

12. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate / Moscarini M., Milazzo G.N., Assorgi C. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 290, № 1. – P. 163-7.
13. Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization / Suganuma N., Wakahara Y., Ishida D. [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 36–40.
14. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / Benaglia L., Somigliana E., Vighi V. [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 678-82.
15. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study / Pados G., Tsolakidis D., Assimakopoulos E. [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 672-677.
16. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimy and severity of endometriosis / Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 1531–1538.
17. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis / Tsoumpou I., Kyrgiou M., Gelbaya T.A., Nardo L.G. // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 92. – P. 75–87.
18. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes / Dong X., Liao X., Wang R., Zhang H. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 9. – P. 1911-8.
19. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins [Текст] / Somigliana E., Infantino M., Benedetti F. [et al.] // Fertility and Sterility. – 2006. – Vol. 86, № 1. – P. 192–196.

Работа поступила в редакцию 26.01.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.127-074:577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313:615.849

Ю. И. Карпенко, Е. М. Левченко, А. В. Горячий, М. А. Кузнецова, М. И. Арапу

ВЛИЯНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА УРОВЕНЬ С-КОНЦЕВОГО ПРОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА ТИПА I

Одесский Национальный медицинский университет,
Одесская Областная клиническая больница

Summary. Karpenko Y. I., Levchenko E. M., Goriachyi A. V., Kuznetsova M. O., Arapu M. I. **EFFECT OF ATRIAL FIBRILLATION PROGRESSION ON C-TERMINAL PROPEPTIDE OF COLLAGEN TYPE-I.** - *Odessa National medical university, Odessa Regional Clinical Hospital.* – e-mail:avgoryachiy@gmail.com. **Objectives:** To investigate the levels of C-terminal propeptide of collagen type-I (CICP) and to evaluate its significance and role in the various stages of the development of idiopathic atrial fibrillation (AF). **Methods:** The study included patients with idiopathic AF. In accordance with the degree of disease progression, patients were divided into 3 groups: paroxysmal, persistent and chronic AF. The control group consisted of practically healthy patients. To determine the serum levels of CICP used the double-antibody immunoassay with the enzyme label. **Results:** Each study group consisted of 20 patients; The control group consisted of 40 patients. The level of CICP in the treatment groups was significantly different from the control and amounted to: 170.62 ± 24.65 , 202.33 ± 29.18 , 252.3 ± 21.87 ng / ml for paroxysmal, persistent and chronic forms of AF and 75.78 ± 14.7 ng / ml in the control group, respectively. As the disease progresses the level of CICP increased ($P < 0,05$). **Conclusions:** Increased levels of CICP is likely associated with the development and progression of idiopathic AF.

Key words: atrial fibrillation, extracellular matrix, C-terminal propeptide of collagen type-I, pathological mechanisms.

Реферат. Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. **ВЛИЯНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА УРОВЕНЬ С-КОНЦЕВОГО ПРОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА ТИПА I.** **Цель:** Исследовать уровень С - концевого пропептида коллагена типа I (СICP) и оценить его значение и роль на различных этапах развития идиопатической фибрилляции предсердий (ФП). **Методы:** В исследование вошли пациенты с идиопатической формой ФП. В соответствии со степенью прогрессирования заболевания пациенты были разделены на 3 группы: пароксизмальная, персистирующая и хроническая ФП. Контрольную группу составили практически здоровые пациенты. Для определения сывороточного уровня SICP использовали иммуноферментный анализ двойными антителами с ферментной меткой. **Результаты:** Каждая исследуемая группа включала 20 пациентов; контрольная группа составила 40 пациентов. Уровень SICP в исследуемых группах значительно отличался от контрольной и составил: 79.84 ± 21.23 , 105.06 ± 27.57 , 183.3 ± 29.18 нг/мл для пароксизмальной, персистирующей и хронической формы ФП и 67.3 ± 11.05 нг/мл в контрольной группе соответственно. По мере прогрессирования заболевания уровень SICP повышался ($P < 0,05$). **Выводы:** Повышение уровня SICP по всей видимости ассоциируется с развитием и прогрессированием идиопатической ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, внеклеточный матрикс, С-концевой пропептид коллагена типа I, патологические механизмы.

Реферат. Карпенко Ю. И., Левченко О. М., Горячий О. В., Кузнецова М. О., Арапу М. И. **ВПЛИВ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІ ПЕРЕДСЕРДЬ НА РІВЕНЬ С-КІНЦЕВОГО ПРОПЕПТИДА КОЛАГЕНУ ТИПУ I.** **Мета:** Дослідити рівень С-кінцевого пропептиду колагену типу I та оцінити його значення і роль на різних етапах розвитку ідіопатичної фібріляції передсердь (ФП). **Методи:** У дослідження увійшли пацієнти з ідіопатичною формою ФП. Відповідно до ступеня прогресування захворювання пацієнти були розділені на 3 групи: пароксизмальна, персистуюча та хронічна ФП. Контрольну групу склали практично здорові пацієнти. Для визначення сироваткового рівня SICP використовували імуноферментний аналіз подвійними антитілами з ферментною міткою. **Результати:** Кожна досліджувана група включала 20 пацієнтів, контрольна група складала 40 пацієнтів. Рівень SICP в досліджуваних групах значно відрізнявся від контрольної і склав: $170,62 \pm 24,65$, $202,33 \pm 29,18$, $252,3 \pm 21,87$ нг/мл для пароксизмальної, персистуючої та хронічної форми ФП і $75,78 \pm 14,7$ нг/мл в контрольній групі відповідно. У міру прогресування захворювання рівень SICP підвищувався ($P < 0,05$). **Висновки:** Підвищення рівня SICP вірогідно асоціюється з розвитком і прогресуванням ідіопатичної ФП.

Ключові слова: фібріляція передсердь, позаклітинний матрикс, С-кінцевий пропептид колагену типу I, патологічні механізми.

Фибрилляция предсердий (ФП) одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в клинической практике. Экспериментальные и клинические исследования показали, наличие взаимосвязи между ФП и изменениями предсердных электрических свойств [1]. Несмотря на это, патогенетические механизмы ФП все еще до конца не изучены. Предсердный интерстициальный фиброз является важным механизмом ФП [2, 3], приводящим к увеличению размеров левого предсердия (ЛП), утончению стенок таким образом приводя к полному ремоделированию ЛП [4]. Коллагены являются основными белками внеклеточного матрикса (ВКМ) в сердце. Из 5 различных изоформ коллагена, обнаруженных в сердце, фибриллярный коллаген типа I и III содержит приблизительно 85% сердечного интерстиция [5] в следствии этого, сывороточный уровень SICP является важным индексом для миокардиального фиброза [6, 7], а также имеет тесную связь с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9]. В данном исследовании поставлена цель изучить уровень SICP у пациентов с идиопатической ФП на различных этапах прогрессирования заболевания и практически здоровых пациентов, и оценить отношение между уровнем SICP и прогрессированием идиопатической формы ФП.

Материалы и методы исследования. В исследование включены пациенты с идиопатической ФП получавшие как амбулаторную так и стационарную помощь на базе Одесской областной клинической больницы в периоды 2015-2017 гг. Пациенты набирались последовательно и были разделены на три группы в зависимости от формы идиопатической ФП (пароксизмальная, персистирующая, хроническая ФП), в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 по лечению пациентов с ФП [10]. Критерии исключения: органические сердечно-сосудистые заболевания, гипертиреозидизм, беременность, инфекционные заболевания, не подвергались хирургическим вмешательствам 2 месяца до исследования, наличие тромботических масс в ушке левого предсердия, наличие в анамнезе электрической или медикаментозной кардиоверсии как минимум за 2 месяца до включения в исследование, прием ингибиторов АПФ, кортикостероидов или статинов в ближайшее время, наличие структурных заболеваний сердца.

Контрольную группу составили пациенты посещавшие клинику для планового медицинского осмотра с отсутствием какого либо дискомфорта во время исследований, нарушений в биохимическом анализе крови, электрокардиограммы, эхокардиограммы, ультразвукового исследования брюшной полости, рентгеновском исследовании грудной клетки.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Одесской областной клинической больницы. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

После включения, утром натощак, всем пациентам набиралось 4-мл венозной крови. После добавления 100 г/л цитрата натрия как антикоагулянта и центрифугирования (4 -16K, Sigma-Aldrich, Germany) при 1360 об. в течении 10 минут при температуре 4 С, сыворотка распределялась по пробиркам (МСТ-150-С, Ахуген, USA) и сохранялась при температуре - 80 С до анализа. Образцы анализировались каждые 3 месяца. Сывороточная концентрация СІСР определялась используя набор для иммуноферментного анализа («Metra СІРС EIA Kit») (Quidel Corporation, США) , в соответствии с инструкциями производителя.

Дополнительно оценивались: индекс массы тела, диаметр ЛП, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), систолическое и диастолическое кровяное давление, сывороточная концентрация Na⁺, K⁺.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты: В данное исследование вошло 60 пациентов с ФП: по 20 пациентов для каждой формы (пароксизмальной, персистирующей, хронической ФП) и 40 пациентов составили контрольную группу. В исследуемых группах не было существенных отличий: пола, возраста, индекса массы тела, диаметр ЛП, фракции выброс (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), кровяного давления или сывороточной концентрации Na⁺, K⁺ (Таб. 1).

Таблица 1.

Характеристика пациентов с ФП

Параметры	Парокс. ФП n=20	Персист. ФП n=20	Хрон. ФП n=20	Контрольная n=40
Возраст, лет	57.2 \pm 16.2	56.6 \pm 15.4	60.1 \pm 16.1	55.7 \pm 14.9
Пол, м/ж	15/5	14/6	14/6	32/8
ИМТ, кг/м ²	26 \pm 3.8	28 \pm 4.3	28 \pm 4.9	27 \pm 5.1
Диаметр ЛП, мм	27.7 \pm 6.2	28.3 \pm 5.9	27.1 \pm 7.2	27.2 \pm 5.9
ФВЛЖ, %	60 \pm 12	63 \pm 11	61 \pm 13	65 \pm 9
Сист. АД, мм.рт.ст	125.2 \pm 13.2	126.2 \pm 10.5	121.2 \pm 12.3	119.8 \pm 11.8
Диаст АД, мм.рт.ст	78.2 \pm 11.2	80.7 \pm 9.2	77.2 \pm 11.9	77.2 \pm 13.4
Сыворот Na ⁺ , ммоль/л	143.2 \pm 6.9	142.6 \pm 7.4	140.8 \pm 7.1	143.2 \pm 7.7
Сыворот K ⁺ , ммоль/л	4.1 \pm 0.6	4.3 \pm 0.5	4.2 \pm 0.8	4.3 \pm 0.6

Данные представлены как среднее \pm SD или n, ИМТ – индекс массы тела, ФВЛЖ –

фракция выброса ЛЖ, статистических различий не наблюдалось ($P \leq 0.05$)

Уровень СІСР во всех исследуемых группах был существенно выше в сравнении с контрольной группой ($P < 0.01$). Было отмечено существенное повышение уровня СІСР от пароксизмальной к постоянной форме ФП ($P < 0.05$) (Таблица 2).

Таблица 2

Сравнение уровня СІСР

Параметры	Парокс. ФП n=20	Персист. ФП n=20	Хрон. ФП n=20	Контрольная n=40
СІСР (нг/мл)	79.84 ± 21.23 ^{a,b}	105.06 ± 27.57 ^{a,b}	183.31 ± 29.18 ^{a,b}	67.3 ± 11.05

Данные представлены как среднее ±SD или n, статистических различий не наблюдалось: $P^a < 0.05$ – в группах сравнения, $P^b < 0.01$ – по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

В физиологическом состоянии, внеклеточный матрикс постоянно продуцируется и деградирует, находясь таким образом в состоянии гомеостазе. Нарушение состояния гомеостаза тесно связано с возникновением сердечно сосудистых заболеваний (ССЗ).

Нами были отобраны пациенты с идиопатической ФП для исключения возможности влияния органических заболеваний сердца на уровень СІСР. О тесной связи уровня СІСР и ФП было сообщено (15). Пациенты с хроническими ревматическими заболеваниями и ФП показывали повышенный уровень СІСР что ассоциировалось с высокочастотным нарушением ритма (16).

В данном исследовании обнаружено постепенное повышение уровня СІСР от пароксизмальной, персистирующей к хронической форме ФП. Было отмечено существенное отличие между тремя исследуемыми группами. В другом исследовании было показано, что ФП характеризуется само поддержанием и постепенным прогрессированием, в большинстве случаев пароксизмальная ФП в конечном счете переходит в персистирующую и даже в хроническую форму (21). Хотя данный механизм до конца не изучен. Другие исследования сфокусировали свое внимание на электрическом ремоделировании ФП, веря что основной причиной прогрессирования ФП является ремоделирование ионных каналов (22).

Ограничением данного исследования можно назвать его масштаб. Для более детального изучения необходимо проведение более обширного исследования. Принимая во внимание, что ФП является многофакторным заболеванием с неясной этиологией, необходимо изучение и других факторов.

Выводы

1. Фибрилляция предсердий сопровождается изменением уровня сывороточных маркеров фиброза, а именно – С-терминального пропептида проколлагена I типа.
2. Концентрация маркеров фиброза зависит от формы ФП: уровень С-терминального пропептида проколлагена I типа повышается поэтапно от пароксизмальной к персистирующей и хронической форме ФП.

Литература:

1. Miyazaki S1, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, Isobe M, Takahashi A. Prevalence, electrophysiological properties, and clinical implications of dissociated pulmonary vein activity following pulmonary vein antrum isolation// Am J Cardiol. 2011 Oct 15;108(8):1147-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.015. Epub 2011 Jul 24.
2. Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation //Clinical Chemistry 63:1 152–164 (2017)
3. Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits // Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 543–550.
4. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation //Biophysical Journal Volume 107 November 2014 2444–2455
5. Kostin S, Klein G, Szalay Z. et. al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002; 54: 361–379.

6. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
7. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.
8. Georgescu SP, Aronovitz MJ, Iovanna JL, et al. Decreased metalloprotease 9 induction, cardiac fibrosis, and higher autophagy after pressure overload in mice lacking the transcriptional regulator p8. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C1046–C1056.
9. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1944–1949.
10. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62.
11. Wang W, Wu PS and Yang XL. [Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010; 30: 1160–1162.
12. Chiang CE, Naditch-Bru^l L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632–639.
13. Morishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK.ACh. *Circ J.* 2016 May 25;80(6):1346-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276.

Работа поступила в редакцию 25.02.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.31-002:616.311.2-002:616.314.17-008.1:616-08

В. Ф. Черемисина

РОЛЬ МАРКЕРА ОСТЕОПОРОЗА – ОКСИПРОЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА И ГИНГИВИТА

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Summary. Cheremisina V. F. **THE ROLE OF OSTEOPOROUS MARKER – OXYPROLINE IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS AND GINGIVITIS.** – *National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine; e-mail - cheremishav@mail.ru.* In the article the results of study of hydroxyproline levels- osteoporosis marker – are presented. Object: urine of experimental animals (rats) with gingivitis and periodontitis. It has been established that bone tissue has a significant role in the development of pathological processes in soft periodontal tissues. Informative methods for early diagnosis of bone resorption and remodeling of bone tissue with gingivitis and periodontitis is oxyproline's definition that is contained in the urine of rats. 10 days oxyproline dynamics in the urine shows that in rats with gingivitis and periodontitis along with resorption parallel processes periodontal connective tissue remodeling take place.

Keywords: hydroxyproline, gingivitis, periodontal remodeling of bone tissue.