етапів, одним з яких є виявлення особливостей токсичної дії на організм.

Метою даного дослідження було оцінити у підгострому експерименті вплив амінометилізонілфенолу та його оксіетильованих похідних з числом ок-

сіетильних груп 4, 12 дозою 1/100 LD₅₀ на показники мікросомального окиснення у печінці щурів: швидкість споживання кисню та окиснення NADPH, вміст цитохрому P₄₅₀, інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — і визначити продукти їх біотрансформації у сечі тварин.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано хімічно чисті зразки АМІНФ та його похідних АМІНФ_{4, 12}. Для експериментів було відібрано статевозрілих щурів-самців популяції Wistar масою 200–220 г, яким перорально вводили речовини щодня однократно протягом 30 діб дозою 1/100 LD₅₀. Середньолетальні дози (LD₅₀) дорівнювали для АМІНФ — 0,52 г/кг; АМІНФ₄ — 1,04 г/кг, АМІНФ₁₂ — 1,16 г/кг маси. Інтактним щурам вводили відповідну кількість питної води. Динаміку змін показників оцінювали на 10, 20, 30-ту добу після введення речовин. У кожній групі було по 6 тварин. Ідентифікацію продуктів біотрансформації АМІНФ та його похідних у сечі тварин проводили методом розподільної хроматографії шляхом порівняння часу їх утримування з часом утримування стандартів на колонках з нерухомою фазою 20 % β-метокси-(β-ціанетокси)-діетиловим ефіром (твердий носій целіт-545) [3]. Добову сечу тварин збирали за допомогою спеціальної метаболічної камери.

Швидкість споживання кисню мікросомами гепатоцитів щурів оцінювали полярографічним методом, швидкість окиснення NADPH — спектрофлуориметричним методом (довжина хвилі збудження 366 нм, довжина хвилі флуоресценції — 420 нм) шляхом вимірювання рівня зниження флуоресценції у процесі окиснення, вміст цитохрому P₄₅₀ — спектрофотометричним методом шляхом визначення різниці поглинання між 450 і 490 нм за методични-

ми рекомендаціями В. М. Ореховича [4]. Мікросоми гепатоцитів виділяли за методом S. A. Komoth, K. A. Narayn [5].

Інтенсивність процесів неферментативного залізо-аскорбат-залежного та ферментативного NADPH-залежного ПОЛ у мікросомах гепатоцитів щурів оцінювали спектрофотометрично за реакцією між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою при додаванні прооксидантів, у якій утворюється забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм [6].

При статистичному опрацюванні одержаних результатів у вибірках з нормальним розподілом застосовували параметричні характеристики — середнє значення показника (M) та стандартну помилку (m). Порівняння вибірок між собою проводили за критерієм Стьюдента, приймаючи за критичний рівень значущості p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Хроматографічна оцінка біотрансформації АМІНФ та його оксіетильованих похідних в організмі щурів виявила на 30-ту добу токсифікації дозою 1/100 LD₅₀ присутність у сечі вуглеводнів (гексану, гептану), оцтового та пропіонового альдегідів, ацетону, етилацетату, метанолу, етанолу, ізопропанолу (табл. 1, 2).

Утворення такого роду продуктів є суттєвим чинником ініціації вільнорадикальних реакцій. Відновлення вільних радикалів до вуглеводнів супроводжується їх окисненням до альдегідів. У свою чергу, хімічно нестабільні альдегіди можуть розщеплюватися також з додатковим утворенням вільних радикалів, які є ініціаторами ПОЛ.

Досліджувані хімічні речовини дозою 1/100 LD₅₀ на 10, 20 та 30-ту добу підгострого ек-

Таблиця 1

Час утримання стандартів на колонці з нерухомою фазою 20 % β-метокси-(β-ціанетокси)-діетилового ефіру на целіті-545

Час утримання	Речовина	Час утримання	Речовина
49 с	Метан	12 хв 9 с	Пропіоновий альдегід
51 с	Етан	16 хв 27 с	Ацетон
56 с	Пропан	17 хв 37 с	Метанол
2 хв 25 с	Гексан	24 хв 56 с	Етилацетат
4 хв 35 с	Гептан	25 хв 14 с	Етанол
5 хв 42 с	Оцтовий альдегід	32 хв 29 с	Ізопропанол

Таблиця 2

Час утримання продуктів біотрансформації амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних на колонці з нерухомою фазою 20 % β-метокси-(β-ціанетокси)-діетилового ефіру на целіті-545

Продукт біотрансформації	АМІНФ	АМІНФ ₄	АМІНФ ₁₂	АМІНФ ₂₀
Гексан	2 хв 29 с	2 хв 21 с	2 хв 27 с	2 хв 24 с
Гептан	4 хв 32 с	4 хв 35 с	4 хв 38 с	4 хв 31 с
Оцтовий альдегід	5 хв 42 с	5 хв 38 с	5 хв 46 с	5 хв 40 с
Пропіоновий альдегід	12 хв 10 с	12 хв 8 с	12 хв 6 с	12 хв 9 с
Ацетон	16 хв 29 с	16 хв 24 с	16 хв 30 с	16 хв 25 с
Метанол	17 хв 32 с	17 хв 37 с	17 хв 39 с	17 хв 35 с
Етилацетат	24 хв 58 с	24 хв 55 с	24 хв 56 с	24 хв 59 с
Етанол	25 хв 18 с	25 хв 13 с	25 хв 19 с	25 хв 12 с
Ізопропанол	32 хв 25 с	32 хв 23 с	32 хв 26 с	32 хв 31 с

Вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних дозою 1/100 LD₅₀ на активність споживання кисню мітросомами печінки щурів, n=6, M±m

Група щурів	Швидкість ендogenousного дихання, нМ кисню/(хв·мг)			Швидкість окиснення NADPH, нМ NADPH/хв·мг білка		
	10-та доба	20-та доба	30-та доба	10-та доба	20-та доба	30-та доба
АМІНФ	5,17±0,17 p<0,05	4,42±0,16 p<0,05	3,20±0,60 p<0,05	3,68±0,19 p>0,05	4,22±0,17 p<0,05	6,53±1,14 p<0,05
АМІНФ ₄	5,25±0,22 p<0,05	4,22±0,15 p<0,05	3,50±0,19 p<0,05	3,53±0,20 p>0,05	4,02±0,16 p<0,05	5,46±0,96 p<0,05
АМІНФ ₁₂	5,07±0,16 p<0,05	4,40±0,16 p<0,05	2,80±0,21 p<0,05	3,25±0,30 p>0,05	4,08±0,28 p>0,05	7,01±1,00 p<0,05
Контроль	1,40±0,37	1,45±0,34	1,54±0,42	3,23±0,28	3,24±0,22	3,32±0,35

Примітка. У табл. 3–5: p — рівень значущості щодо контролю.

перименту викликали у мітросомах гепатоцитів щурів при порівнянні з контролем підвищення (p<0,05) швидкості ендogenousного дихання. На 10-ту добу АМІНФ та його похідні АМІНФ_{4, 12} дозою 1/100 LD₅₀ не впливали (p>0,05) на швидкість окиснення NADPH у мітросомах гепатоцитів піддослідних тварин. На 20-ту, особливо на 30-ту добу, спостерігалось вірогідне (p<0,05) підвищення цього показника (табл. 3).

Швидкість ендogenousного дихання відбиває, як правило, загальну дихальну активність мітросом гепатоцитів, включаючи й процеси ПОЛ. Доведено, що при вільному окисненні NADPH деяка кількість використовується в утворенні пероксидів. Тому, за даними літератури [7], визначення споживання кисню у мітросомах гепатоцитів без інгібування процесів ПОЛ буде свідчити не тільки про швидкість окиснення NADPH, а також про швидкість утворення пероксидів.

На 10-ту добу затравлення щурів досліджуваними хімічними речовинами дозою 1/100 LD₅₀ не виникало щодо контролю змін вмісту цитохрому P₄₅₀ у мітросомах гепатоцитів. На 20-ту добу спостереження реєструвалось підвищення (p<0,05) його рівня лише у разі введення тваринам АМІНФ та АМІНФ₄. На 30-ту добу підвищення вмісту мітросомального цитохрому P₄₅₀

викликали всі речовини, особливо вираженим воно було при введенні АМІНФ та АМІНФ₄ (табл. 4).

У цілому отримані результати свідчать про посилення протягом підгострого експерименту процесів мітросомального окиснення у печінці щурів при пероральному введенні їм АМІНФ та його оксіетильованих похідних діючою дозою 1/100 LD₅₀. З одного боку, це свідчить про підвищення процесів біотрансформації чужорідних для організму речовин, а з другого — про активацію процесів ПОЛ. Доведено, що у мітросомальному окисненні утворюються активні форми кисню — ініціатори вільнорадикальних реакцій [8; 9]. Для підтвердження висунутого припущення у мітросомах гепатоцитів щурів, токсифі-

кованих АМІНФ та його оксіетильованими похідними, додатково оцінювалась активність неферментативного залізо-аскорбат-залежного та ферментативного NADPH-залежного ПОЛ (табл. 5).

Результати свідчили про поступову активацію залізо-аскорбат-залежного окиснення, що на 30-ту добу експерименту перевищувало рівень контролю у середньому в 3,5 рази. Аналогічно протягом підгострого експерименту поступово зростала активність і NADPH-залежного ПОЛ, на 30-ту добу в середньому у 2,4 разу щодо контрольної групи тварин. Отже, на тлі затравлення щурів досліджуваними хімічними речовинами у мітросомах гепатоцитів активуються процеси ферментативного та більш виражено —

Таблиця 4

Вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних дозою 1/100 LD₅₀ на рівень цитохрому P₄₅₀ у мітросомах печінки щурів, n=6, M±m

Група щурів	Термін спостереження, доба		
	10-та	20-та	30-та
АМІНФ	1,11±0,06 p>0,05	1,66±0,05 p<0,05	1,86±0,01 p<0,05
АМІНФ ₄	1,24±0,10 p>0,05	1,75±0,15 p<0,05	1,67±0,24 p<0,05
АМІНФ ₁₂	1,10±0,07 p>0,05	1,39±0,10 p>0,05	1,58±0,18 p<0,05
Контроль	1,18±0,13	0,92±0,18	0,95±0,18

Вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних дозою 1/100 LD₅₀ на неферментативне залізо-аскорбат-залежне та ферментативне NADPH-залежне перекисне окиснення ліпідів у мікросомах печінки щурів, n=6, M±m

Група щурів	Залізо-аскорбат-залежне перекисне окиснення ліпідів, нМ/мг білка			NADPH-залежне перекисне окиснення ліпідів, нМ/мг білка		
	10-та доба	20-та доба	30-та доба	10-та доба	20-та доба	30-та доба
АМІНФ	1,52±0,03 p<0,05	2,27±0,08 p<0,05	4,41±0,39 p<0,05	2,87±0,11 p<0,05	5,18±0,24 p<0,05	6,00±0,19 p<0,05
АМІНФ ₄	1,40±0,06 p>0,05	2,36±0,06 p<0,05	4,98±0,34 p<0,05	3,13±0,22 p<0,05	5,35±0,52 p<0,05	6,83±0,27 p<0,05
АМІНФ ₁₂	1,39±0,03 p>0,05	2,18±0,07 p<0,05	4,41±0,39 p<0,05	3,02±0,24 p<0,05	4,92±0,25 p<0,05	5,95±0,30 p<0,05
Контроль	1,34±0,05	1,29±0,03	1,31±0,06	2,23±0,11	2,43±0,24	2,58±0,23

неферментативного ПОЛ. Ці дані добре узгоджуються з результатами вивчення біологічної дії олігоєфірів багатоатомних спиртів, які за будовою молекул і фізико-хімічними властивостями також належать до групи поверхнево-активних речовин [10].

Висновки

1. Досліджувані хімічні речовини дозою 1/10 LD₅₀ піддаються в організмі щурів біотрансформації, що підтверджується присутністю у сечі вуглеводнів (гексану, гептану), оцтового та пропіонового альдегідів, ацетону, етилацетату, метанолу, етанолу, ізопропанолу.

2. На 30-ту добу введення щурів АМІНФ та його оксіетильованих похідних дозою 1/100 LD₅₀ спостерігається підвищення активності мікросомального окиснення у гепатоцитах, що підтверджується збільшенням швидкості споживання кисню та окиснення NADPH, вмісту цитохрому P₄₅₀. Такі зміни є захисно-приспосувальною реакцією організму на надходження чужорідних хімічних речовин, пов'язаною як з посиленням процесів їх біотрансформації, так і процесів генерації вільних радикалів і продуктів ПОЛ.

3. Наприкінці підгострого експерименту АМІНФ та його оксіетильовані похідні дозою 1/100 LD₅₀ сприяють підвищен-

ню неферментативного залізо-аскорбат-залежного (у середньому в 3,5 рази) та ферментативного NADPH-залежного (у 2,4 рази) ПОЛ у мікросомах печінки щурів, що призводить до розвитку окиснювального стресу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Землянова М. А. Современные подходы к оценке нарушений метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды / М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова // Экология человека. – 2012. – № 8. – С. 8–14.
2. Danielle K. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation / K. Danielle, O. Pelkonen, T. Ahokas // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2012. – Vol. 44. – P. 257–265.
3. Мокеева Р. Н. Определение низкомолекулярных примесей в сточных водах производства полиоксипропиленполиолов хроматораспределительным методом / Р. Н. Мокеева, Я. А. Царфин, А. А. Карнишин // Журнал аналитической химии. – 1979. – Т. 34, № 9. – С. 1821–1824.
4. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – 371 с.
5. Komoth S. A. Interaction of Ca²⁺ with endoplasmic reticulum of rat liver: A standardized procedures for isolation of rat liver microsomes / S. A. Komoth, K. A. Narayn // Anal. Biochem. – 1972. – Vol. 48, № 1. – P. 53–61.
6. Панченко Л. Ф. Изучение перекисления ненасыщенных жирных кислот липидов в микросомах печени крыс / Л. Ф. Панченко, А. И. Арчаков, Т. А. Александрова // Вопросы меди-

цинской химии. – 1969. – Т. 15, вып. 5. – С. 494–500.

7. Арчаков А. И. Микросомальное окисление / А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1975. – 327 с.

8. Renaud H. J. Assessment of xenobiotic biotransformation including reactive oxygen species generation in the embryo using benzene as an example / H. J. Renaud, A. Rutter, L. M. Winn // Method Mol. Biol. – 2012. – Vol. 889. – P. 253–263.

9. Oxidative homeostasis regulates the response to reductive endoplasmic reticulum stress through translation control / S. Maity, A. Rajkumar, L. Matai [et al.] // Cell Reports. – 2016. – Vol. 16. – P. 851–865.

10. Бондарева А. В. Активність процесів ліпопероксидації у мікросомальній фракції печінки щурів при дії олігоєфірів багатоатомних спиртів / А. В. Бондарева, С. О. Стеценко // Світ медицини і біології. – 2016. – № 3 (57). – С. 98–102.

Надійшла 24.03.2017

УДК 616.092.9

В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська

ОЦІНКА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ПРИ ПІДГОСТРОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ЩУРАМ

Мета дослідження — оцінити у підгострому експерименті вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних з числом оксіетильованих груп 4, 12 дозою 1/100 LD₅₀ на показники мікросомального окиснення у печінці щурів.

Доведено, що досліджувані хімічні речовини дозою 1/10 LD₅₀ піддаються в організмі щурів біотрансформації, дозою 1/100 LD₅₀ на 30-ту добу введення щурам викликають підвищення активності мікросомального окиснення у гепатоцитах. Такі зміни є захисно-приспосувальною реакцією організму на надходження чужорідних хімічних речовин, пов'язаною як з посиленням процесів їх біотрансформації, так і процесів генерації вільних радикалів і продуктів ПОЛ. Виявлено, що АМІНФ та його оксіетильовані похідні дозою 1/100 LD₅₀ наприкінці підгострого експерименту сприяють підвищенню неферментативного залізо-аскорбат-залежного (у середньому в 3,5 рази) та ферментативного НАДФН-залежного (у 2,4 рази) ПОЛ у мікросомах печінки щурів, що сприяє розвитку окиснювального стресу.

Ключові слова: амінометилізононілфенол, оксіетильовані похідні, підгостре пероральне введення, біотрансформація.

UDC 616.092.9

V. V. Babiyenko, I. V. Sakharova, V. Yu. Levkovska

ESTIMATION OF BIOTRANSFORMATION OF AMINOMETHYLIZONONILFENOL AND ITS HYDROXYETHYL DERIVATIVES AT SUBACUTE PERORAL INTRODUCTION TO RATS

A research aim was to estimate in a subacute experiment influence of aminomethylisononilfenol and its hydroxyethyl derivatives with the number of oxygen groups 4, 12 in a dose 1/100 LD₅₀ on the indexes of microsome oxidization in the liver of rats.

It is well-proven that the investigated chemicals in a dose 1/10 LD₅₀ yield biotransformation in the organism of rats in a dose of 1/100 LD₅₀ on the 30th day of introduction to the rats cause the increase of activity of microsome oxidization in hepatocytes. Such changes are the protective reaction of organism to foreign chemicals. It is educed that AMINF and its hydroxyethyl derivatives in a dose 1/100 LD₅₀ at the end of subacute experiment assist the increase of no-enzyme iron-ascorbic-dependent (on the average 3.5 times) and fermentation NADPH-dependent (2.4 times) LPO in microsoma of liver of rats, that assists to development of oxidizing stress.

Key words: aminomethylisononilfenol, hydroxyethyl derivatives, subacute peroral introduction, biotransformation.

УДК 615.332:582.951.4

Ю. О. Бойко, канд. біол. наук, доц.,

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.,

І. А. Бойко, канд. хім. наук,

Н. С. Фізор, канд. фарм. наук, доц.,

Н. А. Сушук, канд. фарм. наук, доц.,

В. С. Беглая,

М. С. Образенко

ФІТОХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CAPSICUM ANNUUM L.*

Одеський національний медичний університет

Вступ

З можливих напрямів пошуку нових речовин із протизапальною активністю перспективним є дослідження сполук рослинного походження, яким притаманні численні біологічні та фармакологічні ефекти, у тому числі й протизапальні [1; 2]. Як джерело протизапальних речовин увагу дослідників привертають плоди *Capsicum annuum L.* (перець одолітній) [3]. Найбільш цікавими біологічно активними компонентами плодів перцю однолітнього є капсаїциноїди [4] та каротиноїди [5]. Капсаїциноїди за своєю хімічною будовою належать до алкалоїдів і мають зне-

болювальну [6], антиканцерогенну дію [7], позитивно впливають на обмін ліпідів [8], захищають кардіоваскулярну та гастроінтестинальну системи [9]. Каротиноїди, у свою чергу, є потужними антиоксидантами, які сприяють нормалізації обмінних процесів під час запалення [5]. Коливання вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів залежно від сорту, рівня стиглості, умов вирощування й зберігання роблять необхідним процес стандартизації плодів різних сортів перцю однолітнього перед можливим застосуванням як лікарської сировини.

Метою цієї роботи було дослідження вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у плодах *Capsicum*

annuum L. найбільш поширених на території України сортів і вивчення протизапальних властивостей екстрактів на їх основі.

Матеріали та методи дослідження

Як рослинна сировина були використані стиглі плоди *Capsicum annuum* L. урожаю 2016 р. чотирьох сортів: Український гіркий, Харківський гіркий, Астраханський, Харуз. Весь рослинний матеріал був отриманий з приватного фермерського господарства, де він вирощувався з сортового насінного матеріалу.

Перед початком аналізу плоди висушувалися при температурі 55 °С до постійної маси, після чого поділялися на три складові частини — плододу м'якоть, насіння та плаценту. Плодоніжки та чашечки видаляли. Отримані рослинні тканини подрібнювали.

Екстрагування капсаїциноїдів з тканинних гомогенатів проводили в апараті Сокслета. Для визначення кількості капсаїциноїдів заздалегідь відомо кількість етанольних екстрактів випарювали на роторному випарнику досуха, після чого сухий залишок розчиняли у 5 мл хлороформметанольної суміші (1 : 1). Аліквоту отриманого розчину наносили на хроматографічні пластинки Сорбфл «аналітичні» типу ПТСХ-АФ-А. Розділення здійснювали у системі абсолютний метанол : оцтова кислота (49 : 1). З ділянки пластинки, що містила «пляму» капсаїцину та дигідрокапсаїцину ($R_f=0,8$ і $R_f=0,6$ відповідно, визначалися заздалегідь), видаляли адсорбуючий шар і переносили у пробірки, що містили 3 мл 0,05 М боратного буферу, рН=9,4 і 0,5 мл насиченого водного розчину 2,6-дихлор-4-хлориміду. Отриману суміш інтенсивно збовтували та залишали на 30 хв у темному місці для розвинення забарвлення. Наступне кількісне визначення капсаїцину та дигідрокапсаїцину проводили на фотоколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 600 нм. Концентрацію капсаїциноїдів вираховували за допомогою калібрувальних кривих [10].

Екстрагування та кількісне визначення каротиноїдів проводили тільки у плодовій м'якоті. Для цього 25 г гомогенату плодової м'якоті заливали 500 мл охолодженого ацетону (5 °С) на кілька хвилин. Отриманий екстракт фільтрували під вакуумним насосом крізь паперові фільтри № 4. Фільтрат переносили у ділільну лійку, що містила петролейний ефір (суміш гептану з гексаном — 1 : 1) та воду. Змішування проводили без струшування, після чого водну фазу видаляли. Суміш, що залишилася, кілька разів промивали дистильованою водою, після чого залишки води видаляли за допомогою безводного сульфату натрію. У подальшому розчин зберігали в герметично зачиненому посуді, у темному місці, при температурі ≤ 5 °С.

Визначення концентрації каротиноїдів різних фракцій проводили таким чином. Точно відому

кількість розчину каротиноїдів у петролейному ефірі концентрували на роторному випарнику до моменту отримання маслянистого залишку, який розчиняли в ацетоні. Після чого проводили вимірювання оптичної щільності при довжині світлової хвилі 472 та 508 нм на фотоколориметрі КФК-3. Концентрація каротиноїдів жовтої та червоної фракцій розраховувалася за такими формулами:

$$C_{\text{червона фракція}}, \text{ МКГ/МЛ} = \frac{21\,444 \times A_{508} - 403,3 \times A_{472}}{270,9},$$

$$C_{\text{жовта фракція}}, \text{ МКГ/МЛ} = \frac{1724,3 \times A_{472} - 2450 \times A_{508}}{270,9},$$

де A_{508} і A_{472} — оптична щільність розчинів для відповідних довжин хвиль [5].

Визначення протизапальних властивостей спиртового екстракту плодів *Capsicum annuum* L. проводили на білих молодих щурах-самцях лінії Wistar, які утримувались у стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Усі дослідження відповідали правилам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) і принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001).

Запальну реакцію викликали введенням 0,2 мл 0,2% розчину карагінану під плантарний апоневроз правої кінцівки. Для лікування запальну ділянку кінцівки занурювали у спиртовий екстракт плодів *Capsicum annuum* L. сорту Український гіркий на 20 хв, один раз на добу. Лікування починали на наступну добу після індукування запалення та проводили до моменту зникнення зовнішніх проявів запального процесу. Терапевтичний протокол для тварин контрольної групи був аналогічним дослідній, але як лікарський препарат був використаний етиловий спирт. Терапевтичну ефективність застосованого лікування оцінювали за динамікою змін морфологічних ознак запалення — об'єму та товщини запального набряку. Об'єм набряку вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра 37140, Ugo Basile (Китай), товщину набряку — електронним штангенциркулем УТ-7201, УАТО (Польща) [11].

Статистична обробка виконувалася з визначенням середніх вірогідних інтервалів.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо кількісного вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у різних частинах плодів *Capsicum annuum* L. українських сортів подані у табл. 1 та 2.

Загальний вміст капсаїцину та дигідрокапсаїцину становив 389 мг/100 г для сорту Український гіркий, 282 мг/100 г для сорту Харківсь-

кий гіркий, 403 мг/100 г для сорту Астраханський та 243 мг/100 г для сорту Харуз. Відсотковий вміст капсаїцину коливався від 60 до 80 %, дигідрокапсаїцину — від 15 до 30 %. Найбільша кількість капсаїциноїдів була у плаценті, найменша — у насінні. Найвищий вміст каротиноїдів визначений у плодах сорту Харуз, найнижчий — у плодах сорту Астраханський. Переважна каротиноїдна фракція — червона, у середньому вміст каротиноїдів червоної фракції удвічі перевищує вміст каротиноїдів жовтої фракції.

Динаміка змін товщини й об'єму карагінан-індукованого набряку при лікуванні спиртовими екстрактами плодів *Capsicum annuum* L. сорту Український гіркий наведена на рис. 1.

Найбільш виражені набрякові явища спостерігаються на першу добу після індукування запалення для дослідної та на першу-другу добу для контрольної групи тварин. Об'єм і товщина

кінцівки у ділянці введення флогогену за умов експерименту збільшується приблизно вдвічі. При застосуванні як терапевтичного агента спиртового екстракту *Capsicum annuum* L. спостерігалось суттєве зменшення запального набряку (23–25 %) вже після першої доби лікування. На сьому добу після індукування запалення, лікування перцевим екстрактом приводило до зникнення набрякових явищ; при пальпації не виявлялася больова реакція, а також спостерігалось відновлення функціональної активності (тварини вільно спиралися на ушкоджену кінцівку). На відміну від цього, у контрольній групі тварин об'єм і ширина запальної ділянки перевищували показники у інтактних тварин на 28–32 %.

Зважаючи на те, що капсаїцин і дигідрокапсаїцин — капсаїциноїди, масова частка яких, зазвичай, перевищує 90 % у капсаїциноїдному складі плодів перцю [12], визначення їх сумарної кількості дозволяє зробити досить точне припу-

Таблиця 1

Вміст капсаїцину та дигідрокапсаїцину в плодах перцю однолітнього різних сортів, мг/100 г свіжих плодів (у перерахунку зі значень для висушеної тканини)

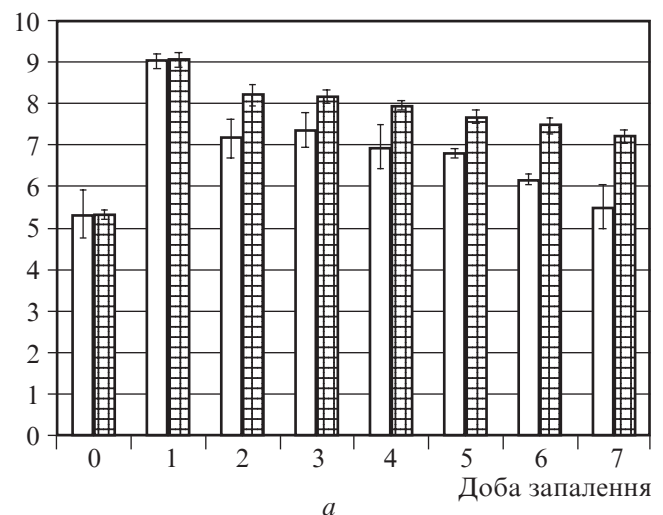
Частина плода	Сорт			
	Український гіркий	Харківський гіркий	Астраханський	Харуз
Вміст капсаїцину				
Плодова м'якоть	51	41	110	56
Насіння	50	28	24	47
Плацента	220	150	160	79
Вміст дигідрокапсаїцину				
Плодова м'якоть	10	12	37	26
Насіння	10	9	10	23
Плацента	48	42	62	12

Таблиця 2

Вміст червоної та жовтої фракцій каротиноїдів у плодах перцю однолітнього різних сортів (у перерахунку зі значень для висушеної тканини)

Показник	Сорт			
	Український гіркий	Харківський гіркий	Астраханський	Харуз
Загальний вміст каротиноїдів, мг/1 г плодової м'якоти	2150	2012	1769	2234
Червона фракція, %	70,5	67,8	72,6	62,5
Жовта фракція, %	29,5	32,2	27,4	27,5

Товщина набряку, мм



Об'єм набряку, мл

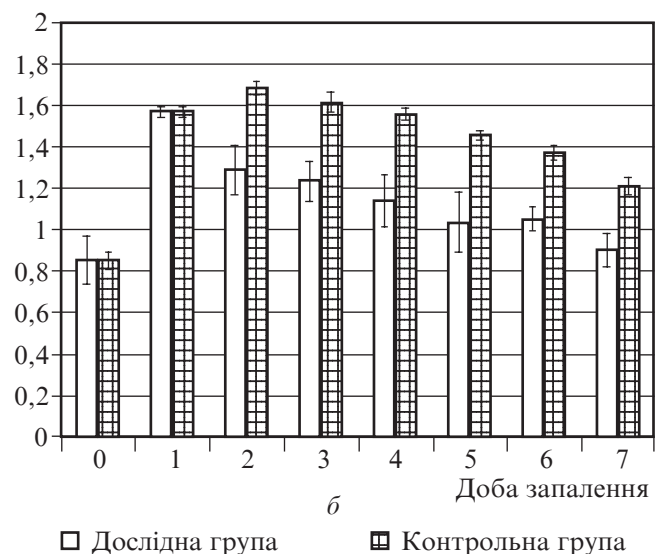


Рис. 1. Динаміка змін товщини (а) та об'єму (б) ділянки карагінан-індукованого запалення у щурів при лікуванні спиртовим екстрактом *Capsicum annuum* L.

щення щодо загального вмісту капсаїциноїдів. Усі досліджені сорти мають масову частку капсаїциноїдів, яка перевищує 0,15 %, що відповідає вимогам ДСТУ 14260-89. Європейська фармакопея пред'являє більш жорсткі вимоги до вмісту капсаїциноїдів. Масова частка капсаїциноїдів у плодах гіркої перцю повинна бути не нижче 0,4 %. Відповідно до критеріїв Європейської фармакопеї, як сировина для виробництва лікарських засобів можуть бути використаними сорт Астраханський та, з можливим урахуванням вмісту капсаїциноїдів, відмінних від капсаїцину та дигідрокапсаїцину, сорт Український гіркий. Для досліджених сортів перцю спостерігається найбільше накопичення капсаїцину та дигідрокапсаїцину у плаценті. Це можна пояснити підвищеною кількістю ключового ферменту синтезу капсаїциноїдів 3-кето-ацил-АСР синтази, що пов'язано з посиленою індукцією гена *Kas* саме у цій тканині [13]. Також слід відмітити, що на накопичення капсаїциноїдів значно впливають температурний режим, рівень вологості та характер опромінювання у разі вирощування культур на закритому ґрунті. Підвищенню вмісту капсаїциноїдів сприяють температури культивування вище 25 °С, рясне зрошування та значне ультрафіолетове опромінювання [14]. Такі умови можуть бути досягнуті при парниковому вирощуванні зі штучним ультрафіолетовим освітленням або при використанні сортів, дозрівання плодів яких припадає на середину літа за умов активного зрошування.

Розглядаючи відсоткове співвідношення каротиноїдних фракцій, можна дійти висновку щодо переважного вмісту капсантину (червона фракція) та більш низького вмісту лютеїну (жовта фракція) у плодів м'якоті перцю. Також у плодах перцю міститься значна кількість β -каротину, який представлений в обох фракціях [5].

Значні протизапальні властивості екстракту *Capsicum annuum L.*, що були виявлені на моделі карагінанового запалення, пояснюються, на нашу думку, високим вмістом у плодах перцю як капсаїциноїдів, так і каротиноїдів. Найбільш вивчений протизапальний механізм дії капсаїциноїдів полягає у десенсibiliзації TRPV-1 рецепторів, що приводить до зниження больової чутливості тонких нервових волокон типу C, а також зменшення виділення прозапальних нейропептидів (субстанція P, кальцитонін ген-споріднений пептид) [13]. Потужний антиоксидантний ефект каротиноїдів зменшує ступінь ушкодження клітинних і субклітинних структур активними формами кисню та вільними радикалами, які у великих кількостях утворюються в першій, альтеруючій, фазі запалення [14]. Для дослідження протизапальної активності був обраний сорт Український гіркий, цей вибір зумовлений широким розповсюдженням даного сорту на території України. У зв'язку з цим саме сорт Україн-

ський гіркий є найбільш імовірним кандидатом для можливого подальшого використання як рослинної сировини для промислового приготування лікарських препаратів перцю однолітнього.

Висновок

Проведене дослідження показало, що сорти *Capsicum annuum L.* Астраханський та Український гіркий, які широко культивуються на території України, відповідають за загальним вмістом капсаїциноїдів вітчизняним і зарубіжним стандартам і можуть бути використані при виготовленні лікарських засобів. Для отримання оптимальної за фітохімічним складом рослинної сировини потрібно приділяти особливу увагу умовам вирощування та культивування перцю однолітнього. Зафіксований протизапальний ефект, на нашу думку, пов'язаний зі синергічною дією капсаїциноїдів і каротиноїдів, що відбувається на різних стадіях запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jain P. Inflammation: Natural resources and its applications / P. Jain, R. Pandey, S. S. Shukla. – Springer, 2015. – 175 p.
2. Mueller M. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices / M. Mueller, S. Hobiger, A. Jungbauer // Food Chemistry. – 2010. – Vol. 122, N 4. – P. 987–996.
3. Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan- and antigen-induced inflammation / F. Spiller, M. K. Alves, S. M. Vieira [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2008. – Vol. 60, N 4. – P. 473–478.
4. Topuz A. Assessment of carotenoids, capsaicinoids and ascorbic acid composition of some selected pepper cultivars (*Capsicum annuum L.*) grown in Turkey / A. Topuz, F. Ozdemir // J. Food Composit. Anal. – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 596–602.
5. Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids Extracted from Dried Pepper (*Capsicum annuum L.*) / M. Hernández-Ortega, A. Ortiz-Moreno, M. D. Hernández-Navarro [et al.] // J. Biomed. Biotech. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–10.
6. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain / L. Mason, R. A. Moore, S. Derry [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328, N 7446. – P. 991.
7. Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and-negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway / N. H. Thoennissen, J. O'Kelly, D. Lu [et al.] // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 285–296.
8. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet / J. I. Joo, D. H. Kim, J. W. Choi [et al.] // J. Proteome Res. – 2010. – Vol. 9. – P. 2977–2987.
9. Peng J. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection / J. Peng, Y. J. Li // Europ. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 627, N 1. – P. 1–7.
10. Pankar D. S. New method for the determination of the capsaicin by using multi-band thin-layer chromatography / D. S. Pankar, N. G. Magar // J. Chromatogr. – 1977. – Vol. 144. – P. 149–152.

11. *Stefanov O. V.* Preclinical studies of drugs / O. V. Stefanov. – К. : “Avicenna”, 2001. – P. 528.

12. *Variation of antioxidant activity and the levels of bioactive compounds in lipophilic and hydrophilic extracts from hot pepper (Capsicum spp.) cultivars* / H. Bae, G. K. Jayaprakasha, J. Jifon [et al.] // *Food Chem.* – 2012. – Vol. 134, N 4. – P. 1912–1918.

13. *Reyes-Escogido M. D.* Chemical and pharmacological aspects of capsaicin / M. D. Reyes-Escogido, E. G. Gonzalez-

Mondragon, E. Vazquez-Tzompantzi // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 1253–1270.

14. *Kaulmann A.* Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention / A. Kaulmann, T. Bohn // *Nutrition Res.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 907–929.

Надійшла 18.04.2017

УДК 615.332:582.951.4

Ю. О. Бойко, О. А. Шандра, І. А. Бойко, Н. С. Фізор, Н. А. Сушук, В. С. Беглая, М. С. Образенко
ФІТОХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПРОТИЗАПАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CAP-
SICUM ANNUUM L.*

Пошук нових природних сполук, що мають протизапальну активність, — актуальне завдання сучасної фармакології. Одним з багатьох джерел подібних речовин є рослина сировина. Плодам *Capsicum annuum L.* притаманна протизапальна активність, у зв'язку з чим метою нашої роботи було дослідження в умовах експериментального запалення фітохімічного складу та лікарських властивостей даної рослини сировини.

За допомогою спектрофотометричних методів було проведено визначення вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у плодах *Capsicum annuum L.* різних сортів. Протизапальні властивості спиртового екстракту плодів *Capsicum annuum L.* вивчалися на моделі карагінан-індукованого запалення.

Було показано, що всі досліджені сорти перцю за загальним вмістом капсаїциноїдів відповідають ДСТУ 14260-89; стандартам Європейської фармакопеї відповідають сорти Астраханський та Український гіркий. Використання спиртового екстракту плодів перцю як протизапальної терапії на моделі карагінан-індукованого запалення дозволило досягти повного одужування тварин на 7-й день з моменту введення флогогену.

Ключові слова: капсаїциноїди, каротиноїди, *Capsicum annuum L.*, протизапальний.

UDC 615.332:582.951.4

Yu. O. Boiko, O. A. Shandra, I. A. Boiko, N. S. Fizor, N. A. Sushchuk, V. S. Beglaya, M. S. Obrazenko
PHYTOCHEMICAL AND ANTI-INFLAMMATORY
PROPERTIES OF *CAPSICUM ANNUUM L.* FRUITS

The search for new natural anti-inflammatory drugs is of current importance pharmacological problem. The plant raw material is an inexhaustible source of substances with different biological activity. The fruits of *Capsicum annuum L.* have anti-inflammatory activity, therefore the aim of our work was to study their phytochemical composition and medicinal properties in the conditions of experimental inflammation.

Using spectrophotometric methods of analysis, the quantitative constituent of capsaicinoids and carotenoids in different varieties of *Capsicum annuum L.* was determined. The study of anti-inflammatory properties of alcohol extracts *Capsicum annuum L.* fruits was carried out on the model of carrageenan-induced inflammation.

All the investigated varieties of pepper according to the content of capsaicinoids corresponded to the requirements of the Ukrainian state standard 14260-89, the requirements of the European Pharmacopoeia corresponded to the variety Astrakhaniski and Ukrainian bitter. Using the treatment with alcohol extracts of pepper fruits carrageenan-induced inflammation, it was possible to achieve complete cure on the 7th day after the injection of phlogogen.

Key words: capsaicinoids, carotenoids, *Capsicum annuum L.*, anti-inflammatory.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко,
О. Р. Піняжко, д-р мед. наук, проф.,
О. Л. Іванків, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРАЛЬНОЇ ПОТУЖНОСТІ ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ І ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Похідні 4-тіазолідинону є перспективними гетероциклами для скринінгу потенційних нейротропних агентів. Раніше нами вперше було ідентифіковано похідні Les-1205 та Les-2658, які викликають протисудомну дію на моделі хронічної епілептичної активності — пентилентет-

разоловому (ПТЗ) кіндлінгу [1], а також є ефективними при гострих коразолових судомомах, судомомах, викликаних максимальним електрошоком, та характеризуються низьким рівнем нейротоксичності [2–10]. Отже, поглиблене вивчення механізмів нейротропної та протисудом-

ної дії вищезгаданих похідних 4-тіазолідинону Les-1205 і Les-2658 є актуальним питанням сучасної біології та медицини.

До останнього часу не досліджувались електрографічні прояви судомної активності за умов застосування похідних 4-тіазолідинону. Разом із тим електро-

графічні прояви кіндлінг-провокованої судомної активності є характерними для формування хронічної епілептизації мозку і дають змогу визначитися з нейрофізіологічними механізмами впливу препаратів на центральні механізми виникнення та розвитку епілептичної активності [11].

Мета даного дослідження — вивчення особливостей електрокортикограми (ЕКоГ) за показниками спектральної потужності у щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов застосування похідних 4-тіазолідинону з попередньо визначеною найбільш виразною протисудомною активністю [1], а також порівняльна оцінка ефективності застосування тестованих сполук з антиепілептичною активністю діазепаму.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження виконано в умовах гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г, що утримувалися за стандартних умов на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Досліди проводили згідно з вимогами GLP та комісії з питань біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20 січня 2014 р.).

Дослідження протисудомної активності здійснювалось у відповідності до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів ДФЦ МОЗ України [12].

На моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти сполук під кодовими назвами Les-1205 і Les-2658, які у хімічному відношенні є етиловим естером [2,4-діоксо-5-(тіазол-2-іл-карбамоїлметил)-тіазолідин-3-іл]-ацетатної кислоти та (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-4-тіазолідиноном відповідно. Тестовані сполуки застосовували середньоефективними до-

зами: Les-1205 дозою 156,3 мг/кг, в/очер, Les-2658 дозою 235,2 мг/кг, в/очер за 30 хв до застосування ПТЗ. Крім того, використовували у п'ятеро менші дози досліджуваних сполук.

Кіндлінг відтворювали шляхом однократних щодобових введень субконвульсивної дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) протягом трьох тижнів [11]. Для спостережень використовували щурів, у яких три останні ін'єкції викликали генералізовані клоніко-тонічні судомні напади. Тяжкість судом оцінювали згідно з п'ятибальною шкалою [1; 11]. Під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) щурам з розвиненим кіндлінгом імплантували ніхромові електроди у відповідності до координат стереотаксичного атласу [13] у фронтальні (AP=1,5; L=1,8), а також у потиличні (AP=-6,0; L=2,5) відділи кори обох півкуль. Індиферентний електрод кріпили в носових кістках і закріплювали їх до поверхні черепа за допомогою зуботехнічної пластмаси типу «Норакрил». Щурів спостерігали починаючи з 7–10-ї доби від моменту проведення оперативного втручання. Електричну активність реєстрували за допомогою комп'ютерної системи «DX-4000» (Харків) монополярно, для чого індиферентний електрод кріпили в носових кістках черепа. При цьому частота опитування каналів становила 256 імпл/с — дані візуалізували на екрані й записували на жорсткий диск для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів дорівнював 0,5–40 Гц. Подальшу off-line обробку сигналів проводили за допомогою програми «Matlab 7,0».

Виразність протисудомних впливів тестованих сполук порівнювали з ефектами лікарського препарату діазепам («Гедон Ріхтер», Угорщина), який вводили в/очер, виходячи з розрахунку 2,7 мг/кг, в/очер за 30 хв до застосування ПТЗ. Визначали кількість тварин з генералізованими судомними реакціями.

Тваринам контрольної групи замість препаратів вводили аналогічний об'єм 0,9 % розчину NaCl.

Оцінку результатів досліджень проводили з використанням статистичних критеріїв — ANOVA + Newmann–Keuls, а також точного критерію Фішера для чотирипольної таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів зі сформованим застосуванням ПТЗ кіндлінгом у фронтальних відділах кори головного мозку спостерігалось зростання потужності коливань дельта-частотного діапазону — на 28,8 % порівняно зі щурами групи контролю ($p < 0,05$). При цьому зростання потужності коливань тета- й альфа-діапазонів відповідно дорівнювало 5,0 % ($p > 0,05$) та 29,6 % ($p < 0,05$). Крім того, у щурів реєструвалось зменшення потужності коливань бета- та гамма-діапазонів на 22,2 % ($p > 0,05$) та 15,2 % ($p > 0,05$) відповідно (рис. 1).

Під впливом діазепаму (2,7 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів спостерігалось зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 24,5 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,05$). При цьому, порівняно з вихідним показником, зменшення потужності коливань тета- і альфа-частотних діапазонів сягало 19,5 % ($p > 0,05$) та 19,0 % ($p > 0,05$) відповідно. Разом із цим діазепам викликав зростання потужності коливань бета- і гамма-діапазонів на 32,3 % ($p < 0,05$) та 40,0 % ($p < 0,05$) відповідно. Зазначені показники не мали достовірних відмінностей порівняно з даними у групі інтактних щурів ($p > 0,05$; див. рис. 1).

Застосування Les-1205 (156,3 мг/кг, в/очер) кіндлінговим щурам викликало зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 25,9 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,05$; див. рис. 1). За цих умов також реєструвалось зменшення по-

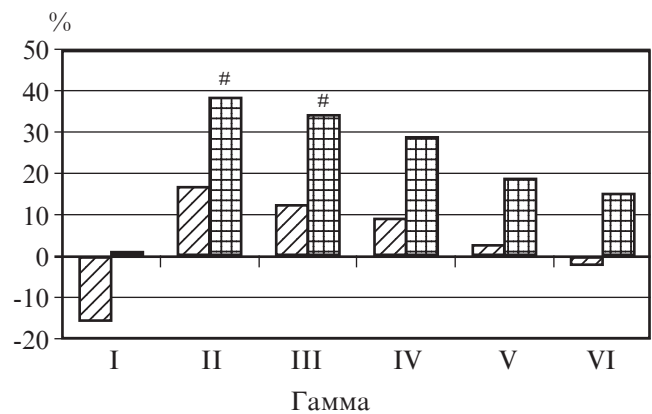
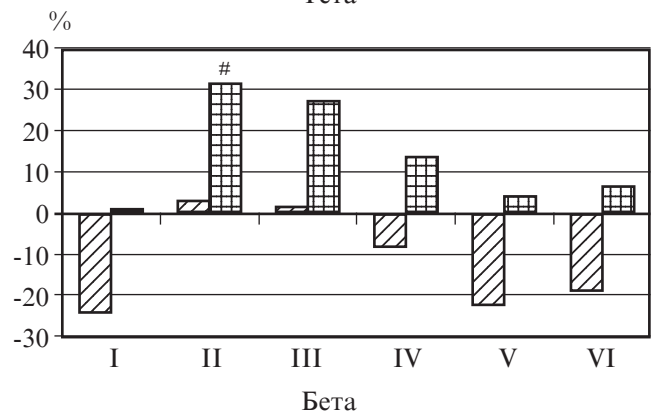
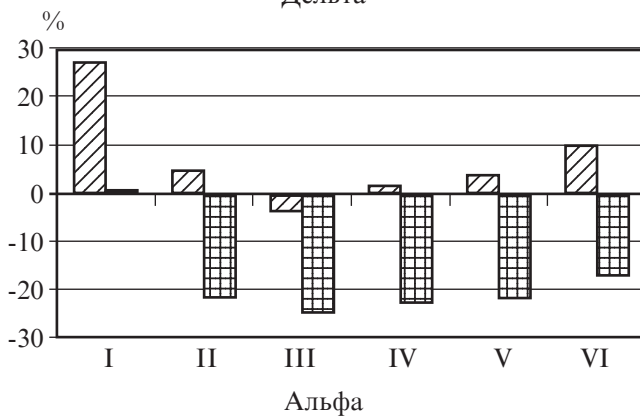
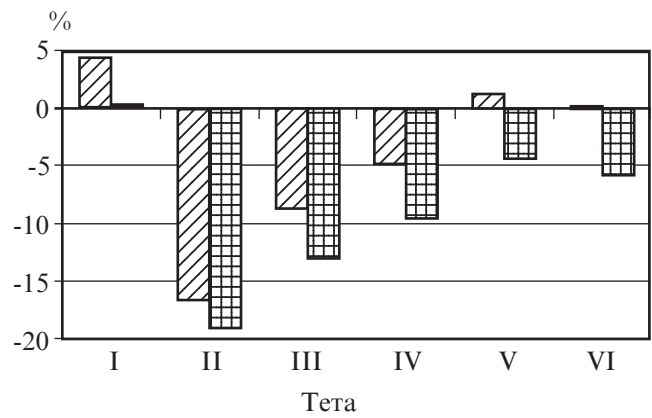
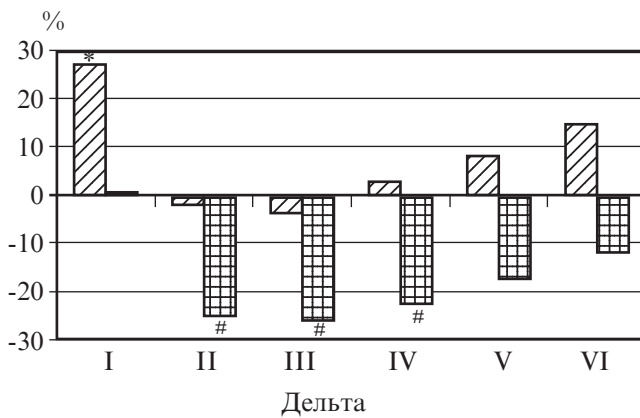


Рис. 1. Особливості спектральної потужності біоелектричної активності лобних відділів кори головного мозку кіндлінгових щурів при застосуванні похідних 4-тіазолідинону та діазепаму. За віссю абсцис: I — кіндлінг; II — діазепам (2,7 мг/кг, в/очер); III та IV — застосування Les-1205 дозами 156,3 та 31,3 мг/кг, в/очер; V та VI — застосування Les-2568 дозами 235,2 та 47,0 мг/кг, в/очер відповідно. За віссю ординат: спектральна потужність ЕЕГ (в % до контролю — інтактних щурів, прийнятих за 100 %); * — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; # — $p < 0,05$ порівняно з кіндлінговими щурами без лікування (критерій U Манна — Уїтні)

тужності коливань тета- і альфа-діапазонів — на 12,0 % ($p > 0,05$) та 25,3 % ($p > 0,05$) відповідно. Потужність коливань бета-діапазону зростала на 28,3 % ($p > 0,05$), тимчасом як у діапазоні гамма-коливань зростання сягало 35,6 % ($p < 0,05$). Причому потужність коливань гамма-діапазону також перевищувала показник, який реєструвався в інтактних щурів, на 14,0 % ($p > 0,05$). За умов застосування Les-1205 дозою 31,3 мг/кг, в/очер спрямованість змін досліджуваних показників мала подібний характер. При цьому потужність коливань дельта-діапазону знижувалася порівняно з вихідним

значенням на 20,7 % ($p < 0,05$), а потужність коливань гамма-діапазону зростала на 30,3 % ($p = 0,053$; див. рис. 1).

Застосування Les-2658 (235,2 мг/кг, в/очер) викликало зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 15,1 % порівняно з даними у кіндлінгових щурів без лікування ($p > 0,05$; див. рис. 1). Зменшення потужності коливань тета- і альфа-частотних діапазонів становило 3,3 % ($p > 0,05$) та 20,2 % ($p > 0,05$) відповідно. Потужність коливань бета- та гамма-частотних діапазонів за цих умов зростала на 3,5 % ($p > 0,05$) та 20,2 % ($p > 0,05$) відповідно. При засто-

суванні меншої дози препарату (47,0 мг/кг, в/очер) спрямованість змін досліджуваних показників залишалася тією ж, що й при використанні більшої дози препарату, але їх виразність була значно меншою ($p > 0,05$; див. рис. 1).

У кіндлінгових щурів потужність коливань дельта-діапазону в структурах потиличної кори перевищувала таку в інтактних щурів (контроль) на 9,9 % ($p > 0,05$; рис. 2). При цьому потужності коливань тета-діапазону й альфа-діапазону були вищими відповідно на 7,9 % ($p > 0,05$) та 22,7 % ($p > 0,05$). Потужність коливань бета- та

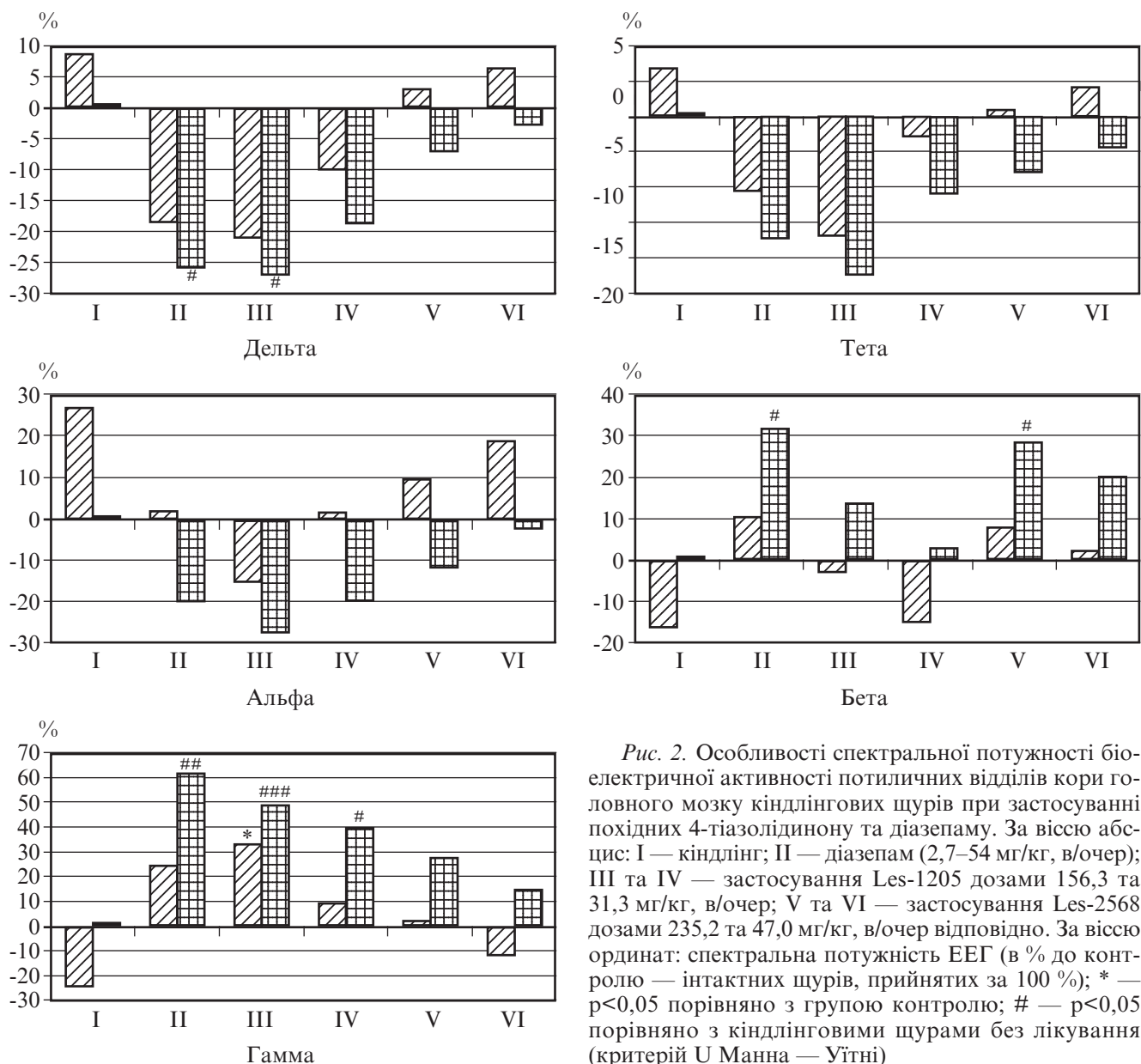


Рис. 2. Особливості спектральної потужності біоелектричної активності потиличних відділів кори головного мозку кіндлінгових щурів при застосуванні похідних 4-тіазолідинону та діазепаму. За віссю абсцис: I — кіндлінг; II — діазепам (2,7–54 мг/кг, в/очер); III та IV — застосування Les-1205 дозами 156,3 та 31,3 мг/кг, в/очер; V та VI — застосування Les-2568 дозами 235,2 та 47,0 мг/кг, в/очер відповідно. За віссю ординат: спектральна потужність ЕЕГ (в % до контролю — інтактних щурів, прийнятих за 100 %); * — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; # — $p < 0,05$ порівняно з кіндлінговими щурами без лікування (критерій U Манна — Уїтні)

гамма-частотних діапазонів була меншою на 16,4 % ($p > 0,05$) та 21,6 % ($p > 0,05$), ніж у інтактних щурів (див. рис. 2).

Під впливом Les-1205 (156,3 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів спостерігалось зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 26,5 % ($p < 0,05$; див. рис. 2). За цих умов також зменшувалася потужність коливань тета-діапазону — на 21,6 % ($p > 0,05$) та альфа-діапазону — на 12,1 % ($p > 0,05$). Одночасно у спектрі бета- та гамма-коливань реєструвалося зростання досліджуваного показника на 15,6 % ($p > 0,05$) та 57,9 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що потужність коливань бета-

діапазону була також достовірно вищою (на 35,3 %; $p < 0,05$), ніж у інтактних щурів. Застосування Les-1205 дозою 31,3 мг/кг, в/очер викликало зменшення потужності коливань дельта-діапазону у кіндлінгових щурів на 17,0 % ($p > 0,05$). За цих умов спостерігалось зменшення потужності коливань тета- та альфа-діапазонів — відповідно на 9,4 % ($p > 0,05$) та 17,5 % ($p > 0,05$). Водночас потужність коливань бета- та гамма-діапазонів збільшувалася відповідно на 3,0 % ($p > 0,05$) та 42,2 % ($p < 0,05$; див. рис. 2).

На тлі введення Les-2658 (235,2 мг/кг, в/очер) у потиличних відділах кори спостерігало-

ся зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 5,7 % порівняно з показником, який реєструвався у кіндлінгових щурів без лікування ($p > 0,05$; див. рис. 2). Зменшення потужності коливань тета- й альфа-діапазонів становило 6,5 % ($p > 0,05$) та 20,2 % ($p > 0,05$) відповідно. При цьому потужність коливань бета- й гамма-діапазонів зростала відповідно на 29,9 % ($p < 0,05$) та 28,0 % ($p > 0,05$). Меншою дозою (47,0 мг/кг, в/очер) Les-2658 викликав зниження потужності коливань дельта-, тета- і альфа-діапазонів відповідно на 2,0, 3,0 і 2,4 % ($p > 0,05$). Потужність коливань бета- і гамма-діапазонів за цих умов збільшувалася

порівняно з кіндлінговими щурами без лікування на 21,6 % ($p > 0,05$) та 16,8 % ($p > 0,05$) відповідно (див. рис. 2).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що для сформованого повторними застосуваннями ПТЗ-кіндлінгу характерними були певні порушення спектральної біоелектричної активності структур фронтальної та потиличної кори, які реєструвалися у стані пасивного неспання тварин. Так, у кіндлінгових щурів у структурах фронтальної кори спостерігалось достовірне зростання потужності коливань дельта- та альфа-діапазонів (на 28,8 та 29,6 % відповідно), а також тенденції до зниження потужності коливань бета- та гамма-діапазонів (на 22,2 та 21,6 % відповідно). Подібні зміни є характерними для різних форм фармакологічного кіндлінгу [11].

Під впливом діазепаму (дозою 2,7 мг/кг, яка запобігала судомним нападам у 50 % кіндлінгових щурів) у структурах фронтальної кори реєструється достовірне зниження потужності коливань дельта-діапазону, а також зростає потужність коливань бета- та гамма-діапазонів. Подібні зрушення, а саме: зменшення потужності коливань дельта-діапазону при зростанні потужності бета- та гамма-коливань, реєструвалися у структурах потиличної кори кіндлінгових щурів. Отримані результати узгоджуються з результатами інших досліджень, у яких вивчали нейротропні ефекти діазепаму. Зокрема, встановлено, що діазепам (1,0–2,5 мг/кг) викликає зростання періоду неспання та періоду повільнохвильового сну, а також дозозалежним чином зменшував потужність коливань у корі головного мозку частотою 2–7,75 Гц і викликає зростання потужності коливань частотою 13–19,75 Гц [14; 15].

Застосування похідного Les-1205 у середньоефективній дозі (156,3 мг/кг, в/очер) викликає зменшення потужності коли-

вань дельта-діапазону при одночасному збільшенні потужності коливань гамма-діапазону на 35,6 % в утвореннях фронтальної кори. При цьому в потиличній корі реєструвалось зменшення потужності коливань дельта-діапазону та зростання потужності гама-коливань. Вп'ятеро менша доза Les-1205 (31,3 мг/кг) викликає подібну спрямованість змін досліджуваних показників при достовірному зменшенні потужності коливань дельта-діапазону в структурах фронтальної кори. При цьому достовірно збільшувалася потужність гамма-коливань у потиличній корі. У середньоефективній дозі Les-2658 (235,2 мг/кг) викликав помітні тенденції до зменшення потужності коливань дельта-діапазону, а також тенденції до зростання показника потужності коливань бета- та гамма-діапазонів при достовірному зростанні потужності бета-коливань у структурах потиличної кори. Менш виразні зрушення подібної спрямованості реєструвалися на тлі застосування Les-2658 дозою препарату, яка була вп'ятеро меншою від величини його ED₅₀.

Таким чином, наведені результати засвідчили, що похідні 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2658 викликають корекцію кіндлінг-індукованих порушень біоелектричної активності кори головного мозку, спрямованість яких є подібною до впливу діазепаму. Разом із тим можна зазначити, що найбільш численні зміни досліджуваних показників були при застосуванні діазепаму, зокрема, достовірні ефекти спостерігалися тричі у фронтальних і потиличних відділах кори мозку при застосуванні середньоефективної дози препарату, тимчасом як під впливом середньоефективної дози Les-1205 достовірні зміни потужності біоелектричних коливань реєструвалися двічі, а при використанні вп'ятеро меншої дози Les-1205 — по одному разу в кожній із зазначених

зон кори мозку. Зміни спектральної потужності коливань при Les-2658 у середньоефективній дозі реєструвалися лише однократно в потиличних відділах кори мозку.

Висновки

1. Похідні 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2658 викликають корекцію кіндлінг-провокованих порушень ЕКоГ шляхом збільшення потужності височастотних і зниження потужності низькочастотних ритмів.

2. За зниженням виразності однотипної за характером дії щодо змін показників спектральної потужності ЕКоГ у кіндлінгових щурів досліджувані препарати розташовувались у ряду таким чином: діазепам, Les-1205 і Les-2658.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Динаміка* кіндлінг-провокованих судом у щурів за умов застосування похідних 4-тіазолідинону та діазепаму / С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко // *Досягнення біології та медицини.* – 2015. – № 1. – С. 63–67.
2. *Lesyk R.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1547–1578.
3. *Зіменковський Б. С.* 4-Тіазолідинони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 106 с.
4. *Verma A.* 4-Thiazolidinone: a biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 897–905.
5. *Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies* / R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, K. S. Rangappa, H. H. Mallinath // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – № 45. – С. 1753–1759.
6. *Malawska B.* New Aticonvulsant Agents / B. Malawska // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5. – P. 69–85.
7. *QSAR Studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold* / Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta [et al.] // *Top. Heterocycl. Chem. (QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II).* – 2006. – Vol. 4. – P. 161–249.
8. *Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some New Arylidenehydrazides*

and 4-Thiazolidinones / N. Ulusoy, N. Ergen, A. Ekinci, H. Ozer // *Monatshfte fur Chemie.* – 1996. – № 127. – P. 1197–1202.

9. *Synthesis, characterization and evaluation of anticonvulsant activity of some novel 4-thiazolidinone derivatives* / A. Bhaumik, M. A. Chandra, S. Saha [et al.] // *Sch. Acad. J. Pharm.* – 2014. – Vol. 3 (2). – P. 128–132.

10. *Пошук нових антиконвульсантних агентів в ряду 4-тіазолідінонів та споріднених гетероциклічних систем* / С. І. Мироненко, Д. В. Камінський, І. О. Нектегаєв [та ін.] // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична*

стандартизація. – 2012. – № 1/2. – С. 124–131.

11. *Шандра А. А.* Киндлинг как модель эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 276 с.

12. *Головенко М. Я.* Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів : метод. рекомендації / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. – К. : Авіценна, 2003. – 26 с.

13. *Paxinos G.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – N. Y. : Acad. Press, 1983. – 293 p.

14. *Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats* / H. van Lier, W. H. I. M. Drinkenburg, Y. J. W. van Eaten, A. M. L. Coenen // *Neuropharmacology.* – 2004. – Vol. 47, N 2. – P. 163–174.

15. *Comparative study on the behavioral and EEG changes induced by diazepam, buspirone and a novel anxiolytic, DIM-2327, in the cat* / T. Hashimoto, C. Hamada, T. Wada, N. Fukuda // *Neuropsychobiology.* – 1992. – Vol. 26. – P. 89–99.

Надійшла 28.03.2017

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко, О. Р. Пінязько, О. Л. Іванків

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРАЛЬНОЇ ПОТУЖНОСТІ ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ І ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ

На моделі пентилентетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти похідних 4-тіазолідінонів — Les-1205 і Les-2658, які вводили дозами 156,3 мг/кг, в/очер і 235,2 мг/кг, в/очер, а також у 1/3 дозу менші дози препаратів за 30 хв до введення ПТЗ; дію препаратів на спектральну потужність електрокортикограми у фронтальних і потиличних відділах кори головного мозку порівнювали з ефектами діазепаму, що застосовувався дозою 2,7 мг/кг, в/очер. Установлено дозозалежне зниження спектральної потужності дельта-діапазону і збільшення потужності бета-і гамма-коливань у фронтальних, а також потиличних відділах кори головного мозку під впливом Les-1205 дозою 156,3 мг/кг, в/очер, що відповідало змінам, викликаним діазепамом (2,7 мг/кг, в/очер). Les-2658 (235,2 мг/кг, в/очер) викликав тільки збільшення потужності високочастотних коливань у потиличних відділах кори головного мозку.

Ключові слова: пентилентетразоловий кіндлінг, 4-тіазолідінони, діазепам.

UDC 615.214.014.015.4.076.9

S. I. Myronenko, O. R. Pinyazhko, O. L. Ivankiv

PECULIARITIES OF THE SPECTRAL POWER OF ELECTROCORTICOGRAM IN KINDLED RATS UNDER CONDITIONS OF USING 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES AND DIAZEPAM

Effects of most perspective compounds — derivatives of 4-thiazolidinones — Les-1205 — ethyl ester of ([2,4-dioxo-5-(thiazol-2-ylkarbamoylmethyl)-thiazolidin-3-yl]-acetic acid and Les-2658 — (5-(nitrobenzyliden)-2-(thiazol-2-imino)-4-thiazolidinone spectral power of electrocorticoagram registered in frontal and occipital brain cortex of pentylentetrazol (PTZ) — kindled rats have been investigated. Both drugs were dosages: Les-1205 — 156,3 and 31,3 mg/kg, i. p. and Les-2658 — 235.2 and 47.0 mg/kg, i. p. in 30 min before PTZ administration. Their effects were compared with such ones induced by diazepam (2.7 mg/kg, i. p.). The dosage-depended decrease of spectral power of delta activity along with the increase of gamma and beta rhythm activity in both cortical zones have been registered after Les — 1205 administration in a dosage of 156,3 mg/kg, i. p., and effect was comparable with such one induced by diazepam (2.7 mg/kg, i. p.). The increase of high-frequency oscillations in occipital cortex was observed after Les-2658 administration in a dosage of 235.2 mg/kg, i. p.

Key words: pentylentetrazol kindling, seizure syndrome, 4-thiazolidinones, diazepam.

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук, доц.,

О. О. Мардашко, д-р біол. наук, проф.,

А. А. Костіна

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський національний медичний університет

Аналіз численних матеріалів, присвячених дослідженням наслідків Чорнобильської катастрофи, свідчить про те, що результат нестохастичних і стохастичних захворювань істотно перевищив теоретичні розрахунки не тільки для ліквідаторів і

осіб, що проживають у зонах радіаційного ризику. В Україні виростає покоління, народжене людьми, що отримали певні дози іонізуючої радіації, і аналіз захворюваності серед цих дітей свідчить про посилення тиску мутагенного фактора [1–3].

Тому особливої уваги потребує вивчення наслідків дії радіації на фізіологічну повноцінність нащадків [4].

Одним із ушкоджень іонізуючого випромінювання є порушення обміну амінокислот, яке проявляється у збільшенні

їх концентрації у плазмі крові та вираженій аміноацидурії, що є наслідком зміни вмісту амінокислот у тканинах опромінених тварин, результатом зниження синтетичних процесів і збільшення розпаду тканинних білків унаслідок активності протеолітичних ферментів [5].

Попередник гормонів мозкової частини надниркових залоз — тирозин, що утворюється шляхом гідроксилування з фенілаланіну, і сам у подальшому залучається до процесів гідроксилування, декарбоксилування та метилування за участі аскорбінової кислоти, яка є позитивним модулятором гідроксилаз [6]. Аргінін і гліцин — попередники у синтезі креатину, що відбувається поетапно у нирках і печінці, унаслідок чого останній накопичується у м'язовій тканині [5].

Метою дослідження було виявити динаміку вмісту окремих амінокислот у крові, їх екскрецію у віковому аспекті, а також вплив іонізуючої радіації на ці показники у статевозрілих тварин та їх нащадків.

Матеріали та методи дослідження

Згідно із завданнями дослідження, до експерименту були залучені статевозрілі тварини, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Одеського медичного університету, а також одномісячні щурята, що народилися від них [7].

В одномісячному віці щурята були включені до експерименту з використанням методик, що проводились у дорослих тварин. Контролем служили неопромінені щури і щурята, що народилися від них.

Для проведення експерименту статевозрілі щури були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 0,5; 1,0 Гр. Враховуючи, що кількість жи-

вих одномісячних щурят від однієї самки — один із критеріїв життєздатності потомства, за якими не тільки результуються зміни, що відбуваються у ранньому постнатальному періоді онтогенезу, але й характеризується здатність тварин до самостійного життя, у щурят у цьому віці виявляли радіорезистентність, для чого піддавали їх тотальному одноразовому гамма-опроміненню дозою 1,0 Гр. Умови опромінення такі ж, як і у статевозрілих тварин. Контролем були щурята, народжені від інтактних тварин. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Одеського обласного онкологічного диспансеру, на базі якого здійснювалося опромінення тварин.

Моделювали фізичне навантаження шляхом плавання тварин при температурі води 25–26 °С з тягарем, масою 10 % від маси піддослідних тварин.

Отримання концентровано-го безбілкового екстракту сироватки крові й сечі та вміст амінокислот фенілаланіну, тирозину, аргініну, гліцину і гуанідиноцту у сироватці крові й сечі визначали хроматографічним методом на папері [8]. В основі розподілу лежать розбіжності за ступенем адсорбції амінокислот і розчинності їх у відповідному розчиннику. Після розподілу амінокислоти дають із нінгідрином у слабкокислому середовищі синє забарвлення з подальшим перетворенням отриманого синього похідного у

стабільне мідне похідне оранжево-червоного кольору, що має максимум поглинання при 530 нм.

Вміст виражали: амінокислот у крові — у мікромолях на літр (мкмоль/л), фенілаланіну і тирозину у сечі — у наномолях на добу (нмоль на добу), аргініну, гліцину та гуанідиноцту — у мікромолях на добу (мкмоль на добу).

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію χ^2 та комп'ютерних програм [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Основним критерієм, що інтегрує генетичні наслідки опромінення, а також підлягає суворій кількісній інтерпретації, є загибель нащадків опромінених тварин, реалізація якої в онтогенезі та у наступних поколіннях зумовлена певними ушкодженнями, індукованими у гаметях батьків (табл. 1).

Проведені дослідження дозволили виявити дозозалежне збільшення кількості неефективних злучень і низьку плодовитість опромінених тварин. Установлено, що зі збільшенням дози опромінення щурів зростає загибель нащадків і знижується середня тривалість життя загиблих щурят.

Виявлення радіорезистентності одномісячних щурят шляхом їх опромінення дозою 1,0 Гр дозволило показати її значне зниження залежно від дози опромі-

Таблиця 1
Показники плодовитості інтактних та опромінених самок і життєздатності народжених щурят

Показник	Група		
	Інтактні	Опромінені дозою 0,5 Гр	Опромінені дозою 1,0 Гр
Кількість тварин у групі, абс.	5	10	20
Кількість тварин, що народили щурят, абс. (відн.)	5 (100 %)	9 (90 %)	6 (30 %)
Кількість народжених щурят, абс. (на 1 самку)	46 (9,2)	80 (8,9)	42 (7,0)
Кількість тварин одномісячного віку, абс. (відн.)	45 (97,8 %)	74 (92,5 %)	31 (73,8 %)

Таблиця 2

**Радіорезистентність щурят,
народжених від інтактних та опромінених тварин**

Група	Кількість тварин у групі, абс.	Кількість загиблих тварин, абс. (відн.)	Середня тривалість життя загиблих, доба	Критерій χ^2 (порівняно з інтактними тваринами)
Щурята, опромінені дозою 1,0 Гр, що народжені тваринами:				
Інтактними	30	2 (6,7 %)	15,5	—
Опроміненими дозою 0,5 Гр	30	5 (16,7 %)	12,0	1,455
Опроміненими дозою 1,0 Гр	30	7 (23,3 %)	9,5	3,268

нення попереднього покоління (табл. 2).

Так, після опромінення одномісячних щурят, народжених від інтактних тварин, загинуло 6,7 %, а тривалість життя загиблих становила 15,5 доби. Із опромінених щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, загинуло 16,7 %, що у 2,5 рази перевищує загибель щурят від інтактних тварин, а тривалість життя — майже на 20 % нижча.

У щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, летальність після опромінення ще вища, а тривалість життя продовжує скорочуватися, що відображається у критерії Пірсона, сягаючи 3,268.

Концентрація фенілаланіну і тирозину — попередників катехоламінів, а також попередни-

ків синтезу креатину — аргініну, гліцину та гуанідиноцту у статевозрілих тварин й одномісячних щурят має такий вигляд (табл. 3).

У крові інтактних статевозрілих тварин концентрація фенілаланіну вища, ніж тирозину, майже на 33 % і дорівнює 80,1 мкмоль/л проти 60,3 мкмоль/л, проте екскретується тирозину в 1,9 рази більше, ніж фенілаланіну. У крові інтактних одномісячних щурят також переважає вміст фенілаланіну над тирозином, але концентрація обох амінокислот у крові достовірно вища (на 35 та 38 % відповідно), ніж у статевозрілих тварин, а ось екскреція їх із сечею суттєво нижча порівняно з останніми. Можливо, це пов'язано з вищою активністю біосинтетичних процесів у щурят.

Таблиця 3

Вміст амінокислот у тканинах інтактних статевозрілих тварин та їх одномісячних нащадків, М±m

Амінокислота	Статевозрілі тварини		Одномісячні тварини	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Фенілаланін, n=8	80,1±6,9 (100 %)	95,4±8,6 (100 %)	108,1±9,4 p<0,05	45,3±3,7 p<0,05
Тирозин, n=8	60,3±5,3 (100 %)	180,1±16,2 (100 %)	83,2±7,8 p<0,05	40,4±3,4 p<0,05
Аргінін, n=8	80,15±12,20 (100 %)	7,851±0,620 (100 %)	123,2±10,3 p<0,05	11,43±0,84 p<0,05
Гліцин, n=8	228,6±21,1 (100 %)	26,68±1,83 (100 %)	341,4±25,1 p<0,05	29,85±2,04 p>0,05
Гуанідиноцет, n=8	8,131±0,570 (100 %)	—	8,861±0,610 p>0,05	—

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами.

Гліцин як проста за структурою і заміна амінокислота має значні екзогенні й ендогенні джерела, тому її рівень у крові перевищує сумарний вміст усіх досліджуваних амінокислот як у статевозрілих, так і в одномісячних тварин. Вміст аргініну у крові інтактних статевозрілих тварин становить 80,15 нмоль/мл, що у 2,85 рази менше за вміст гліцину, концентрація якого у крові — 228,6 нмоль/мл, але майже у 10 разів більше за вміст глікоціаміну, чия концентрація — 8,131 нмоль/мл. Екскретується гліцину у 3,4 рази більше, ніж аргініну. У крові щурят вміст аргініну і гліцину значно перевищує ці показники у статевозрілих тварин, а концентрація глікоціаміну суттєво не відрізняється від цього показника. Аргінін у щурят екскретується з сечею у достовірно більшій кількості, ніж у дорослих тварин.

Оцінюючи вміст амінокислот у крові опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин та екскрецію їх із сечею, слід зазначити, що не відбувається суттєвих змін вмісту амінокислот порівняно з інтактними тваринами (табл. 4).

Підвищення дози опромінення до 1,0 Гр не викликає істотних змін вмісту амінокислот у крові й екскреції їх з сечею порівняно з інтактними тваринами, проте, порівняно з опроміненими дозою 0,5 Гр, спостерігається певна тенденція до збільшення вмісту амінокислот у крові та сечі, причому екскреція аргініну і гліцину суттєво зростає. Враховуючи таку спрямованість змін концентрації амінокислот у крові та сечі опромінених щурів, можна припустити, що послаблюється залучення амінокислот до біосинтезу катехоламінів і креатину та дещо знижується використання незамінних амінокислот опроміненим організмом [10; 11].

У крові щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, не спостерігається суттєвих змін вмісту досліджуваних амінокислот у крові та їх екс-

Таблиця 4

Вміст амінокислот у тканинах статевозрілих тварин через 1 добу після опромінення, $M \pm m$

Амінокислота	Опромінення дозою 0,5 Гр		Опромінення дозою 1,0 Гр	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Фенілаланін, n=8	83,3±8,5 p>0,05	92,2±8,6 p>0,05	84,1±8,6 p>0,05	106,8±11,1 p>0,05
Тирозин, n=8	57,80±5,84 p>0,05	170,6±18,9 p>0,05	65,4±6,7 p>0,05	211,9±20,1 p>0,05
Аргінін, n=8	72,36±11,70 p>0,05	6,328±0,540 p>0,05	86,93±12,80 p>0,05	8,493±0,650* p>0,05
Гліцин, n=8	212,3±20,4 p>0,05	23,71±1,68 p>0,05	242,7±21,9 p>0,05	29,75±1,83* p>0,05
Гуанідиноцет, n=8	7,125±0,520 p>0,05	—	8,273±0,590 p>0,05	—

Примітка. Достовірність відмінностей: p — порівняно з інтактними тваринами; * — порівняно з тваринами, опроміненими дозою 0,5 Гр.

креції з сечею порівняно з інтактними щурятами (табл. 5).

Підвищення дози опромінення статевозрілих тварин до 1,0 Гр не приводить до істотних змін досліджуваних показників у їх нащадків порівняно з інтактними щурятами, проте, як і у статевозрілих тварин порівняно з щурами, опроміненими дозою 0,5 Гр, спостерігається певна тенденція до збільшення вмісту амінокислот у крові та сечі. У сечі одномісячних щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, екскреція фенілаланіну і тирозину

лише на 9–15 % перевищує показники в інтактних щурят, що не є достовірним. Виключенням є вміст гуанідиноцту у крові. Він дещо знижується порівняно з потомством тварин, опромінених дозою 0,5 Гр. Можливо, це можна пояснити тим, що гуанідиноцет є продуктом взаємодії аргініну та гліцину і з підвищенням дози опромінення цей процес сповільнюється.

Ми показали, що радіорезистентність нащадків знижується зі збільшенням дози опромінення їх батьків (див. табл. 2). Досліджуючи вміст амінокис-

лот, слід зазначити, що така доза опромінення щурят (1,0 Гр), народжених від інтактних тварин, не викликає суттєвих змін вмісту фенілаланіну й тирозину у крові та екскреції їх з сечею порівняно з інтактними щурятами (табл. 6).

Опромінення щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, також не викликає суттєвих змін вмісту й екскреції фенілаланіну, проте вміст тирозину в крові дещо знижується порівняно з інтактними щурятами та суттєво зростає його екскреція з сечею.

Опромінення щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, поглиблює дискоординацію вмісту й екскреції амінокислот. Спостерігається подальше зростання концентрації фенілаланіну у крові, а також різко зростає його екскреція щодо інтактних і опромінених щурят, народжених від інтактних тварин. Ще більше змін простежується у динаміці вмісту й екскреції тирозину. Вміст його у крові не тільки перевищує концентрацію в інтактних тварин, але й в опромінених щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр щурів, екскреція ж перевищує показники як в інтактних, так і опромінених щурят, народжених від інтактних тварин.

Таким чином, зниження радіорезистентності нащадків тварин, опромінених різними дозами, підтверджено дискоординаційним обміном амінокислот, і значною мірою це стосується тирозину, що утворюється в організмі шляхом гідроксилювання, тобто можна дійти висновку, що порушується залучення тирозину до синтезу катехоламінів і пігментів.

Фізичне навантаження інтактних щурят суттєво не впливає на стан креатинутворювальної системи, оскільки не відбувається істотних змін вмісту амінокислот-попередників і гуанідиноцту у крові та сечі. Це свідчить про достатню стабільність метаболізму креатину в інтакт-

Таблиця 5

Вміст амінокислот у тканинах одномісячних щурят, народжених від опромінених тварин, $M \pm m$

Амінокислота	Опромінення дозою 0,5 Гр		Опромінення дозою 1,0 Гр	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Фенілаланін, n=8	114,8±12,3 p>0,05	47,0±4,8 p>0,05	119,7±12,1 p>0,05	52,0±5,3 p>0,05
Тирозин, n=8	78,9±8,2 p>0,05	44,1±4,5 p>0,05	96,7±10,2 p>0,05	46,7±4,4 p>0,05
Аргінін, n=8	127,5±16,9 p>0,05	12,41±0,89 p>0,05	138,9±13,3 p>0,05	13,23±0,92 p>0,05
Гліцин, n=8	343,8±24,7 p>0,05	32,67±2,21 p>0,05	372,4±25,8 p>0,05	33,12±2,27 p>0,05
Гуанідиноцет, n=8	9,428±0,640 p>0,05	—	8,391±0,770 p>0,05	—

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами.

Таблиця 6

Вміст амінокислот у тканинах одномісячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин, через 1 добу після опромінення дозою 1,0 Гр, n=8

Група	Фенілаланін		Тирозин	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Інтактні щурята	108,1±9,4 (100 %)	45,3±3,7 (100 %)	83,2±7,8 (100 %)	40,4±3,4 (100 %)
Опромінені щурята, народжені від інтактних тварин	127,2±11,9 p>0,05	43,2±4,1 p>0,05	93,4±9,1 p>0,05	45,0±4,3 p>0,05
Опромінені щурята, народжені від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр	118,3±10,6 p>0,05	52,8±4,9 p>0,05	78,8±7,4 p>0,05	52,4±4,5 p<0,05
Опромінені щурята, народжені від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр	130,5±11,3 p>0,05	61,1±5,6* p<0,05	115,8±10,7# p<0,05	58,5±3,4* p<0,05

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами; * — достовірність відмінностей порівняно з опроміненими щурятами, народженими від інтактних тварин; # — достовірність відмінностей порівняно з опроміненими щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

них щурят після фізичного навантаження. Фізичне навантаження щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, також не виявляє суттєвих змін показників, що вивчаються, щодо інтактних щурят і щодо інтактних щурят після фізичного навантаження (табл. 7).

Відбуваються певні зміни вмісту амінокислот у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані фізичному навантаженню. У крові спостерігається подальше підвищення вмісту аргініну, який досягає 116,2 %, і гліцину, який становить 111,7 %, на відміну від гуанідиноцту, концентрація якого у крові зменшується на 15,7 % порівняно з інтактними щурятами. Разом із цим посилюється екскреція аргініну та гліцину з сечею, але це недостовірно. Однак вміст аргініну у крові та екскреція аргініну і гліцину після навантаження щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, суттєво перевищує ці показники в інтактних щурят після навантаження на фоні подальшого зниження вмісту гуанідиноцту. Виявлені зміни зумовлені тим, що фізичне навантаження нащадків опромінених тварин

викликає дозозалежні зміни вмісту амінокислот-попередників синтезу креатину, збільшення їх екскреції з сечею, і відбувається це на фоні послаблення синтезу гуанідиноцту і щодо інтактних щурят без навантаження, та більшою мірою щодо інтактних щурят після фізичного навантаження.

Зі збільшенням дози опромінення батьків до 1,0 Гр відбувається накопичення вмісту амінокислот-попередників креатину у крові та сечі щурят, можливо, внаслідок послаблення синтезу гуанідиноцту у нирках та його метилювання до креатину у печінці. Виявлені зміни можуть бути результатом порушення проникності амінокислот до клітин або посилення деструкції білка у клітинах нащадків опромінених тварин, унаслідок чого різко посилювалась екскреція цих амінокислот з сечею.

Висновки

1. У крові інтактних щурят вміст амінокислот вищий, а екскретуються фенілаланін і тирозин в значно меншій кількості, ніж у статевозрілих тварин, тимчасом як екскреція аргініну значно перевищує показники статевозрілих тварин.

2. Тенденція до збільшення концентрації амінокислот у крові та сечі з підвищенням дози опромінення статевозрілих тварин дозволяє припустити, що

Таблиця 7

Вміст амінокислот у тканинах одномісячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин через 1 год після навантаження, M±m, n=8

Група	Аргінін		Гліцин		Гуанідиноцет
	Кров	Сеча	Кров	Сеча	Кров
Інтактні щурята	123,2±10,3 (100 %)	11,43±0,84 (100 %)	341,4±25,1 (100 %)	29,85±2,04 (100 %)	8,861±0,610 (100 %)
Інтактні щурята через 1 год після навантаження	109,8±0,1 p>0,05	9,423±0,710 p>0,05	340,30±24,50 p>0,05	27,640±1,960 p>0,05	8,141±0,580 p>0,05
Навантаження народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин	118,80±16,40 p>0,05	10,770±0,780 p>0,05	347,50±24,60 p>0,05	28,930±2,010 p>0,05	8,938±0,620 p>0,05
Навантаження народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин	143,16±12,25* p>0,05	13,620±0,930* p>0,05	381,50±26,10 p>0,05	34,710±2,280* p>0,05	7,470±0,690 p>0,05

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами; * — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами після навантаження.

відбувається ослаблення залучення амінокислот до біосинтезу катехоламінів і креатину та зменшення використання незамінних амінокислот опроміненним організмом.

3. Опромінення одномісячних нащадків опромінених тварин дозою 1,0 Гр свідчить про зростання чутливості до радіаційного ураження, що знаходить своє відображення у загальнобіологічних показниках — летальності, скороченні тривалості життя, а також у порушенні функціонування симпатoadреналової системи, що супроводжується зростанням у крові та сечі концентрації амінокислот-попередників катехоламінів.

4. У нащадків тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, суттєво не порушена креатинутворювальна система, але зі збільшенням дози опромінення батьків до 1,0 Гр прогресивно знижуються радіорезистентність і фізична працездатність щурят унаслідок поступового накопичення вмісту попередників синтезу креатину у крові та сечі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эйдельман Ю. А.* Радиационно-индуцированная нестабильность хро-

мосом. Исследование зависимости доза-эффект методами биофизического моделирования / Ю. А. Эйдельман, С. В. Сланина, С. Г. Андреев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – № 4. – С. 367–379.

2. *Сипягина А. Е.* Характеристика соматического здоровья детей из семей облученных в результате аварии на ЧАЭС родителей / А. Е. Сипягина, Л. С. Балева // Медико-биологические эффекты действия радиации : междунар. конф., 10–11 апреля 2012 г., Москва : тез. докл. – М. : ФГУ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2012. – С. 22.

3. *Карпенко Н. А.* Адаптивность к слабому облучению функции воспроизводства самок крыс, родившихся от облученных отцов / Н. А. Карпенко // Медико-биологические эффекты действия радиации : междунар. конф., 10–11 апреля 2012 г., Москва : тез. докл. – М. : ФГУ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2012. – С. 51.

4. *Ткаченко М. М.* Генетичні наслідки віддалених стохастичних ефектів іонізуючого випромінювання / М. М. Ткаченко, Т. Ф. Любарець // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 78–85.

5. *Степанов Г. Ф.* Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Г. Ф. Степанов. – Одеса, 2005. – 145 с.

6. *Біологічна і біоорганічна хімія : у 2-х книгах / Ю. І. Губський, І. В. Ніженковська, М. М. Корда [та ін.] ;*

за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. – К. : ВСВ «Медицина», 2016. – Кн. 2. Біологічна хімія. – 544 с.

7. *Лабораторные животные.* Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.

8. *Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Миньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.] ; под ред. В. В. Миньшикова.* – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

9. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

10. *Мардашко О. О.* Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах одномісячних щурят і статевозрілих тварин / О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 4 (96). – С. 20–22.

11. *Мардашко О. О.* Порівняльна характеристика порушень метаболізму катехоламінів після опромінення тварин різними дозами / О. О. Мардашко, О. П. Полонський // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 4. – С. 42–44.

Надійшла 24.03.2017

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, О. О. Мардашко, А. А. Костіна МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

У роботі досліджено метаболізм амінокислот у нащадків опромінених тварин. Установлено, що у нащадків тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, суттєво не порушена креатинутворювальна система, але зі збільшенням дози опромінення батьків до 1,0 Гр прогресивно знижується радіорезистентність і фізична працездатність щурят унаслідок поступового накопичення вмісту попередників синтезу креатину у крові та сечі. Опромінення одномісячних нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, свідчить про зростання чутливості до радіаційного ураження, що знаходить своє відображення у загальнобіологічних показниках (летальність, скорочення тривалості життя), а також у порушенні функціонування симпатoadреналової системи, що супроводжується зростанням у крові та сечі концентрації амінокислот-попередників катехоламінів. Тенденція до збільшення концентрації амінокислот у крові та сечі з підвищенням дози опромінення статевозрілих тварин дозволяє припустити, що відбувається ослаблення залучення амінокислот до біосинтезу катехоламінів і креатину та зменшення використання незамінних амінокислот опроміненним організмом.

Ключові слова: амінокислоти, симпатoadреналова система, креатинутворювальна система, іонізуюча радіація, нащадки.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

G. F. Stepanov, O. O. Mardashko, A. A. Kostina THE AMINO ACID METABOLISM IN DESCENDANTS FROM THE RADIATION-EXPOSED ANIMALS

It was investigated the amino acid metabolism in descendants from the radiation-exposed animals. It was established that in descendants from animals, irradiated at dose 0.5 Gy, the system of creatine synthesis wasn't impaired significantly, but with increasing of radiation dose to 1.0 Gy radioresistance and working capacity of rats progressively decrease as a result of accumulation of precursor creatine synthesis in the blood and urine. Irradiation of 1-month-old descendants, born from radiation-exposed animals at dose 1 Gy, gives evidence about the increasing sensibility to radiation injury, which finds its representation in lethality rate, reduced life expectancy and also in sympathoadrenal system malfunction, which accompanies increasing concentrations amino acids-precursors of catecholamines in the blood and urine. Tendency to increasing amino acid concentration in the blood and urine allows to assume diminution of involving amino acids to creatine and catecholamine syntheses and decreasing usage of essential amino acids by radiation-exposed organism.

Key words: amino acids, sympathoadrenal system, system of creatine synthesis, ionizing radiation, descendants.

УДК 61:621.397.13.398

Д. М. Баязітов,
О. В. Туренко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ СИСТЕМИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

Одеський національний медичний університет

Хронічний тазовий біль визначається у разі його проявів тривалістю до 6 міс. [4; 8; 11]. Больовий синдром спричинює значні функціональні порушення у пацієнтів і є викликом для хірургів. Хоча хронічний тазовий біль — типовий прояв гінекологічних захворювань, його наявність визначається не завжди однозначно, тому що больовий синдром є характерним для циклічних змін міометрія. Так, з рандомізованої групи жінок віком від 18 до 50 років 15 % зверталися до гінеколога зі скаргами на тазовий біль [11] і близько 10 % усіх візитів були зумовлені подібними скаргами [3]. Патофізіологічні механізми хронічного больового синдрому є комплексними і можуть залучати до його розвитку багато органів і систем, у тому числі внутрішні статеві органи, генітально-сечову систему, систему травлення, скелетно-м'язову та нервову системи, а також можуть мати психосоматичний генез [10]. При лапароскопічному діагностичному обстеженні цих пацієнток є можливість діагностувати ендометріоз, адгезивні зміни, аномалії матки, а також патологічні зміни з боку придатків матки, однак у 61 % усіх лапароскопічних обстежень джерело болю не вдається виявити [8]. Важливим є й той факт,

що візуалізація патологічних змін у полі зору лапароскопа в багатьох випадках не корелює з тяжкістю болю та гістологічними змінами [5]. Незважаючи на такі дані, апендектомія, яка виконується під час діагностичної лапароскопії, супроводжується усуненням болю у 97 % пацієнтів [2]. Подібний результат є передбачуваним, бо при гістологічному дослідженні патологічні зміни у червоподібному відростку виявляються у 66 % випадків за умови їх зовнішнього нормального макроморфологічного стану [3]. Слід також звернути увагу на те, що наведені в багатьох роботах позитивні результати апендектомії щодо усунення хронічного тазового болю можуть бути переглянуті з урахуванням певних недоліків проведених досліджень [8]. Так, важливими для формулювання остаточних висновків є відсутність опису груп контролю; нечітке визначення терміну хронічного тазового болю; включення до спостереження дітей і чоловіків; відсутність чіткого розмежування з іншими формами хірургічних втручань, наприклад, з приводу ендометріозу та інших захворювань; використання різноманітних шкал оцінки больового синдрому [2; 3].

Мета даного дослідження — вивчення ефективності лапаро-

скопичної апендектомії, а також втручань на придатках матки щодо усунення хронічного тазового больового синдрому. Додатковим завданням роботи було вивчення ефективності діагностики відповідних станів за умов застосування розробленої інформаційно-технічної системи підтримки рішень хірурга за результатами аналізу лапароскопічних зображень [1].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене за результатами лікування жінок (118 пацієнток) віком від 18 до 55 років, яким було здійснено діагностичну лапароскопію. Усі жінки мали показання до хірургічного обстеження з приводу хронічного тазового болю тривалістю більше 6 міс. (у середньому $1,4 \pm 0,6$ року). Усі дослідження проведено відповідно до вимог наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. і схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

До критеріїв виключення із спостереження зарахували перенесені втручання з приводу гістеректомії або білатеральної оваріектомії, апендектомію, а також відсутність чітких свідчень щодо наявності або відсутності апендикса при проведен-

Види хірургічних втручань на придатках матки при хронічному тазовому больовому синдромі

Показання до оперативного втручання	Втручання на придатках	Операції симультанні (на яєчнику з апендектомією)
Синехії	11	6
Кісти яєчника, у тому числі внутрішньопорожнинна кровотеча	9/4	5/1
Ендометріоз	6	3
Перекрут яєчника	3	—
Усього	29	14

ні втручання, значні патологічні зміни, які виявлялися під час лапароскопії, як-от: ендометріоз, аднексит з нашаруванням змінених тканин, лейоміома матки, підтверджені гістопатологічними змінами з боку відповідних біоптатів. Решту жінок, у яких не спостерігали візуальних або гістологічних патологічних порушень з боку тазових органів, включали до спостереження. З цієї когорти сформувавши чотири групи: жінки, яким здійснювали апендектомію (22 пацієнтки); жінки, яким не виконували апендектомію, але здійснювали втручання на яєчнику (29 жінок); жінки із симультанними втручаннями — апендектомією та втручанням на яєчнику (14 пацієнток); жінки, яким не проводили хірургічних маніпуляцій за винятком візуального лапароскопічного обстеження (53 пацієнтки). Окремі види оперативних втручань на придатках матки наведено у табл. 1.

На першому етапі дослідження отримували загальну інформацію щодо пацієнтів, яка включала локалізацію больових відчуттів, історію захворювань, які могли б спричинити тазовий біль (ендометріоз та ін.).

Проводили оцінку вираженості больових відчуттів, а також індексу психофізичної неспроможності [8; 12] до оперативного лікування та через 6 тиж. з моменту його виконання. Оцінка вираженості болю передбачала прохання до пацієнток визначити вираженість болю за допомогою анкети-опитувальника до та після оперативного лікування методом кількісної оцінки цього показника за допомогою 11-бальної шкали — від 0 до 10 балів, приймаючи за 0 — «відсутність болю» і за 10 балів — «найбільш нестерпний біль, який будь-коли відчували» [12]. Відповідно до індексу зниження фізичної та психічної активності, викликаного болем (індекс психофізичної неспроможності), пацієнтки оцінювали власний стан за п'ятьма категоріями: побутові обо-

в'язки, відновлення психофізичного стану, соціальна активність, виконання професійних обов'язків та сексуальна активність. Кожну категорію оцінювали 11-бальною шкалою, приймаючи за 0 балів — відсутність проявів погіршення психофізичного стану, а за 10 — повну неспроможність. Крім того, опитувальник включав питання щодо додаткових процедур і застосування нових фармакологічних засобів під час лікування хронічного тазового болю з моменту проведення лапароскопічного діагностичного обстеження.

Первинний контакт із пацієнткою включав детальне ознайомлення із завданнями та методикою дослідження, а також із самим опитувальником. Після цього розповсюджували опитувальник, відповіді на який отримували у термін до 2 тиж. з моменту його розсилання. Експертну оцінку лапароскопічних зображень з висновком щодо діагнозу та показань до оперативного втручання проводили досвідчені хірурги-лапароскопісти Одеської обласної клінічної лікарні при окремому перегляді результатів лапароскопічної діагностики.

Порівняння між групами здійснювали із застосуванням методу ANOVA, а також тесту Newman-Keuls. Для порівняння тяжкості болю у тій самій групі до та після лікування також використовували спарений t-тест. Значення $p < 0,05$ прийма-

ли як критерій достовірності відмінностей.

Результати дослідження та їх обговорення

Між сформованими групами не було статистичних відмінностей показників віку, кількості пологів і проявів ендометріозу. Однак виявлялися статистичні відмінності щодо локалізації джерела больових відчуттів: у жінок із запаленням червоподібного відростка спостерігали переважно правосторонній больовий синдром — у 14 із 22 (63,6 %) проти 21 із 96 (21,9 %) випадків ($p < 0,05$). Аналіз клінічної симптоматики і даних лабораторного обстеження дозволив визначити наявність патології у 2 із 22 (9,1 %) пацієнток у групі з апендектомією (гострий апендицит середнього ступеня вираженості та хронічний апендицит).

Отримані результати засвідчили, що у пацієнток, яким було виконано апендектомію, у післяопераційному періоді спостерігалось достовірне зменшення досліджуваних показників як за шкалою болю, так і за шкалою індексу психофізичної неспроможності (табл. 2). Слід зазначити, що больовий синдром зменшувався порівняно з вихідним рівнем в 1,93 разу у пацієнток з апендектомією та у 2,36 разу після втручань на придатках матки. Після симультанних втручань відносно зменшення вираженості болю становило 2,5 рази. Найнижче (на 29,2 %) змен-

Динаміка тяжкості больового синдрому та індексу фізичної неспроможності у пацієнток із хронічним мисковим больовим синдромом за різних умов лікування, $M \pm sd$

Показник	Апендектомія, n=22		Втручання на придатках матки, n=29		Симультанні втручання, n=14		Нез'ясована етіологія, n=53	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції	До операції	Після операції	До операції	Після операції
Больові відчуття	7,14±1,89	3,70±1,30*	7,48±1,43	3,17±1,56*	7,50±1,45	3,00±1,11*	6,81±2,10	5,27±1,81**
Побутові обов'язки	5,18±2,15	2,70±1,88*	5,59±1,97	3,31±1,28*	5,93±1,64	2,0±1,3*	5,10±1,96	4,54±2,00#
Відновлення психофізичного стану	5,96±1,91	3,00±1,62*	6,31±1,69	2,28±1,53*	6,64±1,82	3,07±1,68*	5,52±1,69	4,25±1,25**
Соціальна активність	4,87±1,63	2,83±1,49*	5,17±1,87	2,83±1,65*	5,5±1,6	2,43±1,34*	5,00±1,77	3,75±1,42**
Професійні обов'язки	5,27±1,30	3,00±1,33*	5,52±1,30	2,52±1,33*	5,71±1,33	3,21±1,12*	4,92±2,00	3,98±1,44* [@]
Сексуальна активність	6,36±1,47	3,35±1,40*	6,48±1,60	2,96±1,55*	6,86±1,99	3,00±1,41*	6,21±1,80	4,61±1,74**

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідним вихідним значенням у групі; # — $p < 0,05$ порівняно з рештою груп у післяопераційному періоді; @ — $p < 0,05$ порівняно з групами з окремим застосуванням апендектомії та втручаннями на придатках матки. Використано метод ANOVA + Newman-Keuls тест.

шення вираженості болю спостерігалось у групі пацієнток з однією лише діагностичною лапароскопією ($p < 0,05$). При цьому вираженість болю була достовірно більш високою порівняно з такою у пацієнток, яким виконували хірургічні втручання ($p < 0,05$; див. табл. 2).

У групі пацієнток з апендектомією в післяопераційному періоді найбільше зазнав відносного зменшення показник психофізичного відновлення (у 1,99 разу), тимчасом менш за все (у 1,72 разу) відновлювалася соціальна активність хворих. Після оперування на придатках матки найбільше, порівняно з вихідним значенням, зростав показник психофізичного відновлення пацієнток (у 2,77 разу), а найменше — побутова активність (у 1,69 разу). Після симультанних оперативних втручань активність у побуті зростала майже втричі, тимчасом як відновлення професійних обов'язків пацієнток збільшувалося в 1,78 разу. Після діагностичної лапароскопії у жінок зростання побутової активності, порівняно з вихідним значенням, відбувалося лише в 12,3 %,

що було найменшим показником серед досліджуваних груп пацієнток і не відрізнялося від вихідного значення ($p > 0,05$). Найбільш вираженим у цій групі був показник зростання соціальної активності — на 33,3 % порівняно з вихідним значенням. Слід наголосити, що всі досліджувані показники залишалися достовірно більш високими порівняно з такими у групах пацієнтів з хірургічними втручаннями (див. табл. 2).

При проведенні додаткових хірургічних втручань було виявлено, що у групі пацієнток із оперуванням на придатках матки в 3 випадках виконували апендектомію (загострення хронічного апендициту). Таким чином, зважаючи на відносно короткий термін з моменту здійснення первинного втручання (6 тиж.), ці випадки можна вважати хибнонегативними результатами діагностичної лапароскопії (табл. 3). Відповідно у гру-

Таблиця 3

Додаткові лікувальні заходи, проведені в термін до півроку з моменту первинного діагностичного/лікувального втручання, %

Вид втручання	Лікувальний захід		
	Застосування аналгетиків (до повторного хірургічного втручання)	Додаткові хірургічні втручання	Додаткові нехірургічні лікувальні процедури
Апендектомія, n=22	3 (13,6)	3 (13,6)	5 (22,7)
Операції на придатках матки, n=29	5 (17,2)	4 (13,8)	11 (37,9)
Симультанні втручання, n=14	4 (28,6)	2 (14,3)	9 (64,3)
Діагностична лапароскопія, n=53	6 (11,3)	12 (22,6)	15 (28,3)

Примітка. Враховано проведення додаткових хірургічних втручань, які було виконано в термін до 6 тиж. з моменту первинного втручання.

пі пацієнок, яким було виконано апендектомію, 4 жінкам додатково здійснили втручання з приводу ендометріозу (2 особи) та ушивання кісти (2 особи), що також розцінюється як хибнонегативна діагностика в період первинного лапароскопічного огляду. У групі пацієнок з однією лише діагностичною лапароскопією протягом 6 тиж. з моменту її здійснення було проведено 5 втручань з приводу загострення хронічного апендициту та 6 — з приводу видалення кіст яєчників (3 особи), перекруту яєчника (1 особа) й ендометріозу (2 особи; див. табл. 3). Указані випадки також утворюють групу хибнонегативних діагнозів. Водночас при проведенні лапароскопічної діагностики з використанням інформаційно-технічної системи автоматизованої діагностики позитивні діагнози апендициту визначені у 5 пацієнтів, тимчасом як ендометріоз ідентифікований у 3 випадках і ще в 4 — були діагностовані кісти яєчника, але при детальнішому аналізі клініко-лабораторних результатів обстеження оперативне втручання не проводили і в термін до 6 тиж. з моменту діагностичної лапароскопії не виникло показань до оперативного втручання з приводу вказаних захворювань, що дало підстави вважати їх випадками хибнопозитивної діагностики.

Таким чином, отримані результати свідчать, що у жінок з тазовим больовим синдромом невизначеної етіології, яким виконували діагностичну лапароскопію, за шкалами болю й індексу психофізичної спроможності зменшення досліджуваних показників відбувалося в такій послідовності: симультанні оперативні втручання; втручання на придатках матки; апендектомія; лапароскопічне діагностичне втручання без хірургічних маніпуляцій. Подібний рівень покращання стану пацієнок з тазовими болями під впливом апендектомії доведений і в дослідженнях [6], у яких автори

відзначили зменшення больових проявів у 97 % хворих.

Слід зазначити, що апендектомія як можливий метод лікування пацієнок з хронічними тазовими болями сприяє їх усуненню в 87–97 % випадків [6; 7; 9]. Так, при медіані післяопераційного періоду в 19 міс. у 97 % жінок з повторними болями в нижньому квадранті живота відразу після апендектомії спостерігалось значне зменшення больових відчуттів, а відсутність рецидиву болю за вказаний період часу була у 89 % пацієнок [3].

Подібний позитивний вплив на прояви тазового больового синдрому має виконання оперативних втручань на придатках матки [7]. Разом із тим важливим є диференційне визначення причини болю при лапароскопічному обстеженні [2; 8]. Проведене дослідження свідчить про високу діагностичну ефективність застосування автоматизованої системи діагностики патологічних змін за результатами аналізу лапароскопічного зображення.

Наше дослідження дозволяє встановити взаємозв'язок між апендектомією, а також хірургічним усуненням захворювань придатків матки та покращанням стану пацієнок із синдромом хронічного тазового болю. Слід наголосити, що отримані дані є обґрунтованими когортним характером проведеного дослідження, а саме — враховувалися критерії включення пацієнтів до спостереження; до всіх пацієнтів були застосовані ті ж самі технічні засоби лікування, що дозволяє говорити про достатній ступінь стандартизації методів обстеження, лікування, а також ведення післяопераційного періоду.

Висновки

1. Застосування автоматизованої лапароскопічної діагностики при синдромі тазового хронічного болю невизначеної етіології дозволяє виявити показання до оперативного втручання

в 55,0 % діагностичних лапароскопічних обстежень, що супроводжується ефективним усуненням больового синдрому.

2. За ефективністю відновлення психофізичного стану пацієнок застосовані оперативні втручання розподіляються так: симультанні оперативні втручання; втручання на придатках матки; апендектомія. Найменш ефективним лікуванням було у жінок з лапароскопічною діагностикою без хірургічних маніпуляцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Інформаційно-технічна система автоматизованої лапароскопічної діагностики* / А. В. Ляшенко, М. Р. Баязитов, Л. С. Годлевський [та ін.] // *Радіоелектроніка, інформатика, управління*. – 2016. – № 4. – С. 90–96.
2. *Agarwala N. Laparoscopic appendectomy* / N. Agarwala, C. Y. Liu // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2003. – Vol. 10 (2). – P. 166–168.
3. *Diagnostic laparoscopy with planned appendectomy: an integral step in the evaluation of unexplained right lower quadrant pain* / J. M. DeCou, M. W. Gauderer, J. T. Boyle [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2004. – Vol. 20 (2). – P. 123–126.
4. *Drozgyik I. Significance of laparoscopy in the management of chronic pelvic pain* / I. Drozgyik, M. Vizer, I. Szabo // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 133 (2). – P. 223–226.
5. *El Bishry G. Correlation between laparoscopic and histological diagnosis in patients with endometriosis* / G. El Bishry, V. Tselos, A. Pathi // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – P. 511–515.
6. *Is incidental appendectomy necessary in women with ovarian endometrioma?* / H. J. Wie, J. H. Lee, M. S. Kung [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 48 (1). – P. 107–111.
7. *Laparoscopic appendectomy in patients with endometriosis* / B. Berker, N. Lashay, R. Davarpanah [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2005. – Vol. 12 (3). – P. 206–209.
8. *Laparoscopic appendectomy in women without identifiable pathology undergoing laparoscopy for chronic pelvic pain* / A. K. Lal, A. L. Weaver, M. R. Hopkins, A. O. Famuyide // *JSLs.* – 2013. – Vol. 17 (1). – P. 82–87.
9. *Laparoscopic incidental appendectomy during laparoscopic surgery for*

ovarian endometrioma / J. H. Lee, J. S. Choi, S. W. Jeon [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (1). – P. 28. e1–e5.

10. Long-term benefits of laparoscopic appendectomy for chronic abdominal pain in fertile women / D. Popovic, J. Kovjanic, D. Milostic [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2004. – Vol. 45 (2). – P. 171–175.

11. McVeigh E. The surgical management of pelvic pain / E. McVeigh // *Curr. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 15, N5. – P. 291–297.

12. Measurement of acute pelvic pain intensity in gynecology: a comparison of

five methods / A. Fauconnier, E. Dallongeville, C. Huchon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113 (2 Pt 1). – P. 260–269.

Надійшла 28.03.2017

УДК 61:621.397.13.398

Д. М. Баязітов, О. В. Туренко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ СИСТЕМИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

У групі жінок із хронічним тазовим больовим синдромом невизначеної етіології (118 пацієток) було досліджено ефективність застосування системи прийняття рішень, яка базувалася на використанні автоматичного розпізнавання лапароскопічного зображення, щодо подальшої оперативної тактики. Отримані результати засвідчили, що застосування автоматизованої лапароскопічної діагностики дозволяє визначити показання до оперативного втручання в 55,0 % діагностичних лапароскопічних обстежень, що супроводжується ефективним усуненням больового синдрому. За ефективністю відновлення психофізичного стану пацієнтів застосовані оперативні втручання розподілилися так: симультанні оперативні втручання; втручання на придатках матки; апендектомія, а також лапароскопічна діагностика без оперативного втручання.

Ключові слова: хронічний тазовий больовий синдром, лапароскопічна хірургія, автоматизована лапароскопічна діагностика.

UDC 61:621.397.13.398

D. M. Bayazitov, O. V. Turenko

THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS WITH THE USAGE OF AUTOMATIC DIAGNOSTIC SYSTEM IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC PAIN

In women who suffered from chronic pelvic pain with uncertain etiology (118 patients) the effectiveness of the usage of the surgeon support system which was based on automatic laparoscopic image recognition was investigated with regard to pain abolishment in postoperative period. Gained data revealed that the exploration of such system during diagnostic laparoscopy permitted to identify indices for surgical treatment in 55.0% patients, and pain was abolished after operation. In accordance to the index of recovery of psychological and physical state of patents, the effectiveness of the surgery decreased in the next row: multiple operations; operations on ovarium; appendectomy. Least effective was treatment in women who were not identified with the cause of pain during diagnostic laparoscopy session and who were not given operative care.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, laparoscopic surgery, automatic laparoscopic diagnostics.

УДК 617.001.41-021.4

В. В. Баликов, канд. мед. наук, доц.,

К. А. Біднюк, канд. мед. наук,

Р. В. Баликов

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ПРИ АСИМЕТРИЯХ ЛИЦЯ ТА ПОРУШЕННЯХ ПРИКУСУ

Одеський національний медичний університет

Краніальні морфометричні показники, як і морфометрія нижньої щелепи, мають високу цінність з позиції розрахунків при протезуванні — засобом надання допомоги ортопедичним хворим [1; 2; 5]. З другого боку, доцільним є визначення певних інформативних даних морфометрії скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), тобто суглоба, на функціональні елементи якого так чи інакше передаються механічні зу-

силля при рухах нижньої щелепи. Цей суглоб має високий ризик виникнення запально-дистрофічних зрушень за умов стійких морфологічних вад у структурі зубощелепної системи [2]. Саме тому актуальним є аналіз результатів морфометрії СНЩС у хворих з ортопедичною патологією. Слід, однак, зазначити, що до останнього часу не досліджено морфометричні показники, які характеризують функціональний стан

СНЩС, оскільки для достовірної візуалізації внутрішньосуглобового диска необхідним є застосування методу ядерно-магнітно-резонансної (ЯМР) томографії [6].

Метою даного дослідження було визначення морфометричних показників СНЩС за допомогою ЯМР-томограм у пацієнтів зі скелетними асиметриями лицьової частини черепа та наявністю перехресного прикусу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі здійснили обстеження 27 осіб (14 жінок і 13 чоловіків) середнього віку — $(35,6 \pm 4,8)$ року, у яких візуально визначалась асиметрія лица. Передньозадні краніометричні показники дозволили спочатку розподілити всіх пацієнтів на групи з ліво- та правосторонньою асиметріями. Середню лінію обличчя визначали за [5]. Ця лінія проводилася на фронтальному зображенні обличчя через *crista galli* перпендикулярно до лінії, яка з'єднувала точки пересічення ліній основи черепа та країв орбіт очних яблук. На цій лінії точка L1 являла собою медіальний край середнього різця нижньої щелепи, а точка Me — нижній край нижньої щелепи [5].

Відповідно у першій підгрупі ($n=11$) відстань від середньолицьової лінії дорівнювала $(3,3 \pm 0,8)$ мм на рівні краніометричної точки L1 і $(4,7 \pm 1,2)$ мм на рівні точки Me. У групі з правосторонньою асиметрією ($n=16$) відповідні показники становили $(4,2 \pm 1,1)$ мм і $(6,4 \pm 1,7)$ мм. Крім того, досліджували також у порівняльному плані групу практично здорових осіб аналогічного віку ($n=10$). Звукові феномени при рухах у суглобі (відкривання рота) були зареєстровані у 9 з 27 осіб.

Виміри морфометричних показників СНЩС здійснювали двічі на сагітальному зображенні ЯМР, яке дозволяло чітко відслідкувати центри відповідних відростків, як це показано на рис. 1. Лінійні та кутові виміри застосовували окремо для лівого та правого СНЩС, що дозволяло визначити крутизна суглобового горбика, положення диска щодо відростка, а також положення відростка щодо суглобової ямки (Gf) відповідно до методики, яка була запропонована [4; 5]. Згідно з цією методикою, крутизна суглобового горбика визначалась

як кут А між лініями: а) лінією, проведеною від перехрестя горизонталі та вертикалі, яке, у свою чергу, було розташоване в найглибшій точці суглобової ямки, що йшла як дотична до схилу суглобового горбика — з однієї сторони; б) власне горизонталлю (див. рис. 1). Кут В між лініями, які проходили через центр відростка (одна йшла дотично до заднього краю диска, а друга — власне вертикаль), визначали з метою характеристики внутрішньосуглобового розташування хряща. У випадку коли задній край диска був розташований суттєво спереду від вертикалі, яка проходила через центр відростка, йшлося про позитивні результати вимірювань, а коли ззаду від цієї ж лінії — про негативні. Також вимірювали найменший передній простір суглоба (В) — відстань між поверхнею відростка та поверхнею суглобової ямки і найменший задній простір (Г).

Крім того, здійснювали розрахунок відносного заповнення суглобової ямки у процентах за формулою:

$$(Г - В) / (Г + В) \cdot 100.$$

Позитивний знак розрахованої величини свідчив про те, що відросток був розташований у передній частині ямки, негативний — про зміщення відростка в задню частину ямки.

Статистичний аналіз проводили, застосовуючи для обробки варіант парного рангового t-тесту Вілкоксона при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів морфометрії СНЩС показав, що крутизна суглобового горбика була суттєво різною для лівого та правого СНЩС (рис. 2, табл. 1). Так, у групі з лівосторонньою асиметрією крутизна суглобового горбика зліва становила $(36,5 \pm 8,1)^\circ$, а справа — $(29,9 \pm$

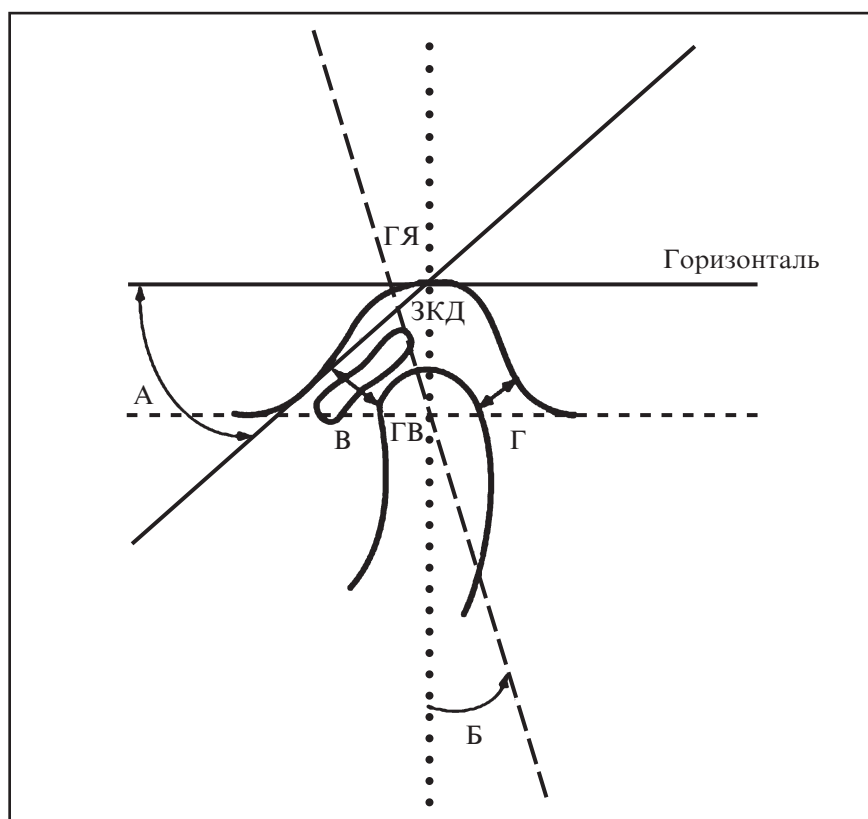


Рис. 1. Кутові та лінійні розміри скронево-нижньощелепного суглоба, які застосовувалися в дослідженні: ГЯ — гленоподібна ямка (ямка суглоба) — найглибша точка кривизни дна ямки; ГВ — голівка відростка; ЗКД — задній край диска; А і Б — кутові характеристики суглоба; В і Г — відповідно передній та задній розміри суглоба

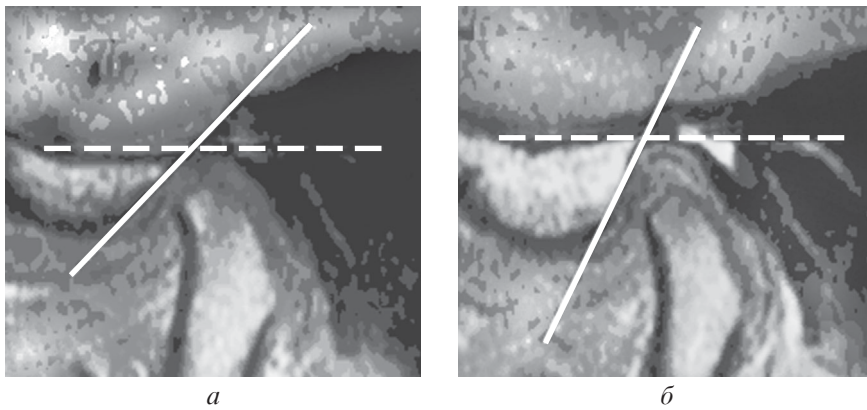


Рис. 2. ЯМР-зображення в парасагітальній проекції у хворого з ліво-сторонньою асиметрією, яке свідчить про наявність різниці у крутизні підйому суглобового горбика скронево-нижньощелепного суглоба: *a* — правий СНЩС; *б* — лівий СНЩС. Штрихова лінія — горизонталь; суцільна лінія — схил суглобового горбика

Таблиця 1

Статистичні порівняльні показники морфометрії скронево-нижньощелепного суглоба, середня \pm SD

СНЩС	Крутизна горбика, °	Кут розташування диска, °	Передній суглобовий простір, мм	Задній суглобовий простір, мм	Положення відростка, %
Лівостороння асиметрія, n=11					
Лівий	36,5 \pm 8,1	1,1 \pm 12,7	2,1 \pm 0,4	2,1 \pm 0,5	-5,3 \pm 1,2
Правий	29,9 \pm 6,8	0,5 \pm 18,9	2,7 \pm 0,6	1,9 \pm 0,6	13,5 \pm 2,3
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Правостороння асиметрія, n=16					
Лівий	31,3 \pm 7,1	-0,5 \pm 16,2	2,6 \pm 0,6	2,2 \pm 0,5	-3,1 \pm 0,8
Правий	36,6 \pm 7,4	7,2 \pm 17,0	2,0 \pm 0,5	2,2 \pm 0,5	6,3 \pm 1,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Група контролю, n=10					
Лівий	32,0 \pm 4,8	-0,8 \pm 13,8	2,5 \pm 0,6	2,7 \pm 0,6	0,9 \pm 0,2
Правий	30,7 \pm 7,1	-0,5 \pm 15,5	2,6 \pm 0,67	2,6 \pm 0,6	1,2 \pm 0,3
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. SD — стандартне відхилення.

$\pm 6,8$)° ($p < 0,05$). Тимчасом у групі з правосторонньою асиметрією крутизна суглобового горбика була більшою справа і становила (36,6 \pm 7,4)°, а зліва — (31,3 \pm 7,1)° ($p < 0,05$). На стороні девіації також спостерігалось зменшення кута А.

Передній простір СНЩС також мав відмінності: у пацієнтів з лівосторонньою асиметрією він був суттєво звуженим зліва — відповідний показник дорівнював (2,1 \pm 0,4) мм, тимчасом як справа було (2,7 \pm 0,6) мм ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

У пацієнтів з правосторонньою асиметрією, навпаки, реєструвалося звуження переднього суглобового простору на стороні асиметрії до (2,0 \pm 0,5) мм і на протилежній стороні до (2,6 \pm 0,6) мм ($p < 0,05$). Задній суглобовий простір не мав суттєвих відмінностей при асиметриях (див. табл. 1). Порівняння величини зміщення диска не виявило суттєвих відмінностей між лівим і правим СНЩС між групами, які спостерігались у дослідженні. Суглобова гленоподібна ямка була

дещо сплющеною в групі з асиметриями на стороні асиметрії, але ці відмінності не мали достовірного статистичного характеру порівняно з протилежною стороною. У групі без асиметрій не спостерігалось суттєвих відмінностей між характеристиками гленоподібної ямки з обох сторін.

Розрахунок показника положення голівки відростка показав, що за умови асиметрії на стороні девіації спостерігається зміщення його розташування таким чином, що переважає заднє положення, тимчасом як у протилежному СНЩС фіксується, навпаки, переднє положення голівки відростка (див. табл. 1). Причому порівняння розрахованих показників з даними в групі контролю також визначили достовірність відмінностей як при порівнянні лівого, так і правого СНЩС в обох випадках асиметрій ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати показали, що у пацієнтів, які страждають на мандибулярний прогнатизм у зв'язку з асиметриями лица, спостерігається розташування відростка нижньої щелепи у передній частині ямки суглоба, що збігається з відповідними даними [4]. Це виявляється, зокрема, у тому, що на стороні асиметрії є звуження переднього суглобового простору між горбиком і відростком нижньої щелепи.

У дослідженнях [7] було встановлено, що при скелетній асиметрії лица, а також асиметрії зубних рядів нижня щелепа може обернутися навколо вертикальної осі таким чином, що відросток на стороні перехрестя нормального та зміщеного зубних рядів розташовується дещо позаду в суглобовій ямці порівняно з контрлатеральним СНЩС. Автори з'ясували, що асиметрія жувального апарату пов'язана також зі значними морфологічними особливостями СНЩС у пацієнтів, що виявлялося у більш значній кру-

тизні схилу суглобового горбика з однієї сторони, а також у звуженні переднього простору суглоба порівняно з протилежним суглобом. Ці закономірності так само виявлялися при лівосторонніх кістково-суглобових асиметриях. Однак автори при цьому не виявили кореляції між зміщенням внутрішньосуглобового диска та напрямком девіації щелепи.

При асиметрії нижньої щелепи відросток контрлатерального суглоба проходить більш короткий і поверхневий шлях під час відкривання рота та інших рухів щелепи, тимчасом як відросток на стороні асиметрії здійснює більш виражені аксіальні рухи [10]. Слід також зазначити, що більш гострий кут зміщення контрлатерального відростка може бути наслідком ремодельовання та дегенеративних змін з боку поверхні кістки [9; 12], а шлях, який проходить під час рухів нижньої щелепи голівка відростка, має критичне значення в процесах адаптації кістки до функціонального навантаження на СНЩС на стороні асиметрії. Унаслідок цього може бути формування більш крутого підйому/схилу суглобового горбика. З часом формуються явні розходження цих показників у лівому та правому СНЩС, і саме завдяки різниці у фізичному навантаженні.

Цифрові моделі біомеханічних процесів, які відбуваються в СНЩС, доводять, що суглобовий горбик формується з метою оптимізації напрямку ліній основного навантаження на відростки та забезпечення зниження навантаження на суглоб у цілому. Асиметрія жувальної функції може порушувати динаміку відповідних силових впливів, у результаті чого відбуваються зміни контурів кісток, на які припадає перерозподілене навантаження [8]. У цілому [6] розглядають можливість того, що асиметричний розподіл сил у суглобі може бути основою різних адаптивних морфологічних змін у СНЩС.

Слід зазначити, що у хворих з порушенням внутрішньої структури СНЩС значною мірою на стороні асиметрії спостерігалось скорочення висоти рами нижньої щелепи, що, у свою чергу, викликає зміщення медіальної лінії нижньої щелепи [3; 11].

Отримані результати свідчать про те, що морфометричні показники СНЩС — крутизна нахилу суглобового горбика, величина переднього суглобового простору є інформативними показниками щодо стану самого суглоба, його відносного функціонального навантаження при вадах лицьового скелета. Ці показники можна використовувати для контролю ефективності протезування й ортопедичного лікування.

Висновки

1. У пацієнтів з асиметричним прогнатизмом спостерігаються суттєві морфологічні відмінності у правому та лівому СНЩС, які, перш за все, стосуються крутизни суглобового горбика.

2. Методика морфометрії показників СНЩС є високоінформативною щодо визначення форми порушення його функції та визначення методів ортопедичного лікування хворих.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть бути базисом для розрахунків показників зубних протезів для лікування хворих на асиметрію лицьової частини черепа. Відмінність подібних протезів полягає у тому, що вперше можливо прицільно розвантажувати відповідний СНЩС і запобігати виникненню його артозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клемин В. А. Ортопедическая стоматология : учеб. пособ. для студентов высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации / В. А. Клемин, В. Е. Жданов. – К. : Медицина, 2010. – 223 с.
2. Овчинников К. А. Изучение височно-нижнечелюстного сустава по дан-

ным МРТ у пациентов с дисплазией соединительной ткани / К. А. Овчинников // Институт стоматологии. – 2016. – № 3. – С. 90.

3. Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике / А. К. Иорданишвили, К. А. Овчинников, Л. Н. Солдатова [и др.] // Вестник Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2015. – № 4. – С. 31–37.

4. Фліс П. С. Ортодонтия : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закладів освіти IV рівня акредитації / П. С. Фліс. – Вінниця : Нова Книга, 2007. – 305 с.

5. Хватова В. А. Клиническая гнатология / В. А. Хватова. – М. : Медицина, 2005. – 296 с.

6. Biometric parameters of the temporomandibular joint and association with disc displacement and pain: a magnetic resonance imaging study / I. Vieira-Queiroz, M. G. G. Torres, C. de Oliveira-Santos [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2013. – Vol. 42 (6). – P. 765–770.

7. Disk and joint morphology variations on coronal and sagittal MRI in temporomandibular joint disorders / O. C. Almasan, M. Hedesiu, G. Baciu [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 1243–1250.

8. Morphological differences in the temporomandibular joints in asymmetrical prognathism patients / M. Kawakami, K. Yamamoto, M. Inoue [et al.] // Orthod. Craniofac. Res. – 2006. – Vol. 6. – P. 71–76.

9. MRI of the TMJ: morphometric comparison of asymptomatic volunteers and symptomatic patients / I. Peroz, A. Seidel, M. Griethe, A. J. Lemke // Quintessence Int. – 2011. – Vol. 42 (8). – P. 659–667.

10. Morphology of the articular eminence in temporomandibular joints and condylar bone change / K. Yamada, A. Tsuruta, K. Hanada [et al.] // J. Oral Rehabil. – 2004. – Vol. 31. – P. 438–444.

11. Simmons C. 3d. Temporomandibular joint orthopedics with anterior repositioning appliance therapy and therapeutic injections / C. Simmons 3d // J. Calif. Dent. Assoc. – 2014. – Vol. 42 (8). – P. 537–547.

12. Temporomandibular joint morphology and disc position in mandibular prognathism patients with and without asymmetry / M. Sotobori, K. Ueki, K. Marukawa [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 43, N 9. – Suppl. 1. – P. e139.

Надійшла 31.03.2017

Отримані результати показали, що у групах з ліво- та правосторонньою асиметріями спостерігаються достовірні підвищення крутизни суглобового горбика порівняно з відповідним показником протилежної сторони. Величина переднього суглобового простору також була більш вузькою на стороні асиметрії, тимчасом як різниці в розмірах заднього суглобового простору не спостерігалось, що є свідченням переднього положення відростка нижньої щелепи в суглобовій ямці СНЦС на стороні асиметрії. Розрахунок положення голівки відростка показав його передню локалізацію на стороні асиметрії та задню на протилежній стороні. Показники положення достовірно відрізнялися від даних у групі контролю.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, асиметрія зубощелепної системи, ядерно-магнітний резонанс.

In both groups with the right and left asymmetrical state of facial skeleton temporo-mandibular joint (TMJ) on the deviated side showed a significantly steeper eminence at the contralateral side ($p < 0.05$). The anterior joint space was narrower on the side of asymmetry than on the contralateral side whereas the posterior joint space did not differ markedly. The marked anterior location of the head of condilus was noted on the side of asymmetry. While posterior one was observed on the contralateral side. Both locations were significantly different from control data ($p < 0.05$).

Key words: temporo-mandibular joint, asymmetry of dental and mandibular system, magnetic resonance imaging.

УДК 618.19-006.6-08

В. Г. Дубініна, *д-р мед. наук, проф.*,О. В. Бондар, *канд. мед. наук,*

І. Л. Маланченко

ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, Університетська клініка

Вступ

Потреба у розробці нових методів лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) сьогодні ні в кого не викликає сумнівів. Статистичні дані свідчать про неухильне зростання захворюваності на РМЗ за останні 20 років, без тенденції до стабілізації [1; 2]. Ця патологія посідає перше місце серед захворювань жіночого населення. Показники захворюваності (69,8 випадку на 100 000 жінок у 2011 р.) і смертності (32,0 %) в Україні наближаються до рівня країн Європейського Союзу.

Методика внутрішньоартеріального введення хіміопрепаратів зробила свій незаперечний внесок у розвиток сучасної онкології, сприяючи зменшенню первинного пухлинного осередку, переведенню з неоперабель-

ного стану у стан, при якому вдається виконувати радикальний обсяг хірургічного втручання [4; 8].

Особлива увага приділяється розробці нових методів лікування хворих на РМЗ (місцево-розповсюджені форми захворювання) з несприятливими факторами прогнозу пухлинного росту [2; 7].

Мета роботи — поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на місцево-розповсюджені форми РМЗ шляхом оптимізації способів введення хімотерапевтичних препаратів, підвищити якість життя пацієнток.

Матеріали та методи дослідження

В основу даного дослідження були покладені дані про 279 хворих на місцево-розповсю-

джені форми РМЗ із несприятливими прогностичними факторами, зі стадіями T4N0-2M0, лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі та Університетській клініці Одеського національного медичного університету в 2000–2014 рр.

У ході проведення дослідження для адекватного аналізу результатів лікування за розглянутими методиками було сформовано дві групи хворих. У першу дослідну групу увійшла 221 пацієнтка, з яких за імуноцитохімічним висновком діагностовано у 168 хворих HER/2-neu позитивний і у 53 пацієнток — базальноподібний біологічний підтипи. Програма комплексного лікування хворих цієї групи включала катетеризацію внутрішньої грудної артерії через верхню надчеревну (патент

України № 29318 від 01.07.2000; патент Російської Федерації № 2169014 від 20.06.2001), проведення двох-трьох циклів селективної внутрішньоартеріальної (в/а) і внутрішньовенної (в/в) поліхіміотерапії (ПХТ) з інтервалом у 21 день, оцінку ефекту, променевою терапією (ПТ) на молочну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку в статичному режимі РОД — 2–2,5 Гр, СОД — 40 Гр, інтервал, оцінку ефекту. Мастектомія у хворих дослідної групи виконувалася лише при досягненні повної або часткової відповіді пухлини (136 операцій у радикальному обсязі). Курси внутрішньоартеріальної ПХТ проводили в режимі безперервної тривалої інфузії (4–6 год) за схемою CMF, CAF або CAMF. Враховуючи ймовірність розвитку локальних ускладнень на фоні введення деяких хіміотерапевтичних агентів (найчастіше — доксорубіцину), половину дози препарату вводили системно. Інфузія хіміопрепаратів у режимі селективного внутрішньоартеріального введення за схемою CMF здійснювалася у такий спосіб:

— Циклофосфан: перший день — 200 мг/год, четвертий, сьомий день — по 150 мг/год;

— Метотрексат: другий, п'ятий день — в/а по 10 мг/год, восьмий день в/в — 40 мг;

— Фторурацил: третій день — 250 мг/год, шостий, дев'ятий день — 180 мг/год.

Протокол застосування схеми CAF у режимі селективної внутрішньоартеріальної ПХТ:

— Циклофосфан: перший день — 200 мг/год, четвертий, сьомий день — по 150 мг/год;

— Доксорубіцин: другий, п'ятий день — в/а по 5 мг/год, восьмий день — в/в 40 мг;

— Фторурацил: третій день — 250 мг/год, шостий, дев'ятий день — 180 мг/год.

Сумарні курсові дози хіміопрепаратів відповідали розрахунковим за критеріями BSA.

Кількість циклів ПХТ визначали, виходячи з оцінки ефективності лікування, загального стану пацієнток, наявності та ступеня вираженості місцевих і системних ускладнень. У середньому пацієнтки одержували 2–3 цикли для досягнення ефекту в неoad'ювантному режимі. За відсутності ефекту до схеми ПХТ включали антрацикліни (1–2 цикли) [3–5].

У контрольну групу увійшло 58 пацієнток, серед яких у 45 був виявлений HER/2-neu позитивний і у 13 — базальноподібний підтипи. На першому етапі лікування пацієнткам цієї групи проводилося 4–6 циклів системної ПХТ за схемами CMF, CAF або CAMF (препарати вводилися згідно з відомими схемами, системно), проведення передопераційного курсу телегамматерапії дрібними фракціями на молочну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку в статичному режимі РОД — 2–2,5 Гр, СОД — 40 Гр, потім виконання мастектомії. Далі хворих оглядав консиліум лікарів для вирішення питання про проведення подальшого спеціального лікування [6; 9].

Під час дообстеження при первинному зверненні пацієнток дослідної та контрольної груп метастазів виявлено не було.

При гістологічному дослідженні операційних матеріалів у дослідній групі хворих переважали пухлини такої морфологічної структури:

— інфільтруюча карцинома 3 ст. злоякості — 32 ((23,53 ± 2,80) %) спостереження;

— інфільтруюча карцинома 2 ст. злоякості — 23 ((16,91 ± 3,50) %) спостереження;

— протоковий інвазивний рак — 18 ((13,24 ± 2,30) %) спостережень.

У пацієнток у пременопаузі з гормонозалежними пухлинами одночасно з катетеризацією виконувалася двостороння тубооваріектомія або застосовувались агоністи рилізінг-гормонів. Хворим у постменопаузі на підставі імуногістохімічних даних призначена відповідна консервативна гормонотерапія.

У контрольній групі хворих при гістологічному дослідженні операційного матеріалу найчастіше пухлини були представлені такими морфологічними варіантами:

— інфільтруюча карцинома 3 ст. злоякості — 10 ((27,03 ± 3,80) %) спостережень;

— інфільтруюча карцинома 2 ст. злоякості — 15 ((40,54 ± 4,50) %) спостережень;

— протоковий інвазивний рак — 5 ((13,51 ± 2,40) %) спостережень.

Статистично значущих відмінностей за частотою зустрічальності різних морфологічних варіантів між хворими контрольної та дослідної груп не виявлено ($p=0,87$).

Також не виявлено статистично значущої відмінності розподілу хворих контрольної та дослідної груп за категорією N ($p=0,06$).

Аналіз вікового складу, розповсюдженості пухлинного процесу, наявності супровідної патології у хворих показав, що склад контрольної та дослідної груп був однорідним.

Усі пацієнтки були детально ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів і дали свою письмову добровільну інформовану згоду на даний вид лікування.

Відповідно до протоколу даного дослідження, до схем комплексного лікування всіх пацієнток була включена ПТ у режимах класичного фракціонування дози.

Гормональне лікування проводили відповідно до сучасних поглядів і підходів до цієї проблеми. Хірургічну або медикаментозну абляцію виконували пацієнткам зі збереженою менструальною функцією та наявністю в пухлині рецепторів стероїдних гормонів, після чого призначали антиестрогенні препарати протягом 2–3 років, із подальшим прийманням інгібіторів ароматази або продовженням вживання антиестрогенів до 5 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Безпосередні результати комплексного лікування хворих

Оцінку ефекту проведеного лікування проводили кожні 6 міс. після закінчення неoad'ювантної ПХТ.

У ході роботи використана методика оцінки ефективності терапії солідних пухлин за шкалою RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). У всіх спостереженнях пухлини оцінені як вимірювані. Визначався найбільший розмір усіх осередків ураження, сума розмірів до лікування розглядалася як базовий розмір і порівнювалася з такою після лікування.

Оцінка віддалених результатів проведеного лікування

Клінічний перебіг захворювання та віддалені результати лікування оцінювали за такими параметрами:

- тривалість життя без рецидивів і нових метастазів;
- частота лімфогенного і гематогенного метастазування;
- скориговане п'ятирічне виживання.

Перераховані показники розраховували в цілому за даними всього вивченого контингенту хворих і окремо за даними контрольної та дослідної груп за-

лежно від проведеного варіанта паліативного лікування.

Облік віддалених результатів проводили з моменту початку лікування.

У дослідній групі з 136 прооперованих у 4 ((5,88±1,50) %) хворих виявлений патоморфоз 1 ст., у 9 ((13,24±2,90) %) — патоморфоз 2 ст., у 24 ((35,22±4,90) %) випадках — патоморфоз 3 ст. і в 28 ((41,18±35,00) %) — патоморфоз 4 ст.

У контрольній групі прооперовано 37 хворих. Патоморфоз 1 ст. діагностований в 1 ((16,67±2,90) %) випадку, в 1 ((16,67±2,90) %) — патоморфоз 2 ст. У 3 ((50,00±5,50) %) випадках відзначався патоморфоз 3 ст. і в 1 ((16,67±2,90) %) — патоморфоз 4 ст.

Відмінності розподілів оцінки ефективності лікування для хворих контрольної та дослідної груп за шкалою RECIST є статистично значущими ($p=0,02$).

Ефективність проведеного лікування оцінювалася мамографічно при вивченні двох розмірів первинної пухлини у прямій і боковій проекціях.

Віддалені результати паліативного лікування хворих

У ході спостереження у хворих дослідної групи виявлені такі варіанти продовження хвороби після проведеного лікування: прогресування захворювання — у 35 ((15,84±3,10) %) спостереженнях, серед них у 10 ((4,52±1,80) %) хворих — метастатичні ураження кісток. Метастази в легені виявлені у 7 ((3,17±1,10) %) хворих через 14,21 міс. Метастатичне ураження печінки діагностовано при контрольному огляді в 4 ((1,81±0,50) %) осіб через 13,41 міс., метастатичний плеврит — у 4 ((1,81±0,40) %) осіб через 12,64 міс., ураження головного мозку — у 2 ((0,90±1,20) %) осіб у середньому через 7,82 міс. Внутріш-

ньошкірні метастази виявлені у 2 хворих, середній часовий інтервал становив 7,27 міс. Продовжений ріст пухлини виявлений в 1 ((0,45±1,40) %) хворого, при цьому середнє значення часового інтервалу дорівнювало 19,5 міс. Метастатичне ураження надключичних лімфовузлів виявлено в 1 ((0,9±0,2) %) випадку через 3,22 міс. Метастази у пахвову зону виявлені у 3 ((1,36±1,10) %) пацієнток через 14,96 міс. з моменту завершення лікування. Метастаз у великий грудний м'яз — в 1 ((0,9±0,2) %) спостереженні через 11,74 міс. після закінчення хіміопроменевого і хірургічного лікування.

У хворих контрольної групи в процесі динамічного спостереження отримані такі результати: у 13 ((22,41±3,50) %) пацієнтів виявлено продовження хвороби. У 2 ((3,45±1,50) %) хворих зафіксований метастатичний плеврит, при цьому середній часовий інтервал становив 14,93 міс. Метастази в кістки спостерігалися у 4 ((6,9±2,3) %) хворих через 20,07 міс., метастази в печінку — в 1 ((1,72±1,30) %) хворої, у середньому через 2 роки, внутрішньошкірні метастази — у 3 ((5,17±1,20) %) хворих, при значенні середнього часового інтервалу 13,7 міс. Продовжений ріст пухлини виявлено у 2 ((3,45±1,30) %) хворих, у середньому через 11,87 міс., метастази у головний мозок — в 1 ((1,72±1,72) %) пацієнтки через 16,34 міс. з моменту завершення лікування.

Усі пацієнтки з діагностованим продовженням хвороби одержали паліативне симптоматичне лікування.

Розгляд випадків продовження захворювання в зоні післяопераційного рубця виявив такі результати: у контрольній групі середній строк метастазування — 11,87 міс.; тимчасом як у дослідній групі середній строк дорівнював 19,5 міс.

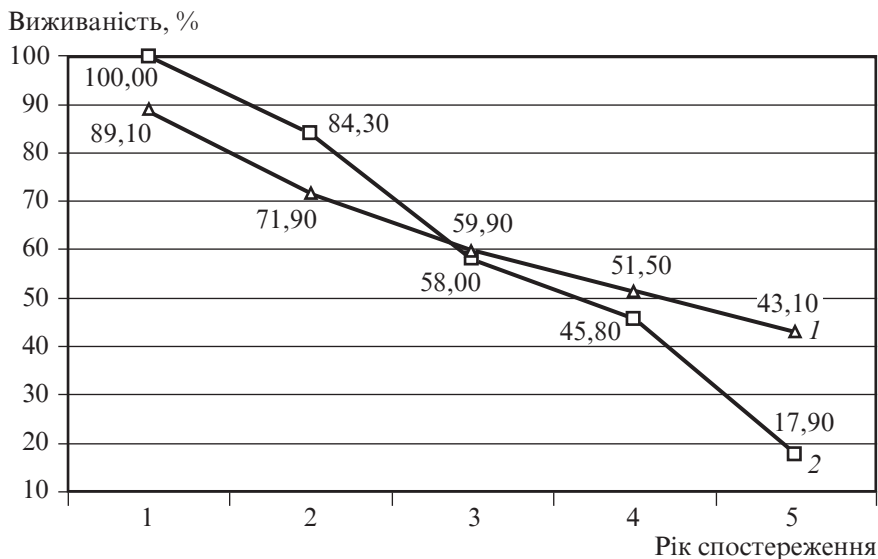


Рис. 1. Динаміка показників п'ятирічної кумулятивної виживаності залежно від проведеного лікування: 1 — пацієнти, що одержували одночасно внутрішньоартеріальну і внутрішньовенну поліхіміотерапію; 2 — пацієнти, що одержували тільки внутрішньовенну поліхіміотерапію

Медіанне значення виживання для хворих дослідної групи становило 14,7 міс., для контрольної — 9,6 міс.

Обговорення отриманих результатів

При порівнянні кривих виживання для обох груп пацієнок виявлена статистично значуща відмінність ($p < 0,001$ при використанні логрангового критерію з виправленням Йейтса). Установлено, що хворі, у яких досягнуто повний або частковий ефект лікування за шкалою RECIST, живуть довше після проведення селективної внутрішньоартеріальної ПХТ. Повний або частковий ефект за шкалою RECIST частіше зареєстрований у пацієнтів дослідної групи, що дозволило досягти в них кращих показників виживаності.

Усі пацієнтки з виявленим продовженням хвороби одержували паліативне хіміопромене і гормональне лікування.

Середня тривалість життя хворих дослідної групи становила ($3,43 \pm 0,18$) року, тимчасом як у контрольній — ($1,8 \pm$

$\pm 0,4$) року, що значно перевершує статистичні дані вітчизняних і зарубіжних авторів. Показники загальної трирічної виживаності хворих дослідної групи дорівнювали ($59,9 \pm 4,5$) %, а п'ятирічної — ($43,1 \pm 5,5$) %.

У контрольній групі показники загальної три- і п'ятирічної виживаності були вірогідно нижчими — ($58,0 \pm 6,3$) і ($17,9 \pm 8,4$) % відповідно (рис. 1).

Висновки

1. Результати комплексного лікування місцево-розповсюдженого раку молочної залози з несприятливими факторами прогнозу пухлинного росту за розробленою методикою із застосуванням комбінації введення селективної внутрішньоартеріальної та внутрішньовенної поліхіміотерапії у басейні внутрішньої грудної артерії у поєднанні з променевою і гормональною терапією перевершують результати стандартних програм лікування хворих на місцево-розповсюджені форми раку молочної залози з виконанням мастектомії, проведенням системної хіміотерапії.

2. Розроблена авторами методика може бути рекомендована до широкого застосування у даній категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е. М. Аксель // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
2. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / за ред. С. О. Шалімова // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2012. – № 13. – 51 с.
3. Седаков І. Є. Морфологічні критерії діагностики, оцінка ефективності і прогноз при комбінованому лікуванні місцево-поширеного первинно-неоперабельного раку молочної залози / І. Є. Седаков // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 133–137.
4. Седаков І. Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» / І. Є. Седаков. – Донецьк, 2004. – 42 с.
5. Бондар Г. В. Первинно-неоперабельний рак молочної залози / Г. В. Бондар, І. Є. Седаков, В. Г. Шлопов. – Донецьк : Каштан, 2005. – 348 с.
6. Тактика лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы / Н. Г. Семикоз, И. Е. Седаков, Д. В. Трухин [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 115–117.
7. Седаков І. Є. Місцево-поширений, первинно-неоперабельний рак молочної залози: патоморфологічна оцінка ефективності комбінованого лікування / І. Є. Седаков // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – Т. 8, № 4. – С. 55–61.
8. Merrick H. W. Intraoperative radiation therapy for breast cancer / H. W. Merrick 3rd, E. Hager, R. R. Jr. Dobbrower // Surg Oncol Clin N Am. – 2003, Oct. – Vol. 12 (4). – P. 1065–1078.
9. Meric-Bernstam F. Breast conservation in breast cancer: surgical and adjuvant considerations / F. Meric-Bernstam // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2004, Feb. – Vol. 16 (1). – P. 31–36.

Надійшла 11.04.2017

УДК 618.19-006.6-08

В. Г. Дубініна, О. В. Бондар, І. Л. Маланченко

ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В основу проведеного дослідження були покладені дані про 279 хворих з місцево-розповсюдженими формами раку молочної залози і несприятливими прогностичними чинниками, із стадіями T4N0-2M0, лікування яким було проведене в Донецькому обласному протипухлинному центрі та Університетській клініці Одеського національного медичного університету за період з 2000–2014 рр.

Представлений спосіб лікування хворих на місцево-розповсюджений рак молочної залози, що полягає у проведенні комплексного лікування з використанням двох шляхів одночасного введення ПХТ — селективного і системного. Отримані результати лікування продемонстрували значну перевагу порівняно із застосуванням традиційних методів уведення препаратів для лікування даної патології.

Ключові слова: місцево-розповсюджений рак молочної залози, комплексне лікування.

UDC 618.19-006.6-08

V. G. Dubinina, O. V. Bondar, I. L. Malanchenko

THE WAYS TO OPTIMIZE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REGIONAL BREAST CANCER

The basis for this research was the data about 279 patients with regional forms of breast cancer and unfavorable predictive factors with stages T4N0-2M0, who were treated at Donetsk Regional Antitumor Center and University Clinic of Odessa in 2000–2014.

The results from complex treatment of regional breast cancer with unfavorable factors for prognosis of tumor growth due to developed methodology using the combination of introduction of selective intra-arterial and intravenous polychemotherapy in the basin of internal mammary artery in conjunction with radiological and hormonal therapy exceed the results from standard programs for treatment of patients with regional forms of breast cancer with performance of mastectomy and systemic chemotherapy.

The methodology, developed by authors, was recommended for wide application in such category of patients.

Key words: regional breast cancer, complex treatment, intra-arterial introduction, internal mammary artery.

УДК 616.981.21/958.7:616-008.64

Л. А. Кравченко^{1, 2},

П. Б. Антоненко¹, *д-р мед. наук, проф.*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ЧАС АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

¹ *Одеський національний медичний університет,*

² *КУ «Одеський обласний центр для ВІЛ-інфікованих дітей та молоді»*

Вірус імунодефіциту людини, або ВІЛ-інфекція, та вірусні гепатити В і С мають загальні шляхи передачі та поширюються в тих самих групах населення. Вірусні гепатити, разом із ВІЛ-інфекцією, — одна з найактуальніших проблем сучасної медицини. Останніми роками неухильно зростає інтерес учених до проблеми вірусного гепатиту С. Це пов'язано як із суттєвим зростанням кількості інфікованих цим вірусом — щороку заражається кілька мільйонів чоловік, з високою частотою хронізації (за різними даними, від 70 до 90 %), так і з відсутністю ефективних методів профілактики й лікування [1].

Епідеміологічний нагляд за ВІЛ-інфекцією включає обстеження ВІЛ-інфікованих осіб на наявність маркерів вірусів гепа-

титів В і С, що, як і вірус імунодефіциту, передаються від людини до людини природними і штучними шляхами. Основними групами ризику є наркоманни, реципієнти трансфузій крові та її препаратів; статевий шлях передачі менш значущий: у чоловіків, які практикують секс із чоловіками, ко-інфекція ВІЛ і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) виявляється у 6–8 %. Ризик вертикальної передачі у ВІЛ-інфікованих матерів із ХВГС становить 8 %, а порівняно з ВІЛ-негативними — 6 %. Співвідношення жовтушних і безжовтушних форм ХВГС дорівнює 6 : 1, що пояснює меншу частоту виявлення інфекції. Одночасне зараження ВІЛ + ХВГС зумовлює швидкий розвиток маніфестних форм ХВГС, цирроз печінки розвивається утри-

чі швидше, що призводить до летального результату на 10 років раніше, ніж у пацієнтів з ХВГС-моноінфекцією [2].

Сьогодні недостатньо висвітлені питання розповсюдженості коморбідних гемоконтактних інфекційних захворювань серед пацієнтів, частоти виявлення змішаних варіантів гемоконтактних вірусних інфекцій та їх епідемічної небезпеки при проведенні оперативних втручань. У літературі є лише розрізнені відомості про систему раннього виявлення поєднаних інфекційних захворювань із гемоконтактним шляхом передачі у пацієнтів, способи зниження ризику передачі збудника при наданні допомоги пацієнтам із соматичною патологією, особливості перебігу, маркерної ідентифікації та ефекти стан-

дартної противірусної терапії даної коморбідної патології, яка супроводжується інфекційними захворюваннями, що і зумовило актуальність даної експериментальної роботи [3–5].

Мета роботи — вивчення основних лабораторних особливостей прояву і перебігу вірусного гепатиту С та ВІЛ-інфекції як мікст-патології під час антиретровірусної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання цієї роботи проводилося клініко-лабораторне обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією та ХВГС, що спостерігалися в Одеському обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом у 2015–2016 рр. Усі хворі пройшли клінічне обстеження, а також базисні лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією. Були виділені три основні клінічні групи: 1) пацієнти з ХВГС — 41 особа; 2) пацієнти з ВІЛ-інфекцією — 58 осіб; 3) пацієнти з мікст-інфекцією (ВІЛ + ХВГС) — 81 особа. Усі хворі з ВІЛ-інфекцією отримували лікування препаратами алувія і калетра (лопінавір 200 мг і ритонавір 50 мг) по 2 таблетки двічі на день (800/200 мг) перорально протягом року згідно з наказом МОЗ України № 92 від 24.02.2015 р. [6] Окрім антиретровірусної терапії, пацієнти не отримували жодних інших препаратів.

У всіх досліджених діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений виявленням антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу (УФА) з використанням вітчизняних та імпортованих тест-систем — ДС (Genscreen Plus HIV Ag/Ab), ImmunoComb II і в деяких випадках методом імуноблотингу із застосуванням рекомбінантних поліпептидів, в аналізах крові були виявлені маркери вірусних гепатитів. Також було проведено комплексне обстеження, що включало визначення біохімічних, гематоло-

гічних, серологічних і вірусологічних показників. Вірусне навантаження ВІЛ у ВІЛ-інфікованих досліджували на автоматичному аналізаторі Abbot m 200 rt. Крім специфічних вірусологічних досліджень, у пацієнтів визначали кількість CD4+ лімфоцитів як основного показника стану імунітету при ВІЛ-інфекції за допомогою проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл фірми “U-test” (США) на однолазерній 4-кольоровій проточній цитофлюориметрії Beckman Coulter epics XL. Діагноз вірусного гепатиту С підтверджувався виявленням у сироватці крові антитіл (Anti-HCV, HCV-IgG, HCV-IgM) до вірусу гепатиту С (HCV) з використанням тест-систем «Аквапаст» і «Діа-плюс». Також з'ясовували генотип вірусів гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції (Real-Time PCR, аналізатор RotorGene, тест-система «АмпліСенс»).

У пацієнтів досліджували стандартні біохімічні показники крові. Рівень загального білірубину визначався методом Ендрассіка — Клеггорна — Грофа, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) — уніфікованим методом Райтмана — Френкеля в модифікації К. Г. Калетанакі та шляхом відновлення пірувату до лактату лактатдегідрогеназою відповідно, активність γ -глутамілтрансферази (ГГТ) — методом оцінювання швидкості утворення 3-карбоксі-4-нітроаніліну [7]. Тимолова проба базується на тому, що сироваткові γ -глобуліни і ліпопротеїни осідають при рН 7,55 під впливом тимолово-вероналового розчину. Залежно від кількості і взаємного співвідношення окремих білкових фракцій виникає помутніння, інтенсивність якого вимірюють турбідиметрично [8]. Принцип методу визначення рівня альбумінів у венозній крові полягає в тому, що альбумін із бромкрезоловим зеленим у слабкокислому середо-

вищі утворює забарвлений комплекс синього кольору, інтенсивність якого пропорційна концентрації альбуміну. Для визначення рівня глобулінів використовували уніфікований метод осадження карболовою кислотою — реакція Панді [9]. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми “STATISTICA® for Windows 6.0”, а також “SPSS 17.0”, “Microsoft Excel 2003”. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ми отримали такі показники активності вірусної інфекції в організмі хворих залежно від того, чи була їм проведена антиретровірусна терапія (до і після лікування), чи ні, та відповідно розподілили їх по групах (табл. 1). Установлено, що до початку антиретровірусної терапії рівень CD4+ Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих достовірно не залежав від наявності або відсутності ко-захворювання ХВГС. Водночас кількість CD4+ у пацієнтів з ХВГС та ВІЛ-негативним статусом була в 4,8 рази ($p < 0,001$) і 5,4 рази ($p < 0,001$) вищою щодо ВІЛ-інфікованих за відсутності або наявності ХВГС відповідно. На початку і при завершенні антиретровірусної терапії вірусне навантаження ВІЛ за наявності ко-захворювання ХВГС було в 2,5 рази ($p < 0,001$) і 1,6 рази ($p < 0,001$) вищим відповідно, ніж за відсутності ураження печінки.

На початку дослідження концентрація альбуміну в плазмі крові у ВІЛ-позитивних хворих, а також тих, що хворіли виключно на ХВГС, перебувала в межах норми (табл. 2). Водночас наявність коморбідності (ВІЛ + ХВГС) супроводжувалася гіпоальбумінемією, при цьому концентрація альбуміну була на 31,9 % ($p < 0,05$) і 43,3 % ($p < 0,001$) нижчою за наявності монопатології — ВІЛ-позитивного статусу або

Основні клініко-імунологічні показники обстежених груп пацієнтів залежно від проведеної антиретровірусної терапії

Показник	ХВГС, n=41	ВІЛ, n=58	ВІЛ + ХВГС, n=81
Стать:			
Чоловіки, абс. (%)	25 (61)	38 (65)	41 (51)
Жінки, абс. (%)	16 (39)	20 (35)	40 (49)
Вік, років	26,0±1,8	23,0±1,3	24,0±1,1
Рівень CD4+ Т-лімфоцитів до антиретровірусної терапії, клітин/мм ³	654,00±23,76	135,00±9,23 CI=-564,18...-473,82###	121,00±7,89 CI=-572,94...-493,06###
Рівень CD4+ Т-лімфоцитів після антиретровірусної терапії, клітин/мм ³		379,00±28,15 CI=-352,42...-197,58### CI=185,31...302,69@	196,00±15,32 CI=-512,19...-403,81### CI=-242,13...-123,87*** CI=40,97...109,03@
Вірусне навантаження ВІЛ до антиретровірусної терапії, копії/мл	—	29 450±2845	74 600±6812 CI=-61 779,00...-28 521,00###
Вірусне навантаження ВІЛ після антиретровірусної терапії, копії/мл	—	79±6 CI=-23 735,06...35 006,94@	128±11 CI=-76,62...-21,38### CI=-61 018,95...87 925,05@
Вірусне навантаження ХВГС, копії/мл	48 670±3654	—	59 000±4279

Примітка. У табл. 1–3: @ — $p < 0,001$ порівняно з аналогічним показником до лікування; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ порівняно з групою ВІЛ-інфікованих; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ порівняно з групою ХВГС.

ХВГС відповідно. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів відсоток різних фракцій сироваткових глобулінів — α_1 , α_2 , β і γ перебував у межах норми. Тоді як у хворих на ХВГС або хворих, що мали обидві патології, спостерігалось зниження частки α_1 -, α_2 - і β -глобулінів щодо норми і водночас збільшення відсотка γ -глобулінів порівняно з нормою. Наявність ко-захворюваності супроводжувалася зменшенням відсотка α_1 -глобулінів на 62,3 % ($p < 0,001$) і зростанням частки γ -глобулінів на 80,6 % ($p < 0,05$) щодо ВІЛ-інфікованих хворих; у хворих на ХВГС частка α_1 -глобулінів була на 52,0 % ($p < 0,001$) нижчою, ніж у ВІЛ-інфікованих.

При ізольованому ВІЛ-позитивному статусі рівні білірубину прямого і непрямого, а також їх співвідношення були в межах норми. Проте у хворих на ХВГС незалежно від ВІЛ-статусу відбувалося збільшення рівнів непрямого і особливо прямого білірубину, які значно перевищували показники норми. Так, за

наявності ізольованого ХВГС рівні непрямого і прямого білірубину перевищували аналогічні показники ВІЛ-інфікованих у 2,1 разу ($p < 0,01$) і 32,2 разу ($p < 0,001$) відповідно; за наявності коморбідності ВІЛ-інфекції та ХВГС указані показники були в 2,5 рази ($p < 0,01$) і 49,7 разу ($p < 0,001$) більшими порівняно з ВІЛ-інфікованими без ураження печінки. При цьому прямий (нетоксичний) білірубін у ВІЛ-інфікованих становив 24,9 %, у хворих на ХВГС — 81,8 %, за наявності ко-інфекції — 89,1 %.

Активність маркерів цитолізу гепатоцитів АЛАТ і АсАТ перевищувала показники норми в усіх трьох досліджених групах. За вираженістю активності АЛАТ і АсАТ групи хворих розташувалися так: ко-інфекція (ВІЛ + ХВГС) > ХВГС > ВІЛ-інфекція. Активність АЛАТ і АсАТ у хворих із ко-інфекцією перевищувала максимальні показники у 47,6 і 24,7 разу відповідно, у хворих на ХВГС — у 39,0 і 20,4 разу відповідно, у ВІЛ-інфікова-

них — у 1,3 і 1,4 разу відповідно. Також активність АЛАТ і АсАТ у хворих із ко-інфекцією порівняно з ВІЛ-інфікованими була вищою в 36,9 разу ($p < 0,001$) і 17,7 разу ($p < 0,001$); у хворих на ХВГС — у 30,2 разу ($p < 0,001$) і 14,6 разу ($p < 0,001$). Активність ГГТ і показник тимолової проби у ВІЛ-інфікованих перебували в межах норми, водночас спостерігалось значне перевищення норми у хворих з ко-інфекцією — у 1,4 і 5,3 разу відповідно; за наявності ізольованого ХВГС рівень тимолової проби перевищував норму в 4,0 разу. Активність ГГТ і рівень тимолової проби за умов ко-інфекції перевищували аналогічні показники у хворих з ізольованою ВІЛ-інфекцією у 8,8 разу ($p < 0,001$) і 6,0 разу ($p < 0,001$) відповідно; у хворих на ХВГС — у 4,7 разу ($p < 0,001$) і 4,5 рази ($p < 0,001$) відповідно. Також активність ГГТ у хворих з ко-інфекцією була на 86,6 % вищою, ніж у хворих на ХВГС із ВІЛ-негативним статусом ($p < 0,001$).

Біохімічні показники печінкової функції у групах обстежених пацієнтів при високому рівні віремії хронічного вірусного гепатиту С до антиретровірусної терапії, M±m

Показник	До лікування		
	ХВГС, n=41	ВІЛ, n=58	ВІЛ + ХВГС, n=81
Альбумін, г/л	40,15±6,52	48,22±5,14	27,36±3,19 CI=0,03...25,55* CI=9,48...32,24###
α1-глобулін, %	2,01±0,13	4,19±0,49 CI=-3,36...-1,00###	1,58±0,11 CI=1,75...3,47***
α2-глобулін, %	6,77±1,48	8,11±2,02	5,02±0,99
β-глобуліни, %	8,36±1,69	9,87±1,98	5,88±1,85
γ-глобулін, %	29,89±4,45	19,47±4,52	35,16±4,81 CI=2,14...29,24*
Білірубін, мкМ/л:			
прямий	102,35±17,85	3,18±0,68 CI=69,40...128,94###	158,18±19,38 CI=109,65...200,35***
непрямий	22,74±4,58	10,84±0,58 CI=4,15...19,65#	27,31±4,15 CI=6,71...26,23**
співвідношення прямий : непрямий	4,5 : 1	1 : 3,41	5,8 : 1
АлАТ, Од/л	1636,18± ±98,19	54,15±7,92 CI=1417,46...1746,60###	1997±185,74 CI=1508,15...2377,55***
АсАТ, Од/л	754,29±36,72	51,84±6,17 CI=639,59...765,31###	915,00±67,12 CI=705,81...1020,51***
ГГТ, Од/л	45,69±6,17	9,65±1,47 CI=-46,89...-25,19###	85,28±7,49 CI=16,98...62,20### CI=57,94...93,32***
Тимолова проба, од.	16,12±2,13	3,55±0,86 CI=-16,66...-8,48###	21,23±2,95 CI=10,63...24,73***

У результаті проведеної антиретровірусної терапії відбулося зменшення вірусного навантаження у ВІЛ-позитивних пацієнтів у 372,8 разу ($p < 0,001$) за відсутності ХВГС і в 582,8 разу ($p < 0,001$) за наявності ко-інфекції. Водночас відбулося збільшення кількості CD4+ Т-лімфоцитів у 2,8 разу ($p < 0,001$) у ВІЛ-інфікованих і в 1,6 разу ($p < 0,001$) у хворих із ко-інфекцією. При цьому рівень CD4+ Т-лімфоцитів при ізольованій ВІЛ-інфекції став близьким до рекомендованого ВООЗ рівня (400 клітин/мм³), при ко-інфекції указаний показник залишався удвічі нижчим від рекомендованого рівня.

Після проведеної антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих, незалежно від наявності або відсутності ХВГС, спостерігалася тенденція до зростання

вмісту альбуміну, α- і β-глобулінів (табл. 3). У хворих з ко-інфекцією відбулося достовірне зростання вмісту α₂-глобулінів на 16,0 % ($p < 0,05$) щодо початкового рівня. Водночас якщо у ВІЛ-інфікованих спостерігалася тенденція до зростання частки γ-глобулінів, то у хворих із ко-інфекцією відзначалася зворотна тенденція — зменшення відсотка γ-глобулінів порівняно з вихідними показниками.

Проведення курсу антиретровірусної терапії дещо зменшило рівень білірубину як прямого, так і непрямого, а також частку прямого білірубину (з 89,1 до 83,8 %) щодо початкового рівня. У ВІЛ-позитивних без ураження печінки спостерігалася обернена закономірність зростання рівня білірубину. Активність маркерів цитолізу

АлАТ і АсАТ у хворих з ко-інфекцією мала тенденцію до зниження, так само дещо знизилась активність маркера холестази ГГТ, як і показник тимолової проби. Водночас у ВІЛ-інфікованих зміни печінкових проб були різноспрямовані: активність АсАТ і ГГТ дещо зросла, а рівень тимолової проби і АлАТ, навпаки, мали тенденцію до зменшення.

Результати показують, що вираженість патологічних метаболічних змін у пацієнтів з ХВГС у поєднанні з ВІЛ вища порівняно і з ізольованою ВІЛ-інфекцією, і з ізольованим ХВГС. Відомо, що альбумін — мультифункціональний білок плазми, що визначає її онкотичний тиск, зв'язується у ній з різними молекулами, включаючи лікарські препарати, має ан-

Таблиця 3

Біохімічні показники печінкової функції в групах обстежених пацієнтів при високому рівні віремії хронічного вірусного гепатиту С після антиретровірусної терапії, M±m

Показник	Після лікування	
	ВІЛ, n=58	ВІЛ + ХВГС, n=81
Альбумін, г/л	50,14±7,43	30,23±5,81 CI=-38,32...-1,50*
α1-глобулін, %	5,22±0,45 CI=-4,30...-2,12###	1,88±0,09 CI=-4,12...-2,56***
α2-глобулін, %	8,96±1,12	5,84±1,02 CI=-6,15...-0,09* CI=0,02 ...0,58@
β-глобуліни, %	11,24±2,64	6,47±1,37
γ-глобулін, %	21,64±3,42	33,56±5,78
Білірубін, мкМ/л:		
прямий	3,43±0,14 CI=69,20...128,64###	134,69±25,97 CI=70,51...192,01***
непрямий	11,57±0,08 CI=3,54...18,80##	25,92±3,18 CI=6,91...21,79***
співвідношення прямий : непрямий	1 : 3,4	5,2 : 1
АлАТ, ОД/л	56,38±5,86 CI=1415,72...1743,88###	1912±101,12 CI=1618,87...2092,37***
АсАТ, ОД/л	49,77±4,88 CI=642,30...766,74###	882±41,52 CI=734,76...929,70***
ГГТ, ОД/л	9,11±1,12 CI=25,97...47,19###	73,31±9,38 CI=42,18...86,22***
Тимолова проба, од.	3,81±0,75### CI=-16,28...-8,34	18,28±2,15*** CI=9,29...19,65

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із ВІЛ-інфекцією.

тиоксидантну, антиагрегантну, нейтропротекторну активність [10].

Концентрація альбуміну в плазмі крові є важливим прогностичним фактором захворюваності та летальності щодо багатьох захворювань. Під час захворювань печінки (хронічні гепатити, цироз) у ній спостерігається зменшення синтезу альбуміну, що призводить до розвитку гіпоальбумінемії [10]. Здійснюють транспорт ліпідів, гормонів, мікроелементів α- і β-глобуліни. Отже, зменшення рівня альбумінів, α- і β-глобулінів у хворих на ХВГС, особливо за наявності позитивного ВІЛ-статусу, свідчить про порушення у них білок-синтезуючої функції печінки. З другого боку,

зростання вмісту γ-глобулінів у пацієнтів з ХВГС, особливо у поєднанні з ВІЛ ко-інфекцією, вказує на наявність запального процесу інфекційного генезу. Також у хворих на ХВГС спостерігається зниження детоксикуючої функції печінки (підвищений вміст білірубину, тимолової проби), відзначаються процеси цитолізу гепатоцитів (висока активність АлАТ, АсАТ) і холестази (підвищена активність ГГТ). Найчастіше ці явища були виражені у хворих з поєднанням вірусного гепатиту С і ВІЛ-інфекції.

Проведення курсу антиретровірусної терапії значно знижувало рівень вірусного навантаження ВІЛ і значно підвищувало рівень CD4+ Т-лімфоцитів

у периферичній крові, причому наявність супровідної патології ХВГС погіршувала ефективність антиретровірусної терапії. Наприкінці антиретровірусного лікування спостерігалася тенденція до поліпшення білково-синтезуючої функції печінки (підвищення вмісту сироваток альбуміну, α- і β-глобулінів), зменшення інтенсивності інфекційно-запального процесу (зниження γ-глобулінів), поліпшення детоксикуючої функції печінки (зниження білірубину і тимолової проби), зменшення процесів цитолізу і холестази (АлАТ, АсАТ, ГГТ). Найбільш інтенсивно ці явища спостерігалися за наявності ко-інфекції, можливо, це пов'язано з вихідним більш тяжким станом хворих із ко-інфекцією порівняно з ізольованою ВІЛ-інфекцією.

Висновки

1. У хворих на ХВГС відзначаються виражені порушення білково-синтезуючої, детоксикуючої функцій печінки, а також явища цитолізу і холестази, особливо при поєднанні з ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ХВГС функція печінки не ушкоджена.

2. Проведення курсу антиретровірусної терапії значно знижувало рівень вірусного навантаження ВІЛ і значно підвищувало рівень CD4+ Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих, водночас наявність супровідного ХВГС погіршувала ефективність антиретровірусної терапії.

3. Завершення курсу антиретровірусної терапії дещо поліпшувало детоксикуючу, білково-синтезуючу функції печінки, мало тенденцію до гальмування процесів цитолізу і холестази у хворих з ко-інфекцією ХВГС і ВІЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Human Leukocyte Antigen-E Alleles are Associated with Hepatitis C Virus, Torque Teno Virus, and Toxoplasma Co-infections but are not Associated with Hepatitis B Virus, Hepatitis D Virus, and GB Virus C Co-infections in*

Human Immunodeficiency Virus Patients / A. A. Prasetyo, R. Dharmawan, I. Raharjo [et al.] // *J Glob Infect Dis.* – 2016. – N 8 (2). – P. 75–81.

2. Depression in HIV and HCV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis / R. Fialho, M. Pereira, J. Rusted [et al.] // *Psychol Health Med.* – 2017. – N 19. – P. 1–16.

3. Higher CD163 levels are associated with insulin resistance in hepatitis C virus-infected and HIV-infected adults / M. Reid, Y. Ma, R. Scherzer [et al.] // *AIDS.* – 2017. – N 31 (3). – P. 385–393.

4. Clinical and demographic factors associated with low viral load in early untreated HIV infection in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial / M. G. Law, A. Achhra, S. G. Deeks [et al.] // *HIV Med.* – 2015. – N 16 (1). – P. 37–45.

5. Effects of Therapy with Maraviroc on the Carotid Intima Media Thickness in HIV-1/HCV Co-infected Patients / P. Maggi, G. Bruno, F. Perilli [et al.] // *In Vivo.* – 2017. – N 31 (1). – P. 125–131.

6. Наказ МОЗ України № 92 від 24.02.2015 // Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям / О. Г. Єщенко, М. К. Хобзей, О. М. Ліщишина [та ін.]. – К., 2015. – С. 4–5 (Нормативні директивні правові документи).

7. Колб В. Г. Справочник по физической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышникова. – Минск : Беларусь, 1982. – 366 с.

8. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П.

Золотницкая [и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

9. Overview of albumin and its purification methods / Ramin Raoufinia, Ali Mota, Neda Keyhanvar [et al.] // *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* – 2016. – Vol. 6, N 4. – P. 495–507.

10. Levitt David G. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements / David G. Levitt, Michael D. Levitt // *International Journal of General Medicine.* – 2016. – N 9. – P. 229–255.

Надійшла 22.03.2017

УДК 616.981.21/958.7:616-008.64

Л. А. Кравченко, П. Б. Антоненко

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ЧАС АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

У хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) відзначаються порушення білково-синтезуючої, детоксикуючої функцій печінки, а також явища цитолізу і холестази, особливо у разі поєднання з ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ХВГС функція печінки є неушкодженою. Проведення курсу антиретровірусної терапії лопінавіром і ритонавіром значно знижувало рівень вірусного навантаження ВІЛ і значно підвищувало рівень CD4+ Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих, водночас наявність супровідною ХВГС погіршувала ефективність антиретровірусної терапії. Проведення курсу антиретровірусної терапії дещо поліпшувало детоксикуючу, білково-синтезуючу функції печінки, мало тенденцію до гальмування процесів цитолізу і холестази у хворих із ко-інфекцією ХВГС і ВІЛ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, вірусний гепатит С, антиретровірусна терапія, печінка.

UDC 616.981.21/958.7:616-008.64

L. A. Kravchenko, P. B. Antonenko

PECULIARITIES OF VIRAL HEPATITIS C IN COMBINATION WITH HIV INFECTION UNDER ANTIRETROVIRAL THERAPY

In the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) different disturbances of the protein-synthesizing and detoxication hepatic functions as well as the symptoms of cytolysis and cholestasis, especially when combined with HIV infection, have been observed. In the HIV-infected patients without CVHC the hepatic function was intact. The course of antiretroviral therapy by lopinavir and ritonavir has significantly reduced the level of HIV-viral loading and significantly increased the level of CD4 + T-cells in HIV-infected, while the presence of concomitant CVHC worsened the effectiveness of antiretroviral therapy. The course of antiretroviral treatment slightly improved detoxication and protein-synthesizing hepatic functions; also it has a tendency to inhibit the cytolysis and cholestasis processes in the patients with HIV and CVHC co-infection.

Key words: HIV-infection, viral hepatitis C, antiretroviral therapy, liver.

УДК 618.145-007.415-053.87-076/078

В. О. Ситнікова, д-р мед. наук, проф.,

Л. Г. Роша, канд. мед. наук, доц.,

Г. Ю. Гончаренко

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЕУТОПІЧНОГО І ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІЯ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Одеський національний медичний університет

Аденоміоз (АД) — це доброякісний патологічний процес, який характеризується появою в міометрії епітеліальних (залозистих) і стромальних еле-

ментів ендометріального походження.

Перший випадок АД описаний Carl von Rokitansky у 1860 р. у вигляді залоз ендометрія в міо-

метрії та названий «цистосаркома залоз матки», а пізніше — «аденоміомою». Проте пошук літератури вказує на окремі випадки, представлені німецьким

лікарем Daniel Schron у 1690 р., що за описом схожі на ендометріоз і АД [6; 7].

Незважаючи на давність відкриття даного захворювання, проблема АД і досі актуальна [3]. Не існує однозначної думки щодо лікування цієї хвороби. У терапії внутрішнього ендометріозу застосовують два способи: хірургічне видалення вогнищ ендометріюїдних гетеротопій і призначення замісної гормональної терапії [6]. Гормональна терапія захворювання в кожному конкретному випадку проводиться індивідуально і залежить, у першу чергу, від чутливості ендометріюїдних вогнищ до гормональних препаратів. Ця чутливість фокусів АД, як і у випадках з іншими гормонально залежними захворюваннями жіночої репродуктивної системи (міома матки, гіперпластичні процеси ендометрія, дисфункції яєчників, мастопатії), зумовлена рівнем експресивної активності стероїдних рецепторів [6]. Особлива роль у терапії зазначеної патології належить прогестинам і антипрогестинам. Диференціальний підхід до застосування цих препаратів визначається специфічними прогестероновими (PR) рецепторами. Відомо, що внутрішній ендометріоз не має вікових обмежень і часто супроводжується гіперпластичними процесами ендометрія [1; 6]. Постає питання: як поведуть себе PR-рецептори у вогнищах АД у постменопаузі, коли гормональний фон має згасати?

Метою роботи є визначення імуногістохімічної активності прогестеронових рецепторів еу- і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені матки) від 30 пацієнток (51–73 роки) з АД за

наявності фонової патології (ендометріюїдна аденокарцинома тіла матки (АДКЕ) та гіперплазія ендометрія (ГПЕ)) або без такої, які перебували на лікуванні в Центрі відновної та реконструктивної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Критерії відбору: відсутність менструації понад 12 міс. (постменопауза) і встановлений клінічний діагноз АД. Пацієнток поділили на три групи: I — 10 жінок з АД та простою неатиповою ГПЕ; II — 10 жінок з АД і аденокарциномою тіла матки; III (контрольна група) — 10 жінок із віковими змінами й АД.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 год при температурі 37 °С. Надалі обробку здійснювали за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою. Вивчали гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 із фотовідеовиходом, камерою (5 мегапікселів).

Здійснювали імуногістохімічне дослідження (ІГХ) для встановлення стану рецепторного апарату до маркерів PR у жінок з АД за наявності або відсутності фонової патології у постменопаузі. Блоки для ІГХ виготовляли за методикою Tissue Microarray [8].

Проводилась імуногістохімічна реакція з використанням моноклональних мишачих PR-антитіл. У кожній серії ІГХ виконувалися внутрішній і зовнішній контроль. Після ІГХ зрізи забарвлювали гематоксиліном і вмщували під покривні

скельця. Імуногістохімічне дослідження полягало в якісному та кількісному оцінюванні специфічного забарвлення клітин залоз і строми у вигляді інтенсивного коричневого забарвлення ядер залозистого епітелію й епітеліальних клітин строми. Експресію маркерів PR оцінювали за бальною системою методу суцільного забарвлення для визначення PR-статусу за D. C. Allred et al. (1998) [7] (табл. 1).

Загальний бал вираховували шляхом додавання бала забарвлення до бала інтенсивності. Бал від 0–2 вважався PR-негативним, бал від 3 і вище — PR-позитивним. Максимальний бал — 8.

Загальностатистичний аналіз здійснювали за допомогою стандартних методів математико-статистичного опрацювання з використанням програмного забезпечення MS Office Excel. Виконано обчислення середніх значень, похибки середніх значень. Для порівняння параметричних даних використано метод парного критерію Стьюдента, достовірність визначалася при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час вивчення рівня активності PR-рецепторів за ступенем забарвлення встановлено, що для всіх випадків оцінки залозистого компонента еутопічного ендометрія переважав бал «5», про що свідчить значна кількість забарвлених у коричневий колір ядер в епітелії залоз (рис. 1). Як наслідок, для залозистого компонента еутопічного ендометрія характерні високі середні показники забарвле-

Таблиця 1

Бальна система оцінювання суцільного забарвлення

Інтенсивність	Забарвлення
0 = немає	(0) — немає забарвлених клітин
1 = слабка	(1) — кількість забарвлених клітин менше ніж 1/100
2 = проміжна	(2) — кількість забарвлених клітин від 1/100 до 1/10
3 = сильна	(3) — кількість забарвлених клітин від 1/10 до 1/3
	(4) — кількість забарвлених клітин від 1/3 до 2/3
	(5) — кількість забарвлених клітин понад 2/3

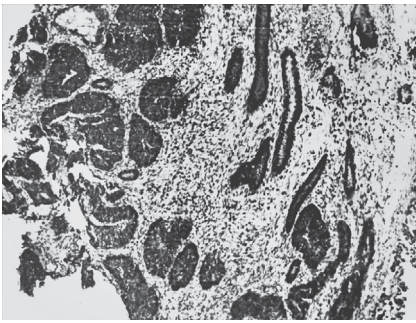


Рис. 1. Ендометріоїдна карцинома ендометрія G1 у жінки 70 років. Оцінка для залоз — 3+++ у 100 %; для строми — 3+++ у 65 %; імуногістохімічна реакція з антитілами до прогестерону. × 400

ності PR-рецепторів (табл. 2). Просліджується така закономірність: для випадків простої неатипової ГПЕ характерні максимальні бали інтенсивності та забарвлення, відповідно «3» і «5», з поступовим зниженням цих показників до комплексної атипової ГПЕ.

Для II групи властиве збільшення зазначених показників відповідно до зростання ступеня диференціації АДКЕ. Так, у II групі у випадках з низькодиференційованою АДКЕ оцінки інтенсивності та забарвлення залозистого епітелію становили «1» і «2» відповідно, клітини строми за відповідними характеристиками оцінені у «0» балів. Водночас у випадках з високодиференційованою АДКЕ досліджувані показники були найвищі. Отримані результати збігаються з даними інших дослідників: максимально високий вміст PR спостерігається при простій ГПЕ, а його зниження — при комплексній ГПЕ й АДКЕ [2; 9].

Є інша думка: найвищий рівень експресії рецепторів клітин залозистого компонента виявляється при АДКЕ з поступовим зменшенням цього показника у напрямі підвищення диференціації клітин, відповідно — до простої ГПЕ [9]. Відомо, що ступінь експресії PR у АДКЕ впливає не тільки на чутливість патологічних вогнищ до гормональної терапії, а й на перебіг

самого процесу (ризик поширення метастазів та рецидиву АДКЕ). За наявності пухлин, які не мають PR-рецепторів, метастазування АДКЕ у регіонарні лімфовузли спостерігається значно частіше, ніж при PR-позитивних пухлинах [2; 5].

Для строми еутопічного ендометрія оцінка рівня забарвленості строми становила «4» у 13 випадках щодо всіх досліджуваних жінок, серед яких були переважно пацієнти I і II груп. При порівнянні середніх показників інтенсивності та забарвленості залозистого і стромального компонентів еутопіч-

ного ендометрія достовірних відмінностей не виявлено ($p < 0,05$; див. табл. 2). Отримані результати не збігаються з твердженнями окремих науковців про наявність у клітинах строми відносно більшої кількості PR незалежно від стану ендометрія [2].

Достовірних відмінностей між середніми показниками рівнів інтенсивності та забарвлення залозистих і стромальних клітин ендометріоїдних гетеротопій як між самими групами, так і між досліджуваними компонентами не встановлено (табл. 3; рис. 2, 3). Варто звернути увагу

Таблиця 2
Середні показники інтенсивності та забарвлення PR-рецепторів в еутопічному ендометрії, $M \pm m$, бали

Група	Залозистий компонент		Стромальний компонент	
	Інтенсивність	Забарвлення	Інтенсивність	Забарвлення
I, n=10	2,40±0,27	4,60±0,27	2,80±0,22	4,20±0,42
II, n=10	2,56±0,26	4,56±0,36	2,67±0,35	4,00±0,56
III, n=10	2,67±0,41	4,33±0,82	2,00±0,71	3,33±0,82

Таблиця 3
Середні показники інтенсивності та забарвлення PR-рецепторів в ектопічному ендометрії, $M \pm m$, бали

Група	Залозистий компонент		Стромальний компонент	
	Інтенсивність	Забарвлення	Інтенсивність	Забарвлення
I, n=10	2,25±0,55	3,75±1,09	2,00±0,47	4,25±0,55
II, n=10	2,20±0,65	3,60±1,10	2,00±0,61	3,40±1,04
III, n=10	2,25±0,33	4,00±0,49	2,63±0,20	4,38±0,20

Рівень показників, бали

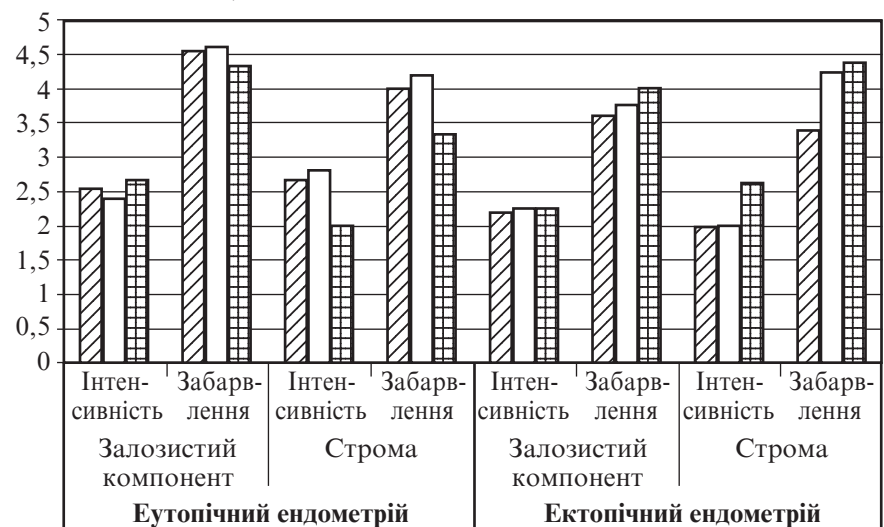


Рис. 2. Середні показники інтенсивності та забарвлення PR-рецепторів в еутопічному ендометрії та вогнищах аденоміозу, $M \pm m$, бали

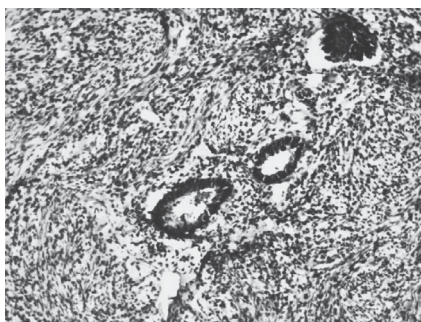


Рис. 3. Ділянка аденоміозу у жінки 63 років. Оцінка для залоз — 3+++ у 100 %; для стромы — 3+++ у 55 %; імуногістохімічна реакція з антитілами до прогестерону. × 400

на те, що у двох випадках за наявності низькодиференційованої АДКЕ показники інтенсивності та забарвлення як залозистого, так і стромального компонента, оцінки вогнищ АД порівнювали «0» балів.

Проаналізувавши дані щодо експресії PR клітин стромального і залозистого компонентів як ектопічного, так і еутопічного ендометрія, достовірних відхилень між досліджуваними показниками не виявлено ($p < 0,05$), що не збігається з висновками інших дослідників. На думку деяких науковців, у вогнищах ендометріюїдних гетеротопій рівень активності PR є значно нижчим порівняно з еутопічним ендометрієм. Подібні результати підтверджені не тільки ІГХ активності PR, а й вивченням експресії відповідних генів [1; 4]. У роботах інших учених такі висновки не тільки не знайшли свого підтвердження, а й були висловлені зовсім протилежні погляди: компонентам ендометріюїдних гетеротопій властиве переважання рівня експресії PR над еутопічним ендометрієм [4].

Переважає більшість робіт з вивчення АД стосується жінок репродуктивного і перименопаузального віку. Певно, відмінності між результатами нашого дослідження та висновками ін-

ших науковців можна пояснити наявністю супровідної патології ендометрія (гіперпластичні процеси ендометрія) і віковими змінами у наших пацієнток (період постменопаузи).

Висновки

Установлено, що для АД у постменопаузі характерні такі імуногістохімічні особливості:

1. Високий рівень забарвленості PR-рецепторів для залозистого компонента еутопічного ендометрія.

2. Найвищі показники інтенсивності та забарвлення для випадків простої неатипової ГПЕ з поступовим зниженням до комплексної атипової ГПЕ.

3. Зростання рівнів експресії PR щодо зростання ступеня диференціації АДКЕ.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні рівнів активності естрогенових і прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії та вогнищах ендометріюїдних гетеротопій у зазначеної категорії жінок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зотова О. А. Аденомиоз: прогнозирование, клинико-анамнестические и молекулярно-генетические особенности : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / О. А. Зотова. – К., 2013. – 30 с.

2. Иммуногистохимические критерии прогноза про раке эндометрия / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Н. В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1 (37). – С. 80–84.

3. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, Е. С. Тихонова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 78–81.

4. Мовтаева Х. Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза : авто-

реф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02, 14.01.01 / Х. Р. Мовтаева. – М., 2010. – 23 с.

5. Самсонова Е. А. Клиническое значение иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04, 14.00.15 / Е. А. Самсонова. – СПб., 2004. – 28 с.

6. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, И. А. Аполихина [и др.]. – М., 2013. – 65 с.

7. Benagiano G. History of Adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2006. – Vol. 20. – P. 449.

8. Catalog Products & Services. A Better Path for Cancer Diagnostics. – 2014. – 296 p.

9. Sex steroid hormone receptor expression and cell proliferation in different forms of endometrial hyperplasia. Impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system / G. E. Chernukha, T. V. Shigoreva, O. A. Mogirevskaya [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 2011. – № 6. – P. 64–69.

Надійшла 23.03.2017

УДК 618.145-007.415-053.87-076/078

В. О. Ситнікова, Л. Г. Роша, Г. Ю. Гончаренко

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЕУТОПІЧНОГО І ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІЯ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Установлено, що найвищі показники інтенсивності та забарвлення характерні для випадків простої неатипової ГПЕ з поступовим зниженням до комплексної атипової ГПЕ. Виявлено зростання рівнів експресії PR-рецепторів щодо зростання ступеня диференціації АДКЕ. Показана відсутність достовірних відмінностей ($p < 0,05$) між рівнями експресії PR-рецепторів залозистого і стромального компонентів як у вогнищах ендометриодних гетеротопій, так і в еутопічному ендометрії.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні рівнів активності естрогенових і прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії та вогнищах ендометриодних гетеротопій у зазначеної категорії жінок.

Ключові слова: аденоміоз, постменопауза, прогестеронові рецептори.

UDC 618.145-007.415-053.87-076/078

V. O. Sytnikova, L. G. Rosha, G. Yu. Goncharenko

IMMUNOHISTOCHEMICAL ACTIVITY OF THE PROGESTERONE RECEPTOR EUTOPIC AND ECTOPIC ENDOMETRIUM IN ADENOMYOSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

It was established that high intensity and color indices were characteristic of cases of simple nonatypical HP with a gradual decrease to the complex atypical HP. There was marked increase in the expression levels of PR-receptor in accordance with the degree of ADCE differentiation. The absence of significant differences ($p < 0.05$) was shown between the levels of expression of glandular and stromal components of PR-receptors in the foci of endometrioid heterotopias and in eutopic endometrium.

Prospects for future research are to compare the activity levels of estrogen and progesterone eutopic receptors in the endometrium and in the foci of endometrioid heterotopias for this category of women.

Key words: adenomyosis, postmenopause, progesterone receptors.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 617.7

Н. А. Ульянова, *д-р мед. наук, доц.*,
Л. В. Венгер, *д-р мед. наук, проф.*,
В. А. Дроздін

ЗАСТОСУВАННЯ СИМУЛЯЦІЙНИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Одеський національний медичний університет

Найважливішим завданням сучасної медичної освіти є створення умов для розвитку у студентів і курсантів компетенцій, стійких практичних навичок, здатності швидко приймати рішення, бездоганно виконувати маніпуляції та втручання. Нині ці завдання розв'язуються за допомогою симуляційних технологій [1; 2]. У навчальний процес впроваджується застосування численних фантомів, моделей, муляжів, тренажерів, віртуальних симуляторів [3].

Основними перевагами симуляційного навчання в медицині є отримання клінічного досвіду у віртуальному середовищі без ризику для пацієнта, можливість об'єктивної оцінки досягнутого рівня майстерності, комфортні умови відпрацювання навички: необмеженість у часі та кількості спроб виконати маніпуляцію, відсутність стресового фактора, який виникає при перших самостійних маніпуляціях у клінічних умовах [3–5]. Основний недолік симуляційного навчання — досить висока вартість, що потребує розробки раціональних підходів до його застосування.

Використання симуляційних методів навчання в офтальмології дає змогу скоротити тривалість опанування складними хірургічними методиками, прискорити курс навчання для досягнення хірургічної компетент-

ності, підвищити безпеку пацієнтів [6–9]. Проте для максимально ефективного використання цих методів необхідно знати їх переваги та недоліки, чітко визначити доцільність і алгоритм їх застосування.

Мета даної роботи — вивчити досвід застосування симуляційних методів навчання в офтальмології та зіставити його з власними напрацюваннями кафедри.

Найбільш необхідним в офтальмології є впровадження методів симуляційного навчання при формуванні компетенцій діагностики стану очного дна, лікування катаракти, захворювань заднього відрізка очного яблука.

Для відпрацювання навичок прямої офтальмоскопії застосовують симулятор Eyesi direct (VRmagic, Mannheim, Німеччина), у якому для навчання використовується віртуальна реальність [10], розроблений і впроваджується в практику апаратно-програмний комплекс для навчання офтальмоскопії у дітей грудного віку [11]. Проте залишаються актуальними і більш прості, дешеві симулятори, побудовані на основі контейнера, який імітує очне яблуко, і змінних фото патологічних картин очного дна [12]. Саме на основі останнього принципу на кафедрі офтальмології ОНМедУ створені симулятори патології

заднього відрізка ока. Апаратний комплекс складається з моделі очного яблука, набору слайдів з офтальмоскопічною картиною очного дна в нормі та за умов патології, прямого офтальмоскопа. Симулятор Eyesi direct (VRmagic, Mannheim, Німеччина) створений для тренування непрямої офтальмоскопії. Апарат допомагає відпрацювати навички огляду периферії очного дна [10]. Прилад, який застосовується на кафедрі офтальмології ОНМедУ, створений співробітниками кафедри, також дозволяє опанувати технікою зворотної офтальмоскопії, що потребує наявності додаткової фундус-лінзи. Зміна положення очного протеза в зазначеному комплексі дає змогу наочно демонструвати студентам навички топографічної діагностики патології центрального та периферичного відділів сітківки.

Окрім обладнання для діагностики патологічних змін очного дна, лікування катаракти, створюються та вводяться у практику використання симулятори для імітації невідкладних станів в офтальмології [13], зокрема моделювання видалення стороннього тіла рогівки [14]; відпрацювання методики місцевої анестезії в офтальмології [15], техніки вітреоретинального оперативного втручання [16], техніки операцій при косоокос-

ті в умовах Wet Lab [17; 18], лазерної ретинопексії [19], задньої капсулотомії [20].

Метою застосування симуляційних методик навчання при підготовці офтальмохірургів є скорочення термінів відпрацювання мікрохірургічних навичок, зменшення ризику ускладнень при оперативному втручанні в клінічних умовах хірургами-початківцями. Одним з найбільш досконалих апаратів для симуляційного навчання факоемульсифікації є Eyesi cataract simulator (VRmagic, Mannheim, Німеччина). Комплекс передбачає максимально наближене до реальності відтворення механічних властивостей тканин, що надає змогу відпрацьовувати таку складну маніпуляцію, як капсулорексис. Окрім капсулорексису, обладнання дозволяє відтворювати і відпрацьовувати бімануальну техніку, тренування розколення ядра та його подрібнення, гідродисекцію, імплантацію інтраокулярної лінзи, іригацію, аспірацію [10]. Застосування тренажерів віртуальної реальності сприяє поліпшенню оволодіння клінічно значущими навичками хірургів, які не виконували ще самостійних оперативних втручань або виконали менш як 75 операцій [21]. Близькі за результатами дані, отримані в роботах A. S. Thomsen et al. (2017) і C. K. Lam et al. (2016), які оцінювали навички внутрішньокапсульної навігації, антитреморного тренування, внутрішньокапсульного антитреморного тренування, бімануального тренування, капсулорексису, подрібнення ядра кришталика із застосуванням симулятора Eyesi cataract simulator у досвідчених і недосвідчених хірургів [22; 23].

На окрему увагу заслуговує відпрацювання на моделі навичок впевненої поведінки хірургів за умов розриву задньої капсули і втрати склоподібного тіла [24]. Ефективними виявилися симуляційні методики при удосконаленні мікрохірургічних навичок невідомою рукою

хірурга при бімануальній техніці факоемульсифікації [25; 26].

Альтернативою застосування апаратних симуляційних методик є тренування в Wet Lab, коли катаракта відтворюється на видаленому оці тварини із застосуванням різних методик (ін'єкції формаліну, мікрохвильовий вплив) [27]. Такий метод має свої переваги та недоліки. Найбільш суттєвий недолік — необхідність дотримання санітарно-гігієнічних норм при роботі з біологічним матеріалом. У свою чергу, найбільш вагомою перевагою є максимальне наближення умов відпрацювання навичок мікрохірургії катаракти до клінічних. Тому на кафедрі офтальмології застосовується двоетапне відпрацювання навичок факоемульсифікації. На першому етапі резиденти практично-тренувального курсу відпрацьовують координацію дрібних рухів при бімануальній техніці оперування на апараті MicrovisTouch (ImmersiveTouch). Програмне забезпечення платформи дозволяє покроково, починаючи з симуляційних завдань, спрямованих на тренування координації рухів при роботі з бінокулярним операційним мікроскопом, відпрацювати всі етапи факоемульсифікації катаракти, пов'язані з розтинами оболонок ока, у тому числі процедуру кругового безперервного капсулорексису. Після оволодіння цими навичками резидент переходить до етапу безпосередньої факоемульсифікації на енуклійованому оці тварини. Слід зазначити, що в тренувальному центрі кафедри офтальмології ОНМедУ використовується повноцінна факомашина Alcon Everest (Alcon, США). При цьому резиденти мають можливість працювати з матеріалом та обладнанням, максимально наближеними до реальних операційних умов.

Згідно з класифікацією за рівнем реалістичності, запропонованою М. Д. Горшковим [4], розрізняють сім рівнів реалістичності: візуальний, тактильний,

реактивний, автоматизований, апаратний, інтерактивний та інтегрований. У відповідності до наведеної класифікації, на кафедрі офтальмології реалізоване застосування симуляційних методів до четвертого рівня включно, як на додипломному, так і післядипломному етапі навчання. Мета застосування методів симуляційного навчання на додипломному етапі — відпрацювання навичок прямої та непрямої офтальмоскопії, які є в програмі підготовки спеціалістів і магістрів. На післядипломному етапі, в інтернатурі, увага зосереджена на відпрацюванні хірургічних навичок: базове відпрацювання моторики рухів, накладання швів на шкіру та кон'юнктиву, капсулорексис, виконання факоемульсифікації. Застосування методів симуляційного навчання дозволяє підвищити зацікавленість студентів до предмета.

Висновки

Застосування методів симуляційного навчання в офтальмології дозволяє створити умови для стандартизованого відпрацювання практичних навичок, зменшення термінів опанування мікрохірургічною технікою, зниження ризику для пацієнтів. Опанування методами симуляційного навчання в офтальмології має стати невід'ємною частиною підготовки лікарів-офтальмологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Без інноваційних методів навчання підготувати сучасного лікаря неможливо / В. М. Запорожан // Ваше здоров'я. – 2014. – № 14/15. – С. 7.
2. Максименко С. Д. Роль симуляційних технологій у клінічному навчанні студентів, оцінювання результатів навчання : метод. рекомендації / С. Д. Максименко, М. М. Філоненко. – К. : НМУ ім. О. О. Богомольця, 2012. – 11 с.
3. Simulation and its role in training / Hoda Samia, Sadaf Khan, Justin Lawrence, Conor P. Delaney // Clin. Colon Rectal Surg. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 47–55.

4. *Симуляционное обучение в медицине* / под ред. проф. А. А. Свистунова ; сост. М. Д. Горшков. – М. : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – 288 с.

5. *Симуляційне навчання у медицині* — складова частина у процесі підготовки лікаря-спеціаліста / М. М. Корда, А. Г. Шульгай, С. Й. Запорожан, М. Ю. Крицак // *Медична освіта*. – 2016. – № 4. – С. 17–20.

6. Liu E. Y. Canadian ophthalmic microsurgery course: an innovative spin on wet lab-based surgical education / E. Y. Liu, B. Li, C. M. Hutnik // *Can. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 315–320.

7. Meara D. J. Simulation in cranio-maxillofacial training / D. J. Meara, S. Coffey Zern // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 376–380.

8. Gillan S. N. Ophthalmic surgical simulation: a new era / S. N. Gillan, G. M. Saleh // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131, № 12. – P. 1623–1624.

9. Ahkee E. Y. Simulated eye surgery: the future of ophthalmology training? / E. Y. Ahkee, L. T. Lim // *Medical Teacher.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 320–321.

10. *Ophthalmology for undergraduate and postgraduate clinical education* / D. Shu Wei Ting, S. S. Khung Peng Sim, C. Wen Leng Yau [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 920–924.

11. Бакуткин В. В. Виртуальные технологии обучения офтальмологии у детей грудного возраста / В. В. Бакуткин, О. И. Чичев, Н. Р. Нугаева // *Виртуальные технологии в медицине*. – 2017. – № 1. – С. 12–13.

12. *Evaluation of a tool to teach medical students direct ophthalmoscopy* / T. B. Hoeg, B. P. Sheth, D. S. Bragg, J. D. Kivlin // *Wisconsin medi-*

cal journal. – 2009. – Vol. 108, № 1. – P. 24–26.

13. Phillips L. Addressing ophthalmology education for newly matriculated emergency medicine residents using innovative models / L. Phillips, L. Stack, R. J. Thurman // *Simul. Healthc.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 381–385.

14. “Low-tech” simulation of corneal foreign body removal / K. Gallagher, P. F. Lin, A. Koukkoulli [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 386–389.

15. *Evaluation of an ophthalmic anesthesia simulation system for regional block training* / B. Mukherjee, J. V. Venkatakrisnan, B. George, M. Sivaprakasam // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122, № 12. – P. 2578–2580.

16. Vergman A. S. Virtual vitreoretinal surgery: validation of a training program / A. S. Vergman, A. H. Vestergaard, J. Grauslund // *Acta ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 1. – P. 60–65.

17. *A novel method for teaching key steps of strabismus surgery in the wet lab* / C. A. White, J. A. Wrzosek, D. A. Chesnutt [et al.] // *J AAPOS.* – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 468–470.

18. *Description and validation of a structured simulation curriculum for strabismus surgery* / K. R. Gertsch, A. Kitzmann, S. A. Larson [et al.] // *J AAPOS.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 3–5.

19. Moisseiev E. Simulation of laser retinopexy around retinal breaks for ophthalmologist in training / E. Moisseiev, A. Loewenstein // *Ophthalmologica.* – 2015. – Vol. 233, № 1. – P. 51–55.

20. Moisseiev E. Simulation of neodymium: YAG posterior capsulotomy for ophthalmologist in training / E. Moisseiev, A. Michaeli // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 175–178.

21. *Operating room performance improves after proficiency-based virtual re-*

ality cataract surgery training / A. S. Thomsen, D. Bach-Holm, H. Kjaerbo [et al.] // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124, № 4. – P. 524–531.

22. *High correlation between performance on a virtual-reality simulator and real-life cataract surgery* / A. S. Thomsen, P. Smith, Y. Subhi [et al.] // *Acta ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 3. – P. 307–311.

23. *Virtual phacoemulsification surgical simulation using visual guidance and performance parameters as a feasible proficiency assessment tool* / C. K. Lam, K. Sundaraj, M. N. Sulaiman, F. A. Qamarruddin // *BMC Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 88.

24. Turnbull A. M. Confidence of ophthalmology specialist trainees in the management of posterior capsule rupture and vitreous loss / A. M. Turnbull, S. C. Lash // *Eye (Lond).* – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 943–948.

25. *Ophthalmic surgical simulation in training dexterity in dominant and non-dominant hands: results from a pilot study* / L. A. Gonzalez-Gonzalez, A. R. Payal, J. E. Gonzalez Monroy, M. K. Daly // *J. Surg. Educ.* – 2016. – Vol. 73, № 4. – P. 699–708.

26. Saleh S. Greater nondominant hand proficiency is not associated with enhanced simulated surgical performance / S. Saleh, S. Uppal, V. Sharma // *Can. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 50, № 5. – P. 350–353.

27. *Porcine cataract creation using formalin or microwave treatment for an ophthalmology wet lab* / R. W. Machuk, S. Arora, M. Kutzner, K. F. Damji // *Can. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 51, № 4. – P. 244–248.

Надійшла 04.05.2017

УДК 617.7

Н. А. Ульянова, Л. В. Венгер, В. А. Дроздін
ЗАСТОСУВАННЯ СИМУЛЯЦІЙНИХ МЕТОДІВ
НАВЧАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

У статті наведені дані про застосування симуляційних методів навчання в офтальмології. Найбільш поширеними є симуляційні методики засвоєння навичок діагностики патологічних змін очного дна, лікування катаракти, невідкладних станів у офтальмології, техніки вітреоретинального оперативного втручання, лазерної ретинопексії, задньої капсулотомії. Використання методів симуляційного навчання в офтальмології дозволяє створити умови для стандартизованого відпрацювання практичних навичок, скорочення термінів опанування мікрохірургічною технікою, зменшення ризику для пацієнтів.

Ключові слова: офтальмологія, симуляційні методи навчання.

UDC 617.7

N. A. Ulianova, L. V. Venger, V. A. Drozdin
THE USAGE OF SIMULATION TEACHING METHODS IN OPHTHALMOLOGY

In a review of the literature there are presented data on the use of simulation methods of training in ophthalmology. The most common is the simulation technique of mastering skills diagnosis of pathological changes in fundus, treatment of cataract, emergency conditions in ophthalmology, vitreoretinal surgery equipment, laser retinopexy, posterior capsulotomy. Application of simulation training in ophthalmology to create conditions for standardized practical skills, reducing term of mastering microsurgical technique, to reduce the risk to patients.

Key words: ophthalmology, medical simulation education.

УДК 61:621.397.13.398

А. Б. Бузиновський

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІШЕНЬ У ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДІВ ЇХ ПРИЙНЯТТЯ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Прийняття рішення хірургом під час оперативного втручання є ключовим елементом його успішного виконання. Формування відповідної навички — вміння приймати коректні рішення — є не тільки наслідком набуття загального операційного досвіду, але й чіткого розуміння методології, яка знаходиться в основі прийняття оптимального рішення. Також важливо зазначити, що саме певні компоненти хірургічного досвіду впливають на формування здатності приймати внутрішньоопераційні рішення. Сьогодні актуальна така класифікація прийняття рішень: інтуїтивна стратегія (визначена пізнанням), основана на певному сонмі правил; прийняття рішень шляхом порівняння ключових характеристик; креативна стратегія прийняття рішень хірургом [2; 6; 9]. Подібна класифікація необхідна при вивченні процесу прийняття рішень хірургом, а також при навчанні когнітивних навичок за умов виконання оперативного втручання. Така вимога відповідає сучасному виклику навчання хірургів, який полягає у заміні імерсійного навчання і звичного викладання певного матеріалу за певний час на більш формалізоване, структуроване навчання за компетентнісними програмами навчання [11]. Також подібне навчання компен-

сує певною мірою скорочення загального часу навчання, яке відбувається при перебуванні хірурга в операційній.

Відсутність досвіду прийняття рішень, як у цілому при наданні допомоги хірургічним хворим, так і в ситуації під час операції, має бути компенсована підвищенням ефективності навчання хірургами-експертами та відпрацюванням структурованих практичних навичок у симульованих ситуаціях. Очевидно, що для здійснення подібного компенсаційного підходу необхідна ідентифікація особливостей когнітивної діяльності хірургів.

Таким чином, важливою є відповідь на питання: як приймають рішення хірурги за умов дефіциту часу, зростання ризиків для пацієнта, а також за умови виникнення як передбачуваних, так і не прогнозованих проблем під час надання хірургічної допомоги. Подібна ситуація має відношення не тільки до невідкладної хірургії, бо непередбачувані обставини, які потребують прийняття нових рішень і/або змін плану надання допомоги, можуть і виникають у випадках планових хірургічних втручань.

Відповідні дослідження особливостей прийняття рішень у хірургії стосуються в основному передопераційної підготовки пацієнта, зокрема розробки відповідних алгоритмів надання хірургічної допомоги [7; 10; 11]. Дослідження ж питань при-

йняття рішень внутрішньоопераційно поодинокі й в основному сфокусовані на технічних аспектах виконання хірургічних втручань [5; 6] або на психофізіологічних особливостях самого хірурга [4; 8].

Класична теорія прийняття рішень, яка визначає правила прийняття оптимальних рішень [6], базується в основному на результатах лабораторних досліджень, і хоча пропонує досить складні технології, їх практично важко застосовувати в ситуаціях, коли йдеться про досягнення визначеності за умови значного дефіциту часу. Причому досягнення задовільного, а не оптимального або найкращого рішення та контролю проблеми є першочерговим за подібних умов. Наприкінці ХХ ст. хірурги працювали зазвичай при високому ризику та дефіциті часу, що зумовлювало швидке прийняття рішень з максимальною акуратністю [9]. Врешті-решт подібний характер прийняття рішень, як типове явище, був позначений як «природне прийняття рішень», що означало прийняття рішень в операційному просторі, яке відповідало умовам наявності вогню на ураження, літаючої платформи або військовим командам [8]. Дослідники, яких було залучено до вивчення питань прийняття рішень у хірургії, зазначають, що прийняття рішень відбувається за умов високого ступеня невизначеності, наявності

неадекватної інформації, швидкої зміни завдань, високого дефіциту часу і ризику, а також роботи в колективі та за умов дотримання регуляторних обмежень. Подібний набір факторів притаманний і іншим медичним спеціальностям, таким, наприклад, як анестезіологія з реаніматологією [2; 3; 9].

За умов динамічних змін середовища застосовуються цикли, які включають збір інформації з метою моніторингу ситуації, здійснення активних дій, а також повторну оцінку результатів дій. Модель прийняття рішень представлена на рис. 1, яку можна застосувати для опису роботи хірурга. Хоча відповідність між новачками та досвідченими хірургами може бути перебільшеною, для прийняття рішення хірургом з незначним власним досвідом безумовне значення мають фактори наявності ризику, дефіциту часу й обмежених ресурсів [2; 5]. Таким чином, модель поведінки хірурга за подібних обставин включає дві основні стадії: 1) оцінку ситуації; 2) вибір плану дій.

Оцінка ситуації. Когнітивний моніторинг як компонент проявів відповідних навичок у знайомій ситуації визначається також як «перцепція (сприйняття) елементів оточення в даний час та в даному просторі, розуміння їх значення та проєкція на найближчу перспективу плану відповідних дій» [8]. За умови виникнення значних змін ситуації порівняно до її поточного розвитку (див. рис. 1) реалізується перший етап прийняття рішення. Цей етап включає вибір вірного натяку (підказки), формування із цих натяків певного патерну (цілісної уявної картини) з наступним пошуком у довгостроковій пам'яті аналога відповідної проблеми [6]. Певною мірою подібні елементи відповідають процедурі вибору вірного діагнозу захворювання, але за умови динамічної зміни ситуації необхідне оцінювання тривалості часу, який є у розпорядженні для прийняття рішення,



Рис. 1. Двокрокова модель внутрішньоопераційного прийняття рішення хірургом (модифікована за R. Flin et al., 2007)

та рівня поточного ризику [5]. Причому динамічні зміни у хірургічній практиці можуть відбуватися надзвичайно швидко й інколи вимірюються секундами.

Оцінка ситуації передбачає відповідь на питання, яким чином поточна ситуація — низка поточних подій може змінювати її в найближчій перспективі. Відповідь на поставлене питання потребує значного рівня експертного оцінювання. При цьому слід підкреслити, що у хірургічній практиці стан пацієнта може погіршуватися надзвичайно швидко. Так, при незначній за швидкістю, але стабільній втраті крові у дитини протягом операційного втручання можуть бути як наслідок відносно незначні зміни стану системи гемодинаміки до моменту виникнення декомпенсації, яка розвивається надзвичайно швидко. І якщо незначні ознаки проблеми, яка насувається, не будуть прийняті до уваги, невідворотна катастрофа носитиме характер «неочікуваності» [9].

Окремі групи хірургів було запропоновано провести повторну оцінку ситуацій (як частина дослідження з питання

розробки рейтингової системи нетехнічних навичок хірургів) [7]. Аналіз проведеного оцінювання дозволяє визначити компоненти, які пов'язані з прийняттям рішень [11]. Хірурги відзначають, що вони були ознайомлені з подібними ситуаціями раніше і протягом їх розвитку могли передбачати наступні зміни, що дозволяло планувати дії (табл. 1). Визначення поточних і перспективних ризиків — основне завдання, яке вирішується за умов обмеження часового проміжку. Серед факторів, які впливають на діяльність хірурга — його оцінку ситуації, є стан пацієнта, персональний рівень хірургічних технологічних навичок, а також компетенція асистуючих медичних працівників, комунікативність з іншими членами хірургічної служби [2; 8; 9]. Подібна оцінка ризиків здійснюється на основі використання моделей поточної клінічної ситуації та відповідних втручань. У дослідженні [9] були проаналізовані 252 лапароскопічні травми жовчної протоки відповідно до принципів «візуального сприйняття, проведення оцінки з урахуван-

**Вибірki із хiрургiчних ситуацiй,
якi пов'язанi з необхіднiстю прийняття рiшення
за стадiєю процесу прийняття рiшення (за R. Flin et al., 2007)**

Стадiя прийняття рiшення	Характеристика ситуацiї
Перцептивне сприйняття	«У м'язовiй тканинi на дотик вiдчуваються твердi вклучення». «Цереброспинальна рiдина все ще витiкає». «При розкриттi рани виявлено наявнiсть кровi у порожнинi»
Розумiння ситуацiї	«Я вважаю найбільш iмовiрним те, що стан пацiєнта пояснюється наявнiстю бiлiрубiнемiї». «При аналізi ситуацiї ми вiршили, що...»
Планування дiй	«Ми намагаємось уникнути...». «Ми вiршили, що технiчно виконати видалення норицi спинномозкового каналу буде дуже важко»

ням помилки, яка є притаманною людському фактору», і визначено, що в основному помилки — результат невірної сприйняття (тобто слабкої оцінки ситуації), а не результат проблем з навичками хірурга або технологією проведення відповідного аналізу. Важливість точної оцінки ситуації для прийняття рішень хірургом також підтверджено в інших дослідженнях [5; 6], особливо коли йдеться про визначення показань до конверсії лапароскопічного втручання у відкрите хірургічне втручання.

Вибір напрямку здійснення дiй; стратегiя прийняття рiшень. На вибір рiшення та планування дiй впливають такі фактори, як перiод часу, який є у розпорядженнi хiрурга, а також рiвень наявного ризику [2; 5]. У табл. 2 наведено приклади вiдповiдних стратегiчних пiдходiв до прийняття рiшень.

Інтуїтивний метод прийняття рiшень є методом, в основі якого лежить викликане пiзнанням прийняття рiшення [6]. При цьому розпiзнається вiдома для суб'єкта проблема, а також методи її розв'язання в минулому, що викликає миттєве прийняття рiшення, яке нагадує попереднє, прийняте за подiбних умов. Такий пiдхiд передбачає послiдовнiсть дiй, якi є майже автоматичними, бо базуються на позитивному попередньому досвiдi з мiнiмальними змiнами впродовж їх свiдомого виконання. Зазначають, що, наприклад, анестезiологи використовують даний метод тому, що «...значне число проблем потребує рiшень за умов невизначеностi», у зв'язку з чим потрібнi рiшучi та швидкi дiї, спрямованi на запобiгання каскадним взаємопов'язаним подiям, якi можуть викликати погiршення ситуацiї [5]. Для подiбних ситуацiй застосування дедуктивних методiв досягнення визначеностi є неприпустимо повiльним. За умов комплексних i динамiчних подiй швидка вiдповiдь експерта (хiрурга) на

бiльшiсть ситуацiй, якi розгортаються, базується на попереднiх правилах поведiння з тими, якi розпiзнаються як вiдомi за принципом «...якщо подiя iдентифiкована, вiдповiдь добре передбачувана» [8]. Такий пiдхiд широко застосовується досвiдченими хiрургами, якi вiдпрацьовують добре знайомi ситуацiї, особливо за умов дефiциту часу, що допомагає їм уникати стресу [2; 4; 6]. Так само важливим є те, що подiбний пiдхiд неефективний при новiй i ранiше невідомiй ситуацiї для

хiрурга. Інтуїтивне прийняття рiшень добре вiдоме у хiрургiчнiй практицi.

Рiшення, яке приймається на основi правил/рекомендацiй. Подiбний метод прийняття рiшень потребує iдентифiкацiї ситуацiї, яку потрібно вiршити, а також використання потрібної процедури, яку хiрург пам'ятає або ж вiдновлює в пам'ятi за допомогою вiдповiдних довідкових матерiалiв [8; 9]. У медичнiй практицi у цiлому йдеться про застосування рекомендацiй — стандартiв кращої медичної

Таблиця 2

**Вибірki з обговорення питання про прийняття рiшення
за методом їх вироблення (за R. Flin et al., 2007)**

Метод прийняття рiшення	Характеристика ситуацiї
Інтуїтивний (RPD-рiшення на основi пiзнання ситуацiї)	В умовах екстремальної нестачi часу не залишається часу на вироблення рiшення, через що на тлi iнтенсивної кровотечi необхідно затиснути матку на кулацi
За визначеними правилами, iнструкцiями	Якщо рiвень гемоглобiну продовжуватиме знижуватися, пiсля досягнення критичного значення будемо проводити прiяме переливання кровi. За результатами ретроградної панкреатохолангiографiї будемо виконувати холедоходуоденальний анастомоз вище рiвня обструкцiї
Аналiтичний	Результат конверсiї у пацiєнта може бути незадовiльним, тому що у хворого цукровий дiабет 2 типу середнього рiвня тяжкостi, а також надмiрна маса тiла й iшемiчна хвороба серця, що потребує виваження всiх факторiв ризику

практики та інших інструктивно-довідкових матеріалів. Подібний процес потребує більшого ментального напруження, ніж прийняття рішень за інтуїцією. Медичний працівник свідомо відновляє в пам'яті відповідні або ж схожі правила, а також проводить пошук відповідних інструктивних матеріалів у базах даних, наявній літературі. Слід зазначити, що попередньо визначений високий ризик хірургічного втручання передбачає ознайомлення з відповідними консультативними матеріалами до початку втручання. Також цей метод є першочерговим у використанні новачками-хірургами у ситуаціях, пов'язаних з високим ризиком. З практикою відповідні рішення приймаються все частіше автоматично і переходять у розряд інтуїтивних рішень — рішень, які виникають відразу після пізнання ситуації. Навпаки, ортодоксальне звертання до протоколу та «надмірне» використання рішень на основі правил може спричинити уповільнення формування відповідної навички. У цьому разі виникнення не відомої раніше ситуації, за відсутності відповідних правил, ускладнює прийняття рішень планування подальших дій хірургом. Зазвичай хірурги рідко вдаються до пошуку відповідних рекомендацій, які прописані у вигляді інструкцій або стандартів, тому що вони носять загальний характер.

Аналітичний метод прийняття рішень (метод прийняття рішень на основі порівняння опцій). Прийняття рішення за цією схемою передбачає розгляд певної кількості можливих дій та їх одночасне порівняння з метою визначення найкращого з них для вирішення відповідної ситуації [6; 8]. Існує значна кількість досить громіздких математичних і статистичних підходів до селекції та оптимального вибору рішення (багатофакторна теорія прийняття рішень, моделювання за Байесом та ін.). Основним недоліком подібного під-

ходу є тривалий період проведення дослідження, а також ретельне виконання процедури аналітичного порівняння. Тим же часом хірурги можуть використовувати обмежену кількість показників і певні добре відомі алгоритми з метою оцінки відповідного ризику для швидкого проведення процедури порівняння [5]. Так, у дослідженні [5] розглянуто евристичні рішення, які приймали протягом хірургічного втручання, проведено ідентифікацію й аналіз евристичних прийомів, які хірурги застосовують у процесі втручання, — використання тампнів для візуалізації структур операційного поля, здійснення натягу тканин для кращого їх розсічення та ін. Слід зазначити, що при опитуванні хірурги чітко розрізняють аналітичний і евристичний методи прийняття рішень [6; 8].

Креативний метод прийняття рішень. Подібний підхід до прийняття рішень практикується досить нечасто під час лапароскопічних втручань, тому що при застосуванні такого підходу використовують нову ідею щодо подальшого виконання втручання, яка виникає при розвитку раніше не знайомої ситуації [6; 9].

Подібна ситуація наявна при бойових травмах, коли в процесі надання допомоги первинні плани дій змінюються дуже швидко й інколи радикальним чином. Прикладами креативного прийняття рішень хірургами може слугувати інтраопераційна ендоскопія, яку застосовують з метою пошуку джерела кровотечі при гастроінтестинальних геморагіях, або інтраопераційний лаваж товстої кишки з метою визначення стану анастомозу та ін. (ендоскопічна ретроградна холедохопанкреатографія). У цілому динамічне прийняття рішень можна концептуалізувати у вигляді двостадійного процесу, який полягає відповідно в оцінці та діагностиці ситуації з наступним використанням одного чи біль-

шої кількості методів вибору подальших дій.

Головний момент у процесі прийняття рішення — ідентифікація ситуації. При цьому новачки-хірурги більш часто проводять хибну ідентифікацію, що у подальшому зумовлює застосування некоректних дій [8]. Маркери динамічної оцінки дозволяють визначати коректність використання інтуїтивного, інструктивного й аналітичного підходів залежно від часу, який є у розпорядженні хірурга, ступеня ознайомлення із ситуацією та завдань, виконання яких вона потребує [6]. Згідно з [6], при порівнянні інтуїтивного й аналітичного методів прийняття рішень «сенса полягає в адекватному застосуванні належної когнітивної активності до вирішення відповідного завдання».

Слід зазначити, що компромісна (змішана) форма прийняття рішень також можлива, що може залежати від контексту поточної ситуації: наприклад, елективність дій на протилежність ступеня екстреності їх виконання, обізнаність хірурга з відповідною процедурою, передбачуваність результатів відповідної дії. У разі виникнення неочікуваного значного ускладнення — наприклад катастрофічної кровотечі — першочерговим інтуїтивним рішенням є виконання гемостазу за рахунок механічного перетискання судин, що дозволяє витратити певний час на оцінку ситуації та розглянути можливості, які можна використати найбільш оптимальним чином. Досвідчені хірурги більшою мірою, порівняно з новачками-хірургами без належного досвіду, покладаються на інтуїтивність, подібність патерну технічних прийомів. Важливим і обов'язковим у використанні креативного методу є післяопераційна оцінка ефективності застосованих прийомів.

Результати власних досліджень

Метою власних досліджень було вивчення значення систе-

Оцінка можливості використання розробленої системи підтримки рішень хірурга за умов застосування різних методичних підходів до прийняття рішення, $M \pm m$

Умови прийняття рішення	Метод прийняття рішення			
	Інтуїтивний	За правилами	Аналітичний	Креативний
Дефіцит часу	0,636±0,210	2,64±0,33	1,27±0,25	1,09±0,22
Достатньо часу	1,54±0,29	3,36±0,33	2,63±0,26	1,73±0,24
p	< 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05

Примітка. Застосовано метод ANOVA та критерій Newman–Keuls порівняння статистичних відмінностей.

ми підтримки рішень хірурга (СПРХ), в основі якої лежить автоматизована діагностика лапароскопічного зображення [1], а також прийняття рішень відповідно до методу їх прийняття.

Визначення різних методів прийняття рішень у хірургії показало необхідність установлення можливості застосування розробленої СПРХ у практиці виконання лапароскопічних абдомінальних втручань (табл. 3). Тож 11 експертів-хірургів з десятирічним досвідом виконання відповідних втручань було ознайомлено з 57 відео, на яких було зареєстровано діагностичні втручання з подальшим видаленням червоподібного відростка (20 випадків) і втручання на придатках яєчників (37 випадків). При цьому моделювали ситуацію дефіциту часу на прийняття рішень. Експерти в кожному випадку визначали можливість прийняття відповідного рішення за шестибальною шкалою: 0 балів — рішення не може бути прийнятим; 1 бал — 20 %, 2 бали — 40 %, 3 бали — 60 %, 4 бали — 80 % і 5 балів — 100 % втручань можуть бути ефективно забезпечені при прийнятті відповідного рішення.

Отримані результати засвідчили, що найменший за вираженістю вплив розробленої СПРХ був при дефіциті часу та інтуїтивному методі прийняття рішення (див. табл. 1). Найвищу оцінку експертів отримало прийняття рішення за правилами за умов достатнього часу. При цьому фактор достатнього проміжку часу визначав більшу ефективність для всіх методів прийняття рішення, які, за виключенням прийняття рішення за правилами, достовірно перевищували відповідні показники, коли рішення приймалися за умов дефіциту часу (див. табл. 3).

Таким чином, ефективність застосування СПРХ знижується при прийнятті рішень: за правилами, за умов аналітичного

методу, креативного підходу й інтуїтивного методу (див. табл. 3). Найбільшу ефективність застосування СПРХ виявляє за умов прийняття рішення за правилами — як при дефіциті часу, так і за умови достатнього часу.

Висновки

1. Прийняття рішення в процесі виконання хірургічного втручання, особливо за екстремними показаннями, є ключовим елементом у клінічній практиці. Знання з питань про методи прийняття рішень у хірургічній практиці — важлива ланка на шляху покращання хірургічної допомоги населенню, а також важлива складова оптимізації роботи хірурга за допомогою впровадження автоматизованих систем підтримки рішень.

2. Відповідно до методу прийняття рішення, експертна оцінка ефективності застосування розробленої СПРХ визначила найбільшу ефективність при прийнятті рішення за правилами — як за умов дефіциту часу, так і при його достатності (відповідно (0,26±0,33) та (3,36±0,33) бала), — зі зниженням ефективності при прийнятті рішень аналітичним методом, на основі креативного підходу й інтуїтивного методу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Інформаційно-технічна система автоматизованої лапароскопічної діагностики* / А. В. Ляшенко, М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський [та ін.] // *Радіоелектроніка, інформатика, управління*. – 2016. – № 4. – С. 90–96.

2. *Литвин А. А.* Системи підтримки прийняття рішень в хірургії / А. А. Литвин, В. А. Литвин // *Новості хірургії*. – Т. 22, № 1. – 2014. – С. 96–100.

3. *Мельникова Н. І.* Особливості оцінювання якості результатів прийняття рішень в медичній галузі / Н. І. Мельникова // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. – 2014. – № 805 : Інформаційні системи та мережі. – С. 170–179.

4. *Шкурупій Д. А.* Диференціація прийняття рішень в хірургії, анестезіології та інтенсивній терапії: можливості і результати використання методу конкурентних груп в підготовці наукових кадрів / Д. А. Шкурупій, Є. М. Гриценко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Т. 3 (120), вип. 2. – С. 74–77.

5. *Aziz F.* Evolution of trends in risk management / F. Aziz, A. Khalil, J. Hall // *ANZ J. Surg.* – 2005. – Vol. 75. – P. 603–607.

6. *Crosskerry P.* The theory and practice of clinical decision-making / P. Crosskerry // *Can. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 52. – R1–8.

7. *Developing a taxonomy of surgeons' non-technical skills* / S. Yule, R. Flin, N. Maran [et al.] // *Med. Educ.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1098–1104.

8. *Falzer P.* Cognitive schema and naturalistic decision making in evidence-based practices / P. Falzer // *J. Biomed. Inform.* – 2004. – Vol. 37. – P. 86–98.

9. *Flin R.* How do surgeons make intraoperative decisions? / R. Flin, G. Youngson, S. Yule // *Qual. Saf. Health Care.* – 2007. – Vol. 16. – P. 235–239.

10. *Kumar S.* Computer-Vision-Based Decision Support in Surgical Robotics / S. Kumar, P. Singhal, V. N. Krovi // *IEEE Design & Test.* – 2015. – Vol. 32, N 5. – P. 89–97.

11. *Sevdalis N.* Teaching evidence based decision making / N. Sevdalis, P. McCulloch // *Surg. Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 86. – P. 59–70.

Надійшла 28.03.2017

УДК 61:621.397.13.398

А. Б. Бузиновський

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІШЕНЬ У ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДІВ ЇХ ПРИЙНЯТТЯ

Знання стратегії прийняття рішень хірургами прямо пов'язане з ефективністю виконання самого втручання. Створення алгоритмів прийняття рішення дозволяє реалізувати відповідні інформаційні моделі у вигляді інформаційно-технічної системи підтримки рішень хірурга (СПРХ). У роботі наведені результати власних досліджень, які вказують на особливості застосування СПРХ залежно від характеристик окремих методів прийняття рішень хірургом протягом лапароскопічного оперативного втручання. Експертна оцінка ефективності застосування розробленої СПРХ визначила найбільшу ефективність при прийнятті рішення за правилами, як за умов дефіциту часу, так і коли його достатньо (відповідно $(2,26 \pm 0,33)$ та $(3,36 \pm 0,33)$ бала) і зниження ефективності у прийнятті рішень аналітичним методом, на основі креативного підходу та інтуїтивного методу.

Ключові слова: система підтримки рішень хірурга, лапароскопічна хірургія, інформаційно-технічна система розпізнавання відеолапароскопічних зображень.

UDC 61:621.397.13.398

A. B. Buzinovsky

THE EFFECTIVENESS OF DECISIONS IN LAPAROSCOPIC SURGERY DEPENDING UPON METHODS OF THEIR MAKING

The strategy of decision making is in direct connection with effectiveness of the surgical intervention. The algorithms of decision making are possible to realize in the form of corresponded informational models and informational-technical system of the support of surgeons decision making (SSSDM). The results are presented which reveal peculiarities of SSSDM depending upon the strategy of the development of certain type of decisions in laparoscopic surgery. The expert estimation of the effectiveness of developed SSSDM pointed on the maximal effectiveness under conditions of rule-based decision development both emergency and planned surgical interventions. Thus, score for the effectiveness was (2.26 ± 0.33) and (3.36 ± 0.33) points correspondently. The row of the reduction of the effectiveness was the next: analysis-; creative-; and intuitive-based methods of decisions making.

Key words: the system for decision making support for surgeon; laparoscopic surgery, informational-technical system of images recognition.

УДК 378.147:616-092

Р. С. Вастьянов, д-р мед. наук, проф.,

И. В. Савицкий, д-р мед. наук, доц.,

Е. М. Левченко, д-р мед. наук, доц.,

И. О. Остапенко

ПРЕВАЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ МОТИВАЦИИ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Одесский национальный медицинский университет

В современном, стремительно развивающемся мире все большее число молодых людей сталкиваются с проблемой поиска своего профессионального места в жизни [1; 2]. Интернет, прочно занявший в последние десятилетия лидирующее место в общении среднестатистического человека, открывает доступ практически к любому мыслимому источнику знаний. Старшеклассник или абитуриент посредством нескольких кликов на своем смартфоне может получить информацию о любой интересующей его профессии. Каждая статья несет в себе множество доводов в пользу того или иного выбора. И молодой человек или девушка, в силу своего возраста зачастую не имеющие фундаментальных представлений о том, как должны пройти следующие несколько десятков лет его или ее жизни, оказывается на перекрестке, от которого идут несколько абсолютно равнозначных дорог.

А, как известно, чем больше возможностей рассматривает мозг, тем большие «мучения» он испытывает, теряя свойство мыслить по-настоящему объективно. Немаловажным фактором является также влияние родителей, стремящихся навязать свое мнение, по какой именно стезе должен пойти будущий студент.

Как поступает в такой ситуации абсолютное большинство абитуриентов? Правильно — подает документы сразу в несколько вузов совершенно разной направленности, руководствуясь принципом «куда пройду, туда и поступлю». Если проходных вариантов оказывается несколько, в ход вступает еще несколько критериев: бюджетным или контрактным будет обучение, в каком городе находится вуз. Все эти пункты имеют мало общего с профессиональным выбором учебного учреждения. В итоге складывается недвусмысленная ситуация,

когда на первом курсе университета есть студенты, для которых четко прописана учебная программа и предусмотрены все необходимые инструменты для успешного ее освоения, однако у самих студентов напрочь отсутствует понимание, «...а ради чего, собственно, они все это делают?».

Медицина не терпит посредственного к ней отношения: тот, кто спасает самое ценное — человеческие жизни, должен быть мотивирован на получение знаний. И чтобы прививать студентам любовь к их профессии, начинать нужно с базовых, теоретических дисциплин, в особенности, с патологической физиологии, которая, как «философия медицины», является своеобразным «мостом» между теоретической и практической медициной.

Основой этой «прививки», безусловно, является мотивация. Мотивация как главная движущая сила в поведении и деятель-

ности человека, а также в процессе формирования будущего профессионала. Ее формирование — важная педагогическая проблема, поскольку невероятно сложно заставить студента учить материал, если он сам не понимает, зачем ему это нужно, не прибегая к тривиальному нравовучению: «Ты не сдашь экзамен».

Повысить мотивацию студентов медицинских вузов — означает дать стране будущих высококлассных врачей, которые в дальнейшем спасут миллионы жизней.

Согласно А. И. Гебосу [3], следующие факторы способствуют образованию у студентов положительного мотива к обучению:

- осознание ближайших и конечных целей обучения;

- осознание теоретической и практической значимости усваиваемых знаний;

- эмоциональная форма изложения учебного материала;

- показ «перспективных линий» в развитии научных понятий;

- профессиональная направленность учебной деятельности;

- выбор заданий, создающих проблемные ситуации в структуре учебной деятельности;

- наличие любознательности и «познавательного психологического климата» в учебной группе.

Именно комплексный подход к реализации всех этих факторов создает и повышает мотивацию у учащихся, напрямую влияет на создание целостной картины будущей профессии у студентов, подчеркивает главенствующую роль медицины в гармоничном развитии общества, а также значимость самих студентов медицинских вузов в собственных глазах. Последнее не менее важно, ведь речь идет о молодых людях, для которых свой имидж в глазах друзей и сверстников стоит едва ли не на первом месте.

Примером для иллюстрации подобного подхода к педагогической работе является кафедра общей и клинической патологической физиологии Одесского национального медицинского университета. Как уже было сказано, именно эта дисциплина открывает студентам двери в обширный мир практической медицины, поэтому символично, что сбалансированный и мотивирующий учебный процесс реализован, в первую очередь, именно на этой кафедре.

Реформирование мировоззрения студента должно начинаться с самого начала — с организации учебного процесса на парах. Одним из главных качеств квалифицированного врача является выработка у него клинического мышления — постановка окончательного клинического диагноза в большинстве случаев невозможна без гармоничного сочетания профессионального и творческого методов диагностики, без умения оценить все наличествующие у пациента симптомы и лабораторные показатели [4]. Поэтому неотъемлемой частью семинаров и практических занятий становится использование ситуационных задач и клинических приемов. Студент получает возможность «примерить» на себя роль настоящего лечащего врача и испытать подлинный азарт во время постановки правильного диагноза. Ведь именно этим занимаются многочисленные кумиры молодежи в белых халатах на больших экранах! Можно также добавить соревновательный элемент — поделить группу на команды, чтобы определить, какая из них быстрее доберется до верного решения. Эмоции — ключ к лучшему запоминанию учебного материала и формированию благоприятной атмосферы во время учебного процесса.

Студенты в полном объеме обеспечены всеми необходимыми

источниками знаний: в их распоряжении как проверенные временем, так и новейшие учебники, доступ к электронной библиотеке ОНМедУ, возможность найти любую интересующую статью в Интернете, многочисленные методички, написанные на кафедре, которые можно просмотреть непосредственно перед началом занятия для закрепления выученного материала. Но ценность любого высшего учебного заведения — в его преподавателях: именно опытные и высокопрофессиональные лекторы кафедры способны «зажечь» аудиторию. Они в интересной и яркой ораторской манере доносят до слушателей суть преподаваемого материала, чтобы студенты смогли образно представить себе патологический процесс, происходящий не в абстрактном «организме», а во вполне оживленном, пусть только в их воображении, пациенте. У больного, которого они, будущие врачи, будут спасать. Это необыкновенно вдохновляющий прием [5]!

Однако слов и воображения недостаточно. Чтобы до конца понять, что такое болезнь, ее надо увидеть. Именно с этой целью лекторы кафедры активно применяют для иллюстрации излагаемого материала мультимедийное оборудование. Каждая лекция сопровождается мультимедийной презентацией со слайдами, иллюстрирующими основные тезисы текущей темы, ведь большинство людей являются «визуалами», а также с фотографиями, изображающими саму болезнь с присущими ей симптомами. В течение последнего учебного года преподаватели кафедры широко применяли мультимедийные демонстрации и на практических занятиях по таким темам, как «повреждение клетки», «воспаление», «аллергии» и «опухоли» и др.

Как известно, человек учится всю жизнь, а студент-медик — и подавно. Обучение не ограничивается жесткими рамками учебной программы. Здесь открываются широкие возможности для самостоятельной работы студента (СРС). Перед тем как обсудить с преподавателем новую тему на занятии, студент должен проработать ее самостоятельно. Но ведь всегда интереснее работать в команде, скооперировавшись со своими друзьями-сокурсниками! Вместе они могут обсуждать непонятные темы, помогать друг другу в изучении материала, добираться до по-настоящему глубоких тем патофизиологии, которые непременно станут предметом захватывающей беседы с преподавателем на следующем занятии. Таким образом, и преподаватели вместо обычных рутинных пар в духе «опросил—поставил оценку», видя заинтересованность со стороны учащихся, с удовольствием делятся своими знаниями, понимая, что их труд приносит наглядную пользу, и студенты получают возможность обрести поистине фундаментальные знания предмета. Неинтересно учить только то, что человек совершенно не понимает. С приходом понимания появляется желание, энтузиазм и — мотивация.

И тогда на помощь вновь приходят информационные технологии. На кафедре созданы группы в социальных сетях, модерлируемые преподавателями, куда открыт доступ всем учащимся ОНМедУ. В них студенты активно обмениваются информацией, делятся замечаниями, помогают будущим коллегам. Там же публикуются новости о жизни кафедры и всего университета. В этих же группах есть учебные материалы, разбитые по разделам и доступные для ознакомления. Активно ведется работа по созданию

сайта кафедры, который предоставит еще больший функционал для двустороннего контакта между преподавателями и студентами. Между нами не должно быть барьеров, ведь важнейшая задача педагога — научить студента, помочь ему. Если студент боится своего учителя, то ни о каком продуктивном учебном процессе и речи быть не может. Общество недополучает квалифицированного врача, а виноват в этом именно преподаватель [6].

На этом работа в аудиториях заканчивается. Учащиеся обеспечены всеми инструментами для освоения патофизиологии как на занятиях, так и дома. Их ведут опытные наставники, всегда готовые прийти на помощь в разрешении научного диспута. Все перечисленные приемы, выполненные в полном объеме, действительно создают и повышают мотивацию студентов учиться.

Что же делать, если студент уже достаточно мотивирован, увлечен наукой и готов двигаться дальше? А дальше начинается самое интересное — интенсивное вовлечение учащихся в научные исследования. Как это происходит? На кафедре есть научный кружок, который входит в студенческое научное общество университета. Регулярно проводятся заседания кружка, на каждом из которых проходят активные дискуссии, обсуждаются новые научные открытия, а также представляются работы студентов. Приоритетом для работы кружка являются собственные экспериментальные исследования кружковцев. Совместно с научными руководителями они выбирают интересную, актуальную тему, находят уже известные факты о ней, а научную гипотезу проверяют сами, на лабораторных животных, поначалу, разумеется, под руководством куратора кружка, в дальнейшем — уже

самостоятельно. Возможно, это самый увлекательный процесс из того, что доступно студентам!

Когда экспериментальные данные собраны, члены кружка делают доклады, составляют презентацию своей работы и представляют ее на очередном заседании, где студенты учатся отстаивать свою точку зрения, тренируются быть учеными, ведь врачи — это те же ученые, которые не прекращают свои исследования никогда.

Все работы без исключения представляют научный интерес. Ведь на каждую из них потрачены усилия, часы напряженной работы и получено удовлетворение от достижения результата. Лучшие работы ежегодно представлены на студенческих научных конференциях нашего университета и других вузов Украины. Кафедра общей и клинической патологической физиологии имени профессора В. В. Подвысоцкого — один из лидеров университета по количеству работ и призеров на всевозможных конференциях. Пятеро наших воспитанников за последние два года были отмечены премиями Национальной академии медицинских наук Украины за успехи в научной деятельности.

Конференции — это всегда доклады об интересных научных открытиях и площадка для общения большого количества людей — студентов, преподавателей, лечащих врачей. На них присутствуют много специалистов теоретического и практического профилей. И это отличная возможность для выступающих студентов познакомиться с представителями тех специальностей, которые им наиболее интересны в будущем, заинтересовать их своими проектами. Ведь патофизиология объединяет в себе начала всех практических медицинских специальностей, и студенты могут подобрать для себя тему, ориенти-

рованную на конкретную область медицины — кардиологию, неврологию, хирургию... Имея в запасе узконаправленный доклад, студент легко может наладить контакты с представителем интересующей его кафедры, чтобы в дальнейшем, придя туда уже студентом старших курсов, сразу же продолжить научную деятельность.

Стоит отметить однако, что большинство студентов, принимавших активное участие в научном кружке кафедры патофизиологии, по окончании третьего курса продолжают посещать заседания, работать над индивидуальными проектами и вести исследования именно на этой кафедре. И это несмотря на то, что на старших курсах практическая сторона медицины, столь важная для будущих врачей, выражена, безусловно, отчетливее. Старостами кружка обычно становятся именно студенты старших курсов, имеющие за плечами несколько проектов, способные советовать и помогать начинающим исследователям.

Дальше... А предела, на самом деле, нет! Сильные, фундаментальные научные работы участвуют в университетских конференциях, затем — в областных. Очень часто студенты кафедры едут в другие города Украины, чтобы поучаствовать в общенациональных собраниях ученых, где занимают призовые места. Также результаты работ студентов-кружковцев кафедры публикуются в отечественных и зарубежных научных журналах. Зачастую эти проекты развиваются, обрастают научным потенциалом, все новыми и новыми исследованиями, со временем перерастая понятие «студенческая работа», становясь отличным подспорьем для будущей кандидатской диссертации. Кафедра патофизиологии преподносит воистину бесценный дар — билет в

будущее всем, кто готов учиться и развиваться. И необходимые условия для этого на кафедре есть.

Студенты активно участвуют в олимпиадах, в ходе которых можно проверить свои знания в соревнованиях со сверстниками из других мединверситетов. Для успешной сдачи экзаменов «Крок-1» на кафедре создан компьютерный класс со специальными программами подготовки к сдаче тестовых экзаменов. Их ценит руководство университета — многие учащиеся получают особую стипендию, заслужить которую очень непросто.

Описывать достижения кафедры патофизиологии можно бесконечно долго. Секрет успеха прост и одновременно сложен. Мотивация — корень всему. С помощью ряда методологических приемов, разработанных на кафедре, реализованы все факторы, способствующие появлению мотивации у студентов. Именно комплексный подход, охватывающий все аспекты студенческой жизни, может вызвать отклик в сознании молодого поколения. Студенты осознают, кем им предстоит стать, начинают видеть перспективу. Им интересно, ибо симбиоз разума и эмоций заставляет их идти все дальше и дальше. Они понимают теоретическую и практическую ценность получаемых знаний, осознают ближайшие и конечные цели обучения. А еще получают признание за свою деятельность, их ценят и ставят в пример.

Это сложный труд — пробуждать в людях мотивацию. Сложный, кропотливый, не терпящий даже малейших ошибок. Но на выходе ожидает прекрасная награда — видеть, как молодые люди, прежде не до конца представляющие свое будущее, свое место в жизни, понемногу обретают понимание и

идут вперед, чтобы в итоге стать высококвалифицированными представителями самой важной и почитаемой профессии — ВРАЧАМИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванченко О. З.* Мотивація навчальної діяльності у студентів першого курсу медичного факультету / О. З. Иванченко // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 192–195.

2. *Дослідження* навчальної мотивації у студентів першого курсу Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського / Н. І. Бурмас, Л. А. Бойко, І. Р. Бекус, М. В. Кирилів // *Медична освіта*. – 2016. – № 4. – С. 31–33.

3. *Коваленко І. М.* Вивчення структури мотиваційної сфери студентів медичного університету / І. М. Коваленко, І. П. Осипенко // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 4 (46). – С. 197–200.

4. *Иванченко О. З.* Оцінка особистісного аспекту навчання студентів при вивченні медичної і біологічної фізики / О. З. Иванченко, О. З. Мельнікова // *Актуальні питання якості медичної освіти (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку)* : матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 12–13 травня 2016 р. : у 2 т. – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – Т. 2. – С. 110–111.

5. *Дорубець А. Д.* Сучасні методики викладання ортопедичної стоматології студентам стоматологічного факультету / А. Д. Дорубець, Р. Р. Ілик, В. А. Лабунець // *Інновації в стоматології*. – 2016. – № 2. – С. 42–45.

6. *Волошко Л. Б.* Формування навчальної мотивації студентів вищих закладів освіти / Л. Б. Волошко // *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту* : наукова монографія / за ред. С. С. Єрмакова. – Харків : ХДАДМ (ХХПІ), 2007. – № 3. – С. 33–36.

Поступила 31.03.2017

ПРЕВАЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ МОТИВАЦИИ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В статье рассматриваются основные факторы, детерминирующие формирование у студентов положительной мотивации к обучению в стенах медицинского университета. Комплексный подход способствует формированию целостной картины будущей профессии, мотивирует студентов к глубокому изучению теоретических и клинических дисциплин.

В качестве примера комплексного подхода описывается процесс реформирования мировоззрения будущих врачей при обучении на кафедре общей и клинической патологической физиологии Одесского национального медицинского университета.

Ключевые слова: мотивация, обучение студентов, патологическая физиология, комплексный подход.

THE PREVAILING ROLE OF MOTIVATION STUDENTS TEACHING AT THE ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY AT THE GENERAL AND CLINICAL PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY DEPARTMENT

The main factors determining students' positive motivation to teaching in medical university are considered. An integrated approach promotes formation of future profession complete vision, motivates students to deep studying of both theoretical and clinical subjects.

The process of future doctors' viewpoint reformation during the teaching is described on the example of this procedure on Odessa National Medical University general and clinical pathological physiology department. Students' teaching on this department is based on their obvious involvement into clinical situational tasks solution.

Key words: motivation, students teaching, pathologic physiology, complex approach.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616-022.7:579.834.114

В. Ю. Клюс,
А. О. Руденко, д-р мед. наук, проф.,
П. А. Дьяченко, канд. мед. наук,
Л. В. Муравська, канд. мед. наук,
Б. А. Пархомець,
В. Р. Шагінян, д-р мед. наук,
В. І. Фільчаков, канд. мед. наук

ДІАГНОСТИКА УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського
НАМН України», Київ

Хвороба Лайма (ХЛ), або кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз (ЛБ) — природно-вогнищевий зооноз, що викликається бореліями комплексу *Borrelia sensu lato*, які передаються людині трансмісивним шляхом при присмоктанні іксодового кліща. Хвороба характеризується стадійним перебігом і тяжкими органічними ураженнями [1–3].

Нині склалася несприятлива епідеміологічна ситуація з ЛБ з появою численних випадків цього захворювання в усіх регіонах нашої країни. Так, наприклад, в Україні у 2009 р. було зареєстровано 979 випадків захворювання, що в перерахунок становило 2,12 випадку на 100 тис. населення, а в 2014 р. з діагнозом «хвороба Лайма» вже налічувалось 1686 пацієнтів [1; 3; 4].

Збудник ЛБ — *Borrelia burgdorferi sensu lato* належить до класу грамнегативних бактерій групи спірохети. В Україні сьогодні встановлено циркуляцію п'яти генотипів цих бактерій — *B. valaisiana*, A 14S, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* і *B. afzelii*. Останні три генотипи мають особливе клінічне значення, оскільки саме вони виявляються у більшості випадків у

пацієнтів з ЛБ. Останніми дослідженнями ХЛ встановлено важливу роль геномних відмінностей збудника (антигенна структура), які пов'язують з певним симптомокомплексом захворювання. Наприклад, розвиток артритів, імовірно, найчастіше викликає *B. burgdorferi sensu stricto*, нервові ураження пов'язують з *B. garinii*, а шкіряні прояви — з *B. afzelii* [1; 3; 5].

За даними, що наводяться в роботах [6; 7], серед населення України 18,3 % випадків захворювання на ЛБ супроводжуються ураженням опорно-рухового апарату, 10,7 % — патологією серцево-судинної системи, близько 40 % — ураженнями нервової системи [8–10]. При цьому у 16,7 % випадків збудник ЛБ став причиною виникнення етіологічно не діагностованих неврологічних і 20,7 % псевдоревматологічних захворювань [4].

Складність ранньої діагностики ХЛ та її ефективного лікування пояснюється певною стадійністю захворювання та «багатою» симптоматикою клінічних проявів. На початковій стадії хвороби пацієнти часто не надають уваги факту появи після присмоктання кліща ери-

роба на цій стадії може перебігати взагалі в безеритемній формі. На другій стадії (стадії дисимінації збудника захворювання) можуть виникати менінгіт, краніальна нейропатія, менінгополірадикуліт, енцефаліт, множинна мононейропатія, поперечний мієліт. Третя (хронічна) стадія часто супроводжується енцефаломієлітом, енцефалопатією, множинними мононейропатіями, полінейропатією [11; 13]. Захворювання може розпочатися гострим бурхливим проявом симптоматики, але частіше лікарі спостерігають пацієнтів із хронічним в'ялим перебігом хвороби, що супроводжується погіршенням концентрації уваги, невмотивованою втомлюваністю, сонливістю, депресією, роздратованістю, проявами параної [12; 14; 15].

Клінічні особливості перебігу ХЛ, особливо на хронічній стадії, високий відсоток тяжких уражень нервової системи, а також складності діагностики хвороби взагалі та диференційної діагностики уражень нервової системи зокрема, визначають актуальність досліджень цього захворювання та необхідність розробки нових ефективних методів його лікування.

Мета даної роботи — дослідження уражень нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз та оцінка ефективності лабораторних методів діагностики.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 хворих на ЛБ, із них жінок — 58, чоловіків — 44. Середній вік хворих становив $(37,5 \pm 2,5)$ роки. Проводилась оцінка неврологічного статусу, магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку, офтальмоскопія, електронейроміографія. Серологічна діагностика ЛБ базувалася на дослідженні сироватки крові на антитіла IgM та IgG до борелій за допомогою імуноферментного аналізу і/або імуноблотингу. Проведено кількісне (в Од/мл) визначення антитіл класу IgG до борелій (AbBor.) у сироватці крові (СК) та спинномозковій рідині (СМР). Дослідження проведені методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина). Розрахунок інтрацелюлярного синтезу антитіл проводився за методикою Н. Reiber (1994) із застосуванням прикладного програмного забезпечення, що було надано виробником тест-систем. У СК та СМР визначали кількісні показники альбуміну, за якими оцінювався ступінь дисфункції гематоенцефалічного/гематолікворного бар'єру за критеріями Schliepand–Felgenhauer.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження було встановлено таке: ураження шкіри у вигляді кільцеподібної еритеми виявлено у 28 хворих; опорно-рухового апарату — у 14 пацієнтів; ураження нервової системи у вигляді лімфоцитарного менінгіту — у 2 осіб, менінгоенцефаліт — у 7, розсіяний енцефаломієліт — у 9, арахноенцефаліт — у 13, полінейро-радикулопатія — в 11, енцефалополінейропатія — у 7, уражен-

ня лицьового нерва — у 4, трійчастого — в 1, зорового — у 5; психостенічні порушення — в 1 хворого.

Згідно з класифікацією ЛБ [6], за перебігом хвороби спостерігали: гострий перебіг у 34 (33,3 %) хворих (продовження хвороби до 3 міс.), у яких було діагностовано еритему, лімфоцитарний менінгіт і 4 випадки з гострим менінгоенцефалітом; підгострий перебіг (від 3 міс. до півроку) був у 62 (60,7 %) хворих з різними органічними ураженнями опорно-рухового апарату та нервової системи; у 6 (5,8 %) пацієнтів було діагностовано хронічний перебіг переважно з ураженням нервової системи у вигляді розсіяного енцефаломієліту й арахноенцефаліту.

Клінічний випадок: хворий З., 33 роки, госпіталізований до відділення нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» на початку червня 2016 р.

З анамнезу захворювання відомо: захворів гостро в кінці квітня 2014 р., з'явилися скарги на головний біль, біль у м'язах, суглобах і попереку, погіршилася координація, виражена загальна слабкість. Лікування не отримувал. Через 2 тиж. (11.05.2014 р.) температура підвищилася до $38,5\text{--}39,0$ °С, з'явився сильний біль у животі, посилювався головний біль. Був госпіталізований до відділення невідкладної хірургії. Там отримувал спазмолітичну й антисекреторну терапію. Виписаний з покращанням стану.

Наприкінці травня цього ж року лікувався в неврологічно-

му відділенні госпіталю з діагнозом «Хронічна вертеброгенна люмбалгія в стадії загострення з помірним больовим і м'язово-тонічним синдромом». Отримувал: патогенетичну терапію, фізіотерапію, ЛФК. Після лікування стан покращився, але залишився біль у попереку. Через місяць хворий знову лікується у неврологічному відділенні госпіталю з діагнозом «Гостра ідіопатична невралгія правого лицьового нерва, легкий правосторонній геміпарез». Після проведеного лікування виписаний з покращанням.

У липні 2014 р. знову лікується у неврологічному відділенні госпіталю з діагнозом «Невропатія лівого лицьового нерва, з легким лівостороннім геміпарезом». На даному етапі лікар-інфекціоніст запідозрив інфекційну етіологію захворювання і рекомендував провести серологічне обстеження на антитіла до борелій, що і підтвердило діагноз «хвороба Лайма». Динаміку показників ІФА IgM та IgG до борелій протягом трьох років пацієнта З. проілюстровано в табл. 1.

Хворий отримувал антибактеріальну терапію у неврологічному відділенні (доксидиклін 100 мг по 2 таблетки на добу протягом 2 тиж.), стан погіршився: з'явилися — скарги на зростання інтенсивності болю в суглобах, м'язах і головний біль. Переведений до інфекційного відділення, де отримувал цефтриаксон протягом 28 днів. Хворий виписаний з поліпшенням самопочуття.

Протягом 2015 р. пацієнт відмічає поступове погіршення стану: збільшується інтенсив-

Таблиця 1
Динаміка показників імуноферментного аналізу IgM та IgG до борелій пацієнта З. протягом трьох років

Дата обстеження	<i>B. burgdorferi</i> антитіла IgG	<i>B. burgdorferi</i> антитіла IgM	Референтне значення
03.07.2014 р.	7,48	1,45	R<0,8 — негативний результат 0,8=R=1,1 — сумнівний R≥1,1 — позитивний
22.07.2014 р.	11,58	1,56	
23.02.2015 р.	3,42	0,42	
16.06.2016 р.	1,5	0,2	

ність головного болю та слабкість кінцівок. Обстеження на антитіла до борелій у крові цього року підтвердили їх наявність (див. табл. 1).

Значне погіршення стану настає вже у 2016 р., коли з'явилися скарги на значну слабкість, виражений головний біль, оніміння кінцівок, субфебрильну постійну температуру, погіршення пам'яті, зниження гостроти зору. Під час огляду констатується стан середньої тяжкості. Температура 37,1 °С, пульс 78 уд./хв, АТ 130/75 мм рт. ст. Неврологічний огляд: у свідомості, орієнтований, емоційно лабільний. Очні щілини S=D, горизонтальний ністагм праворуч. Недостатність конвергенції ліворуч, опущена ліва носогубна складка. Черевні рефлекси знижені, D-S. Сухожильні рефлекси на верхній кінцівці помірні, D-S, на нижній кінцівці помірні, D-S. Чутливість D-S. Сила на нижній кінцівці збережена. Тремор кистей рук при ускладненій пробі Барре, синдром Штрюмпеля (+) з обох боків. Менінгеальні симптоми не виявляються. Координаторні проби виконує з легкою інтенцією. У позі Ромберга деяка нестійкість.

Лабораторні методи дослідження: загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням печінкових і ниркових проб, рівень цукру в крові, холестерину без відхилення від норми.

Для остаточного встановлення діагнозу на даному етапі пацієнту було запропоновано провести блот-аналіз і дослідження цереброспінальної рідини на визначення інтратекального синтезу, що є «золотим стандартом» у діагностиці з підтвердження бореліозної етіології ураження нервової системи.

Обстеження крові на IgG до *Borrelia Burgdorferi* методом блот-аналізу виявили високоспецифічні бенди: Vis E (*B. burgdorferi*), Vis E (*B. afzelii*), Vis E (*B. garinii*), P41, OspC (*B. afzelii*), IgG.

За даними рекомендацій CDC, блот-аналіз вважається позитивним, якщо проявилися 5 з 10 специфічних бендів, а у пацієнта було виявлено 6 бендів.

Дослідження цереброспінальної рідини (1.07.2016 р.) цитоз — 16, лімфоцити, білок — 0,198 г/л, глюкоза — 2,6 ммоль/л; хлориди — 116,4 ммоль/л. Реакція Панді (-), реакція Н. Апелта (+). Мікрофлора, DNA герпесвірусів, tbc, *Tox. gondii* (-).

Інтратекальний синтез IgG до збудника бореліозу в крові та ліквору пацієнта наведені в табл. 2.

Лабораторний висновок: встановлено інтратекальний синтез антитіл (IgG) до збудників бореліозу ($CSQ_{spec} > CSQ_{lim}$). Дисфункція гематоенцефалічного бар'єру відсутня.

Таким чином, лише через два роки захворювання завдяки додатковим обстеженням пацієнту було встановлено діагноз «Арахноенцефаліт з лікворно-динамічними порушеннями, вираженими цефалгічним, вестибуло-атактичним, психастенічним синдромами, асоційований з нейробореліозом, хронічний перебіг середнього ступеня тяжкості».

Складність діагностики цього клінічного випадку, імовірно, можна пояснити малою поінформованістю лікарів різних спеціальностей про різноманітність симптоматичної картини ХЛ, що ускладнює встановлення та підтвердження етіології

захворювання. Також причиною хибних діагнозів є не проведення специфічних методів обстеження, таких як блот-аналіз і визначення інтратекальних антитіл у лікворі до борелій.

У зв'язку з резистенцією до рекомендованих видів антибіотиків, таких як цефтриаксон, виникає потреба у пошуку альтернативних методів лікування — як етіопатогенетичного, так і симптоматичного комплексного.

У зв'язку з низькою ефективністю проведеної раніше терапії цефтриаксоном і доксицикліном, пацієнту було призначено цефоперазон натрію та сульбактам натрію в поєднанні з метронідазолом протягом 28 діб. Після закінчення цієї терапії хворий З. був виписаний зі стаціонару з позитивною динамікою під наглядом інфекціоніста і невропатолога.

Висновки

Враховуючи значне поширення бореліозу, особливо його безеритемних форм, доцільно підозрювати бореліозну природу хвороби у випадку стійких до лікування невритів, радикулітів, енцефалітів невідомої етіології. Раннє виявлення, вчасна діагностика і лікування ЛБ запобігають розвитку неврологічних уражень центральної нервової системи.

Щоб підтвердити бореліозну природу ураження нервової системи доцільно застосовувати методи специфічної лаборатор-

Таблиця 2
Аналіз ліквору та крові до збудника бореліозу пацієнта З.

Показник	Кількість антитіл		CSQ _{spec} ·10 ⁻³	CSQ _{lim} ·10 ⁻³	CSQ _{alb} ·10 ⁻³
	у сироватці крові, Од/мл	у лікворі, Од/мл			
Ab-HSV 1/2 IgG	94,9·10 ³	210,0	2,21	4,02	5,64
Ab-CMV IgG	14,1·10 ³	26,0	1,84	4,02	5,64
Ab-EBV (CA) IgG	48,4·10 ³	76,0	1,57	4,02	5,64
Ab-VZV IgG	29,8·10 ³	50,0	1,67	4,02	5,64
Ab-Rubella IgG	58,6·10 ³	64,0	1,09	4,02	5,64
Ab-Measles IgG	10,1·10 ³	20,0	1,98	4,02	5,64
Ab-Borrelia IgG	8,08·10 ³	90,0	11,14*	4,02	5,64

Примітка. * — якщо CSQ_{spec} до певного збудника перевищує CSQ_{lim} (коефіцієнт Лайма), у пацієнта є інтратекальний синтез антитіл до зазначеного збудника.

ної діагностики, а саме ІФА, метод імуноблотингу та дослідження ліквору і сироватки крові з визначенням інтрацеребрального ситнезу антитіл до борелій.

Поліморфізм клінічних проявів Лайм-бореліозу, особливо при ураженнях нервової системи, зумовлює необхідність застосування комплексної терапії для лікування цього захворювання: патогенетично обґрунтованих антибіотиків і непрямої терапії протягом 21–28 днів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Инфекционные болезни* : учебник / под ред. О. А. Голубовской. – К. : ВСИ «Медицина», 2014. – 784 с.
2. *Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии* / И. А. Карпов, Н. В. Соловей, Л. А. Анисько, В. В. Щерба // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 3. – С. 64–80.
3. *Бацюра А. В.* Проблема Лайм-боррелиоза в практике клинициста / А. В. Бацюра // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 4. – С. 17–26.
4. *Шестакович-Корецька Л. Р.* Лайм-боррелиоз: питання діагностики та терапії / Л. Р. Шестакович-Корецька, І. В. Будаєва // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 2 (3). – С. 34–38.
5. *Ананьева Л. П.* Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика [Электронный ресурс] / Л. П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. – Режим доступа : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=3x1380x2>
6. *Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового боррелиозу (хвороби Лайма) в Україні* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 218 від 16.05.2005 // Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4052>
7. *Заволока А. А.* Анализ проявления болезни Лайма в Харьковской области, Украина [Электронный ресурс] / А. А. Заволока, Ан. А. Заволока // Сборник научных статей Харьковского зоопарка. – 2010. – Вып. 5. – С. 357–361. – Режим доступа : <http://animals.kharkov.ua/node/416>
8. *Зінчук О. М.* Етіотропна терапія Лайм-боррелиозу [Електронний ресурс] / О. М. Зінчук // Новості медицини і фармації. Інфекційні захворювання. – 2010. – Режим доступу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/13590>
9. *Боранова Н. С.* Клинико-инструментальная характеристика хронических форм нейроборрелиоза / Н. С. Боранова, Н. Н. Спирин, Л. А. Низовцева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9. – С. 40–47.
10. *Антоненко К. В.* Хвороба Гендінгтона у поєднанні з Лайм-боррелиозом: аналіз клінічного випадку / К. В. Антоненко, Т. М. Черненко // Український неврологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 93–97.
11. *Karkkonen K.* Followup of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis / K. Karkkonen, S. H. Stiernstedt // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – N 4. – P. 259–262.
12. *Halperin J. J.* Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system / J. J. Halperin // Continuum. – 2012. – N 43. – P. 1338–1350.
13. *Halperin J. J.* Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment / J. J. Halperin // Current treatment options in neurology. – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 454–464.
14. *Лобзин Ю. В.* Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, С. С. Козлов. – СПб. : Фолиант, 2000. – 160 с.
15. *Eldoen G.* Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal / G. Eldoen, I. S. Vik, E. Vik [et al.] // Tidsskr. Nor Laegeforen. – 2001. – Vol. 121, N 17. – P. 2008–2011.

Надійшла 31.03.2017

УДК 616-022.7:579.834.114

В. Ю. Ключ, А. О. Руденко, П. А. Дьяченко, Л. В. Муравська, Б. А. Пархомець, В. Р. Шагінян, В. І. Фільчаков
ДІАГНОСТИКА УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ

У статті наведені результати клінічних досліджень 102 пацієнтів з діагнозом Лайм-боррелиоз на різних стадіях перебігу хвороби. Установлено значний відсоток хворих з різними ураженнями нервової системи. На прикладі наведеного клінічного випадку нейроборрелиозу виконано аналіз проблеми діагностики та лікування уражень нервової системи при Лайм-боррелиозі. Показано доцільність застосування специфічних методів обстеження, таких як блот-аналіз і дослідження ліквору на інтрацеребральний синтез антитіл до борелій для підтвердження етіологічного фактора ураження нервової системи при Лайм-боррелиозі.

Ключові слова: Лайм-боррелиоз, діагностика, лікування, нервова система.

UDC 616-022.7:579.834.114

V. Yu. Klius, A. O. Rudenko, P. A. Dyachenko, L. V. Muravska, B. A. Parkhomets, V. R. Shahinyan, V. I. Filchakov
NERVOUS SYSTEM LESIONS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH LYME BORRELIOSIS

The article presents the results of clinical trials of 102 patients with Lyme borreliosis at different stages of the disease. There is established a great number of patients with various lesions of the nervous system. At the example of a definite clinical case of neuroborreliosis there is conducted analysis of the problems of diagnosis and treatment the nervous system lesions with Lyme borreliosis. It is demonstrated an expediency of specific methods using such as blot-analysis and study of cerebrospinal fluid on intrathecal synthesis of antibodies to borrelies in order to confirm etiologic factor of the nervous system defeat at Lyme borreliosis.

Key words: Lyme borreliosis, diagnostics, treatment, the nervous system.

УДК 614.7

В. В. Бабієнко, *д-р мед. наук, проф.*,
В. Ю. Левковська, *канд. мед. наук*,
С. О. Ганикіна, *канд. мед. наук, доц.*,
Д. Х. Шейх Алі

ГІГІЄНИЧНИЙ АНАЛІЗ ПИТНОЇ ВОДИ, ЯКУ ВИКОРИСТОВУЄ НАСЕЛЕННЯ ДУНАЙСЬКО-ДНІСТРОВСЬКОГО МЕЖИРІЧЧЯ

Одеський національний медичний університет

За даними ВООЗ, більше ніж 2 млрд людей у світі страждають на хронічні захворювання, пов'язані з уживанням води, що має несприятливий сольовий склад. Актуальною проблемою питного водопостачання залишається і для України. Наша країна є однією з найменш забезпечених водними ресурсами країн Європи [3; 5; 6]. Близько 814 тис. українських домогосподарств і досі не мають постійного доступу до якісної питної води та змушені споживати воду, потенційно небезпечну для здоров'я. І сьогодні 28 міст і майже третина селищ міського типу не забезпечені централізованими системами водопостачання. У багатьох регіонах країни використовуються застарілі технологічні схеми водопідготовки, незадовільними є технічний стан водорозподільної мережі, що зумовлює вторинне забруднення питної води [1; 3].

Одеська область посідає одне з останніх місць в Україні за прогнозними запасами природних питних вод й обсягами водопостачання [4; 5]. За станом на 01.01.2016 р., в Одеській області існували 874 водогони господарсько-питного водопостачання, з них 34 — комунальних і 550 — сільських. Основними джерелами водопостачання в області є ріка Дністер, з якої здійснюється водозабір Одеського комунального водопрово-

ду, ріка Дунай, з якої здійснюються водозабори двох комунальних водопроводів Кілії та Вилкового, відомчого водопроводу Вилкового та сільського водопроводу у с. Ліски Кілійського району, озеро Ялпуг (водозабори водопроводів Болграда), зрошувальні канали з ріки Дунай у Кілійському районі — «Лаптиш» (водозабори сільських водопроводів с. Шевченкове і с. Новомиколаївка) та «Дунай-Сасик» (водозабір с. Приморське), річка Південний Буг на території Савранського району, озеро Катлабук, з якого здійснюється водозабір сільського водопроводу с. Суворове Ізмаїльського району. Більше 1 500 000 жителів Одеської області, що мешкають в Одесі, Чорноморську, Южному, Біляївці, Білгороді-Дністровському та у 45 населених пунктах Біляївського, Лиманського й Овідіопольського районів, споживають воду з Дністровського водогону. Його водозабір знаходиться на 21 км вище гирла, біля Біляївки.

Питома вага населених місць області, забезпечених централізованим водопостачанням, становить 60 %, причому у сільських населених пунктах — лише 57 % [6]. Стан водопостачання населених пунктів залишається незадовільним. У південних районах області та Міжліманні на привозному водопостачанні

залишаються 170 населених пунктів, у тому числі значна частина Болграда і Вилкового, смт Суворове Ізмаїльського району, курортні зони Лебедівка та Катранка Татарбунарського району та ін. З 26 районів області у Фрунзівському та Березовському районах централізоване водопостачання відсутнє. Середній об'єм водокористування в області становить лише 7,6 м³ на особу на рік.

Метою дослідження є гігієнічна оцінка якості питних вод, що споживаються населенням Бессарабії та Буджаку (Дунайсько-Дністровського межиріччя).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено протягом 2014–2016 рр. на базі лабораторного комплексу державної санітарно-епідеміологічної служби. Відбирання, консервація, зберігання та транспортування проб питної води проводилося відповідно до вимог ДСТУ ISO 5667-10:2005 (ISO 5667-10:1992, IDT) [2]. Визначалися такі показники сольового складу: загальна мінералізація, загальна жорсткість, вміст кальцію, магнію, сульфатів, хлоридів, заліза, міді, цинку, нітратів, нітритів. Визначення більшої частини мінеральних речовин проводили методами об'ємного та колориметричного аналізу, визначення вмісту свинцю — ме-

**Характеристика питного артезіанського водопостачання
в районах Дунайсько-Дністровського межиріччя за хімічними показниками, М±m**

Райони межиріччя	Показники, мг/л										
	кальцій	магній	хлориди	сульфати	залізо	мідь	цинк	манган	фтор	нітри	нітрати
Білгород-Дністровський	38,8± ±1,2	41,8± ±2,3	608,8± ±12,4	222,5± ±20,3	0,24± ±0,02	0,020± ±0,005	0,060± ±0,006	0,014± ±0,004	0,70± ±0,06	0,13± ±0,03	7,1± ±0,1
Тарутинський	29,2± ±1,3	27,7± ±2,4	120,5± ±11,5	115,7± ±19,6	0,16± ±0,04	0,030± ±0,006	0,040± ±0,005	0,007± ±0,002	1,80± ±0,02	0,004± ±0,001	9,70± ±0,22
Татарбунарський	15,3± ±1,2	17,8± ±1,4	451,0± ±13,6	373,9± ±22,2	0,19± ±0,03	0,030± ±0,006	0,050± ±0,004	0,004± ±0,001	1,50± ±0,03	0,040± ±0,001	3,40± ±0,32
Саратський	8,5± ±1,1	10,6± ±2,2	234,0± ±14,8	335,9± ±33,1	0,14± ±0,02	0,050± 0,009	0,060± ±0,002	0,005± ±0,001	1,200± ±0,003	0,003± ±0,001	0,100± ±0,001
Болградський	167,2± ±21,2	97,0± ±6,9	278,0± ±11,1	353,1± ±15,4	0,17± ±0,01	0,010± ±0,001	0,060± ±0,002	0,010± ±0,002	0,500± ±0,003	0,050± ±0,004	48,3± ±3,6
Ізмаїльський	65,3± ±5,6	35,2± ±3,4	56,2± ±4,7	155,9± ±9,5	0,08± ±0,01	0,010± ±0,001	0,020± ±0,001	0,49± ±0,02	0,300± ±0,005	0,010± ±0,001	17,3± ±2,8
Ренійський	78,0± ±7,2	27,4± ±2,8	87,3± ±6,7	84,3± ±7,4	0,120± ±0,004	0,010± ±0,001	0,050± ±0,003	0,040± ±0,003	0,300± ±0,004	0,040± ±0,002	3,4± ±0,4

тодом атомносорбційного аналізу у сертифікованій лабораторії обласної санітарно-епідеміологічної служби. За період досліджень було виконано аналіз 220 проб питної води.

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовували стандартні функції програмного пакета MS Excel (Microsoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати власних досліджень якісного складу питних артезіанських вод з районів, що входять до складу межиріччя, наведені в табл. 1. Аналіз даних засвідчує досить широкі коливання кальцію в районах межиріччя — від 8,5 мг/л (Сарата) до 167,2 мг/л (Болград). Відзначено істотні коливання вмісту хлоридів (56,3–698,8 мг/л), сульфатів (84,3–373,9 мг/л). При цьому якщо кількість хлоридів у деяких районах відчутно перевищує допустимі величини, то величини сульфатів практично укладаються в допустимі нормативні параметри. Слід зазначити, що вміст металів і мік-

роелементів (див. табл. 1) практично у всіх пробах відповідає допустимим рівням, хоча і відзначаються індивідуальні коливання по районах, іноді досить відчутні.

Вміст нітритів перевищує, іноді відчутно, регламентовані величини. Особливо помітно це в Білгород-Дністровському районі (0,13 мг/л).

Дослідження цих же проб води на нітрати показало, що індивідуальні величини даного з'єднання коливалися у більшості випадків у межах, що регламентуються нормативами, хоча в окремих районах (Болградський — 48,3 мг/л) частина відібраних проб містила кількості нітратів вище ГДК (50,0 мг/л).

Вивчено також і деякі показники води з основних прісно-

водних магістралей регіону — річок Дунай і Дністер. Проби відбиралися після очисних споруд, безпосередньо в місцях водозабору.

Результати досліджень наведені в табл. 2.

Аналізуючи результати, подані в табл. 2, можна відзначити, що загальна мінералізація води з річки Дунай приблизно вдвічі нижча порівняно з дністровською водою. Те ж саме можна відзначити й щодо хлоридів, сульфатів і нітратів. Дещо перевищує вміст нітритів у воді річки Дунай порівняно з Дністром.

Виділяються райони з підвищеною мінералізацією (Білгород-Дністровський, Татарбунарський), а також райони з порівняно низькою мінералізацією (Ізмаїльський). Мозаїчним

Таблиця 2

Деякі показники якості води з річок Дунай і Дністер, М±m, мг/л

Показники	Дунай	Дністер
Загальна мінералізація	267,2±26,8	568,1±64,7
Хлориди	31,45±2,69	54,7±3,48
Сульфати	44,02±4,37	119,60±13,13
Нітри	0,077±0,002	0,057±0,009
Нітрати	8,69±1,37	13,42±1,91

є і розподіл вододжерел за вмістом мікроелементів. Варто підкреслити і значущість коливань рівнів концентрації кальцію в питних водах. Особливо високий вміст цього елемента спостерігається у Болградському районі, особливо низький — у Саратовському і Татарбунарському районах.

Нерівномірним є і вміст у питних водах магнію. Контрастні у цьому відношенні знову ж Болградський (високий вміст) і Саратовський, Татарбунарський і Ренійський райони (низький вміст елемента). Нерівномірність вмісту в питних водах межириччя характерна практично для всіх аналізованих компонентів. Особливо привертають увагу підвищені концентрації нітритів у всіх досліджуваних водах, включаючи і річки, що мають, очевидно, техногенне походження. Також є випадки, коли і вміст нітратів перевищував істотно допустимі рівні, регламентовані чинними стандартами.

Підбиваючи підсумки щодо порушених проблем, необхідно зазначити, що сьогодні в незалежній Україні відбувся перерозподіл цільового призначення і значущості територій, який носить визначальний і довготривалий характер. Ті регіони, яким раніше приділялося значно менше уваги як рекреаційно-значущим, традиційно використовувалися практично стихійно, без належної наукової аргу-

ментації. Нині не використані раніше території та акваторії в південній частині Одеської області набувають усе більшої значущості як рекреаційні ресурси, особливо Дунайсько-Дністровське межириччя. Переваги цих регіонів (відсутність значущого антропогенного пресингу) потребують подальшого ретельного вивчення. Аналіз екологічної та рекреаційної ситуації, що склалася на теперішній час у районі Дунайсько-Дністровського межириччя, показує, що сучасні умови диктують необхідність більш інтенсивної експлуатації цього регіону як міжнародного транспортно-коридору й однієї з основних рекреаційних територій. Актуальним сьогодні є створення сучасної системи постійного моніторингу за якістю рекреаційного забезпечення населення й особливо за станом питного водопостачання в Дунайсько-Дністровському межириччі.

Висновки

1. За сольовим складом питної води Бессарабії та Буджаку не відповідають чинним гігієнічним стандартам за показниками, що нормуються за санітарно-органолептичною ознакою.

2. До районів з підвищеною мінералізацією питних вод належать Білгород-Дністровський і Татарбунарський, до районів з низькою мінералізацією — Ізмаїльський.

Оптимізація якісного складу питних вод має велике значення для розвитку рекреаційного потенціалу регіону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюбо В. В. Питьевое водоснабжение сельских населенных пунктов / В. В. Дзюбо, Л. И. Алферова // Техника и оборудование для села. – 2010. – № 7. – С. 42–45.

2. ДСТУ ISO 5667-10:2005 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://metrology.com.ua/download/iso-iec-ohsas-i-dr/61-iso/897-dstu-iso-5667-10-2005>

3. Збалансованість мінерального складу питних вод як чинник впливу на здоров'я населення міських агломерацій Північно-західного Причорномор'я / Т. А. Сафранов, Н. В. Грабко, А. А. Поліщук, Г. Г. Трохименко // Вісник Одеського державного екологічно університету. – 2016. – № 20. – С. 5–17.

4. Исаева С. Д. Вопросы обеспечения хозяйственно-питьевого водоснабжения в агропромышленном комплексе / С. Д. Исаева, Н. Н. Рыбина, Н. С. Быстрицкая // Природообустройство. – 2012. – № 3. – С. 81–87.

5. Ковальчук Л. Й. Гігієнічна оцінка стану водних об'єктів у місцях водокористування населення Українського Придніав'я / Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокієнко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 132–139.

6. Михайленко В. Л. Стан екологічної безпеки сільських районів Одеської області / В. Л. Михайленко, Л. І. Данильченко, Н. О. Рекрутюк // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3 (68). – С. 164–167.

Надійшла 24.03.2017

УДК 614.7

В. В. Бабієнко, В. Ю. Левковська, С. О. Ганикіна, Д. Х. Шейх Алі

ГІГІЄНІЧНИЙ АНАЛІЗ ПИТНОЇ ВОДИ, ЯКУ ВИКОРИСТОВУЄ НАСЕЛЕННЯ ДУНАЙСЬКО-ДНІСТРОВСЬКОГО МЕЖИРИЧЧЯ

Метою дослідження є гігієнічна оцінка якості питних вод, що споживаються населенням Бессарабії та Буджаку (Дунайсько-Дністровського межириччя).

Показано, що за сольовим складом питні води Бессарабії та Буджаку не відповідають чинним гігієнічним стандартам за показниками, що нормуються за санітарно-органолептичною ознакою. До районів з підвищеною мінералізацією питних вод належать Білгород-Дністровський і Татарбунарський, до районів з низькою мінералізацією — Ізмаїльський. Обговорюються питання оптимізації якісного складу питних вод як важливого фактора розвитку рекреаційного потенціалу регіону.

Ключові слова: питне водопостачання, Буджак, Бессарабія, гігієна.

UDC 614.7

V. V. Babiyenko, V. Yu. Levkovska, S. O. Ganykina, D. H. Sheykh Ali

HYGIENIC ANALYSIS OF DRINKING WATER USED BY THE POPULATION OF THE DANUBE-DNIESTER RIVERS

The study is aimed to evaluate hygienic quality of drinking water consumed by the population of Bessarabia and Budjak (Danube-Dniester rivers area).

There was shown that salt composition of drinking water of Bessarabia and Budjak does not meet current standards for hygiene indicators, normalized on sanitary and organoleptic characteristics. Areas of high salinity of drinking water are Belgorod-Dnestrovsk and Tatarbunary, areas with low salinity region is Izmail.

There is necessary to establish the modern system of monitoring to provide the quality of the recreational resources.

Key words: drinking water supply, Budjak, Bessarabia, hygiene.

UDC 616.619

Rodney P. Jones, *PhD, ACMA, CGMA*

INTERNATIONAL OUTBREAKS OF A NOVEL TYPE OF INFECTIOUS IMMUNE IMPAIRMENT: A CALL TO ACTION

Healthcare Analysis & Forecasting Worcester, UK

Introduction

In 1993 the National Health Service (NHS) in the UK experienced a large and unexplained increase in medical emergency admissions. This was repeated in 1996 and 1999. Everyone concerned were mystified, numerous letters to the editor of the *British Medical Journal* were published as doctors sought to understand possible reasons, and academics leapt to analyse possible causes. Unfortunately, no one thought to look for evidence of spatial spread and in the absence of this critical piece of evidence the conclusion was reached, largely without evidence, that the increases were due to the failures of health and social care to contain rising demand [1].

However, people do not generally present to hospital as an emergency admission without real cause, and the mystery surges have continued to occur on a reasonably regular basis. Another such surge occurred in 2016 leaving both the NHS and social care overwhelmed. Demand has been so high that patients have been accommodated, some dying, in hospital corridors, and numerous articles have appeared in the national newspapers seeking to understand possible causes. Everyone has seemingly forgotten the events in the 1990's [1; 12].

For the past eight years' this author has been investigating these curious events to seek fundamental answers as to why human health seems to so rapidly deteriorate during these events. A concise overview of the research conducted to date will be given, followed by more detail surrounding issues of special interest.

Overview of Research

A concise summary of the research to date will now be presented [See 1–30]:

— Deaths (all-cause mortality), medical admissions, NHS staff sickness absence, an increase in the gender ratio at birth, an increase in stillbirths, and an increase in occupied bed days for certain conditions in pregnancy, in neonates, and for certain congenital malformations all rise over a short space of time.

— The increase in the gender ratio and associated pregnancy/stillbirths/congenital malformations appear to initiate first (allowing for the lag due to gestation), next medical admissions rise and finally deaths.

— Research by others regarding spontaneous loss of the female foetus indicates that the effect on the gender ratio must occur between weeks two and fifteen after conception, since higher male spontaneous loss occurs at all other times.

— Only certain conditions are effected, however, the list of conditions affected is surprisingly long. See Table 1 and [2]. The only common link appears to be general increased unwellness; leading to increased clumsiness (falls, fractures, injuries), increased infections, and increased inflammation resulting in condition exacerbation.

— However, while there are large national events [1; 4; 28–30], small area analysis shows mini-outbreaks of a seeming infectious agent which occur in around 1% of small areas at any point in time. There is an approximate two-year interval between outbreaks in any location. Males and females behave as separate compartments.

— The levels of increase in deaths and medical admissions in small areas are alarmingly high.

— Larger national events seem to occur at three to six year intervals with females especially prone to higher death and medical admission. See Fig. 1. However, in 2012, 2014, 2016 large events have occurred with unusually high synchrony between locations.

— The highly unique feature is that the effects against human health endure for approximately one year, hence, running (rolling or moving) 12-month totals/averages act as a specific frequency fil-

**Increase in Occupied Beds for High Volume Primary Diagnoses
Seen During National Outbreaks of the Presumed Infectious Agent**

ICD-10	Description	Average bed days	Ratio1, %	Ratio2, %	99% CI
R69	Unknown and unspecified causes of morbidity	2,245,399	17	14	0.2
J18	Pneumonia organism unspecified	2,204,895	11	16	0.2
N39	Other disorders of urinary system	1,494,871	17	2	0.2
P07	Disorders relating to short gestation and low birth weight	573,077	8	6	0.4
A41	Other septicaemia	473,588	18	36	0.4
N17	Acute renal failure	440,274	17	11	0.5
L03	Cellulitis	432,191	17	8	0.5
K80	Cholelithiasis	359,146	7	2	0.5
F60	Specific personality disorders	340,196	7	8	0.5
J69	Pneumonitis due to solids and liquids	327,613	27	21	0.5
S06	Intracranial injury	296,766	15	16	0.6
S32	Fracture of lumbar spine and pelvis	273,530	11	4	0.6
K56	Paralytic ileus and intestinal obstruction without hernia	271,712	8	6	0.6
I61	Intracerebral haemorrhage	254,930	16	4	0.6
K85	Acute pancreatitis	201,074	9	3	0.7
K92	Other diseases of digestive system	191,132	5	1	0.7
K70	Alcoholic liver disease	181,427	17	4	0.7
E87	Other disorders of fluid-electrolyte and acid-base balance	169,651	23	15	0.7
C78	Secondary malignant neoplasm of respiratory and digestive organs	159,174	4	1	0.8
E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus	157,782	17	5	0.8
J45	Asthma	147,005	5	5	0.8
N18	Chronic renal failure	141,487	7	39	0.8
C92	Myeloid leukaemia	133,127	1	5	0.8
I95	Hypotension	129,587	18	2	0.8
F50	Eating disorders	125,246	9	5	0.8
I35	Nonrheumatic aortic valve disorders	122,205	14	3	0.9
A04	Other bacterial intestinal infections	121,681	25	1	0.9
86	Osteomyelitis	121,307	7	23	0.9
N13	Obstructive and reflux uropathy	119,826	5	13	0.9
K83	Other diseases of biliary tract	119,730	7	16	0.9
I60	Subarachnoid haemorrhage	116,173	9	6	0.9
I70	Atherosclerosis	113,181	7	21	0.9
S22	Fracture of rib(s), sternum and thoracic spine	96,279	8	16	1.0
M51	Other intervertebral disc disorders	94,884	1	2	1.0
K50	Crohn's disease [regional enteritis]	93,422	6	2	1.0
C25	Malignant neoplasm of pancreas	90,982	8	3	1.0
K91	Postprocedural disorders of digestive system	89,485	4	3	1.0

ICD-10	Description	Average bed days	Ratio1, %	Ratio2, %	99% CI
G93	Other disorders of brain	89,357	11	14	1.0
C90	Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms	89,278	5	2	1.0
J47	Bronchiectasis	85,202	12	6	1.0
L02	Cutaneous abscess, furuncle and carbuncle	83,722	17	5	1.0
J15	Bacterial pneumonia not elsewhere classified	79,671	12	1	1.1
T85	Complications of internal prosthetic devices implants & grafts	77,763	6	3	1.1
K81	Cholecystitis	77,571	1	8	1.1
M48	Other spondylopathies	77,171	22	2	1.1
K43	Ventral hernia	72,709	13	2	1.1
I44	Atrioventricular and left bundle-branch block	71,962	17	1	1.1
D50	Iron deficiency anaemia	71,941	10	4	1.1
I33	Acute and subacute endocarditis	71,635	5	23	1.1
O42	Premature rupture of membranes	69,582	14	1	1.1
K55	Vascular disorders of intestine	68,038	6	10	1.2
S12	Fracture of neck	67,898	17	18	1.2
E16	Other disorders of pancreatic internal secretion	67,668	26	2	1.2
N12	Tubulo-interstitial nephritis not spec as acute or chronic	66,840	4	14	1.2
M00	Pyogenic arthritis	64,437	12	15	1.2
T39	Poison by nonopioid analgesic antipyretic and antirheumatics	63,041	5	6	1.2
S00	Superficial injury of head	62,477	13	4	1.2
C22	Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts	60,228	12	4	1.2
I08	Multiple valve diseases	59,210	7	15	1.2
J84	Other interstitial pulmonary diseases	57,767	14	1	1.2
K65	Peritonitis	56,096	7	7	1.3
M46	Other inflammatory spondylopathies	54,259	15	8	1.3

Footnote. Data is for occupied bed days by primary diagnosis from Hospital Episode Statistics (HES) downloaded from the NHS Digital website. The version of ICD-10 was changed in 2012/13. Ratio 1 therefore applies to the former version of ICD-10 used between 1998/99 and 2011/12 and applies to two large national outbreaks centred around 2003/04 and 2009/10. Ratio 2 applies to the version of ICD-10 used from 2012/13 onward to an outbreak centred around 2014/15. See [29; 30]. The 99% CI has been calculated using Poisson statistics based on the average number of occupied bed days per annum [26].

ter to detect start and end of the events.

— While this is generally true additional disease time cascades appear to arise out of each event.

— Persons with existing neurological conditions such as Alzheimer's and dementia show the greatest increase in death during the events.

— The incidence of certain cancers appears to increase, and hospital admission for aggressive forms of tuberculosis appear to rise after a two to three-year lag.

— Doctors surgeries may act as loci for spread.

— NHS staff sickness absence increases to a greater degree than other government workers sug-

gesting occupational exposure (unpublished).

— Interactions with influenza appear to occur on occasions leading to worse outcomes [27].

A Possible Agent

Based on the range of conditions affected it has been proposed that the immune modifying herpes virus

Deaths relative to baseline trend

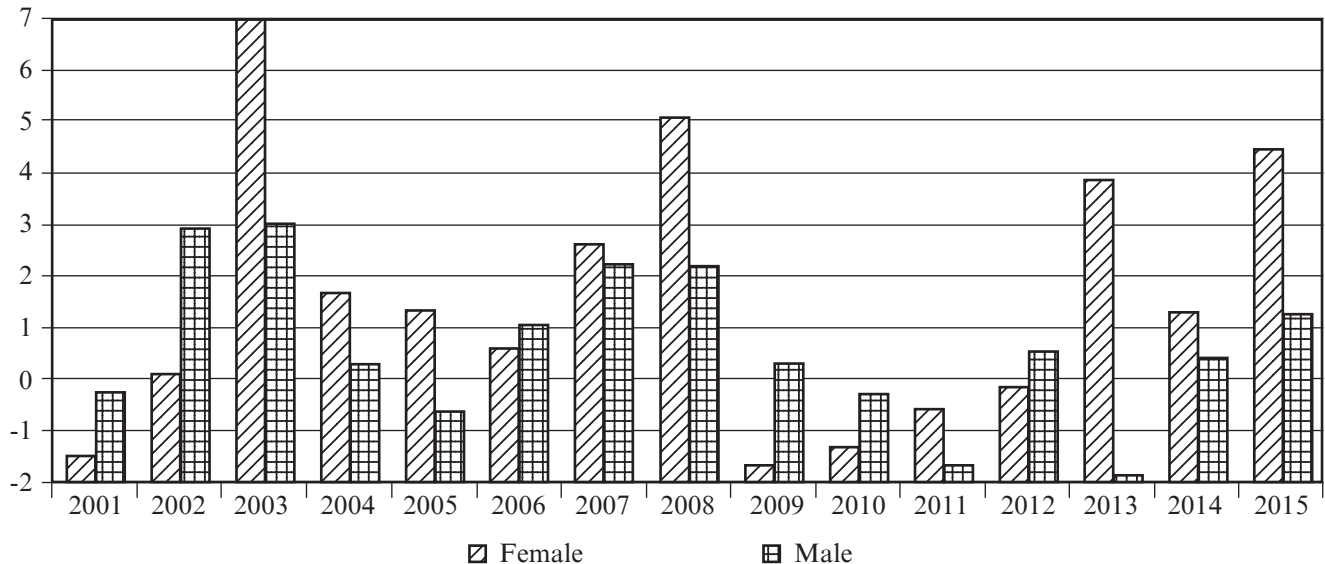


Fig. 1. Trend in deaths in social group 8d2 (Hard pressed ethnic mix) relative to the baseline

Footnote. Data obtained from the Office for National Statistics. Social group 8d2 is especially high in persons of mixed and black ethnicity. Over the period there were an average of 5,900 male deaths and 5,800 female deaths. See ONS [31] for a description of social groups. The baseline trend was approximated by a second order polynomial after removing high years. National level outbreaks in rapid succession in 2012, 2014 and 2016 have led to an estimated 130,000 additional deaths [30]. Full description of methods [26; 27].

cytomegalovirus (CMV) is somehow involved. The reasons for this are as follows [4; 6; 10; 20; 21; 28]:

- CMV is associated with large increases in mortality in population studies

- Persons with high IgG to CMV show higher rates of disease and disposition to particular diseases

- CMV is now recognised as being both oncomodulatory and oncogenic

- CMV is a common pathogen of the foetus leading to stillbirth and congenital malformations

- CMV can infect a wide variety of tissues, but especially endothelial

- Increases in respiratory disease during the outbreaks is in line with the lung being a major reservoir of CMV

- CMV is now known to exert immune modifying effects even during latency

- CMV appears to potentiate the effect of other pathogens and is seemingly acting as a master controller of the pathogen burden

- CMV is known to interfere with the efficacy of influenza vaccination — especially in the elderly

Immune Competent?

In medical textbooks CMV is widely stated to be only a problem to immunosuppressed individuals [4]. The number of case studies involving severe CMV disease in the supposedly immunocompetent is rapidly expanding. The current definition of immunocompetent may be hindering our appreciation of the wider effects of CMV. For example, individuals who have just undergone intense exercise, sleep deprivation, depressed, obese, pregnant or with diabetes all experience particular types of immune impairment(s) [4]. Indeed, frailty is a commonly overlooked form of immune impairment which influences clinical outcomes [32]. It has been estimated that around 20% of the population are overly sensitive to the outbreaks of the proposed pathogen (CMV??), possibly due to genetic factors or failing immune function toward the end of life [10].

Pathogen Burden

No pathogen acts in sublime isolation. With over 2,200 known human pathogens [33] multiple

infection is common. Exposure to 8 of 13 common pathogens is the most common in Mexican Americans [34], and an average exposure to 10 (out of 206 species) viruses, with exposure to 84 species in 0.4% of individuals [35]. The pathogen burden has been associated with increased symptom severity and disease progression in multiple diseases [see reviews 6; 20; 28]. CMV is nearly always identified as a common agent of interest [6; 20; 28], which accords with its ability to modify so many aspects of human immune function [4; 6; 20; 28].

Patients with mixed bacterial and viral (especially CMV) infections experience worse outcome in critical care, presumably the mixed infection leading to the need for admission to the CCU [36]. A CMV/bacterial infection had a 4-times risk of respiratory failure, 6.7-times risk of death, 9.8-times risk of diarrhoea, 10.1-times risk of multisystem organ failure, 67.5-times risk of sepsis and a 218.7-times risk of septic shock [36].

For Clinicians

While CMV exerts its effects in a variety of tissues, overt CMV

Common Symptoms of a CMV Infection

Symptom	Comments
Rise in temperature to as high as 41 °C, febrile episodes recur daily, nasopharyngeal and conjunctival irritation, non-productive cough	Common early symptoms
Generalized breathlessness and elevated respiratory rate, pulmonary infiltrates in conjunction with renal and hepatic dysfunction (often in the absence of jaundice or hepatic pain or tenderness). Secondary bacterial infection common.	Common later symptoms
Common symptoms encountered in primary care	Malaise (67%), fever (46%), sweats (46%), aching muscles (36%), respiratory symptoms (28%), arthralgia (17%), headache (14%), Diarrhea (5%). Diarrhea is more common for infections in the gastrointestinal tract. Involvement in appendicitis may be common.
Most common findings	Abnormal liver function tests. 78% of inpatients, 69% in primary care
Age profile	Most frequent age 30–39 in primary care, 20–39 in inpatients. A secondary maximum appears to occur at age 50–59.
Symptom duration	Eight weeks on average but up to 32 weeks
CMV detection	Throat and urine appear generally more successful than blood. Broncholaveolar lavage is possibly the most preferred method. Direct sample from gastrointestinal tract.
Risk factors	Adults and children with neurologic conditions are at higher risk of death and respiratory infection. Crohn's disease and other autoimmune conditions. Elevated Immune Risk Profile (IRP). Asthma, diabetes, emotional/physical trauma, recent surgery, pregnancy, anti-inflammatory drugs, immunodeficiency disorders, cancer and cancer therapy, frailty.
Wider involvement in exacerbation of existing conditions	See Table 1
Potential benefit	Usual anti-virals, CMV-specific CD8+ T lymphocytes, etc. See [39]. High doses of Vitamin D, check blood for any other vitamin/mineral deficiencies

disease of both sub-clinical and clinical nature is widely under-diagnosed. See review [28].

An English study of CMV antibodies in blood samples sent to pathology identified that GPs had 0% success in identifying CMV as the cause of patients presenting for vague or syndromic 'unwellness' [37]. CMV was causative in 2% of random serum samples [36]. Another study identified CMV as the cause of the 'feverish granny syndrome' following a visit from their family [38]. I recently met a previously middle-aged healthy woman who had experienced multiple life threatening hospital admissions, apparently initiated by a sinus infection. CMV was not diagnosed by the hospital doc-

tors but was later confirmed by the requesting the GP to submit blood for CMV serology. See [39] for recommendations for CMV diagnosis and treatment. Table 2 lists common features of CMV disease.

Future Research

The key piece of knowledge required by researchers is that the effect against human health endures for around 12-months. Hence to search for patterns of on/off or high/low switching in any data series. It is preferable to do this separately for males and females as initiation in each can lag randomly behind the other. Any data source can be analysed to detect the presence of these hidden pat-

terns. Research in the UK has seemingly been stifled by a heavy emphasis on policy-based evidence in the NHS [40].

CMV remains a pathogen of considerable interest but this remains to be clinically confirmed. In this respect, assay of blood can be an unreliable indicator of CMV causation and the tissue/organ should be the primary site for CMV immunochemistry. My own preliminary conclusion from the literature is that the relative IgG/IgM response to CMV may differ between males and females.

REFERENCES

1. Jones R. (2015) Recurring Outbreaks of an Infection Apparently Targeting Immune Function, and Conse-

- quent Unprecedented Growth in Medical Admission and Costs in the United Kingdom: A Review. *British Journal of Medicine and Medical Research* 6(8): 735-770. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14845
2. Jones R. (2010) Can time-related patterns in diagnosis for hospital admission help identify common root causes for disease expression. *Medical Hypotheses* 75: 148-154. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.02.009>
3. Jones R. (2010) The case for recurring outbreaks of a new type of infectious disease across all parts of the United Kingdom. *Medical Hypotheses* 75: 452-457. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.04.023>
4. Jones R. (2013) Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? In *Hypotheses in Clinical Medicine*, pp 37-79, Eds M. Shoja, et al. New York: Nova Science Publishers Inc. Available from: http://www.hcaf.biz/2013/CMV_Read.pdf
5. Jones R. (2013) Do recurring outbreaks of a type of infectious immune impairment trigger cyclic changes in the gender ratio at birth? *Biomedicine International* 4 (1): 26-39.
6. Jones R. (2013) Widespread outbreaks of a subtle condition leading to hospitalization and death. *Epidemiology: Open access* 4 (3): 137. doi: 10.4172/2161-1165.1000137
7. Jones R. (2014) Unexpected single-year-of-age changes in the elderly mortality rate in 2012 in England and Wales. *British Journal of Medicine and Medical Research* 4(16): 3196-3207. doi: 10.9734/BJMMR/2014/9072
8. Jones R., Goldeck D. (2014) Unexpected and unexplained increase in death due to neurological disorders in 2012 in England and Wales: Is cytomegalovirus implicated? *Medical Hypotheses* 83(1): 25-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.04.016>
9. Jones R. (2014) Infectious-like Spread of an Agent Leading to Increased Medical Admissions and Deaths in Wigan (England), during 2011 and 2012. *British Journal of Medicine and Medical Research* 4 (28): 4723-4741. doi: 10.9734/BJMMR/2014/10807
10. Jones R. (2014) A Study of an Unexplained and Large Increase in Respiratory Deaths in England and Wales: Is the Pattern of Diagnoses Consistent with the Potential Involvement of Cytomegalovirus? *British Journal of Medicine and Medical Research* 4 (33): 5179-5192. doi: 10.9734/BJMMR/2014/11382
11. Jones R., Beauchant S. (2015) Spread of a new type of infectious condition across Berkshire in England between June 2011 and March 2013: Effect on medical emergency admissions. *British Journal of Medicine and Medical Research* 6 (1): 126-148. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14223
12. Jones R. (2015) Unexpected and Disruptive Changes in Admissions Associated with an Infectious-like Event Experienced at a Hospital in Berkshire, England around May of 2012. *British Journal of Medicine and Medical Research* 6 (1): 56-76. doi:10.9734/BJMMR/2015/13938
13. Jones R. (2015) A previously uncharacterized infectious-like event leading to spatial spread of deaths across England and Wales: Characteristics of the most recent event and a time series for past events. *British Journal of Medicine and Medical Research* 5 (11): 1361-1380. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14285
14. Jones R. (2015) Are emergency admissions contagious? *British Journal of Healthcare Management* 21 (5): 227-235.
15. Jones R. (2015) A new type of infectious outbreak? *SMU Medical Journal* 2 (1): 19-25.
16. Jones R. (2015) Small area spread and step-like changes in emergency medical admissions in response to an apparently new type of infectious event. *FGNAMB* 1 (2): 42-54. doi: 10.15761/FGNAMB.1000110
17. Jones R. (2015) Infectious-like spread of an agent leading to increased medical hospital admission in the North East Essex area of the East of England. *FGNAMB* 1(3): 98-111. doi: 10.15761/FGNAMB.1000117
18. Jones R. (2015) Simulated rectangular wave infectious-like events replicate the diversity of time-profiles observed in real-world running 12 month totals of admissions or deaths. *FGNAMB* 1(3): 78-79. doi: 10.15761/FGNAMB.1000114
19. Jones R. (2015) A time series of infectious-like events in Australia between 2000 and 2013 leading to extended periods of increased deaths (all-cause mortality) with possible links to increased hospital medical admissions. *International Journal of Epidemiologic Research* 2(2): 53-67. http://ijer.skums.ac.ir/article_12869_2023.html
20. Jones R. (2015) An unexpected increase in adult appendicitis in England (2000/01 to 2012/13): Could cytomegalovirus (CMV) be a risk factor? *British Journal of Medicine and Medical Research* 5 (5): 579-603. doi: 10.9734/BJMMR/2015/13302
21. Jones R. (2015) Roles for cytomegalovirus in infection, inflammation and autoimmunity. In *Infection and Autoimmunity*, 2nd Edition, Eds: N Rose, et al. Elsevier: Amsterdam. Chapter 18, pp 319-357. doi:10.1016/B978-0-444-63269-2.00068-4
22. Jones R. (2016) Deaths in English Lower Super Output Areas (LSOA) show patterns of very large shifts indicative of a novel recurring infectious event. *SMU Medical Journal* 3(2): 23-36.
23. Jones R. (2016) A presumed infectious event in England and Wales during 2014 and 2015 leading to higher deaths in those with neurological and other disorders. *Journal of Neuroinfectious Diseases* 7(1): 1000213doi: 10.4172/2314-7326.1000213
24. Jones R. (2016) Unusual trends in NHS staff sickness absence. *British Journal of Healthcare Management* 22 (4): 239-240.
25. Jones R. (2016) A regular series of unexpected and large increases in total deaths (all-cause mortality) for male and female residents of mid super output areas (MSOA) in England and Wales: How high level analysis can miss the contribution from complex small-area spatial spread of a presumed infectious agent. *Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology* 2 (2): 1-13.
26. Jones R. (2017) Outbreaks of a presumed infectious agent associated with changes in fertility and the gender ratio at birth. *British Journal of Medicine and Medical Research* (in press)
27. Jones R. (2017) Year-to-year variation in deaths in English Output Areas (OA), and the interaction between a presumed infectious agent and influenza in 2015. *SMU Medical Journal* 4 (2): in press
28. Jones R. (2016) Is cytomegalovirus involved in recurring periods of higher than expected death and medical admissions, occurring as clustered outbreaks in the northern and southern hemispheres? *British Journal of Medicine and Medical Research* 11 (2): 1-31. doi: 10.9734/BJMMR/2016/20062
29. Jones R. (2017) Is there scope to close acute beds in the STPs. *British Journal of Healthcare Management* 23 (2): 83-85.
30. Jones R. (2017) What the ONS 'forgot' to mention about deaths. *British Journal of Healthcare Management* 23 (4): in press.
31. Office for National Statistics (2015) Pen Portraits for the 2011 Area Classification for Output Areas. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105160709/http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/geography/products/area-classifications/ns-area-classifications/ns-2011-area-classifications/pen-portraits-and-radial-plots/pen-portraits-oa.pdf>
32. Bailur J., Pawelec G., Hatse S., Brouwers B., Smeets A., et al (2017) Immune profiles of elderly breast cancer patients are altered by chemotherapy and relate to clinical frailty. *Breast Cancer Research* 19:20. Doi: 10.1186/s13058-017-0813-x
33. Woolhouse M., Gowtage-Sequeira S. (2005) Host range and emerging

and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 11(12): 1842-7.

34. Rubicz R., Leach C., Kraig E., Dhurandhar N., Grubbs B. et al. (2011) Seroprevalence of 13 common pathogens in a rapidly growing U. S. minority population: Mexican Americans from San Antonio, TX. *BMC Res Notes* 4:433.

35. Xu G., Kula T., Xu Q., Li M., Vernon S., et al (2015) Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science* 348(6239): 1105-1114. Doi: 10.1126/science.aaa0698

36. Miggins M., Hasan A., Hohmann S., Southwick F, Casella G, et al.

(2011) The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States. *PLoS ONE* 6 (4): e18890.

37. Wreghitt T., Teare E., Sule O., Devi R., Rice P. (2003) Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 37: 1603-1606.

38. Wreghitt T., Behr S., Hodson J., Irwin D. (1995) Feverish granny syndrome. *Lancet* 346(8991-8992):1716.

39. Pokorska-Spiwak M., Niezgoda A., Golowska M., Czech-Kowalska J., Grusfeld D. et al (2016) Recommendations on the diagnosis and treatment of

CMV infections. *Polish society of epidemiology and infectious diseases. Przeg Epidemiol* 70(2): 297-310.

40. Beeknoo N., Jones R. (2017) Information asymmetry in financial forecasting within healthcare and simple methods to overcome this deficiency. *British Journal of Medicine and Medical Research* 20(4): 1-12. doi: 10.9734/BJM-MR/2017/31474

Submitted 28.03.2017

УДК 616.619

Родні П. Джоунс

МІЖНАРОДНІ СПАЛАХИ НОВОГО ВИДУ ІНФЕКЦІЙНОГО ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ: ЗАКЛИК ДО ДІЇ

За останні вісім років зареєстровано спалахи нового виду імунного ушкодження, яке впливає на людське здоров'я в наступні 12 міс. Смертність, частота звернень по лікарняну допомогу, перебування на лікарняному працівників Національної Служби Здоров'я (Великобританія), гендерні показники при народженні, а також показники мертвонародженості та вроджених вад розвитку є чутливими до впливу зазначеного фактора. Хворі на хворобу Альцгеймера та слабоумство мають найвищі показники смертності за подібних умов. У розвитку інфекційного імунного ушкодження встановлена певна роль вірусу герпесу та цитомегаловірусу.

Ключові слова: інфекційні хвороби, цитомегаловірус, імунне ушкодження, смертність, частота звертання до лікаря, мертвонародження.

UDC 616.619

Rodney P. Jones

INTERNATIONAL OUTBREAKS OF A NOVEL TYPE OF INFECTIOUS IMMUNE IMPAIRMENT: A CALL TO ACTION

Over the past eight years' evidence has been accumulating for outbreaks of a novel type of immune impairment which appears to affect human health for a period of 12 months before abating. Deaths, medical admissions, NHS staff sickness absence, the gender ratio at birth, rate of stillbirths and congenital conditions are all affected. Persons suffering from Alzheimer's and dementia show the highest deaths during the outbreaks. The common herpesvirus cytomegalovirus (CMV) may be involved.

Key words: emerging infectious diseases, cytomegalovirus, immune impairment, death, medical admission, stillbirth.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ про створення громадської організації «Українська Асоціація громадського здоров'я»

З метою науково-фахової підтримки розвитку системи захисту громадського здоров'я та медико-профілактичного напрямку у забезпеченні санітарно-епідемічного благополуччя населення країни фахівцями інститутів НАМН України, МОЗ України та представниками інших установ 21.06.2016 р. створено і зареєстровано громадську організацію «Українська Асоціація громадського здоров'я» (надалі — Асоціація). На засіданні Правління засновників Асоціації обрано Головою ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» директора ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», академіка НАМН України Андрія Михайловича Сердюка.

Основним завданням Асоціації є: забезпечення належних умов для продуктивної діяльності її членів, сприяння розвитку та здійсненню прогресивних ідей, розробок, теоретичних положень, а також досягнення найбільшої ефективності та результативності наукової, дослідницької, виробничої та освітньої діяльності у галузі охорони громадського здоров'я, сприяння підвищенню кваліфікації, професійного рівня, підготовці та перепідготовці спеціалістів у сфері громадського здоров'я, розвиток міжнародного співробітництва у цій галузі.

Протягом 2016 р. ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» проведено відповідну організаційну роботу з питань розвитку системи громадського здоров'я в країні.

Зокрема, члени Асоціації спільно з фахівцями ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України» взяли участь у розробці «Концепції розвитку системи громадського здоров'я України». Відповідно до схваленої Кабінетом Міністрів України «Концепції розвитку системи громадського здоров'я України», запропоновано МОЗ України внести до плану реалізації Концепції на 2017–2020 рр. відповідні заходи.

Нині проводиться розробка Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань

для досягнення глобальних цілей сталого розвитку на період до 2030 р.

Така комплексна співпраця сприятиме успішній реалізації основних завдань Концепції громадського здоров'я, нової європейської політики в охороні здоров'я «Здоров'я — 2020» та цілей сталого розвитку України.

За активної участі ГО «Українська Асоціація громадського здоров'я» внесено зміни до постанови Кабінету Міністрів України від 29.04.2015 р. № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців вищої освіти», зокрема, до переліку спеціальностей у галузі «Охорони здоров'я» внесено спеціальність «Громадське здоров'я» (229).

Також члени Асоціації брали активну участь і виступили з доповідями на 7 конференціях, 5 семінарах, 2 з'їздах, 2 форумах, із них 5 заходів пройшло з представниками міжнародних організацій та інститутів.

Сьогодні діяльність Асоціації спрямована на удосконалення розвитку системи громадського здоров'я в країні та залучення до цієї роботи нових членів. Крім того, розглядається питання щодо створення відокремлених підрозділів Асоціації в регіонах України.

З огляду на вищевказане, пропонуємо зацікавленим фахівцям розглянути питання щодо набуття індивідуального членства в Асоціації.

У зв'язку з цим запрошуємо фахівців у галузі охорони здоров'я до об'єднання в Асоціації для подальшої співпраці у сфері громадського здоров'я.

З питань вступу звертатися за адресою Правління Асоціації: м. Київ, 02094, вул. Попудренка, 50, тел./факс (044) 559-73-73, тел. (044) 513-71-36, e-mail: ua_ph@ukr.net.

З повагою,

**Голова Асоціації
А. М. СЕРДЮК**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колекти-

вом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, ре-

зюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід

вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, A. I. Gozhenko,
M. Ya Golovenko, V. G. Dubinina, D. I. Zabolotnyy, O. O. Zelinskyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda, Yu. G. Romanova,
A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**