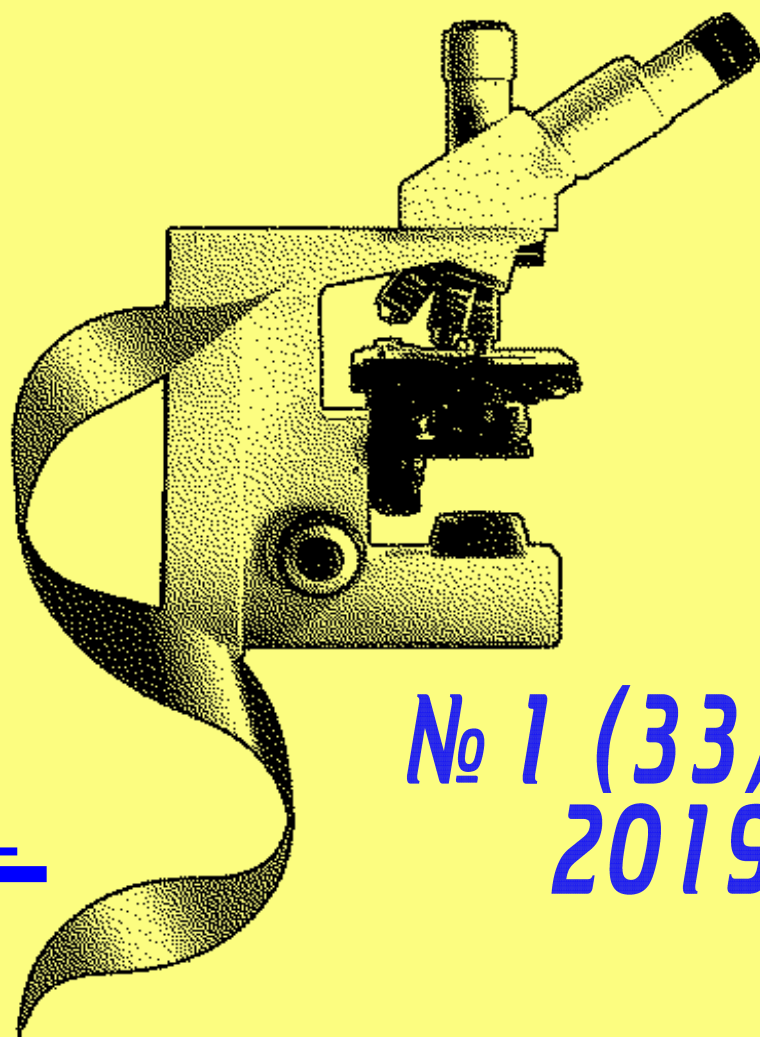


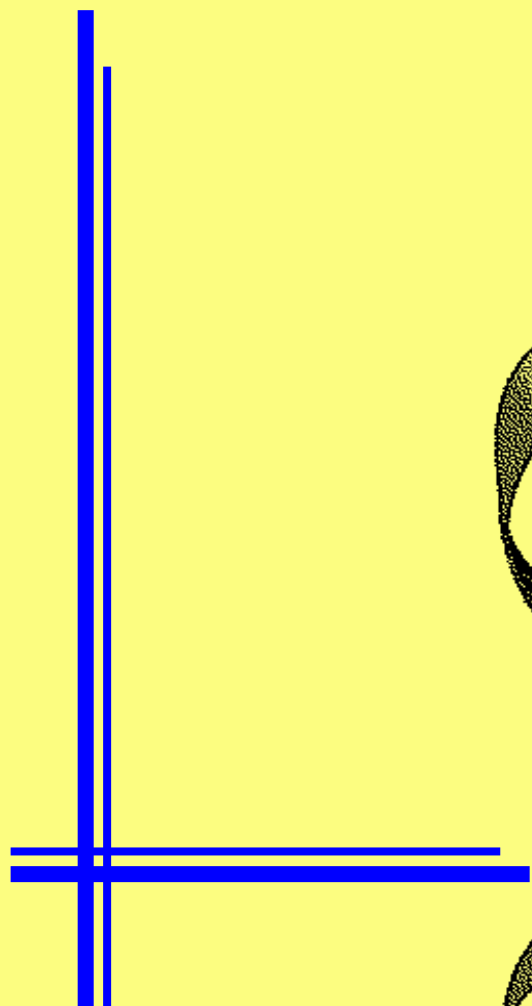
ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (33)
2019



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, 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 (33) 2019

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

О. В. Бровкін

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський

Досягнення біології та медицини

№ 1 (33) 2019

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 27.06.2019.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 12,0.

Тираж 100 пр. Зам. 2116.

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

ВПЛИВ

МІЛДРОНАТУ ТА ТІАТРИАЗОЛІНУ

НА ПЕЧІНКУ ЗА УМОВ

ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОГО ГЕПАТИТУ

Л. Б. Бондаренко, І. С. Блажчук,

В. М. Коваленко 4

ОСОБЛИВОСТІ

ЗМІН АКТИВНОСТІ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ

В АРТИФІЦІЙНОМУ СЕЧОВОМУ МІХУРІ

(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Р. В. Савчук 7

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ

ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ

СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ

ПІСЛЯ ВПЛИВУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ

Р. В. Янко, О. Г. Чака,

М. І. Левашов 10

ОСОБЛИВОСТІ

ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

СТРУКТУР МОЗКУ ЩУРІВ

ІЗ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВИМ КІНДЛІНГОМ

ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ

БЛУКАЮЧОГО НЕРВА

О. Е. Духовський, Г. О. Сон 14



Одеса
Одеський медуніверситет
2019

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

A CASE OF EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE L. V. Bogun, N. V. Zhuravka, M. M. Ballout	20
ЗНАЧЕННЯ ІНІЦІАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ НІЛОТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, З. В. Мартіна, Т. Ю. Шляхтиченко, О. О. Дмитренко, І. С. Дягіль	22
СТАН ЖИРНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ ЗА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук	28
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ А. О. Колотвін	33
ВПЛИВ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ Т. М. Муратова, Д. М. Храмцов, О. М. Стоянов, В. В. Бабієнко, Ю. М. Ворохта	36
ALL-CAUSE MORTALITY AND NHS SICKNESS ABSENCE RATES IN ENGLAND SHOW A LAGGED SERIES OF STEP-LIKE CHANGES Rodney P. Jones	41
СОПУТСТВУЮЩАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ Л. С. Бабинец, В. П. Марценюк, Н. А. Мельник	44
АКТИВНІСТЬ ГІДРОКСИБУТИРАТДЕГІДРОГЕНАЗИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ДИНАМІЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ О. З. Бразалук, О. Ю. Євстаф'єва	47
ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ НА РОЗВИТОК АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ О. О. Говардовська	52

ЗАСТОСУВАННЯ ІМПУЛЬСНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ
В СИСТЕМАХ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ
ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ПОПЕРЕКОВОЇ ЗОНИ ХРЕБТА
ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

В. В. Лобойко 55

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»

..... 60

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: vira.lixachova@onmedu.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 № 11 від 24.06.2019 р.*

*Recommended to print by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University
Protocol № 11 of 24.06.2019*

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.

By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 the journal “Achievements of Biology and Medicine” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.

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, 2019
2019 N 1 (33). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Одеський національний медичний університет, 2019

УДК 615.2

Л. Б. Бондаренко, *д-р біол. наук, ст. н. с.*,
І. С. Блажчук, *канд. біол. наук, ст. н. с.*,
В. М. Коваленко, *д-р біол. наук, проф.*

ВПЛИВ МІЛДРОНАТУ ТА ТІАТРИАЗОЛІНУ НА ПЕЧІНКУ ЗА УМОВ ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОГО ГЕПАТИТУ

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», Київ*

За останнє десятиріччя стрімко зростає попит на препарати, здатні підвищувати захисні сили організму в умовах стресу, високих фізичних і емоційних навантажень, забруднення навколишнього середовища та хронічного споживання токсичних сполук. Особливо популярним серед таких препаратів є мелдоніум — фармакологічний засіб метаболічної дії, здатний забезпечувати захист та енергозбереження різних клітин організму в умовах ішемії, стресу та підвищених навантажень [1–3]. Даний препарат широко застосовується спортсменами для відновлення після виснажливих тренувань, а також у складі комплексної терапії хворих на алкоголізм [1–3]. Однак вплив мелдоніуму на основні показники стану печінки суттєво різнився за різних умов експериментів [4–7], тому наразі актуальним є остаточне з'ясування ефекту його терапевтичних доз на основні показники стану печінки не тільки в нормі, але і на тлі введення алкоголю.

Метою даної роботи було вивчення впливу на печінку за умов етанол-індукованого гепатиту препарату Мілдронат (мелдоніум) у порівнянні з Тіотриазоліном (як з препаратом з відомою гепатопротекторною дією), а також визначення антидотної дії мелдоніуму за гострого отруєння етанолом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження впливу на печінку проводили на білих щурах-самицях лінії Вістар масою тіла 150–250 г, а вплив на показники гострої токсичності етанолу — на білих безпородних мишах масою тіла 18–22 г, вивчених у віварії Інституту фармакології та токсикології НАМН України. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні за умов вільного доступу до води. Плани досліджень були розглянуті та схвалені Комітетом з біоетики ДУ «ІФТ НАМН України», усіх процедур, пов'язаних з гуманним поводженням із тваринами

та їхнім використанням в експериментах, було дотримано. Тварин розподіляли на групи за методом рандомізації з попереднім карантинном протягом 10 діб. Дослідження впливу на печінку препарату Мілдронат (мелдоніум) виробництва АТ «Гріндекс» (Латвія) проводили у порівнянні з препаратом Тіотриазоліном виробництва АТ «Галичфарм» (Україна).

Вплив на печінку Мілдронату та Тіотриазоліну вивчали за умов експериментального алкогольного гепатиту, модель якого одержували шляхом внутрішньошлункового введення щурам протягом 7 діб 40 % розчину етанолу в дозі 7 мл/кг [8]. Тварини були розподілені за методом рандомізації на 4 групи: 1 — інтактні щури; 2 — контроль (алкогольний гепатит); 3 — алкогольний гепатит + 88,66 мг/кг Мілдронату; 4 — алкогольний гепатит + 53,14 мг/кг Тіотриазоліну. В експериментах вивчався вплив на показники стану печінки саме терапевтичних доз даних препаратів з урахуванням коефіцієнта видової стійкості [3; 8]. Наприкінці до-

сліді (через 24 год голодування) тварин зважували, потім під легким ефірним наркозом у них брали кров зі стегнової вени та знеживлювали їх методом цервікальної дислокації. У сироватці крові визначали вміст загального холестеролу, загального білірубину, білка й активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази за допомогою біотестів виробництва фірми “Lachema” (Чехія) і АТ «Реагент» (Україна). Видаляли печінку та зважували її. Проводили макроскопічне обстеження органа. Вираховували коефіцієнт маси печінки.

Для вивчення впливу Мілдронату на гостру токсичність етанолу модель була одержана шляхом одноразового внутрішньошлункового введення мишам 30 % розчину етанолу в дозах: перша та сьома групи — 5000 мг/кг, друга та восьма групи — 5900 мг/кг, третя та дев'ята групи — 6700 мг/кг, четверта та десята групи — 8200 мг/кг, п'ята та одинадцята групи — 9100 мг/кг, шоста та дванадцята групи — 104 000 мг/кг. Кожна група включала дві тварини. Мишам груп № 7–12 протягом 7 днів вводили Мілдронат щодня по 100 мг/кг. На восьмий день Мілдронат тваринам даних груп був уведений у дозі 200 мг/кг і через годину після цього — етанол у вищезгаданих дозах. Спостереження за тваринами проводилося протягом 14 діб.

Одержані експериментальні дані статистично обробляли, використовуючи t-критерій Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $p < 0,05$. LD_{50} визначали за методом Прозоровського [9]. Розрахунки проводили за допомогою програми MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльне вивчення ефектів Мілдронату та референтного препарату Тіотриазолін виявило, що вони практично не відрізняються за своїм впливом на показники стану печінки. Було показано, що у сироватці крові щурів, у яких відтворювали експериментальний алкогольний гепатит (табл. 1), рівень активності лужної фосфатази (ЛФ) був вірогідно підвищений у порівнянні з інтактними тваринами. Введення досліджуваного препарату Мілдронат зберігало активність даного ферменту в сироватці крові на рівні інтактною групи тварин, переважаючи за цим показником референтний препарат Тіотриазолін. В експериментах із мелдоніумом тенденцію до пригнічення ним активності ЛФ відмічали й інші автори (при дозі 100 мг/кг на 4-му тижні повторних введеннь) [7]. У подальшому цей ефект мелдоніуму на 8-му тижні експерименту змінювався на протилежний.

Дослідження активності АСТ показало, що у тварин із експе-

риментальним алкогольним гепатитом рівень активності даного ферменту був вірогідно підвищений у порівнянні з інтактними тваринами (див. табл. 1). Введення досліджуваного та референтного препаратів певною мірою запобігало виникненню вказаних біохімічних порушень. При цьому статистично вірогідних відмінностей між обома фармакологічними засобами не виявлено. Наші результати стосовно впливу мелдоніуму на активність АСТ також цілком узгоджуються з даними інших дослідників [7], що виявили тенденцію до пригнічення ним активності цього ферменту за умов введення у дозі 100 мг/кг протягом 4 тиж. Однак, на відміну від ефекту на активність ЛФ, такий ефект мелдоніуму змінювався на протилежний не на 8-му, а на 12-му тижні експерименту. Інша група дослідників [6] не виявила вірогідного впливу мелдоніуму на активність АСТ, що, можливо, пояснюється надзвичайно великою варіабельністю вибірок у їхніх експериментах.

Установлено, що у сироватці крові щурів з експеримен-

Таблиця 1

Показники стану печінки щурів за умов експериментального алкогольного гепатиту та введення препаратів Мілдронат і Тіотриазолін, $M \pm m$, $n=6$

Показник	Експериментальна група			
	Інтактна	Контроль (гепатит)	Гепатит + Мілдронат	Гепатит + Тіотриазолін
Холестерол заг., ммоль/л	1,95±0,01	2,05±0,02*	1,920±0,008**	1,90±0,02**
Білірубін заг., мкмоль/л	5,25±0,27	5,48±0,29	5,32±0,26	5,03±0,64
Білок з аг., г/л	64,74±1,26	65,62±0,90	67,11±0,80	66,40±0,75
ЛФ, мккат/л	4,02±0,23	6,77±0,37*	3,97±0,22**	5,37±0,39*, **
АЛТ, од./л	26,10±1,88	29,98±1,33	30,46±1,09	28,72±2,96
АСТ, од./л	86,3±2,6	123,1±3,6*	104,8±5,2*, **	94,7±8,0
Коефіцієнт маси печінки	2,96±0,02	3,47±0,12*	3,27±0,09*	3,48±0,02*

Примітка. * — $p < 0,05$ по відношенню до групи інтактних тварин; ** — $p < 0,05$ по відношенню до групи негативного контролю (гепатит).

**Вплив препарату Мілдронат
на гостру токсичність етанолу у мишей**

Доза етанолу, мг/кг	Кількість загиблих тварин/кількість тварин у групі	
	Етанол	Етанол + Мілдронат
5000	0/2	0/2
5900	1/2	0/2
6700	1/2	0/2
8200	2/2	1/2
9100	2/2	1/2
10 400	2/2	2/2

тальним алкогольним гепатитом вміст загального холестеролу вірогідно підвищувався порівняно з інтактною групою (див. табл. 1). У тварин, яким вводили досліджувані препарати Мілдронат і Тіотриазолін, вміст холестеролу в сироватці крові залишався на рівні цього показника у щурів інтактної групи.

Слід зазначити, що статистично значущих відмінностей активності АЛТ, загального білка та білірубину в сироватці крові для всіх груп тварин не виявлено як у наших дослідах (див. табл. 1), так і у випробуваннях інших авторів [6; 7].

Результати макроскопічного огляду показали, що у групі негативного контролю печінки були звичайного розміру, капсули гладенькі, збляклі, на розрізі тканини неоднорідні, зернисті. У всіх тварин, які на тлі алкогольного гепатиту отримували Мілдронат, печінки були звичайного розміру, капсули гладенькі, блискучі, тканини еластичні, на розрізі колір був без змін. У тварин, які на тлі алкогольного гепатиту отримували Тіотриазолін, печінки були звичайного розміру, капсули гладенькі. У трьох із шести тварин цієї групи тканини печінки на розрізі були неоднорідні, зернисті. Визначення масових коефіцієнтів печінки показало (див. табл. 1), що за умов алкогольного гепатиту відбувається зростання масового коефіцієнта печінки у порівнянні з інтактними тваринами. Введення як Мілдронату, так і препарату порівняння, попри тенденцію до зниження, не забезпечувало вірогідного зниження масового коефіцієнта печінки у порівнянні з групою негативного контролю (алкогольний гепатит). Тенденцію до зростання масового коефіцієнта печінки, у по-

рівнянні з групою інтактного контролю, при введенні мелдоніуму відзначали й інші автори, але при значно вищих дозах — 550 мг/кг (повторні введення протягом 3 тиж.) [5].

Таким чином, у результаті проведених досліджень показано, що внутрішньошлункове введення препарату Мілдронат нормалізує рівень активності ЛФ та вміст холестеролу, запобігає зростанню рівня активності АСТ у сироватці крові щурів за умов експериментального алкогольного гепатиту. Це свідчить про наявність у даного препарату певної гепатопротекторної дії за умов нетривалого введення (1 тиж.) у терапевтичній дозі. За здатністю знижувати концентрацію холестеролу, АСТ і ЛФ у сироватці крові Мілдронат не поступається препарату порівняння — Тіотриазоліну.

Результати визначення впливу препарату Мілдронат на гостру отруєння етанолом за умов його внутрішньошлункового введення мишам наведені у табл. 2. За результатами аналізу одержаних даних методом В. Б. Прозоровського [9] були визначені величини LD_{50} для етанолу в присутності та без Мілдронату. Ці значення відповідно становили: для самого етанолу 6500 (5700÷7400) мг/кг,

а для етанолу на тлі препарату Мілдронат даний параметр зріс до 9200 (8100÷9800) мг/кг. Таким чином, мелдоніум здатний суттєво впливати на реалізацію гострої токсичності етанолу. При цьому захисний індекс мелдоніуму у даному випадку дорівнює:

$$\frac{LD_{50}(\text{етанол} + \text{мелдоніум})}{LD_{50} \text{ етанолу}} = \frac{9200}{6500} = 1,42$$

Висновки

У результаті проведених досліджень з використанням моделі алкогольного гепатиту щурів показано, що мелдоніум у терапевтичній дозі виявив гепатопротекторну активність, за якою не поступається препарату порівняння — Тіотриазоліну.

Мелдоніум виявив антидотну ефективність за умов гострого отруєння етанолом. Його захисний індекс становить 1,42.

Ключові слова: мелдоніум, етанол, алкогольний гепатит.

ЛІТЕРАТУРА

1. Trimetazidine: is it a promising drug for use in steatotic grafts? / I. Ben Mosbah et al. *World J Gastroenterol.* 2006. Vol. 12, № 6. P. 908–914.
2. The effect of trimetazidine on liver regeneration after partial hepatectomy under hepatic blood inflow occlusion / Y. Kaya et al. *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50, № 51. P. 651–655.
3. Изучение безвредности лекарственных форм милдроната / И. О.

Петерсоне и др. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. Рига: Зинатне, 1990. Вып. 19. С. 63–66.

4. Muscle carnitine availability plays a central role in regulating fuel metabolism in the rodent / C. Porter et al. *J Physiol*. 2017. Vol. 595, № 17. P. 5765–5780.

5. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis / C. Lindquist et al. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13,

№ 3. P. e0194978. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194978>.

6. Effects of ischemia-reperfusion and pretreatment with mildronate on rat liver mitochondrial function / S. Trumbekaitė et al. *Pharmacological Reports*. 2009. Vol. 61. P. 859–869.

7. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats / E. Liepinsh et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009. Vol. 105, № 6. P. 387–394.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)

/ за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001. С. 344.

9. Прозоровский В. Б. Табличный метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токс. вестник*. 1998. № 1. С. 28–32.

Надійшла до редакції 04.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 19.03.2019

УДК 615.2

Л. Б. Бондаренко, І. С. Блажчук, В. М. Коваленко

ВПЛИВ МІЛДРОНАТУ ТА ТІАТРИАЗОЛІНУ НА ПЕЧІНКУ ЗА УМОВ ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОГО ГЕПАТИТУ

Метою даної роботи було вивчення впливу на печінку за умов етанол-індукованого гепатиту препарату Мілдронат (мелдоніум) у порівнянні з Тіотриазоліном (як референтним гепатопротектором), а також визначення антидотної дії мелдоніуму за гострого отруєння етанолом.

Установлено, що мелдоніум у терапевтичних дозах за гепатопротекторною активністю не поступається препарату порівняння — Тіотриазоліну. Захисний індекс мелдоніуму за умов гострого отруєння етанолом становить 1,42.

Ключові слова: мелдоніум, етанол, алкогольний гепатит.

UDC 615.2

L. B. Bondarenko, I. S. Blazhchuk, V. M. Kovalenko

INFLUENCE OF MILDRONATE AND TIATRIAZOLIN ON THE LIVER WITH ETHANOL-INDUCED HEPATITIS

The aim of this work was to compare Mildronate (meldonium) and Thiotriazolinum (as reference hepatoprotector) effects on the liver with alcohol hepatitis model, as well as the meldonium antidotal action determination for acute ethanol toxicity.

It was established that meldonium in therapeutic doses did not differ from reference preparation thiotriazolinum as for hepatoprotective activity. The protective index of meldonium for acute ethanol toxicity was 1.42.

Key words: meldonium, ethanol, alcohol hepatitis.

УДК 616-092-616.6-616-006

Р. В. Савчук, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ В АРТИФІЦІЙНОМУ СЕЧОВОМУ МІХУРІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Одеський національний медичний університет

Виникнення нових технологій, анестезіологічної допомоги спричинило бурхливий розвиток реконструктивно-відновної хірургії в урології [1; 2]. Формування артіфіційного сечового міхура з ділянки клубової кишки визнано найефективнішим методом деривації сечі при лікуванні інвазивного раку сечового міхура [3]. Еректильна дисфункція та нетримання сечі —

основні ускладнення, з якими зіштовхується пацієнт у пізньому післяопераційному періоді після ентероцистопластики [4–6].

Нервова регуляція порушена через втрату механізмів рефлекторного відкриття шийки сечового міхура, адекватного рефлекторного розслаблення сфінктера при сечовипусканні. Це створює відносну інфравезикальну обструкцію, виникає дисбаланс, що, у свою чергу, спричинює порушення сечовипускан-

ня і нагромадження залишкової сечі [7].

Формування неоциста з *ileum* для виконання нехарактерних функцій і прагнення поліпшити скоротливі властивості необладера змусило нас провести вивчення активності ацетилхолінестерази (АХЕ) в стінці артіфіційного сечового міхура.

Ацетилхолінестераза (ацетилхолін-ацетилгідролаза, АХЕ, К.Ф. 3,1,1,7) — фермент, який відіграє ключову роль при пе-

редачі збудження у центральній і периферичній нервовій системі. За сучасними уявленнями, система ацетилхолін — ацетилхолінестераза є однією з основних ланок вегетативної нервової системи, через яку залучаються інші медіаторні й модуляторні процеси, що здійснюють надалі відповідні реакції ефекторних органів на центральні нервові імпульси. У тканинах органів спочатку збуджується система ацетилхолін — ацетилхолінестераза, яка потім активізує катехоламінінергічну, серотонінергічну, гістамінергічну й інші медіаторні системи, що діють за принципом реципрних взаємовідношень [8; 9].

У зв'язку з цим з'ясування особливостей становлення системи ацетилхолін — ацетилхолінестераза в нових умовах функціонування і вплив нового середовища, визначення взаємозв'язку цієї системи з розвитком ферментних систем у тканинах викликає значний теоретичний і практичний інтерес.

Мета дослідження: вивчити активність ацетилхолінестерази в неоцисті через 3, 6 і 12 міс. після ілеоцистопластики.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 21 самиці *mini-pigs*, середній вік — від 6 до 14 міс., тривалість експерименту становила 12 міс. Експериментальна модель артіфіційного сечового міхура була відтворена шляхом виконання цистектомії у тварин з ілеоцистопластиком під наркозом.

Методика оперативного втручання була такою. Під внутрішньовенним наркозом (тіопентал) у положенні на спині свині виконували розріз черевної стінки по середній лінії та видаляли сечовий міхур. Виділяли киш-

ковий сегмент *ileum*, розсікали уздовж протибрижового краю, надаючи їй форми кулі. Сечоводи імплантували у верхівку кондуїту, уретру зшивали з каудальною частиною. Стенти, розташовані всередині сегмента, проводили у сечоводи. Відновлювали безперервність кишки. Рану ушивали вікрилом.

У терміни 3, 6 і 12 міс. від проведеної ілеоцистопластики брали біоптати неоциста з подальшим дослідженням АХЕ.

Принцип вивчення АХЕ за методом Елмана полягає у визначенні швидкості зміни кольору реакційного розчину при 412 нм, що пропорційна активності ферменту. Виміри оптичної щільності досліджуваного розчину проводили на спектрофотометрі "Specol-210" в кюветі 1 см при довжині хвилі 412 нм. Отримані результати використовували для розрахунку активності ферменту в мкмоль/(г·год).

Дослідження проводилися на базі кафедри біохімії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Тварин виводили з досліду шляхом декапітації під наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Вірогідність розбіжностей (р) між значеннями визначали

за t-критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що АХЕ належить важлива роль у процесах нейрогуморальної й синаптичної передачі, а при інгібуванні АХЕ передача нервових імпульсів знижується за рахунок того, що звільнення рецепторів від ацетилхоліну відбувається повільно (тільки шляхом дифузії).

У наших дослідженнях виявлене зниження активності АХЕ на всіх термінах спостереження з тенденцією до стабілізації на пізніх термінах спостереження щодо тканини кишечника (контроль) (табл. 1).

При вивченні активності АХЕ в інтактному *ileum mini-pigs* на початку експерименту після виконання ілеоцистопластики отримано результат ($2,33 \pm 0,16$) мкмоль/(г·год), що статистично вірогідно не відрізняється від показників, отриманих при визначенні ферменту через 3, 6 і 12 міс. відповідно. Дані результати свідчать про відсутність впливу наявності артіфіційного сечового міхура на активність АХЕ в інтактному кишечнику *mini-pigs*.

Результати активності АХЕ, отримані в необладері експериментальних тварин, різко відрізняються від вихідних даних. Через 3 міс. після виконання

Таблиця 1

Активність ацетилхолінестерази в кишечнику і неоцисті *mini-pigs* після трансплантації, $M \pm m$, мкмоль/(г·год)

Група	3 міс., n=9	6 міс., n=8	12 міс., n=8
Ілеум	$2,36 \pm 0,19$ 100,0 %	$2,28 \pm 0,20$ 100,0 %	$2,34 \pm 0,18$ 100,0 %
Неоцист	$1,64 \pm 0,11$ $p < 0,01$ 69,5 %	$1,69 \pm 0,13$ $p < 0,05$ 74,1 %	$1,87 \pm 0,12$ $p < 0,05$ 79,9 %

Примітка. р — рівень значущості розбіжностей даних щодо тканини кишечника.

ілеоцистопластики активність АХЕ в неоцисті зменшується на 30,5 % порівняно з показниками в інтактному *ileum* і становить $(1,64 \pm 0,11)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,01$).

Через 6 міс. після формування артіфіційного сечового міхура в його тканині активність АХЕ статистично вірогідно не змінюється порівняно з результатами, отриманими через 3 міс., дорівнюючи $(1,69 \pm 0,13)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,05$), але залишається зниженою на 25,9 % порівняно з інтактною *ileum*.

Вивчення активності АХЕ через 12 міс. після формування неoblадера продемонструвало стабільно низькі показники порівняно з інтактною клубовою кишкою (на 20,1 %) — $(1,87 \pm 0,12)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,05$). Дані результати статистично вірогідно не відрізняються від показників, отриманих в артіфіційному сечовому міхурі в експериментальних тварин через 3 і 6 міс. після початку експерименту.

Зниження активності АХЕ на всіх етапах контрольних досліджень характеризує досліджуваний трансплантат як виснажений ацетилхолінестеразою, скоротливі можливості й тонус різко знижені, з огляду на те, що це гладком'язова кишкова тканина. Методика формування неоциста передбачає розсічення кишки по протибрижовому краю і надання їй форми кулі. При цьому розсікаються циркулярно розташовані нервові волокна й судини, що не може не позначитися на нервово-м'язовій передачі, тонусі, трофіці й локальній морфологічній трансформації. Формування неоциста має на меті кондуїт низького тиску, але надлишковий об'єм і низький тиск можуть призвести до збільшення залишкової сечі й розвитку інфекції сечових шляхів.

Токсичний вплив сечі, ушкодження Мейснерового й Ауербахового сплетень, трансформація слизової оболонки не можуть не позначитися на нейрофізіологічних процесах нервової передачі, скоротливості й тонусі артіфіційного сечового міхура; цілком імовірно, велику роль у цьому відіграє зниження активності АХЕ.

Особливості активності АХЕ можна пояснити денерваційним синдромом, комплексом змін, що виникають у постсинаптичних нейронах, органах і тканинах після припинення нервового впливу на ці структури. Основним проявом денерваційного синдрому міоцитів є зникнення кінцевої пластинки, поява нових ацетилхолінових рецепторів на всьому протязі м'язового волокна. Через це підвищується загальна чутливість до ацетилхоліну всього волокна.

Основною групою препаратів, застосовуваною для корекції атонії й гіпотонії кишечника, є інгібітори АХЕ, основний представник яких — прозерин. Вивчення можливої корекції скоротливої активності неoblадера інгібіторами АХЕ і новими синтезованими хімічними сполуками є перспективним дослідженням для поліпшення функціональних можливостей артіфіційного сечового міхура.

Ключові слова: артіфіційний сечовий міхур, ацетилхолінестераза, радикальна цистектомія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Use of sigmoid colon in orthotopic neobladder reconstruction: Long-term results / G. Nicita, A. Martini, M. T. Filocamo et al. *Int J Urol*. 2016 Dec. Vol. 23 (12). P. 984–990. doi: 10.1111/iju.13201. Epub 2016 Sep 7.
2. Pictorial review of orthotopic neobladder reconstruction: indication, normal postsurgical anatomy, and complications / H. Kubota, S. Takahashi, S. Monzawa et al. *Abdom Radiol (NY)*. 2016

Feb. Vol. 41 (2). P. 356–367. doi: 10.1007/s00261-015-0576-8.

3. Leonardo L. Monteiro, Wassim Kassouf. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr. Vol. 43 (2). P. 184–187. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.02.03.

4. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience / N. J. Giacalone, W. U. Shipley, R. H. Clayman et al. *Eur Urol*. 2017 Jun. Vol. 71 (6). P. 952–960. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.020. Epub 2017 Jan 9.

5. Management of neobladder complications: endoscopy comes first / A. M. Moeen, A. S. Safwat, A. A. Elderwy et al. *Scand J Urol*. 2017 Apr. Vol. 51 (2). P. 146–151. doi: 10.1080/21681805.2017.1290677. Epub 2017 Feb 23.

6. Urinary function following radical cystectomy and orthotopic neobladder urinary reconstruction / A. L. Nayak, I. Cagiannos, L. T. Lavallée et al. *Can Urol Assoc J*. 2018 Jun. Vol. 12 (6). P. 181–186. doi: 10.5489/cuaj.4877. Epub 2018 Feb 23.

7. Попов А. С. Функциональные результаты ортотопической цистопластики различными сегментами желудочно-кишечного тракта: автореф. диссертации. Санкт-Петербург, 2015.

8. Kodama Y., Iino S., Shigemasa Y., Suzuki H. Properties of acetylcholine-induced relaxation of smooth muscle isolated from the proximal colon of the guinea-pig. *J Smooth Muscle Res*. 2010. Vol. 46 (4). P. 185–200.

9. Suppression of the increasing level of acetylcholine-stimulated intracellular Ca^{2+} in guinea pig airway smooth muscle cells by mabuterol / X. Song, C. Zhao, C. Dai et al. *Biomed Rep*. 2015 Nov. Vol. 3 (6). P. 778–786. Epub 2015 Aug 4.

Надійшла до редакції 13.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 15.03.2019

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ В АРТИФІЦІЙНОМУ СЕЧОВОМУ МІХУРІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Мета дослідження — вивчення активності ацетилхолінестерази в неоцисті через 3, 6 і 12 міс. після ілеоцистопластики. Експериментальні дослідження проведені на 21 самці mini-pigs віком від 6 до 14 міс., тривалість експерименту становила 12 міс. Відомо, що ацетилхолінестерази (АХЕ) належить важлива роль у процесах нейрогуморальної та синаптичної передачі, а при інгібуванні АХЕ передача нервових імпульсів знижується за рахунок того, що звільнення рецепторів від ацетилхоліну проходить повільно (тільки за допомогою дифузії). Особливості активності АХЕ можна пояснити денерваційним синдромом, комплексом змін, що виникають у постсинаптичних нейронах, органах і тканинах після припинення нервового впливу на ці структури. Основним проявом денерваційного синдрому міоцитів є зникнення кінцевої пластинки, поява нових ацетилхолінових рецепторів на всьому протязі м'язового волокна.

Ключові слова: артіфіційний сечовий міхур, ацетилхолінестераза, радикальна цистектомія.

FEATURES OF THE ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY CHANGES IN THE ARTIFICIAL BLADDER (EXPERIMENTAL STUDY)

The aim of investigation was to study the activity of acetylcholinesterase in the neobladder at 3, 6, and 12 months after ileocystoplasty. Experimental studies were conducted on 21 mini-pigs females. The age of mini-pigs was from 6 to 14 months. The duration of the experiment was 12 months. Acetylcholinesterase plays an important role in the processes of neurohumoral and synaptic transmission. The inhibited AChE makes the transmission of nerve impulses reduce due to the fact that the release of acetylcholine receptors occurs slowly (only through diffusion). The peculiarities of the activity of acetylcholinesterase can be explained by the denervation syndrome, a complex of changes that occur in postsynaptic neurons, organs and tissues after fallout of the nervous influence on these structures. The main manifestation of the denervation syndrome of myocytes is the disappearance of the end plate, the appearance of new acetylcholine receptors along the entire length of the muscle fiber.

Key words: neobladder, acetylcholinesterase, radical cystectomy.

УДК 611.24:616.12-008.331.1+612.273

Р. В. Янко, канд. біол. наук,

О. Г. Чака, канд. біол. наук,

М. І. Левашов, д-р мед. наук

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ*

Загальновідомо, що артеріальна гіпертензія — одне з поширених захворювань, на яке страждають 20–30 % дорослого населення [1]. Широке розповсюдження поєднаної патології органів дихання і кровообігу потребує комплексного підходу не тільки до лікування таких хворих, а й до вдосконалення існуючих методів ранньої діагностики та профілактики даних захворювань. Тісний функціональний взаємозв'язок серцево-судинної та дихальної систем значною мірою зумовлює обтяжливий вплив серцево-

судинної патології на перебіг пульмонологічних захворювань, і навпаки [2]. Механізми розвитку змін у легенях при артеріальній гіпертензії досліджені недостатньо.

Сьогодні переривчаста нормобарична гіпоксія (ПНГ) все більш широко використовується в клінічній практиці для лікування і профілактики багатьох захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної, травної та імунної систем, а також для підвищення неспецифічної резистентності й адаптаційних можливостей організму [3; 4].

Роботи, у яких би досліджувався вплив тривалої дії ПНГ на морфофункціональний стан легень спонтанно-гіпертензивних щурів відсутні. Більшість авторів вивчали вплив гіпоксичних газових сумішей на функціональну активність легень нормотензивних тварин [5; 6].

Медикаментозні методи лікування як артеріальної гіпертензії, так і патології легень не завжди дають позитивний результат. У зв'язку з цим дослідження морфофункціонального стану легень у щурів зі стійкою артеріальною гіпертензією і впливу на них ПНГ становить безперечний практичний інтерес.

Мета нашої роботи — дослідити вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на морфофункціональні показники стану респіраторного відділу легень щурів лінії SHR.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено у весняний період на 24 спонтанно-гіпертензивних (лінія SHR) щурах-самцях віком 4 міс. Артеріальний тиск у щурів вимірювали в умовах віварію неінвазивним методом на хвостовій артерії за допомогою сфігмоманометра (S-2 "SHE", Німеччина). В експеримент брали тварин із систолічним тиском не нижче 145 мм рт. ст. Піддослідних щурів щодня розміщували в герметичній камері, у яку з мембранного газорозподільного елемента подавали гіпоксичну газову суміш (12 % кисню в азоті) у переривчастому режимі: 15 хв дексигенація/15 хв реоксигенація протягом 2 год. Інші 22 год тварини дихали атмосферним повітрям. Тривалість експерименту становила 28 дб. Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Роботу з лабораторними щурами проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (2006).

По закінченні експерименту відбирали зразки тканини легень для гістоморфологічних і біохімічних досліджень. Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (від 70 до 96°) та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи завтовшки 5–6 мкм виготов-

ляли на санному мікротомі. Забарвлення отриманих зрізів здійснювали оглядовими фарбниками: гематоксилином Бемера й еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи дво- та трикольорового забарвлення за Ван Гізоном і Массоном [7]. З використанням цифрової фотокамери мікропрепарати фотографували на мікроскопі "Nicon" (Японія). На цифрових зображеннях мікропрепаратів здійснювали морфометрію (при збільшенні у 200 разів) за допомогою комп'ютерної програми "Image J".

Для проведення біохімічних досліджень виділені легені відмивали в фізіологічному розчині від залишків крові, висушували до постійної маси. Для визначення вмісту загального оксипроліну зразки легень гідролізували у 6 N розчині HCl. В отриманих екстрактах фотометрично визначали вміст оксипроліну методом окиснення його в реакції з хлораміном Т. Ліпіди екстрагували з тканини легень сумішшю хлороформу з метанолом у співвідношенні 2 : 1. В отриманому екстракті визначали вміст ліпідів фосфорновалеріановим методом з використанням стандартного набору реактивів фірми «Філісіт Діагностика».

Статистичну обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 5.0. Вірогідність різниці між контрольними і дослідними групами оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними серіями досліду при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Респіраторний відділ легень (РВЛ) представлений респіра-

торними бронхіолами (РБ), альвеолярними ходами (АХ), альвеолярними мішечками (АМ) та альвеолами. На гістологічних зрізах неможливо чітко виявити структурні відмінності між АХ і АМ. Також не завжди вдається відрізнити периферичні бронхіоли від АХ. Тому їх прийнято розглядати як одну групу [8].

На гістологічних зрізах легень дослідної групи щурів просвіти РБ, АХ та АМ були вільними. Десквамації альвеолярного епітелію не відмічено (рис. 1).

Виявлено відмінності в морфометричних показниках стану РВЛ між контрольними і дослідними щурами. Так, легені тварин після впливу ПНГ мали менший діаметр (на 9 %) та площу поперечного просвіту альвеол (на 20 %; $p < 0,05$), вірогідно меншу ширину РБ, АХ і АМ (на 14 %). Показник відношення діаметра РБ, АХ і АМ до подвійної глибини альвеоли зменшився на 13 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Водночас зменшення розмірів альвеол компенсується вірогідним збільшенням їхньої кількості та щільності розташування на 26 і 29 % відповідно. Це, у свою чергу, збільшує загальну площу альвеолярної поверхні, що сприяє активації процесів газообміну (табл. 1).

У дослідних щурів виявлено вірогідне зменшення товщини міжальвеолярної перегородки на 17 %, що може свідчити про зменшення кількості елементів сполучної тканини і покращання альвеолярно-капілярного обміну газів (див. табл. 1).

Складовою частиною всіх органів, у тому числі легень, є сполучна тканина (СТ). У легеневій стромі переважають елементи механічного функціонування — колагенові та еластинові волокна. Після впливу

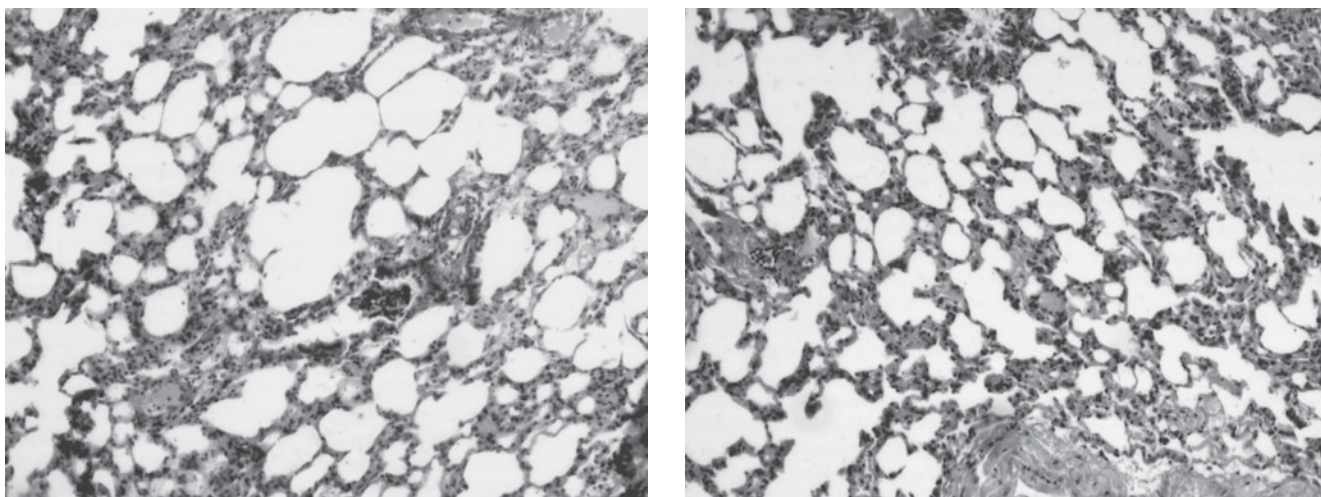


Рис. 1. Мікрофотографія респіраторного відділу легень контрольної (а) та дослідної (б) тварини. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення $\times 200$

ПНГ, при забарвленні гістологічних препаратів легень за Ван Гізоном і Массоном, у РВЛ не відмічено суттєвих відміннос-

тей між інтенсивністю забарвлення елементів СТ. Найбільшу кількість колагенових волокон виявляли навколо РБ, кровосос-

них судин, менше — у міжальвеолярних перегородках (див. рис. 1).

Визначення концентрації оксипроліну, маркерної амінокислоти колагену, часто застосовують для аналізу стану активності СТ у різних органах [9]. Нами виявлено тенденцію до зниження вмісту загального оксипроліну в легенях дослідних щурів (див. табл. 1). Це може свідчити про порушення динамічної рівноваги між деструкцією та біосинтезом колагену. Такі зміни характеризують перевагу процесів деградації колагену та вказують на зменшення відносної маси СТ у легенях.

Одна з особливостей тканини легень — це високий вміст ліпідів, порівняно з іншими органами. Ліпіди, головним чином фосфоліпіди, синтезовані в тканині легень і депоновані з крові, використовуються для синтезу сурфактанта. Нами виявлено, що після впливу ПНГ концентрація загальних ліпідів у тканині легень була вірогідно більшою на 34 % порівняно з контролем (див. табл. 1). Кількість загальних ліпідів прямо корелює з вмістом фосфоліпі-

Таблиця 1

Показники стану респіраторного відділу легень щурів контрольної та дослідної груп, $M \pm m$, $n=12$

Показник	Контроль	Переривчаста гіпоксія
Морфометричні показники		
Середній діаметр просвіту альвеоли, мкм	22,7 \pm 0,7	20,6 \pm 0,5
Глибина альвеоли, мкм	22,0 \pm 0,9	21,8 \pm 0,5
Ширина входу в альвеолу, мкм	14,4 \pm 0,7	14,6 \pm 0,3
Площа поперечного перерізу альвеоли, мкм ²	845 \pm 20	674 \pm 15*
Кількість альвеол (на 370 мм ²), шт.	53,1 \pm 1,6	67,2 \pm 2,1*
Щільність розміщення альвеол, шт./мм ²	0,14 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01*
Ширина просвіту респіраторних бронхіол, альвеолярних ходів і мішечків, мкм	82,7 \pm 2,6	70,9 \pm 3,1*
Товщина міжальвеолярної перегородки, мкм	4,6 \pm 0,4	3,8 \pm 0,1*
Відношення ширини входу в альвеолу до її глибини	0,65 \pm 0,02	0,67 \pm 0,02
Відношення ширини просвіту респіраторних бронхіол, альвеолярних ходів і мішечків до подвійної глибини альвеоли	1,88 \pm 0,08	1,63 \pm 0,09*
Біохімічні показники		
Концентрація оксипроліну в тканині легень, мкг/мг	6,62 \pm 0,99	6,42 \pm 0,45
Концентрація загальних ліпідів у тканині легень, мг/г	45,1 \pm 3,6	60,6 \pm 5,0*

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з контролем ($p < 0,05$).

дів, які входять у сурфактант легень. Відомо, що фосфоліпиди визначають повітряність легень та ефективність внутрішньолегового газообміну [10].

Раніше нами було вивчено вплив ПНГ на морфофункціональний стан легень нормотензивних щурів лінії Вістар. Виявлено, що під впливом тривалої дії переривчастої гіпоксії більшість досліджуваних морфометричних і біохімічних показників у легенях цих щурів змінювалися в значно меншій мірі порівняно зі спонтанно-гіпертензивними тваринами [6].

Іншими авторами було показано, що після довготривалих сеансів ПНГ відбуваються адаптаційні ультраструктурні перебудови як в епітеліальному, так і в ендотеліальному компонентах легневих альвеол у формі посилення метаболічної функції. Також підвищувалася фагоцитарна активність легневих макрофагів, активізувалася діяльність сурфактантної системи легень, що проявлялося різко вираженою гіперплазією і збільшенням об'єму осміофільних пластинчастих тілець [5].

Висновок

Таким чином, вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії протягом 28 діб приводить до зменшення розмірів альвеол у спонтанно-гіпертензивних щурів. Проте кількість альвеол і щільність їхнього розташування на одиницю площі зростає. Це, у свою чергу, збільшує загальну площу альвеолярної поверхні, що сприяє підвищенню ефективності процесів газообміну. Показано, що у дослідних щурів зменшуються товщина міжальвеолярної перегородки та концентрація оксипроліну в тканині легень. Це може свідчи-

ти про зменшення кількості елементів сполучної тканини і покращання альвеолярно-капілярного обміну газів. Зростання концентрації загальних ліпідів у легенях щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю, може свідчити про збільшення вмісту фосфоліпідів легеневого сурфактанта, який перешкоджає злипанню стінок альвеол і сприяє поліпшенню повітряності легень та ефективності внутрішньолегового газообміну.

Ці результати можуть мати не тільки теоретичне значення, а й становити практичний інтерес при використанні гіпоксичних газових сумішей у санаторно-курортних або лікувальних закладах для підвищення функції газообміну легень.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначити оптимальні параметри режимів впливу гіпоксичними газовими сумішами для використання в комплексному лікуванні патології легень у людей з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: переривчата гіпоксія, респіраторний відділ легень, спонтанно-гіпертензивні щури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Poulter N. R., Prabhakaran D., Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015. № 386 (9995). P. 801–812. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9. Epub 2015 Mar 29.
2. Imaizumi Y., Eguchi K., Kario K. Lung disease and hypertension. *Pulse (Basel)*. 2015. Vol. 2, № 1/4. P. 103–112. doi: 10.1159/000381684.
3. Levashov M. I., Berezovskii V. A., Chaka E. G., Yanko R. V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on total oxygen consumption and efficiency of cardio-respiratory mechanisms of oxygen supply in patients with a high risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Fiziol. Zh.* 2013. Vol. 59, № 4. P. 57–64.

4. Navarrete-Opazo A., Mitchell G. S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. Vol. 307, № 10. P. 1181–1197. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2014.

5. Сапаров К. А., Нурмухан Г. С., Султанова А. Ж. Морфологические аспекты респираторного отдела легких при длительной гипоксической гипоксии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 12–4. С. 677–680.

6. Yanko R., Levashov M., Chaka E., Litovka I. Effect of intermittent normobaric hypoxia on the morphological changes in the respiratory part of lungs in different seasons of the year. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, № 5. P. 244–252.

7. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии / Коржевский Д. Э. и др. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2013. 127 с.

8. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека. Москва: Медицина, 1970. 175 с.

9. Li P., Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*. 2018. Vol. 50, № 1. P. 29–38. doi: 10.1007/s00726-017-2490-6.

10. Симонян Л. Г. Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний. *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2013. Т. LIII, № 4. С. 66–71.

Надійшла до редакції 23.05.2019

Рецензент д-р мед. наук, проф.
Л. С. Годлевський
дата рецензії 27.05.2019

УДК 611.24:616.12-008.331.1+612.273

Р. В. Янко, О. Г. Чака, М. І. Левашов

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ

Мета роботи — дослідити вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії (ПНГ) на морфофункціональний стан легеневої тканини спонтанно-гіпертензивних щурів (лінія SHR). Дослідження проведено на 24 щурах-самцях, яким щодня протягом 28 днів подавали гіпоксичну газову суміш (12 % O₂) у переривчастому режимі: 15 хв деоксигенація / 15 хв реоксигенація протягом 2 год. Морфофункціональні зміни в легенях досліджували за допомогою морфологічних і біохімічних методів. Виявлено, що після впливу ПНГ у щурів спостерігали зменшення розмірів альвеол. Проте їхня кількість і щільність розташування на одиницю площі зросла, що вказує на збільшення загальної площі альвеолярної поверхні й активацію процесів газообміну. У дослідних щурів виявили вірогідне зниження товщини міжальвеолярної перегородки, тенденцію до зниження оксипроліну в легенях, що може свідчити про зменшення кількості елементів сполучної тканини та поліпшення альвеолярно-капілярного обміну газів.

Ключові слова: переривчаста гіпоксія, респіраторний відділ легень, спонтанно-гіпертензивні щури.

UDC 611.24:616.12-008.331.1+612.273

R. V. Yanko, O. G. Chaka, M. I. Levashov

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE LUNG TISSUE OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS AFTER THE EFFECT OF INTERMITTENT HYPOXIA

The purpose of the work is to investigate the effect of intermittent normobaric hypoxia (INH) on the morphofunctional state of the lungs tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR line). The study was conducted on 24 male rats, which were daily given (during 28 days) a hypoxic gas mixture (12% O₂) in a intermittent mode: 15 minutes deoxygenation / 15 min reoxygenation for 2 hours. Morphofunctional changes in the lungs were studied using morphological and biochemical methods. It was found that after the effects of INH in rats, there was a decrease in the size of the alveoli. However, their number and density of location per unit area increased, indicating an increase in the total area of the alveolar surface and the activation of gas exchange processes. In experimental rats, there was a significant decrease in the thickness of the interalveolar membrane, a tendency to decrease oxyproline in the lungs, which may indicate a decrease in the number of connective tissue elements and an improvement in the alveolar-capillary exchange of gases.

Key words: intermittent hypoxia, respiratory part of the lungs, spontaneously hypertensive rats.

УДК 616.853:616-079

О. Е. Духовський¹, канд. мед. наук,

Г. О. Сон²

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СТРУКТУР МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗоловим КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА

¹ Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова», Харків,

² Одеський національний медичний університет

Вступ

Електричні подразнення (ЕП) блукаючого нерва спричинюють значні зміни з боку показників електрокортикограми (ЕКоГ) [7; 10]. Останнім часом встановлено, що важливими є множинні зміни в ділянках мозку, які можуть визначатись у вигляді зменшення потужності спектра низькочастотних коливань, що є одним із механізмів

розвитку протисудомного впливу подразнення блукаючого нерва [10].

Установлено, що динамічний характер взаємодії між окремими структурами мозку найбільш репрезентативно подають у вигляді мультиграфа, який будують за показниками як біоелектричної активності мозку [3; 4; 6], так і функціонального стану окремих ділянок — результатами вимірювання погли-

нання глюкози за допомогою позитронної емісійної томографії [8]. Побудова подібного мультиграфа дозволяє визначитися із функціональними зв'язками між окремими утвореннями мозку, причетними до механізмів виникнення та пригнічення судомних проявів [6; 8]. Відомо, що мозочок є частиною антиепілептичної системи мозку [2; 5], функція якого залишається нез'ясованою в контексті реалізації ефектів ЕП блукаючого нерва на епілептиформні прояви.

Тому завданням цього дослідження було вивчення функціональних взаємовідношень між структурами кори головного мозку та мозочка шляхом побудови на основі результатів застосування методу множинної лінійної регресії за умови ЕП блукаючого нерва щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 27 щурах-самцях лінії Вістар масою 250–300 г, яких утримували за стандартних умов виварію при 12-годинній зміні світла і темряви, постійній температурі 23 °С. Усі дослідження було виконано відповідно до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10.10.2008 р.).

Щурам під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг) імплантували подразнювальні електроди в ліву гілку блукаючого нерва, а також електроди у фронтальні (AP=1,8; L=2,0) [9], потиличні відділи (AP=-4,8; L=2,0) обох півкуль і в VI часточку (верхівка) палеоцеребелума. Через 7–10 діб з моменту втручання тварин використовували в експериментальних спостереженнях. Реєстрацію електричної активності здійснювали при постійній частоті 0,3–1,0 с, за основу приймали таку систему біполярних відведень: 1 — ліва півкуля (лобно-потиличне відведення); 2 — права півкуля; 3 — лобна кора; 4 — потилична кора; 5 — палеоцеребелум (рис. 1).

Запис електроенцефалограми (ЕЕГ) на жорсткий диск здійснювали при дискретизації 256 за секунду за умов вільної поведінки щурів. Досліджували показники спектральної потужності біоелектричної активності у таких діапазонах частот: дельта (0,5–3,9 Гц); тета (4,0–7,5 Гц); альфа (8,0–12,8 Гц);

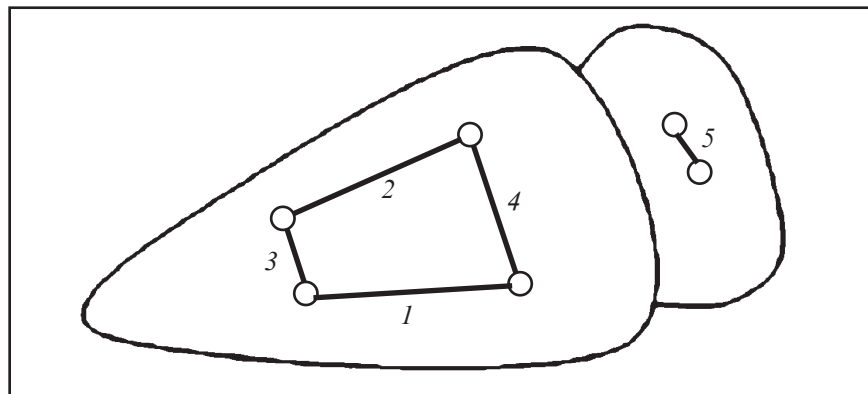


Рис. 1. Розташування електродів та біполярні відведення, які було використано під час реєстрації ЕКоГ: 1 — ліва півкуля (фронтально-потиличне відведення); 2 — права півкуля (фронтально-потиличне відведення); 3 — фронтальна кора; 4 — потилична кора; 5 — кора палеоцеребелума

бета-1 (21,0–32,0 Гц); бета-2 (14,2–18,3 Гц) та гамма (понад 32 Гц).

Формування математичних моделей динаміки ЕЕГ здійснювали за допомогою програми, яка проводила обрахунок показників множинної лінійної регресії та кореляції амплітуди біоелектричних сигналів між зазначеними відведеннями ЕЕГ. Обрахунок здійснювався протягом 10-секундних інтервалів і всього до уваги брали 30 інтервалів (по 5 від кожної експериментальної тварини). В результаті аналізу визначався характер взаємодії між каналами записів (відповідними структурами мозку), які позначались як позитивні та негативні зв'язки, їхній напрямок, а також достовірність взаємних впливів, що відображувалось на відповідних мультиграфах [4; 6]. Відповідні записи здійснювали в період пасивного неспання щурів [6].

Судомну активність викликали у щурів за допомогою повторного застосування пентилететразолу (ПТЗ) дозою 30,0 мг/кг, в/очер ("Sigma-Aldrich", США), який вводили щодоби протягом трьох тижнів [2]. До спостереження залучали щурів, у яких три останні введення епілептогену викликали генералі-

зовані тоніко-клонічні судомні реакції. Тяжкість судом оцінювали за шестибальною шкалою [2].

Електричні подразнення блукаючого нерва здійснювали прямокутними імпульсами електричного струму через попередньо імплантовані електроди на стовбур лівого блукаючого нерва. Використовували частоту ЕП 50 Гц, інтенсивність 0,5–0,8 мА, тривалість імпульсу — 0,5 мс, тривалість ЕП — 5,0 с. Джерелом електричних імпульсів був електростимулятор універсальний ЕСУ-1. Через 24 год з моменту формування кіндлінгової генералізованої судомної активності здійснювали 5 послідовних сеансів ЕП з перервою на 3,0 хв. Для контролю досліджували ЕЕГ щурів, у яких було виконано аналогічні втручання, але не здійснювались ЕП блукаючого нерва.

Оцінку достовірності відмінностей показників спектральної потужності окремих ритмів ЕЕГ здійснювали із застосуванням спареного t-тесту (програма "Primer Biostatistics", США).

Результати дослідження та їх обговорення

Через 3,5–7,0 хв з моменту застосування тестової дози ПТЗ

у кіндлінгових щурів з хибними ЕП в ЕКоГ реєструвалися спайк-хвильові комплекси з частотою генерування окремих потенціалів від 7 до 10 за секунду та їхньою амплітудою від 100 до 500 мкВ. Середня тривалість комплексів становила 5 с (з коливаннями від 2 до 25 с) та частотою 2–7 за хвилину. У період формування спайк-хвильових комплексів спостерігалися характерні для абсансної епілепсії поведінкові прояви: завмирання тварини, тремор вібрис, поодинокі посмикування м'язів морди. Також зниженими за виразністю були реакції на тактильні та звукові сигнали. Протягом наступних 10,0–15,0 хв у щурів спостерігалися клонічні судоми м'язів тулуба та кінцівок, які супроводжувались виникненням генералізованих судомних нападів з падінням тварин на бік, вегетативними порушеннями та післянападовою депресією.

Введення кіндлінговим щуром тестової дози ПТЗ на тлі ЕП блукаючого нерва супроводжувалось появою спайк-хви-

льових комплексів, які тривали 3,3 с (з коливаннями від 2,1 до 4,5 с) і виникали з частотою 1–3 за хвилину. Протягом виникнення вказаних комплексів у тварин реєструвалися типові для абсансної епілепсії завмирання та тремор вібрис. У 5 із 11 щурів виникали клонічні судоми м'язів тулуба, генералізовані судомні напади були відсутні.

Мультиграф, який відображує взаємовідношення між досліджуваними ділянками мозку до проведення ЕП, характеризувався наявністю взаємних позитивних зв'язків між структурами кори обох півкуль, наявністю взаємних позитивних зв'язків між корою лівої півкулі та фронтальними відділами кори мозку, а також негативних зв'язків із потиличними відділами неокортекса. Водночас між фронтальними відділами кори та корою правої півкулі визначались негативні зв'язки (рис. 2, *a*). У цей період часу між корою палеоцеребелума та неокортексом лівої півкулі реєструвалися взаємні позитивні зв'язки, тим-

часом як фронтальні відділи кори обох півкуль, спрямовані до кори мозочка, були негативними.

На висоті розвитку судомної активності (15,0–20,0 хв з моменту введення ПТЗ) у хибностимульованих тварин між досліджуваними структурами неокортекса мозку реєструвалися лише взаємні позитивні зв'язки, а загальна кількість позитивних зв'язків порівняно до вихідного фону була вищою — 12 проти 9 (див. рис. 2, *б*). Характерною для ЕКоГ була відсутність спайк-хвильової активності на тлі синхронізованої епілептиформної активності у досліджуваних структурах мозку.

У щурів з ЕП блукаючого нерва через 15,0–20,0 хв з моменту застосування ПТЗ у структурі мультиграфа між структурами неокортекса визначалися практично такі ж зв'язки, що і у хибностимульованих щурів, за винятком відсутності взаємних позитивних зв'язків між фронтальними та потиличними відділами кори обох півкуль (див. рис. 2, *в*). Між мозочком і

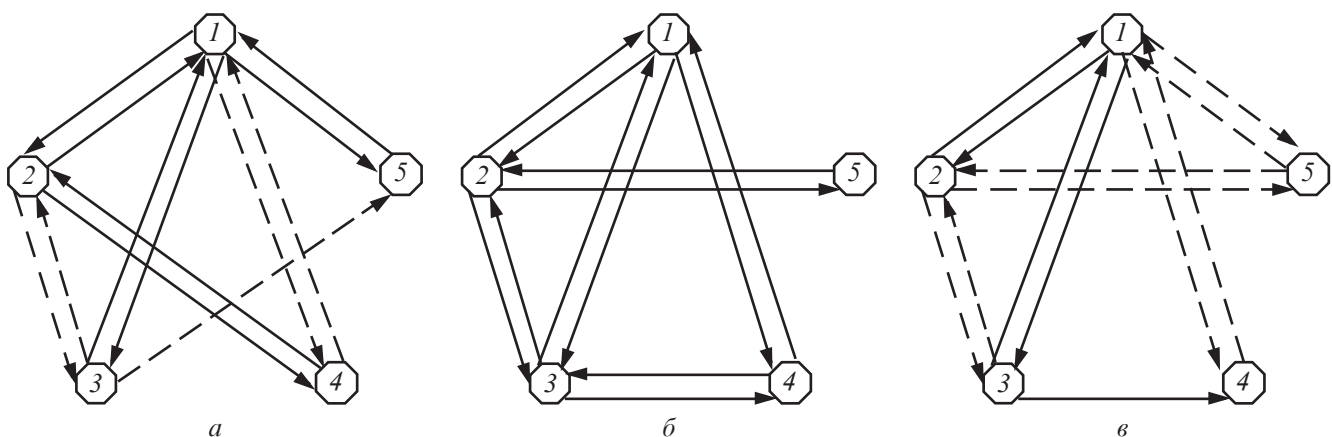


Рис. 2. Динаміка взаємовідношень між структурами головного мозку, які визначені за методом множинної лінійної регресії за умов електричного подразнення блукаючого нерва: *a* — до введення епілептогену; *б* — період максимальних проявів судомної активності, 15,0 хв з моменту застосування пентилентетразолу (ПТЗ, 30,0 мг/кг, в/очер); *в* — 15,5 хв з моменту застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) та 45,0 хв з моменту електроподразнень блукаючого нерва; 1 — ліва півкуля (фронтально-потиличне відведення); 2 — права півкуля (фронтально-потиличне відведення); 3 — фронтальна кора; 4 — потилична кора; 5 — кора палеоцеребелума. Стрілками позначено напрямки впливу: суцільна лінія — позитивні функціональні впливи, переривчаста лінія — негативні впливи

фронтально-потиличними відділами обох півкуль рееструвались взаємні негативні зв'язки, що не фіксувалося у кіндлінгових шурів за умов розвитку епілептичної активності різного ступеня виразності.

Дослідження показників потужності окремих ритмів у період найбільшої виразності ефекту зниження загальної потужності ЕКоГ (30 хв з моменту припинення ЕП) показало, що у цей період часу спостерігалася редукція потужності дельта-ритму — в корі головного мозку лівої півкулі та в корі мозочка відповідно на 18,3 і 23,2 % ($p < 0,05$; рис. 3, а). Крім того, рееструвалося зниження потужності альфа-ритму в усіх досліджуваних структурах мозку — на 17,4 % у корі правої, на 15,6 % — лівої півкуль і на 18,5 % — у корі мозочка ($p < 0,05$). У корі лівої півкулі рееструвалося зниження потужності ритму бета-1 діапазону на 16,2 % ($p < 0,05$; див. рис. 3, а). Слід зазначити, що в усіх досліджуваних структурах мозку спостерігалася тенденція до зниження потужності тета та бета-2-ритмів ($p > 0,05$), тим часом як потужність гамма-ритму в утвореннях мозочка демонструвала достовірне зростання на 14,8 % ($p > 0,05$) порівняно з показниками у шурів із хибними ЕП блукаючого нерва (див. рис. 3, в).

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування методу мультиграфів на основі результатів аналізу співвідношення амплітуд біоелектричних потенціалів методом множинної лінійної регресії та кореляції дозволило визначити, що у вихідній ЕКоГ активності кіндлінгових шурів спостерігається більш високий ступінь участі кори головного мозку лівої півкулі у формуванні взаємних позитивних зв'язків лівої півкулі

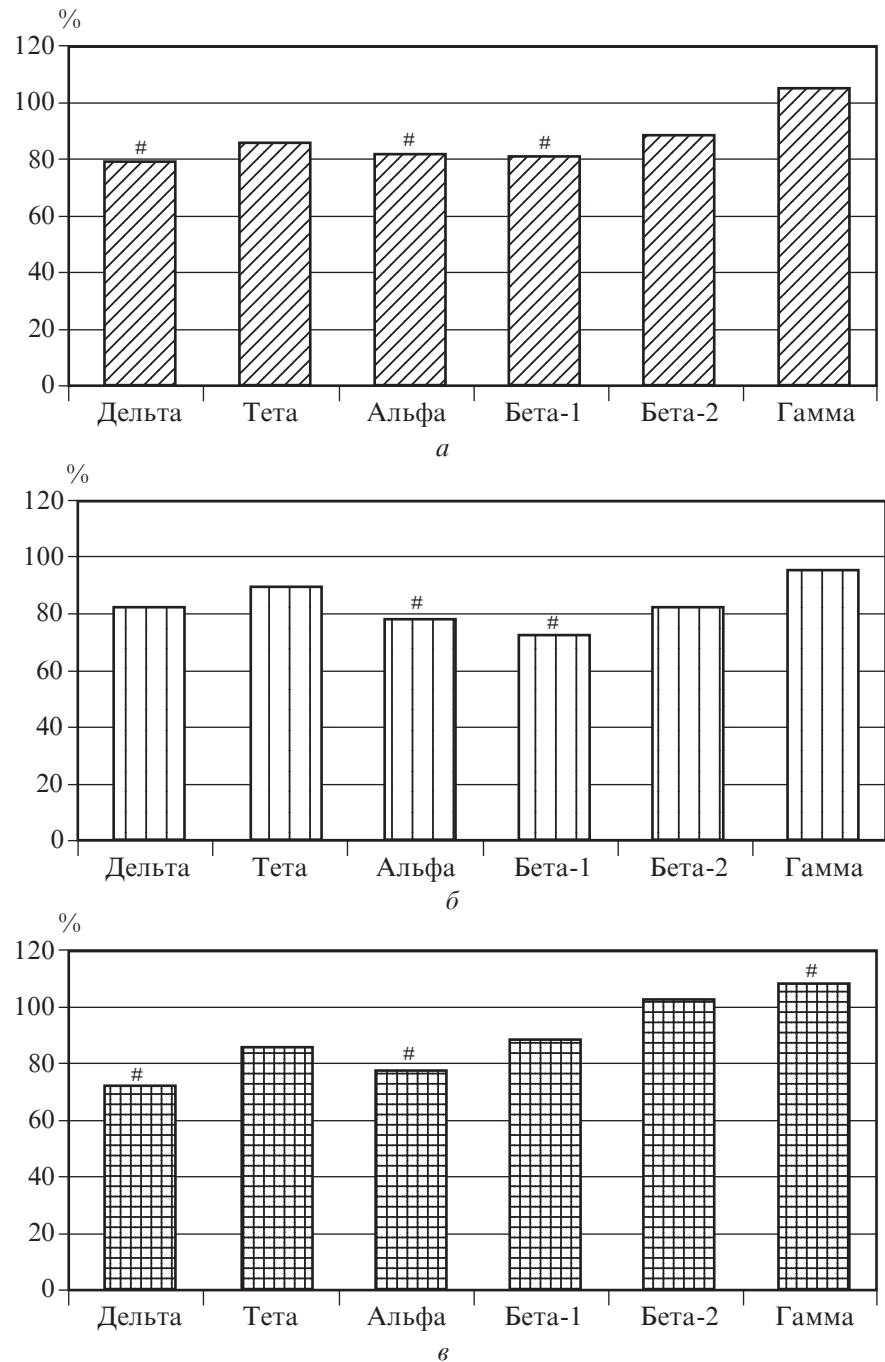


Рис. 3. Динаміка спектральної потужності ЕКоГ за умови застосування електроподразень блукаючого нерва: а — кора лівої півкулі; б — кора правої півкулі головного мозку; в — кора мозочка (часточка VI палеоцеребелума). За віссю абсцис — досліджувані ритми біоелектричної активності; за віссю ордиант — показник потужності ритму у відсотках щодо відповідного показника, який реестрували до електроподразень блукаючого нерва, які було прийнято за 100 % (контроль); # — $p < 0,05$ порівняно з контролем (ANOVA + Newman-Keuls тест).

з іншими досліджуваним структурами мозку порівняно зі зв'язками правої півкулі. Також у вихідній активності спостерігалася наявність взаємних негативних зв'язків між структурами мозку.

Тим же часом на висоті розвитку епілептичної активності формуються своєрідні взаємовідношення між структурами мозку, які можна характеризувати як виникнення єдиної сис-

теми взаємовідношень на основі розгалужених взаємних позитивних зв'язків [6]. У цей період на ЕКОГ реєструються гіперсинхронні спайкові розряди, які виникають одночасно в усіх досліджуваних структурах мозку. Подібна картина є характерною для патологічної епілептичної системи — комплексу епілептичних вогнищ, що синхронно генерують спайкові розряди, які є детермінованим провідним вогнищем епілептогенезу [2]. Причому на тлі подібної активності зникають взаємні позитивні впливи між корою мозочка та лівою півкулею і спостерігається поява взаємних позитивних зв'язків між корою правої півкулі та корою мозочка.

При здійсненні ЕП блукаючого нерва та запобігання виникненню генералізованої епілептичної активності відношення між досліджуваними утвореннями мали інший, порівняно з вихідним фоном, характер. Зокрема, спостерігалась поява взаємних негативних зв'язків між корою мозочка та корою головного мозку обох півкуль, що може свідчити про залучення мозочка як структури антиепілептичної системи мозку до контролю збудливості мозку [5].

Зважаючи на той факт, що в період пригнічення спайк-хвильових розрядів суттєво зменшується потужність ритмів альфа- та дельта-діапазонів, можна припустити, що пейсмейкери цих коливань відіграють одну з провідних ролей у формуванні досліджуваних функціональних взаємовідношень між структурами мозку. Також інтерес становлять тенденція до підвищення високочастотних ритмів та достовірне зростання потужності коливань гамма-діапазону в корі мозочка. Відомо, що високочастотний спектр ритмів є характерним для струк-

тур мозочка [1; 5], тому цей результат можна розглядати як ознаку підвищення функціональної активності нейрональних елементів палеоцеребелума, що лежить в основі виникнення негативних функціональних зв'язків між мозочком та корою мозку в період після ЕП блукаючого нерва.

Потрібно наголосити, що дія ЕП блукаючого нерва на нейрони мозочка здійснюється за рахунок висхідних аферентних впливів, топографічний характер яких визначений у дослідженнях, присвячених вивченню участі мозочка в регуляції вегетативних функцій [1].

Висновки

1. Розвиток протисудомного впливу ЕП блукаючого нерва здійснюється на тлі зниження спектральної потужності дельта- та альфа-ритмів у корі великих півкуль головного мозку та корі палеоцеребелума при одночасній збереженості високочастотних ритмів (бета-2 і гамма-ритми).

2. Протисудомні впливи ЕП блукаючого нерва на моделі кіндлінгових судом здійснюються за участі палеоцеребеларних структур.

3. Негативні функціональні зв'язки між палеоцеребелумом і неокортексом формуються за участі зростання спектральної потужності гамма-діапазону ЕКОГ в структурах мозку.

Ключові слова: електричне подразнення мозку, блукаючий нерв, мозочок, епілептична активність, кіндлінг, множинна лінійна регресія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Братусь Н. В., Левчук О. В., Соловьева Л. А. Влияние повреждения латерального ретикулярного ядра и ядер нижней оливы кошки на электрические реакции коры мозжечка, вызванные раздражением блуждающего

нерва. *Нейрофизиология*. 1977. Т. 9, А&З. С. 290–299.

2. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, А. Ф. Мустяца и др. Одесса, 2010. 320 с.

3. Лобасюк Б. А. Картирование связей — отношений амплитуд и частот ритмов электрокортикограммы разных регионов коры головного мозга крыс. *Одесский медицинский журнал*. 2005. № 1. С. 10–15.

4. Brain and cerebral cortex during seizures / V. N. Zaporozhan, L. S. Godlevsky, G. N. Vostrov et al. Chapter of Book (Leisman G.; Merrick J. (ed.), Considering consciousness clinically. New York: Nova Publisher. P. 201–216.

5. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijelaar, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen. *Medical Hypothesis (London)*. 2002. Vol. 58, № 3. P. 237–243.

6. Functional Relationships between Brain and Cerebellar Cortex during Absence and Clonic Seizures / V. N. Zaporozhan, L. S. Godlevsky, G. N. Vostrov et al. *Functional Neurology, Rehabilitation, and Ergonomics*. 2011. Vol. 1, Issue 1. P. 39–52.

7. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? / F. Bartolomei, F. Bonini, E. Vidal et al. *Epilepsy Res*. 2016 Oct. Vol. 126. P. 141–146. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.06.008. Epub 2016 Jul 29.

8. Interregional metabolic connectivity of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in vagus nerve stimulation for pediatric patients with epilepsy: A retrospective cross-sectional study / R. Yu, H. J. Park, H. Cho et al. *Epilepsia*. 2018 Dec. Vol. 59 (12). P. 2249–2259. doi: 10.1111/epi.14590. Epub 2018 Oct 28.

9. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York: Acad. Press, 1983. 293 p.

10. Presurgical thalamocortical connectivity is associated with response to vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy / Ibrahim G. M., Sharma P., Hyslop A. et al. *Neuroimage Clin*. 2017 Sep 22. Vol. 16. P. 634–642. doi: 10.1016/j.nicl.2017.09.015. eCollection 2017.

Надійшла до редакції 11.06.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 14.06.2019

УДК 616.853:616-079

О. Е. Духовський, Г. О. Сон

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СТРУКТУР МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВИМ КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА

Впливом електричного подразнення (ЕП) блукаючого нерва (50 Гц, інтенсивність 0,5–0,8 мА, тривалість імпульсу — 0,5 мс, тривалість ЕП — 5,0 с) запобігають генералізованим клоніко-тонічним судомним нападам, викликаним пентилenetетразолом (30,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів. Множинний лінійний регресійний аналіз електрокортикограми до ЕП блукаючого нерва засвідчив переважну участь кори лівої півкулі мозку у формуванні взаємних позитивних зв'язків між досліджуваними зонами мозку. На висоті розвитку епілептичної активності за умов синхронного генерування спайкових потенціалів у всіх структурах мозку формувалась єдина система на основі виключно позитивних взаємних зв'язків. Після ЕП блукаючого нерва зв'язки між структурами мозку характеризувались розвитком негативних взаємних впливів між мозочком (часточка VI — верхівка) та корою обох півкуль головного мозку, що може свідчити про залучення утворень мозочку до контролю збудливості мозку та пригнічення епілептичної активності викликаних ЕП блукаючого нерва.

Ключові слова: електричне подразнення мозку, блукаючий нерв, мозочок, епілептична активність, кіндлінг, множинна лінійна регресія.

UDC 616.853:616-079

O. E. Dukhovskyy, H. O. Son

ELECTRICAL ACTIVITY OF BRAIN STRUCTURES OF RATS KINDLED WITH PENTYLENETETRAZOL UNDER CONDITIONS OF NERVUS VAGUS STIMULATION

Electric stimulation (ES) of nervus vagus (50 Гц, 0.5 — 0.8 mA, impulse duration — 0.5 ms, duration of ES trial — 5.0 s) prevented the generalized clonic-tonic seizure fits, induced with pentylenetetrazol (PTZ) (30.0 mg/kg, i. p.) in kindled rats. Multiple regression analysis of electrocorticogram revealed that before ES the left hemisphere contributed mainly to mutual positive functional connections establishing between brain structures which were under investigation. The epileptic system creation based on exclusively mutual positive connections was observed at the height of epileptic activity development which was characterized by synchronized generation of spikes in all brain structures. Nervus vagus ES caused the appearance of negative links between cerebellum (culmen, lobula VI) and the neocortex of both hemispheres. This result is in favor for the involvement of cerebellar structures into the control of brain excitability and suppression of epileptic activity caused by nervus vagus ES.

Key words: electric stimulation, nervus vagus, cerebellum, epileptic activity, kindling, multiple line regression.

*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

UDC 616.33-002-008.1-07-082

L. V. Bogun, *cand. of med. sciences, docent*,
N. V. Zhuravka,
M. M. Ballout

A CASE OF EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

V. N. Karazin Kharkiv National University

Introduction

An interest in gastroesophageal reflux disease (GERD) is primarily determined by its high prevalence and the continuing increase in morbidity. GERD was recognized as an independent disease in October 1997 (Genval, Belgium) [1].

GERD is one of the most common diseases of digestive system that may cause such complications as esophagitis, esophageal strictures, ulcers, perforation, bleeding, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma. According to the "Map of Digestive Disorders and Diseases" (MDD), published by the World Gastroenterological organization in April 2008, the prevalence of GERD ranges from 7% in Brazil and China to 38.8% in Malaysia [2]. In Western Europe, this figure ranges from 15 to 30%; in the USA in 2007, its prevalence was 15% [3]. In Ukraine, the statistics data on the prevalence of GERD are few in number and scattered. According to the first population-based study in Ukraine, complaints of heartburn and belching with acidic content typical for GERD were present in 38.9% of persons in the

general population [4]. Such contradictory prevalence rates indicate the absence of a focused examination of patients with relevant complaints and, as a result, a significant number of undiagnosed cases of GERD.

Further, we present our own clinical observation, demonstrating the need for timely diagnosis and treatment of this pathology.

Clinical Case

A 48-year-old woman complains of heartburn; sour belching, aggravated in a horizontal position and leaning forward after eating.

History of Disease

These symptoms appeared very rarely (once a two-three months) five years ago, were self-limiting and did not significantly affect the patient's quality of life. Approximately three months ago above mentioned symptoms began to bother much more often, almost daily, they did not disappear spontaneously; the patient forced to take baking soda occasionally for symptom relief. In connection with symptoms, aggravation patient sought medical help. She was not previously examined.

Smokes 8–10 cigarettes a day during 28 years, consumes alcohol in minimal quantities.

Anamnesis Vitae

Has one pregnancy with one delivery. Denies tuberculosis, diabetes, sexually transmitted infections, viral hepatitis. Allergic anamnesis is negative. Family history for oncology, cardiovascular diseases, and diabetes mellitus is negative. Denies surgical interventions and traumas.

Physical Examination

Patient condition is relatively satisfactory. BMI — 32 kg/m². The skin is clean, normal color. In the lungs vesicular breathing, no wheezing. Muffled heart sounds, regular rhythm, no murmurs. Heart rate (HR) — 72 beats per minute, blood pressure — 120/78 mm Hg. The abdomen is soft, painless to palpation. Liver and spleen are not palpable. The sign of tapping on the lumbar area is negative. Defecation and urination are normal.

Results of Laboratory and Instrumental Diagnosis

Laboratory tests (complete blood count, fasting blood glucose, urine analysis, liver and kidney function tests, fecal occult

blood test) are within normal ranges. ECG: sinus rhythm, HR 72 beats per minute, horizontal position of electric axis of heart, as a variant of norm. Fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS): multiple areas of hyperemia of mucous membrane and separate non-eroding erosions of distal part of esophagus up to 5 mm in diameter.

On the basis of the patient's complaints of heartburn and sour belching after eating, aggravated in a horizontal position and by leaning forward the diagnosis of "gastroesophageal reflux disease" was made.

The diagnosis of "reflux esophagitis grade A" was made on the basis of FEGDS data according to the Los Angeles classification system (1997) [5]. This is the most validated classification system. In addition, it has been consistent in predicting the results of acid reflux therapy, correlates well with other acid reflux tests such as 24-hour pH monitoring and it was the most reproducible and practical when compared with other classification systems. Grade A of esophagitis corresponds to one (or more) mucosal break no longer than 5 mm that does not extend between the tops of two mucosal folds.

The diagnosis of "obesity" was based on inspection data (the presence of a BMI of more than 30 kg/m²), Grade I of obesity corresponds to the value of BMI of 32 kg/m² [6].

Clinical Diagnosis

Main diagnosis: Erosive gastroesophageal reflux disease. Reflux esophagitis grade A.

Concomitant disease: Obesity constitutional-alimentary type, grade I.

Recommendations

We recommended X-ray examination of the esophagus, sto-

mach (to identify possible pathological changes in the esophagus, hernia of the esophageal hiatus of the diaphragm); tests for determining the presence of Helicobacter pylori if long-lasting therapy with proton pump inhibitor is necessary. In the presence of refractory to treatment reflux 24-hour intra-esophageal pH-metry (to determine the number and duration of reflux per day, pH value) could be recommended.

Treatment of GERD is carried out in accordance with the Unified Clinical Protocol for primary and secondary care (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 943 of October 31, 2013). Patient management consists of life style modification and drug treatment.

Life style modification includes diet, smoking cessation and weight loss. Patient should exclude large amounts of food, eat small frequent meals, eat food with a low fat content and high protein content, avoid taking foods that cause irritant effect on the gastric mucosa or increase acid, such as coffee or decrease lower esophageal sphincter pressure, such as cigarettes, alcohol. Weight loss and elevation of the head of the bed on 15 cm blocks can be helpful.

Drug treatment. We recommend therapy on demand — taking alginates or antacids (e. g. Aluminum phosphate) to prevent irritation of esophageal mucosa by acid reflux and fast heartburn relief [7]. Alginates are medications that work through an alternative mechanism by displacing the postprandial gastric acid pocket. Alginates are preferred over antacids because they have been shown to be more effective than placebo or even antacids for treating GERD symptoms [8].

A proton pump inhibitor (PPI) to suppress the synthesis of hy-

drochloric acid should be prescribed for 4–8 weeks. Pantoprazole is a drug of choice in acid-suppressive therapy of GERD. According to pharmacokinetic properties (pH-selectivity, molecular mechanisms of blockage of H⁺/K⁺-ATPase, minimal risk of drug-drug interaction), it has sufficient efficiency with minimal risk of side effects. Pantoprazole in the standard (40 mg) and double standard dose (80 mg) according to the data of gastro-pH monitoring has a sufficient acid-suppressive effect both at the beginning of treatment and in its dynamics [9].

PPI may be used in combination with a prokinetic agent to stimulate the motility of the gastrointestinal tract, restore the normal physiological condition of the esophagus (e. g. Itopride hydrochloride). Some clinical studies support the fact that PPI combination with prokinetics have a beneficiary effect in comparison with monotherapy [10].

In case of positive Helicobacter test result standard triple 14-days therapy for HP eradication (Maastricht-3) should be prescribed.

Conclusion

The example of this clinical case shows the importance of early diagnosis of GERD in the absence of significant clinical manifestations which allows timely treatment of erosive gastroesophageal reflux disease and can prevent its severe complications. Untimely diagnosed manifestations of reflux esophagitis lead to the formation of complications such as peptic ulcers of the esophagus, stenosis of the esophagus and Barrett's esophagus.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, клінічний випадок, діагностика, лікування.

REFERENCES

1. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A. Fendrick et al. *Gut*. 1999. Vol. 44, Suppl. 2. P. S1–S16. doi: 10.1136/gut.44-2008.s1
2. World Gastroenterology Organization, 2008. Map of Digestive Disorders and Diseases. Milwaukee WI. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/userfiles/file/wdhd-2008-map-of-digestive-disorders.pdf>. [Last accessed on 2019 April]
3. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India / H. Y. Wang, K. B. Leena, A. Plymoth et al. *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 16. P. 36. Published 2016 Mar 15. doi: 10.1186/s12876-016-0452-1
4. Fadyenko G. D., Kushnir I. E., Babak M. O. Epidemiological aspects of gastroesophageal reflux disease. *Suchasna gastroenterologia*. 2008. Vol. 5 (43). P. 12–16.
5. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification / L. R. Lundell, J. Dent, J. R. Bennett et al. *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 172–180.
6. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995. Vol. 854. P. 1–4528594834.
7. Chukhriyenko N. D., Vasilevskaya I. V. Some aspects of the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease, relevant to the general practitioner. *Semeynaya Meditsina*. 2015. Vol. 2 (58). P. 166–172.
8. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis / D. A. Leiman, B. P. Riff, S. Morgan et al. *Dis Esophagus*. 2017. Vol. 30. P. 1–8. doi: 10.1093/dote/dow020
9. Jungnickel P. W. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin. Ther*. 2000. Vol. 22. P. 1268–1293.
10. Determinants of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) severity and Utilization of Proton Pump Inhibitors Among GERD Patients: A Cross-Sectional Study / J. S. Mathew, M. R. V. Nandini, G. R. Saraswathy et al. *J App Pharm Sci*. 2017. Vol. 7 (11). P. 172–176. DOI: 10.7324/JAPS.2017.71126.

Submitted 24.05.2019

Reviewer MD, prof. M. R. Bayazitov,
date of review 27.05.2019

УДК 616.33-002-008.1-07-082

Л. В. Богун, Н. В. Журавка, М. М. Баллоут

ВИПАДОК ЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

У статті розглядається проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на прикладі клінічного випадку. Наведені літературні дані про епідеміологію та медико-соціальну значущість цього захворювання. У статті висвітлено покроковий підхід до діагностики та лікування ерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнта з відносно мізерними клінічними проявами. Підкреслюється значення модифікації способу життя.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, клінічний випадок, діагностика, лікування.

UDC 616.33-002-008.1-07-082

L. V. Bogun, N. V. Zhuravka, M. M. Ballout

A CASE OF EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

The problem of gastroesophageal reflux disease on the example of clinical case is examined in the article. Literature data about epidemiology and medical-social importance of this disease are presented. The article deals with a staged approach to diagnostics and treatment of erosive gastroesophageal reflux disease in patient with the relatively minimal clinical signs. The life style modification is underlined.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, clinical case, diagnosis, treatment.

УДК 616.155.392-092.4-036-085

І. В. Дмитренко, канд. біол. наук,
Ж. М. Мінченко, д-р біол. наук, проф.,
З. В. Мартіна, канд. мед. наук,
Т. Ю. Шляхтиченко, канд. мед. наук,
О. О. Дмитренко, канд. біол. наук,
І. С. Дягіль, д-р мед. наук

ЗНАЧЕННЯ ІНІЦІАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ НІЛОТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, Національна академія медичних наук України», Київ

Вступ

Поява інгібіторів тирозинкінази (ІТК) драматично змінила результати терапії хронічної

мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). Згідно з висновками міжнародного рандомізованого дослідження IRIS, у пацієнтів, які отримували іматиніб, 10-річна

загальна виживаність сягала 83,3 % [1]. Проте у тому ж дослідженні зазначено, що тільки половина пацієнтів (48,3 %) залишилися на терапії іматинібом [1]. Решта 51,7 % хворих були змушені припинити лікування з

© І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, З. В. Мартіна та ін., 2019

причин незадовільної резистентності до терапії іматинібом або непереносимості лікування.

В основі розвитку резистентності до ІТК можуть бути як *BCR/ABL*-залежні механізми (в основному мутації кіназного домену гена *BCR/ABL1*), так і *BCR/ABL*-незалежні механізми [2]. Розробка та впровадження ІТК 2-го покоління зробили можливим подальше ефективне лікування таких пацієнтів [3]. Сьогодні у світі зареєстровано, крім іматинібу, ще чотири ІТК (дазатиніб, нілотиніб, бузутиніб і понатиніб), вибір яких зумовлюється спектром виявлених мутацій гена *BCR/ABL1* та можливими побічними ефектами й ускладненнями [4].

В Україні впровадження другої лінії терапії ІТК було досить актуальним у зв'язку із порівняно низькою ефективністю терапії іматинібом: за період 2008–2018 рр. на 12 міс. терапії іматинібом тільки у 23,7 % пацієнтів було досягнуто оптимальну відповідь (за критеріями ELNet 2013, редукція пухлинного клоно до рівня *BCR/ABL1* $\leq 0,1$ %). Ще близько 20 % пацієнтів досягли такої відповіді у більш пізні терміни. Це було зумовлено тривалим періодом лікування до призначення іматинібу, нерегулярністю прийому препарату та пізньою діагностикою захворювання [5; 6]. Як препарат другої лінії терапії за неефективності або токсичності іматинібу в Україні з 2008 р. був зареєстрований нілотиніб (<http://mozdocs.kiev.ua>). До 2019 р. він залишався єдиним препаратом другої лінії терапії ІТК.

У нашій роботі наведено результати довготривалого дослідження відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною.

Мета роботи — визначити прогностичне значення ініціальних клініко-лабораторних показників щодо відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне дослідження ефективності другої лінії терапії нілотинібом у 189 дорослих пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною. Усі пацієнти перебували під наглядом або на консультативному прийомі у відділенні радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Національного наукового центру радіаційної медицини за період з 2008 по 2018 рр. та надали інформовану згоду на використання їхнього біоматеріалу у дослідженні. При встановленні діагнозу розраховували прогностичні індекси Sokal, Hasford (Euro), EUTOS та ELTS [7–9]. Пацієнти отримували нілотиніб у дозі 800 мг на добу.

Молекулярний моніторинг методом РТ-ПЛР з детекцією у реальному часі виконували через 3, 6 та 12 міс. терапії нілотинібом, далі кожні 6 міс. згідно з ELNet рекомендаціями [6]. Рівень експресії *BCR/ABL1* ≤ 1 % вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). Велика молекулярна відповідь (ВМВ) визначалась як рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 0,1$ %. Глибока молекулярна відповідь (МВ4) визначалась як рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 0,01$ % при кількості *ABL1*-копій не менше 10 000 [6]. Як контрольний ген використовували *ABL1*.

Для оцінки ефективності другої лінії терапії нілотинібом

аналізували відповідь на терапію через 12 міс. за критеріями ELN 2013 [6], динаміку досягнення ПЦВ, ВМВ і МВ4, а також 5-річну загальну, безподійну виживаність і виживаність без прогресії. Кумулятивну імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також імовірність загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) і безподійної виживаності (EFS) розраховували за методом Kaplan-Meier [10]. Визначали PFS як виживаність без трансформації у фазу акселерації (ФА) або бластного кризу (БК). Подією при розрахунку імовірності EFS вважали смерть від будь-яких причин, прогресію і втрату досягнутої ПЦВ або ВМВ. Подією при розрахунку OS вважали смерть на терапії другої лінії [10]. Для визначення прогностичних факторів, асоційованих з кращою відповіддю на терапію та виживаністю, використовували аналіз однофакторних і багатофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса (регресію Кокса). Статистично значущі фактори, отримані за допомогою однофакторного аналізу, використовували як змінні у багатофакторній моделі. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні прогностичні фактори [11]. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0). Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 1. Медіана терміну лікування іматинібом до призна-

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії на терапії нілотинібом, у яких терапія імаїнібом була неефективною, n=189

Показник	Кількість пацієнтів
Стать, чоловіки/жінки, %	40,2/59,8
Вік на час встановлення діагнозу, медіана (Min–Max), роки	38 (18–70)
Sokal індекс, %	
низький ризик	39,8
проміжний ризик	39,8
високий ризик	20,4
Hasford індекс, %	
низький ризик	62,0
проміжний ризик	30,0
високий ризик	8,0
EUTOS індекс, %	
низький ризик	88,2
високий ризик	11,8
ELTS індекс, %	
низький ризик	63,9
проміжний ризик	31,1
високий ризик	4,9
Термін лікування імаїнібом до призначення нілотинібу, медіана (Min–Max), міс.	43 (2–120)
Тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом, медіана (Min–Max), міс.	74 (6–280)
Тривалість спостереження на другій лінії терапії нілотинібом, медіана (Min–Max), міс.	44 (1–106)
Загальна тривалість спостереження на терапії ІТК, медіана (Min–Max), міс.	99 (12–120)
Краща відповідь на терапію імаїнібом, %	
немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$)	68,3
ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	25,9
ВМВ ($BCR/ABL1 \leq 0,1\%$)	5,8
Рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібу, %	
немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$)	86,8
ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	13,2

чення нілотинібу становила 43 міс. (2–120 міс.), медіана тривалості захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом — 74 міс. (6–280 міс.). Медіана спостереження на другій лінії терапії — 44 міс. (1–106 міс.). Медіана загальної тривалості спостереження на терапії ІТК сягала 99 міс. (12–120 міс.).

Зі 189 обстежених, яких було переведено на терапію нілотинібом, 129 (68,3 %) пацієнтів були резистентними до терапії імаїнібом, тобто вони не досягли ПЦВ на першій лінії терапії, а рівень експресії *BCR/ABL1* становив від 2,0 до 221,1 % (Me=43,57 %). У 49 (25,9 %) пацієнтів на імаїнібі було досягну-

то редукцію пухлинного клону тільки до рівня ПЦВ, а у 11 (5,8 %) пацієнтів — до рівня ВМВ. Досягнуто відповідь було втрачено до початку другої лінії терапії ІТК у 46 (24,3 %) пацієнтів (хворі з вторинною резистентністю до імаїнібу): 5 (2,6 %) пацієнтів втратили досягнуту ВМВ, 6 (3,2 %) пацієнтів — досягнуту ВМВ, а потім і ПЦВ та 35 (18,5 %) пацієнтів — досягнуту ПЦВ. До початку терапії другої лінії ІТК у 25 (13,2 %) пацієнтів реєструвався пухлинний клон на рівні експресії гена *BCR/ABL1* від 0,1 до 1 % (Me=0,537 %), що відповідало рівню повної цитогенетичної відповіді. У 164 (86,8 %) пацієнтів рівень експресії *BCR/ABL1* перевищував 1 % (реєструвалася відсутність ПЦВ) на час призначення терапії другої лінії (див. табл. 1).

Через 12 міс. другої лінії терапії ІТК редукція пухлинного клону до рівня ВМВ визначалась у 32,4 % пацієнтів (табл. 2). Зменшення пухлинного клону за той же період тільки до рівня ПЦВ зареєстровано у 18,9 % пацієнтів. Така редукція пухлинного клону до рівня ПЦВ і глибше на другій лінії терапії розцінювалася як оптимальна відповідь згідно з критеріями ELNet 2013 [1]. У 38,8 % пацієнтів через 12 міс. другої лінії терапії рівень експресії гена *BCR/ABL1* перевищував 10 % (Me=25,91 %). Ці пацієнти розглядались як первинно резистентні до другої лінії терапії ІТК. Групу «застереження» становили 9,9 % пацієнтів, у яких рівень експресії гена *BCR/ABL1* коливався від 1 до 10 %. Через 24 міс. терапії глибока молекулярна відповідь була зареєстрована у 18,4 % пацієнтів, які отримували другу лінію терапії ІТК.

Загалом за весь період другої лінії терапії ПЦВ зареєстру-

Відповідь на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною, n=189

Показник	Кількість пацієнтів
Редукція пухлинного клону через 12 міс. терапії ІТК, %	
первинна резистентність ($BCR/ABL1 > 10\%$)	38,8
повна цитогенетична відповідь ($BCR/ABL1 \leq 1\%$)	51,3
велика молекулярна відповідь ($BCR/ABL1 \leq 0,1\%$)	32,4
Редукція пухлинного клону через 24 міс. терапії ІТК, %	
глибока молекулярна відповідь ($BCR/ABL1 \leq 0,01\%$)	18,4
Вторинна резистентність, %	
втрата ВМВ	11,5
втрата ПЦВ	10,7
прогресія до ФА або БК	13,8
Кількість летальних випадків, %	11,1

вано у 59,8 % пацієнтів, ВМВ — у 43,4 % і МВ4 — у 25,7 %. Не досягли редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ протягом усього періоду спостереження 40,2 % пацієнтів.

За результатами аналізу динаміки редукції пухлинного клону методом Kaplan–Meier медіана досягнення ПЦВ на терапії другої лінії становила 21,0 міс. (95 % ДІ: 0–43,3), медіана досягнення ВМВ — 62,0 міс. (95 % ДІ: 44,7–79,3), медіани МВ4 не було досягнуто.

За весь час спостереження на терапії другої лінії досягнуто повну цитогенетичну відповідь втратили 12 (10,7 %) із 112 пацієнтів, що дорівнювало 6,3 % від загальної групи, а велику молекулярну відповідь — 9 (11,5 %) із 78 пацієнтів, або 4,8 % від загальної групи. Ці хворі увійшли до групи вторинно резистентних пацієнтів до терапії ІТК другої лінії. Розрахункова імовірність втратити досягнуту ПЦВ через 5 років другої лінії терапії ІТК становила 13,0 % (95 % ДІ: 5,7–20,3), а втратити досягнуту ВМВ — 11,1 % (95 % ДІ: 2,1–20,1).

Серед хворих, що знаходилися на другій лінії терапії ІТК

протягом усього періоду спостереження, прогресія до ФА та БК була зафіксована у 26 (13,8 %) зі 189 пацієнтів. У 21 пацієнта прогресія захворювання призвела до летального кінця (11,1 %). Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії на другій лінії терапії ІТК сягла 82,1 % (95 % ДІ: 75,0–89,2). Розрахункова 5-річна загальна виживаність на другій лінії терапії ІТК становила 83,2 % (95 % ДІ: 75,6–90,6).

Для визначення прогностичної значущості ініціальних клініко-лабораторних даних щодо відповіді на терапію другої лінії ІТК аналізували такі показники: стать, вік, група ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS, термін лікування імаїнібом до призначення нілотинібом, тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальну глибину редукції пухлинного клону на терапії імаїнібом, рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібом.

За допомогою методу побудови й аналізу однофакторних і багатофакторних моделей

пропорційних інтенсивностей Кокса було визначено, що тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальна редукція пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом до рівня ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) та глибше, редукція пухлинного клону на час призначення нілотинібом до рівня ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) були незалежними показниками, які асоціювалися з досягненням ПЦВ, ВМВ та МВ4 на другій лінії терапії нілотинібом (табл. 3).

Також було визначено, що єдиним з досліджуваних показників, який асоціювався з кращою безподійною виживаністю та виживаністю без прогресії у пацієнтів на другій лінії терапії нілотинібом, була глибина редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом до рівня $BCR/ABL1 \leq 1\%$, (табл. 4). При цьому рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібом ($BCR/ABL1 \leq 1\%$) та тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом не визначалися як незалежні прогностичні фактори, які зумовлювали імовірність EFS, PFS. Не було визначено асоціативного зв'язку жодного з досліджених показників з імовірністю загальної виживаності.

Стать, вік, група ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS, термін лікування імаїнібом до призначення нілотинібом не впливали ні на імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, ні на віддалені показники ефективності терапії (EFS, PFS та OS).

Отже, поява ІТК другого покоління (зокрема нілотинібом) надала нових терапевтичних можливостей для пацієнтів з ХМЛ, резистентних до терапії імаїнібом. Результати нашого дослідження підтверджують

Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса щодо оцінки ініціальних клініко-лабораторних показників, які зумовлюють високу імовірність досягнення повної цитогенетичної відповіді, великої молекулярної відповіді та глибокої молекулярної відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною

Показник	Досягнення ПЦВ		Досягнення ВМВ		Досягнення МВ4	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
Редукція пухлинного клону до рівня ПЦВ (BCR/ABL1 ≤ 1 %) на час призначення нілотинібу	0,42 (0,22–0,81)	0,009*	0,37 (0,19–0,73)	0,004*	0,45 (0,21–0,99)	0,046*
Рівень максимальної редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом (до рівня BCR/ABL1 ≤ 1 %)	0,32 (0,19–0,56)	< 0,001*	0,30 (0,16–0,56)	< 0,001*	0,27 (0,13–0,57)	0,001*
Тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом	0,99 (0,90–0,99)	< 0,001*	1,76 (1,04–2,94)	0,036*	1,93 (1,01–3,70)	0,047*
χ^2 моделі	51,43	< 0,001*	49,10	< 0,001*	30,66	< 0,001*

Примітка. У табл. 3, 4: * — статистично значуща відмінність.

Результати однофакторного регресійного аналізу Кокса щодо оцінки ініціальних клініко-лабораторних показників, які зумовлюють високу імовірність безподійної виживаності, виживаності без прогресії та загальної виживаності на другій лінії терапії нілотинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, у яких терапія імаїнібом була неефективною

Показник	EFS		PFS		OS	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
Рівень максимальної редукції пухлинного клону на попередній терапії імаїнібом (до рівня BCR/ABL1 ≤ 1 %)	4,56 (1,62–12,83)	0,004*	38,99 (1,28–1191,22)	0,036*	38,07 (0,81–1781,90)	0,064

ефективність застосування нілотинібу у пацієнтів, резистентних до терапії імаїнібом, що було доведено в багатоцентрових рандомізованих дослідженнях [12–14]. Довгострокове спостереження за пацієнтами з ХМЛ, які отримували другу лінію терапії нілотинібом у зв'язку із неефективністю попередньої терапії імаїнібом, показало, що використання нілотинібу у таких пацієнтів дозволяє досягти редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ у значній частини (59,8 %) імаїніб-резистентних хворих. Крім того, протягом усього періоду у 43,4 % пацієнтів пухлинний клон ре-

дукувався до рівня ВМВ, а у 25,7 % пацієнтів — до рівня МВ4. Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії на другій лінії терапії ІТК у нашому дослідженні становила 82,1 % (95 % ДІ: 75,0–89,2), 5-річна загальна виживаність — 81,2 % (95 % ДІ: 75,6–90,6).

Показано, що кумулятивна імовірність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також безподійна виживаність і виживаність без прогресії були вищими у тих пацієнтів, у яких на терапії імаїнібом було досягнуто редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ та глибше (p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,004 та

p=0,036 відповідно). Крім того, імовірність досягнення ВМВ та МВ4 була вищою у пацієнтів, у яких на початку терапії нілотинібом пухлинний клон не перевищував рівень ПЦВ (p=0,004 та p=0,046 відповідно). Тобто застосування нілотинібу було найбільш виправданим у пацієнтів, у яких редукцію пухлинного клону отримано на терапії імаїнібом. Отже, це вторинно резистентні до імаїнібу пацієнти, які втратили досягнуто на імаїнібі відповідь, або пацієнти, у яких на терапії імаїнібом було досягнуто лише ПЦВ (група «застереження» згідно з ELNet 2013).

Когорта досліджуваних пацієнтів відрізнялася тривалим періодом лікування до призначення першої лінії терапії ІТК, а також довгим періодом лікування імаїнібом до переведення на терапію другої лінії — нілотиніб, що в решті-решт призвело до значного подовження тривалості захворювання до призначення нілотинібу. Було показано зниження імовірності досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4 у пацієнтів, у яких термін захворювання до призначення нілотинібу перевищував 72 міс. У наших попередніх дослідженнях ми показали, що термін передлікованості до початку першої лінії терапії ІТК є найбільш впливовим прогностичним маркером серед ініціальних клініко-лабораторних та демографічних показників [5]. Можливо, в обох випадках, затримка своєчасного призначення адекватної терапії ІТК призводить до збільшення періоду перебування лейкоцитних клітин під впливом BCR/ABL тирозинкінази, яка індукує геномну нестабільність. У результаті нових геномних аберацій активуються нові «резервні» сигнальні шляхи виживання, що призводить до появи нових гетерогенних властивостей пухлини і знижує ймовірність відповіді на терапію ІТК [15].

Висновки

Застосування нілотинібу як другої лінії терапії у пацієнтів з ХМЛ, у яких терапія імаїнібом була неефективною, дозволяє досягти повної цитогенетичної відповіді у 59,8 % випадків. Нілотиніб у другій лінії терапії найбільш ефективний у пацієнтів, які втратили досягнуту на імаїнібі ПЦВ та/або ВМВ, і пацієнтів, у яких на терапії імаїнібом відбулася редукція пухлинного клону тільки до рівня

ПЦВ. Тривала неконтрольована персистенція BCR/ABL1-позитивного пухлинного клону (більше 72 міс.) внаслідок затримання призначення терапії ІТК та/або несвоєчасної зміни неефективного ІТК призводить до зниження імовірності редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ, ВМВ та МВ4 у пацієнтів з ХМЛ, які отримують другу лінію терапії ІТК.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, нілотиніб, друга лінія терапії інгібіторами тирозинкіназ, прогностичні фактори, ефективність терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia / A. Hochhaus et al. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376 (10). P. 917–927.
2. Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification / E. Mercedes et al. *Science*. 2001. Vol. 293. P. 876–880.
3. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia / P. Bhamidipati et al. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2013. Vol. 4. P. 103–117.
4. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2019 Clinical Practice Guidelines in Oncology / P. Jerald et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018. Vol. 16 (9). P. 1108–1135.
5. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією / І. В. Дмитренко та ін. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. 2018. № 24. С. 17–24.
6. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Vaccarani et al. *Blood*. 2013. Vol. 122. P. 872–884.
7. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pffirmann et al. *Leukemia*. 2016. Vol. 30 (1). P. 48–56.
8. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia

/ J. E. Sokal et al. *Blood*. 1984. Vol. 63 (4). P. 789–799.

9. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa / J. Hasford et al. *Natl Cancer Inst*. 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.

10. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 5. С. 5–28.

11. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 6. С. 5–27.

12. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month followup results / H. M. Kantarjian et al. *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 1141–1145.

13. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase / F. E. Nicolini et al. *Cancer*. 2012. Vol. 118 (1). P. 118–126.

14. Nilotinib after imatinib first-line: a real-life longitudinal cohort of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase / P. Cony-Makhoul et al. *British Journal of Haematology*. 2018. Vol. 180. P. 356–364.

15. Muvarak N., Nagaria P., Rassool F. V. Genomic Instability in Chronic Myeloid Leukemia: Targets for Therapy? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012. Vol. 7. P. 94–102.

Надійшла до редакції 02.05.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 07.05.2019

УДК 616.155.392-092.4-036-085

І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, З. В. Мартина, Т. Ю. Шляхтиченко, О. О. Дмитренко, І. С. Дягіль

ЗНАЧЕННЯ ІНІЦІАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ НІЛОТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ФАЗОЮ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ

Досліджено прогностичне значення ініціальних клініко-лабораторних показників щодо відповіді на другу лінію терапії нілотинібом у 189 пацієнтів з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії, резистентних до терапії імаїнінібом. Загалом за весь період повну цитогенетичну відповідь (ПЦВ) зареєстровано у 59,8 % пацієнтів, велику молекулярну відповідь (ВМВ) — у 43,4 % та глибоку молекулярну відповідь (МВ4) — у 25,7 %. Розрахункова 5-річна виживаність без прогресії (PFS) сягала 82,1 %, 5-річна загальна виживаність — 83,2 %.

Були визначені незалежні показники, які асоціювалися з досягненням ПЦВ, ВМВ та МВ4 на другій лінії терапії нілотинібом: тривалість захворювання менше 72 міс. до призначення другої лінії терапії нілотинібом, максимальна редукція пухлинного клону на попередній терапії імаїнінібом до рівня ПЦВ та глибше, редукція пухлинного клону на час призначення нілотинібу до рівня ПЦВ. Останній показник зумовлював також кращу безплатну виживаність та PFS у пацієнтів досліджуваної групи.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, нілотиніб, друга лінія терапії інгібіторами тирозинкінази, прогностичні фактори, ефективність терапії.

UDC 616.155.392-092.4-036-085

I. V. Dmytrenko, Zh. M. Minchenko, Z. V. Martina, T. Yu. Shliakhtychenko, O. O. Dmytrenko, I. S. Dyagil

THE VALUE OF INITIAL CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN THE PROGNOSIS OF THE NILOTINIB THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH INEFFECTIVE IMATINIB THERAPY

The predictive value of the initial clinical and laboratory parameters for the response to the second line therapy with nilotinib was studied in 189 patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML), who were resistant to imatinib therapy. Overall, a complete cytogenetic response (CCR) was achieved in 59.8% of patients, a major molecular response (MMR) in 43.4% of patients, and a deep molecular response (MR4) in 25.7% of patients. Estimated 5-year progression free survival (PFS) was 82.1%, 5-year overall survival (OS) — 83.2%.

Independent parameters associated with the achievement of CCR, MMR, and MR4 on the second line nilotinib therapy were identified: the duration of the disease less than 72 months prior to the appointment of the second line nilotinib therapy, the maximum tumor clone reduction during prior imatinib therapy to the level of CCR and deeper, the tumor clone reduction at the time of nilotinib appointment to the level of CCR. The latter parameter also determined better event free survival and PFS in the study group.

Key words: chronic myeloid leukemia, nilotinib, second line of tyrosine kinase inhibitors therapy, prognostic factors, therapy efficacy.

УДК 616.2-002:577.125:611.018

В. В. Івчук, канд. біол. наук, доц.,

Т. А. Ковальчук, д-р мед. наук, с. н. с.

СТАН ЖИРНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ ЗА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

*ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини МОЗ України»,
Кривий Ріг*

Вступ

Одним з найбільш тяжких патологічних станів дихальних шляхів є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке, незважаючи на високий рівень розвитку сучасної фармакології, залишається нерозв'язаною проблемою медичної теорії та практики. Зростання рівня захворюваності та смертнос-

ті при ХОЗЛ, часті звернення пацієнтів за медичною допомогою у зв'язку із загостренням хвороби, неухильне зниження якості життя та значні економічні втрати підкреслюють актуальність подальшого вивчення даної патології. Суттєвого значення набуває ХОЗЛ професійної етіології, що розвивається в результаті впливу промислових аерополітантів на органи дихання і викликає запальні та дистрофічні процеси в легенях [1; 2].

Сьогодні більшість захворювань розглядають як стани, пов'язані з ураженням, передусім, клітинних мембран, оскільки дестабілізація молекулярної ультраструктури мембран при патологічних процесах призводить до втрати їхньої функціональної компетентності, зміни життєдіяльності клітин у цілому і, в решті-решт, до загибелі. Біологічним мембранам належить ключова роль у забезпеченні та регуляції фізіологічної

© В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук, 2019

активності клітини. Добре відомо, що ліпіди клітинних мембран є не лише формою депонування метаболічного палива і основним компонентом клітинних структур, а і системою біологічних ефекторів, регуляторів і медіаторів, що беруть участь практично в усіх фізіологічних процесах клітини [3].

Існують дані, що одним з механізмів розвитку бронхолегневих захворювань є структурно-функціональні порушення на рівні біологічних мембран [4]. Жирнокислотний склад клітинних мембран впливає на поверхнево-активні властивості фосfolіпідів, білок-ліпідну взаємодію, контролює ензиматичну активність мембранозв'язаних ферментів. Порушення ліпідного метаболізму проявляється комплексом змін як у вмісті сироваткових ліпідів, так і у перерозподілі складу ліпідів клітинної мембрани [5].

Значна увага приділяється вивченню жирних кислот (ЖК) як ключового субстрату для біосинтезу різноманітних ліпідних метаболітів: ейкозаноїдів, фактора активації тромбоцитів [6]. Дисбаланс рівноваги у складі ЖК та порушення структурної організації фосfolіпідів клітинних мембран створюють підґрунтя для гідролітичного відщеплення арахідонової кислоти з наступним утворенням її фізіологічно-активних метаболітів.

З літературних джерел відомо, що лейкотрієни є активними медіаторами запалення. Особливу увагу привертають цистеїніл-лейкотрієни, зокрема, лейкотрієн C4 та лейкотрієн D4. Вони сприяють появі вазоконстрикції, порушенню серцевого ритму, накопиченню нейтрофілів та активації вільнорадикального окиснення [7]. Модифікація ЖК біомембран при

вільнорадикальних процесах у бік збільшення кількості ненасичених зв'язків у молекулах негативно впливає на їхню структурну організацію та функціональну активність [4].

До розвитку патології бронхолегневого апарату залучається багато факторів, одним з яких є порушення обміну ліпідів. Разом з тим, значенню ЖК та їхніх метаболітів у патогенезі ХОЗЛ професійної етіології приділяється не так багато уваги. У зв'язку з вищевикладеним, дослідження складу ЖК при обструктивних захворюваннях легень професійної етіології становить безсумнівний інтерес для вирішення питань практичної медицини.

Мета цього дослідження полягала у вивченні складу ЖК мембран еритроцитів при тяжкому ступені перебігу ХОЗЛ професійної етіології.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 120 результатів лабораторних досліджень хворих на ХОЗЛ працівників гірничодобувної промисловості. Середній вік хворих ($61,32 \pm 1,80$) року. Діагноз ХОЗЛ був встановлений на підставі міжнародних критеріїв GOLD та Наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Клінічну групу утворили 62 пацієнти з тяжкою стадією перебігу захворювання (ХОЗЛ III). Контрольну групу — 58 працівників гірничодобувної промисловості без патології органів дихання. Дослідження проведено у відповідності з Гельсінською Декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етич-

ні принципи проведення медичних досліджень за участі людини в якості суб'єкта» (червень 1964 р., Гельсінкі, Фінляндія) з поправками (жовтень 2013 р., Форталеза, Бразилія) та схвалено етичним комітетом.

Венозну кров брали зранку натщесерце. Мембрани еритроцитів отримували шляхом гемолізу клітин дистильованою водою. Далі проводили центрифугування протягом 15 хв при 14 000 об/хв у натрій-фосфатному буфері з триразовим промиванням [8]. Екстракцію ліпідів з мембран еритроцитів здійснювали із застосуванням системи розчинників хлороформ-метанол у співвідношенні 1 : 2. До отриманого екстракту додавали по 1 об'єму хлороформу, метанолу та 0,9 % розчину натрію хлориду до повного розшарування фаз [9].

Аналіз складу ЖК мембран еритроцитів проводили із застосуванням методу газорідинної хроматографії. Для цього попередньо здійснювали реакцію метилування ЖК [10]. Потім метилові ефіри екстрагували гексаном. Після цього їх очищували шляхом проведення мікротонкошарової хроматографії у середовищі бензолу. Фракцію метилових ефірів ЖК на силікагелі визначали із застосуванням стандартних розчинів або шляхом її забарвлення парами йоду. Далі метилові ефіри ЖК вилучали із силікагелю шляхом елюювання хлороформом. Отриманий розчин упарювали у вакуумі.

Перерозчинені у гексані метилові ефіри аналізували на газорідинному хроматографі Shimadzu GC-2010 (Японія). Метилові ефіри ЖК ідентифікували за часом утримування з використанням стандартів ненасичених ЖК Supelco (Sigma-Aldrich Chemie, Німеччина). Результати

виражали у відносних відсотках від загальної суми ЖК.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, США). Знаходили середнє арифметичне значення (M), помилку середнього арифметичного (m). Результати подавали у вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На клітинному рівні ЖК відповідалі за належний розвиток і метаболізм клітинних мембран, а саме, підтримку плинності та проникності. Крім того, ЖК залучаються до енергетичних процесів метаболізму білків і вуглеводів. Відомо, що ЖК є попередниками простагландинів, простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів [7]. Аналіз якісного та кількісного складу ЖК мембран еритроцитів пацієнтів з ХОЗЛ професійної етіології показав значне збільшення частини насичених ЖК (табл. 1).

Порівняно з групою здорових осіб, збільшувалася кількість пентадецилової (15:0) — у 7,6 разу, стеаринової (18:0) — в 1,5 рази та арахідонової кислот (20:0) — в 4,3 разу. Фізіологічна роль середньоланцюгових насичених (міристинова, пентадеканова) і довголанцюгових (пальмітинова, стеаринова) ЖК пов'язана, головним чином, з мітохондріальним процесом вироблення енергії. Пальмітинова кислота є важливим компонентом мембранних, секреторних і транспортних ліпідів. Вона відіграє вирішальну роль у пальмітоїлюванні сигнальних молекул білка, слугує важли-

вим компонентом тканинних ліпідів, тому дефіцит, як і надлишок, даної кислоти є шкідливим [3].

Можна вважати, що підвищення вмісту ЖК з насиченим вуглецевим ланцюгом у мембрані еритроцитів є сприятливим фактором, оскільки молекули цих кислот входять до складу будівельного компонента сурфактанта легень. Проте з другого боку, збільшення рівня насичених ЖК у складі біомембран сприяє посиленню жорсткості ліпідного бішару. Це призводить до порушення структурно-функціональних характеристик клітин. Відбувається зменшення плинності мембрани, падає активність мембранозв'язаних ферментів, гальмується зв'язування рецепторів з лігандами, зростає ризик деструкції мембрани та загибелі клітин за механізмом апоптозу або некрозу [5].

Наші дослідження показали, що відносна частка вмісту

есенціальної лінолевої кислоти (18:2 (n-6)) у складі мембран еритроцитів зменшувалася в 1,6 разу. Тим же часом, частка арахідонової кислоти (20:4 (n-6)), яка є субстратом для синтезу прозапальних і бронхоконстрикторних ейкозаноїдів, збільшилася в 1,8 разу порівняно з групою здорових осіб.

Крім того, було з'ясовано, що у ліпідному бішарі мембран еритроцитів відбувається накопичення попередника синтезу ейкозаноїдів другої та четвертої серії — докозатетраєнової кислоти (22:4 (n-6)). Її концентрація зросла в 1,5 рази порівняно з контрольною групою осіб. Вміст ейкозапентаєнової кислоти (20:5 (n-3)), яка є антагоністом арахідонової кислоти, навпаки, знижувався в 2,5 рази порівняно з контрольною групою. Відносна частка докозапентаєнової кислоти (22:5 (n-3)) знизилася у 1,5 рази. Це можна пояснити тим, що відбулося падіння вмі-

Таблиця 1

Жиринокислотний спектр еритроцитарних мембран хворих на хронічні обструктивні захворювання легень професійної етіології, %

Жирирна кислота	Контрольна група, n=58	ХОЗЛ III, n=62
Міристинова, 14:0	0,51±0,07	0,48±0,03
Пентадецилова, 15:0	0,29±0,02	2,20±0,06*
Пальмітинова, 16:0	24,11±1,53	23,86±1,21
Стеаринова, 18:0	13,63±0,29	20,44±1,26*
Арахідова, 20:0	0,28±0,04	1,20±0,13*
Пальмітолеїнова, 16:1 (n-7)	0,34±0,07	0,36±0,04
Олеїнова, 18:1 (n-9)	15,27±0,31	16,19±0,43
α-Ліноленова, 18:3 (n-3)	0,27±0,03	0,24±0,05
Ейкозапентаєнова, 20:5 (n-3)	1,39±0,11	0,55±0,07*
Докозапентаєнова, 22:5 (n-3)	2,17±0,09	1,45±0,04*
Докозагексаєнова, 22:6 (n-3)	4,83±0,27	5,61±0,32
Сума (n-3)	8,66±0,19	7,85±0,16
Лінолева, 18:2 (n-6)	16,35±0,29	10,22±0,24*
Дигомо-γ-ліноленова, 20:3 (n-6)	1,73±0,14	1,96±0,11
Арахідонова, 20:4 (n-6)	13,26±0,28	23,87±1,22*
Докозатетраєнова, 22:4 (n-6)	2,58±0,10	3,89±0,14*
Сума (n-6)	33,92±0,27	39,94±0,23*

Примітка. * — відмінності щодо контрольної групи статистично значущі ($p < 0,05$).

сту ейкозапентаєнової кислоти в мембранах еритроцитів, метаболітом якої є докозапентаєнова кислота. Свідченням дефіциту субстрату для синтезу проти-запальних та бронходилатаційних ейкозаноїдів є зниження частки довголанцюгових (n-3) поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) [4]. Наслідком збільшення відносної частки 20:4 (n-6) і 22:4 (n-6) можна вважати зростання в 1,2 разу сумарного вмісту ПНЖК родини (n-6).

Функціональна роль ліпідів у структурах клітини зумовлює патогенетичну значущість модифікації ЖК у хворих на ХОЗЛ професійної етіології. Відомо, що ПНЖК відповідають за структуру та регуляторну роль у клітині. Молекули ПНЖК необхідні як попередники для реакцій біосинтезу ейкозаноїдів, що є біологічно активними речовинами. Вони беруть участь у місцевій регуляції функції ендотелію, клітин гладких м'язів, реакції вазодилатації, тромбоцитарній агрегації, мікроциркуляції та запаленні [6]. Про збільшення субстрату для біосинтезу медіаторів запалення — лейкотрієну В₄, бронхоспазму — простагландину D₂ може свідчити зростання вмісту арахідонової кислоти та її метаболітів у еритроцитарній мембрані хворих на ХОЗЛ професійної етіології [7].

Ймовірно, таке зростання частки арахідонової кислоти зумовлене наявністю значного дефіциту ейкозапентаєнової кислоти (20:5 (n-3)). Дана кислота виконує роль основного інгібітора синтезу арахідонової кислоти і конкурента за циклооксигеназні та ліпоксигеназні метаболічні шляхи. Зміна фізико-хімічних властивостей біомембран, активація біосинтезу ейкозаноїдів з прозапальною та бронхоконстрикторною активністю є наслідком внутрішньої нестачі в клітинах ПНЖК родини (n-3) [4].

Оскільки однією з причин модифікації складу ЖК при па-

тологічних станах є порушення їхнього метаболізму, були проаналізовані показники перетворень ЖК у хворих на ХОЗЛ професійної етіології (рис. 1).

Для характеристики активності ферментів елонгаз і десатураз використовували співвідношення індивідуальних ЖК. Відображенням дисбалансу в ейкозаноїдному циклі були показники взаємовідношень (n-6) і (n-3), які є родинними ПНЖК. Показано, що у хворих на ХОЗЛ професійної етіології відбувається зростання в 1,6 разу співвідношення 20:4 (n-6)/20:3 (n-6), що опосередковано вказує на активацію $\Delta 5$ -десатурази та інтенсифікацію біосинтезу субстрату для утворення ейкозаноїдів другої й четвертої серії.

Зростання співвідношень 20:4 (n-6)/20:5 (n-3) в 4,6 разу і 20:4 (n-6)/22:6 (n-3) в 1,6 разу характеризує взаємозв'язок між попередником синтезу ейкозаноїдів та інгібітором їхнього утворення. Ознакою порушення метаболізму ЖК та оксипінів є зростання даних параметрів. Збільшення співвідношення 22:6 (n-3)/22:5 (n-3) в 1,7 разу може вказувати на активацію ферментів останнього етапу біосинтезу ЖК. Зниження співвідношень 20:5 (n-3)/22:5 (n-3) в 1,7 разу та 20:3 (n-6) + 20:5 (n-3)/22:6 (n-3) в 1,4 разу

свідчить про порушення у метаболізмі (n-3) ПНЖК, простаноїдів третьої серії та лейкотрієнів п'ятої серії.

Аналіз результатів досліджень вказує на виражені порушення у метаболізмі ЖК, біосинтезі ейкозаноїдів у хворих на ХОЗЛ професійної етіології тяжкої стадії перебігу хвороби. Стає очевидним, що у пацієнтів виникають метаболічні порушення. Вони зумовлені пригніченням активності ферментів початкового та останнього етапу метаболізму есенціальних ЖК, реципрокним пригніченням синтезу циклооксигеназних і ліпоксигеназних метаболітів (n-3) ПНЖК. Збільшення співвідношення 20:4 (n-6)/20:5 (n-3) свідчить про порушення в ейкозаноїдному циклі та переважання синтезу прозапальних медіаторів. Це є значним фактором підвищеного ризику розвитку й обтяження бронхолегеневої патології. Вочевидь, зростання даного співвідношення ЖК може бути специфічним біомаркером, який вказує на несприятливий перебіг бронхолегеневої патології професійної етіології. Отже, функціонування зовнішніх клітинних мембранних систем залежить від цілісності їхніх фосфоліпідних структур. Водночас повноцінність метаболічних процесів у клітинах та їхнє порушення при розвитку пато-

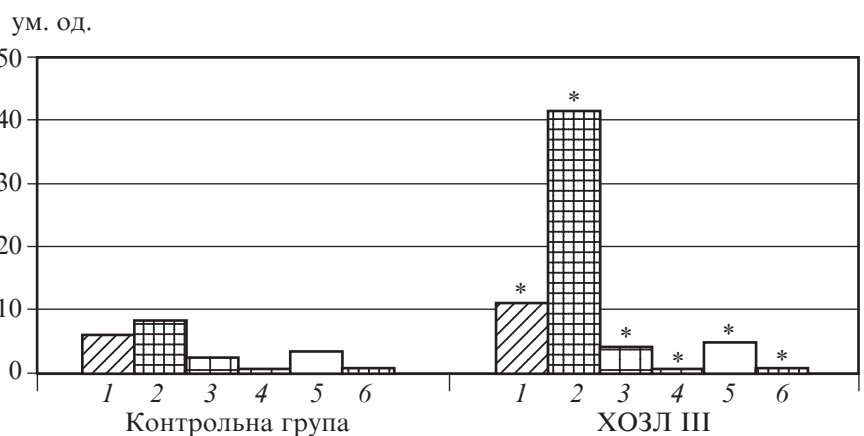


Рис. 1. Жирнокислотні метаболічні перетворення у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень професійної етіології: 1 — 20:4 (n-6)/20:3 (n-6); 2 — 22:6 (n-3)/22:5 (n-3); 3 — 20:4 (n-6)/22:6 (n-3); 4 — 20:4 (n-6)/20:5 (n-3); 5 — 20:5 (n-3)/22:5 (n-3); 6 — 20:3 (n-6) + 20:5 (n-3)/22:6 (n-3); * — відмінності з контрольною групою статистично значущі (p < 0,05)

логії визначається структурно-функціональним станом мембранних систем.

Висновки

Отримані нами результати біохімічних досліджень свідчать про наявність модифікації складу ЖК еритроцитарних мембран при тяжкому ступені перебігу ХОЗЛ професійної етіології. Порушення обміну ЖК, яке розгортається на тлі конкурентного інгібування біосинтезу (n-3) ПНЖК з перевагою в утворенні (n-6) поліенових кислот та ейкозаноїдів з вираженими прозапальними і бронхоконстрикторними властивостями, можна вважати патогенетичним підґрунтям даної бронхолегеневої патології. Крім того, перебіг ХОЗЛ професійної етіології III стадії характеризується розладом ліпідного обміну на клітинному рівні. Отже, порушення ліпідної складової клітинних мембран відіграє суттєву роль у патогенезі ХОЗЛ професійної етіології.

Перспективою подальших досліджень є вивчення оксидантно-антиоксидантного ста-

тусу хворих за перебігу ХОЗЛ професійної етіології та аналіз існуючих можливостей його фармакологічної корекції.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, професійна етіологія, жирні кислоти, метаболізм, мембрани еритроцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рубцов Р. В., Ковальчук Т. А. Хроническое обструктивное заболевание легких у рабочих горнорудной промышленности (этиология, распространность): взгляд на проблему. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2. С. 25–29.
2. Івчук В. В., Коптева Т. Ю., Ковальчук Т. А. Характеристика клітинного складу мокротиння хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології. *Медицинські перспективи*. 2018. Т. 23, № 3 (1). С. 88–94.
3. Wendell S. G., Baffi C., Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 133 (5). P. 1255–1264.
4. Wood L. G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015. Vol. 18 (2). P. 128–132.
5. Atlantis E., Cochrane B. The association of dietary intake and supplementation of specific polyunsaturated

fatty acids with inflammation and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare*. 2016. Vol. 14 (2). P. 53.

6. Paucity of evidence for a relationship between long-chain omega-3 fatty acid intake and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review / A. S. Fulton et al. *Nutrition reviews*. 2015. Vol. 73 (9). P. 612–623.
7. Arachidonic acid intake and asthma risk in children and adults: a systematic review of observational studies / S. Kakutani et al. *Journal of nutritional science*. 2014. Vol. 3 (12). P. 1–11.
8. Dodge J., Mitchell C., Hanahan D. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1963. Vol. 100 (1). P. 119–130.
9. Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. № 37. P. 911–917.
10. Carreau J. P., Duback J. P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978. Vol. 151 (3). P. 384–390.

Надійшла до редакції 05.04.2019
Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 10.05.2019

УДК 616.2-002:577.125:611.018

В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук

СТАН ЖИРНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ ЗА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Однією з найбільш серйозних соціально-економічних проблем охорони здоров'я у всьому світі є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Чільне місце у структурі професійних захворювань в Україні посідають хвороби бронхолегеневої системи. Серед них і ХОЗЛ професійної етіології. Більшість захворювань пов'язані з ураженням клітинних мембран. Особливий інтерес становить вивчення метаболізму мембранних ліпідів при патології легень. У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення складу жирних кислот мембран еритроцитів при тяжкому ступені перебігу ХОЗЛ професійної етіології. За допомогою методів газорідинної хроматографії проведено визначення вмісту жирних кислот еритроцитарних мембран. Показано, що при ХОЗЛ професійної етіології тяжкого ступеня перебігу у мембранах еритроцитів відбувалась модифікація складу жирних кислот. Накопичувались насичені та (n-6) поліненасичені жирні кислоти, тимчасом, як серед (n-3) поліненасичених жирних кислот спостерігалось зниження їхнього вмісту. Отримані дані вказують на те, що у патогенезі ХОЗЛ професійної етіології важливу роль відіграють порушення у ліпідному складі клітинних мембран.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, професійна етіологія, жирні кислоти, метаболізм, мембрани еритроцитів.

UDC 616.2-002:577.125:611.018

V. V. Ivchuk, T. A. Kovalchuk

CONDITION OF FATTY ACID EXCHANGE DURING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PROFESSIONAL ETIOLOGY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most serious social and economic health problems worldwide. The leading place in the structure of professional diseases in Ukraine is occupied by diseases of the bronchopulmonary system. Among them, and COPD professional etiology. Most diseases are associated with damage to the cell membranes. It is of interest to study the metabolism of membrane lipids in pulmonary pathology. In this regard, the purpose of our work was to study the fatty acid composition of erythrocyte membranes in severe COPD of professional etiology. Using gas-liquid chromatography methods, the determination of the fatty acid content of erythrocytic membranes was carried out. It has been shown that in COPD of a professional etiology of a severe course in the erythrocyte membranes a modification of the fatty acid composition occurred. Saturated and (n-6) polyunsaturated fatty acids accumulated. While among (n-3) polyunsaturated fatty acids, a decrease in their content was observed. The findings indicate that disorders in the lipid composition of cell membranes play an important role in the pathogenesis of COPD professional etiology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, professional etiology, fatty acids, metabolism, erythrocyte membranes.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Наявність коморбідної патології, а саме хронічного вірусного ураження печінки, у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) сприяє більш тяжкому перебігу захворювання. Так, порушення у системі гемокоагуляції зумовлюють підвищений ризик інтра- та післяопераційних кровотеч, існує загроза підвищення операційно-анестезіологічного ризику внаслідок виникнення та прогресування печінкової недостатності в післяопераційному періоді, профілактика яких повинна починатися на передопераційному етапі після виявлення супровідного ураження печінки [6].

Результати оперативного лікування значною мірою залежать від своєчасного усунення факторів, що обтяжують перебіг захворювання. Розвитку ускладнень у післяопераційному періоді сприяє прихована токсемія. Вважається, що в абдомінальній хірургії при гнійно-запальних процесах інтоксикація здебільшого зумовлена впливом токсинів бактерій та отруєнням продуктами розпаду тканин [7]. Відомо, що патологія печінки та жовчного міхура призводить до розвитку ендогенної токсемії, яка, в свою чергу, зумовлює прогресування

порушень функції печінки та виникнення «хибного кола» [5]. Сьогодні синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) характеризується як поліетіологічний і поліпатогенетичний, зумовлений накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій [2; 3], та є одним з додаткових важливих критеріїв тяжкості стану пацієнтів і прогнозу захворювання [8].

У період передопераційної підготовки вживають таких заходів: застосування антибактеріальних, знеболювальних та протизапальних засобів з урахуванням їхньої гепатотоксичності, відмова від застосування стимуляторів ГАМК-рецепторів та інших препаратів з негативним впливом на печінку в межах анестезіологічної допомоги, профілактика гіпоксії, гіповолемії, гіпотензії, метаболічних (гіпоглікемія, ацидоз) та електролітних порушень. За необхідності застосовувалися препарати з гемодинамічним ефектом (нітрати, β -блокатори).

З метою активізації детоксуючої функції печінки, відновлення активності мікосомальних ферментів гепатоцитів та позитивного впливу на їхню структуру в комплекс терапевтичних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному етапі було застосовано введення аргініну глутамату. У літературі є свідчення

[1], що аргініну глутамат виявляє антимикробну дію, поліпшує перебіг ранового процесу, що особливо важливо в ранньому післяопераційному періоді, а також позитивно впливає на імунну систему, збільшує активність Т-клітинного імунітету, зменшуючи вираженість імунodefіциту [1]. Дані властивості аргініну глутамату особливо актуальні у пацієнтів з ГКХ в поєднанні з вірусним ураженням печінки, для яких характерні зміни клітинного імунітету у вигляді Т-лімфоцитопенії [6].

Мета роботи — покращити результати хірургічного лікування хворих на ГКХ у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) шляхом застосування аргініну глутамату в комплексному лікуванні хворих даної категорії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічні спостереження за 82 хворими на ГКХ на тлі ХВГ, прооперованих за період з 2012 по 2017 рр. у хірургічних відділеннях Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. Усім пацієнтам проводили базисну передопераційну підготовку, яка включала антибактеріальні препарати широкого спектра дії, знеболювальні засоби, а також інфузійну терапію 5 % розчином глюкози з інсуліном, ко-

лоїдні розчини в об'ємі від 500 до 1000 мл з метою підтримання погодинного діурезу більше 0,5 мл/(кг·год), центрального венозного тиску на рівні 8–12 мм рт. ст. та сатурації венозної крові понад 70 %.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки ефективності лікування залежно від проведеної терапії 27 пацієнтів з ГКХ в поєднанні з ХВГ були розподілені на 2 групи. Група порівняння, яка склалася з 13 хворих, отримувала базисну передопераційну підготовку, тимчасом як 14 пацієнтам дослідної групи проводили аналогічне лікування, як і пацієнтам групи порівняння, та додатково застосовували аргініну глутамат, який вводили внутрішньовенно краплинно дозою 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду.

Було проаналізовано динаміку деяких інтегральних показників ЕІ до оперативного втручання і на першу та третю добу після оперативного втручання (табл. 1–4). Результати оперативного лікування значною мірою залежать від своєчасного усунення факторів, що обтяжують перебіг захворювання. Розвитку ускладнень у післяопераційному періоді вельми сприяє прихована токсемія. Вважається, що в абдомінальній хірургії при гнійно-запальних процесах інтоксикація здебільшого зумовлена впливом токсинів бактерій та отруєнням продуктами розпаду тканин [7].

Відомо, що патологія печінки та жовчного міхура призводить до розвитку ЕІ, яка, у свою чергу, зумовлює прогресування порушень функції пе-

Таблиця 1

Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом на тлі хронічних вірусних гепатитів до та після оперативного втручання, М±m

Термін спостереження	Група хворих	
	Дослідна, n=14	Порівняльна, n=13
До оперативного втручання	3,84±0,53	3,85±0,55
Після оперативного втручання		
1-ша доба	3,04±0,32	3,55±0,37
3-тя доба	1,93±0,28*, **	2,94±0,22

Примітка. * — достовірність різниці ($p < 0,01$) між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду дослідної групи; ** — достовірність різниці ($p < 0,001$) між показниками дослідної групи та порівняльної групи на 3-тю добу післяопераційного періоду.

Таблиця 2

Динаміка індексу зсуву лейкоцитів крові у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом на тлі хронічних вірусних гепатитів до та після оперативного втручання, М±m

Термін спостереження	Група хворих	
	Дослідна, n=14	Порівняльна, n=13
До оперативного втручання	4,07±0,61	4,11±0,55
Після оперативного втручання		
1-ша доба	3,34±0,33	3,96±0,40
3-тя доба	2,11±0,22*, **	3,16±0,29

Примітка. * — достовірність різниці ($p < 0,05$) між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду у дослідній групі; ** — достовірність різниці ($p < 0,001$) між показниками дослідної та порівняльної групи на 3-тю добу післяопераційного періоду.

Таблиця 3

Динаміка індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів крові у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом на тлі хронічних вірусних гепатитів до та після оперативного втручання, М±m

Термін спостереження	Група хворих	
	Дослідна, n=14	Порівняльна, n=13
До оперативного втручання	5,13±0,98	5,21±0,86
Після оперативного втручання		
1-ша доба	4,09±0,49	4,98±0,87
3-тя доба	2,50±0,55*, **	3,90±0,42

Примітка. * — достовірність різниці ($p < 0,05$) між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду у дослідній групі; ** — достовірність різниці ($p < 0,01$) між показниками у дослідній та порівняльній групі на 3-тю добу післяопераційного періоду.

чінки та виникненню «хибного кола» [5]. Сьогодні синдром ЕІ використовується як один з додаткових важливих критеріїв тяжкості стану пацієнтів і прогнозу захворювання [8].

Із поданих табличних даних (див. табл. 1–4) видно, що показники всіх інтегральних індексів, які вивчалися, значно покращилися на третю добу після оперативного втручання

Таблиця 4

**Динаміка реактивної відповіді нейтрофілів
у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом
на тлі хронічних вірусних гепатитів
до та після оперативного втручання, М \pm m**

Термін спостереження	Група хворих	
	Дослідна, n=14	Порівняльна, n=13
До оперативного втручання	22,6 \pm 2,4	26,4 \pm 3,1
Після оперативного втручання		
1-ша доба	17,56 \pm 3,65	20,20 \pm 3,48
3-тя доба	6,83 \pm 3,32*, **	18,10 \pm 2,87

Примітка. * — достовірність різниці ($p < 0,001$) між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду у дослідній групі; ** — достовірність різниці ($p < 0,05$) між показниками дослідної та порівняльної груп на 3-тю добу післяопераційного періоду.

саме у пацієнтів, що отримували додатково аргініну глутамат на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду. Оскільки лейкоцити відіграють роль клітинного імунітету, їхнє співвідношення може об'єктивно характеризувати основні етапи розвитку ендогенної інтоксикації [2]. За даними літератури [2; 4; 5], лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) є одним з провідних показників, що відображає кількісне збільшення нейтрофілів по відношенню до інших клітин лейкоцитарної формули та об'єктивізує вираженість інтоксикації, гостроту запального процесу і, як наслідок, недостатність імунного захисту. Так, ЛІІ на передопераційному етапі та в першу добу післяопераційного періоду був підвищеним у пацієнтів обох груп, а саме: у дослідній та порівняльній групах відповідно становив (3,84 \pm 0,53) у. о. та (3,85 \pm 0,55) у. о., що свідчить про наявність вираженої ендогенної токсемії. На 3-тю добу післяопераційного періоду відмічався статистично достовірно нижчий рівень ЛІІ як порівняно з доопераційним періодом, так і з групою порівняння, а саме: відповідно (3,84 \pm 0,53) у. о. та (1,93 \pm 0,28) у. о. ($p < 0,01$); (1,93 \pm

\pm 0,28) у. о. та (2,94 \pm 0,22) у. о. ($p < 0,001$). На тлі введення аргініну глутамату відмічалось статистично достовірне зниження показника індексу зсуву лейкоцитів крові як на 3-тю добу післяопераційного періоду порівняно з групою порівняння ($p < 0,01$), так і з доопераційним етапом лікування, а саме: зменшення з (4,07 \pm 0,61) у. о. до (2,11 \pm 0,22) у. о. ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка відмічалась і щодо індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів крові та індексу реактивної відповіді нейтрофілів.

Висновки

Використання аргініну глутамату за схемою одноразово внутрішньовенно перед оперативним втручанням та триразово після хірургічного лікування приводить до зменшення вираженості ендогенної токсемії (зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 %, індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 %, індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів крові на 51,3 %), сприяє покращанню перебігу раннього післяопераційного періоду, а саме зменшенню виділення ексудату із черевної порожнини, починаючи з першої доби післяопераційного періоду ($p < 0,05$), видаленню дренажів з черевної по-

рожнини через 1 добу після оперативного втручання удвічі більшої кількості пацієнтів, скороченню загального ліжкодня на 14,0 %.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, хронічні вірусні гепатити, аргініну глутамат, ендогенна інтоксикація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аргинин в медичинській практиці (обзор літератури) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова. *Журнал АМН Укр. р-ни*. 2004. № 1 (10). С. 340–352.
2. Герасимчук М. В. Роль лейкоцитів та їхніх індексів в оцінці ендогенної інтоксикації при експериментальній абдомінальній патології. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. № 2 (18). С. 350–353.
3. Григ Н. І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология*. 2015. № 1. С. 28–31.
4. Годлевський А. І., Саволук С. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. *Вінниця: Нова Книга*, 2015. 232 с.
5. Дослідження метаболічної інтоксикації та особливості її клініко-біохімічної маніфестації при хронічній патології органів травлення / І. С. Лемко, Н. А. Яковенко, О. П. Голубка та ін. *Лабораторна діагностика*. 2013. № 4 (66). С. 11–15.
6. Ковальчук О. Л. Лапароскопічна хірургія жовчнокам'яної хвороби у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03. Тернопіль, 2010. 384 с.
7. Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Цимбала О. П. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на гострий калькульозний холецистит. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. № 1. С. 149–151.
8. Шмойлов Д. К., Каримов И. З., Одинец Т. Н. Патогенетическая роль ендогенной интоксикации. *Лабораторная диагностика*. 2012. № 2 (60). С. 65–69.

Надійшла до редакції 02.05.2019

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. Б. С. Запорожченко,
дата рецензії 08.05.2019*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

У роботі узагальнено матеріали, що представлені в науковій літературі, та набутий власний досвід проведення передопераційної підготовки у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) на тлі хронічного вірусного гепатиту (ХВГ) у невідкладній хірургії. З метою активізації детоксуючої функції печінки, відновлення активності мітосомальних ферментів гепатоцитів із позитивним впливом на їхню структуру до комплексу терапевтичних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному етапах було застосовано введення аргініну глутамату. Для оцінки ефективності лікування залежно від проведеної терапії 27 пацієнтів з ГКХ у поєднанні з ХВГ були розподілені на 2 групи. Група порівняння, яка складалася із 13 хворих, отримували базисну передопераційну підготовку, тимчасом як 14 пацієнтів дослідної групи отримували аналогічне лікування як і пацієнти групи порівняння та додатково аргініну глутамат. Було проаналізовано динаміку деяких інтегральних показників ендогенної інтоксикації до оперативного втручання, на першу та третю добу після оперативного втручання.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, хронічні вірусні гепатити, аргініну глутамат, ендогенна інтоксикація.

PREOPERATIVE PREPARATION IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

The proposed article summarizes the materials presented in the scientific literature and gains own experience of conducting preoperative preparation in patients with acute calculous cholecystitis (ACC) on the background of chronic viral hepatitis (CVH) in urgent surgery. In order to activate detoxication function of the liver, restoration of activity of microsomal enzymes of hepatocytes and positive influence on their structure into the complex of therapeutic measures at the preoperative and early postoperative stage, the administration of arginine glutamate was used. In order to evaluate the effectiveness of treatment, depending on the treatment performed, 27 patients with ACC in combination with CVH were divided into 2 groups. A comparison group of 13 patients received baseline pre-operative training, while 14 patients in the experimental group received similar treatment as patients in the comparison group and additionally arginine glutamate. The dynamics of some integral indicators of endogenous intoxication prior to surgery and for the first and third day after surgical intervention was analyzed.

Key words: acute calculous cholecystitis, chronic viral hepatitis, arginine glutamate, endogenous intoxication.

УДК 616.831-005-02:504.05Т. М. Муратова, *д-р мед. наук, доц.*,Д. М. Храмцов, *канд. мед. наук,*О. М. Стоянов, *д-р мед. наук, проф.*,В. В. Бабієнко, *д-р мед. наук, проф.*,Ю. М. Ворохта, *канд. мед. наук, доц.***ВПЛИВ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ***Одеський національний медичний університет*

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються основною причиною інвалідизації у світі [2; 7; 8; 10; 14]. Це, перш за все, судинна деменція та наслідки гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [10; 15; 23]. Питанням епідеміології ЦВЗ присвячено чимало досліджень. У нещодавно опублікованому огляді A. Thrift et al. (2017) аналізуються дані різних

національних реєстрів [23]. Показано, що захворюваність на інсульт і смертність від нього корелюють з віком хворих у всіх регіонах світу, при цьому простежується тенденція до більш високої частоти інсультів серед чоловіків (за винятком деяких островів Карибського басейну, де превалюють жінки). При зіставленні частоти виявлення ішемічного інсульту най-

більш високі цифри реєструються в країнах пострадянського простору (Білорусь — 200–400 випадків на 100 000 населення [7], Україна — 280–290 випадків на 100 000 населення [6; 8; 9], Молдова — 370–390 випадків на 100 000 населення [12], Росія — 460–590 випадків на 100 000 населення [2, 3, 11], Казахстан — 250–370 випадків на 100 000 населення [10]). Найнижчий рівень зареєстровано в Австралії (91 випадок на 100 000

населення серед чоловіків і 61 — серед жінок) [23]. Досить низькі рівні поширеності ГПМК у деяких країнах третього світу, вочевидь, пояснюються дефектами діагностики і недосконалістю системи надання медичної допомоги [14; 23].

За даними Feiginetal (2016), більше 90 % усіх випадків ГПМК пов'язані з факторами ризику, які модифікуються. До них, зокрема, належать харчування, фізична активність, шкідливі звички, режим праці та відпочинку, рівень артеріального тиску, рівень глікемії та холестеринемії, наявність порушень серцевого ритму, а також рівень забруднення навколишнього середовища [14].

На жаль, здебільшого випадки ГПМК, яким потенційно можна було б запобігти, реєструються в країнах пострадянського простору [2; 7; 10; 11; 23]. Не є винятком і Україна [6; 8; 9]. За даними офіційної статистики, цереброваскулярні захворювання в Україні є другою за частотою причиною смертності (100–110 тис. смертей, близько 14 % від усіх померлих), щороку відбувається 100–110 тис. інсультів (більше третини з них — у людей працездатного віку), 30–40 % хворих на інсульт помирають протягом перших 30 днів і до 50 % — протягом 1 року від початку захворювання, 20–40 % хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності) і тільки близько 10 % повертаються до повноцінного життя [8].

За даними МОЗ України, найвищі показники поширення інсульту зареєстровані в Дніпропетровській, Донецькій, Запорізькій, Харківській, Київській та Одеській, найнижчі — в Львівській та Івано-Франківській областях. Україна посідає

45-те місце серед країн світу за рівнем смертності від інсульту (18,81 на 100 тис. населення) [9].

На думку експертів ВООЗ, основними причинами росту кількості ЦВЗ у світі є брак фізичної активності та переважання сидячої роботи у сучасному індустріальному суспільстві [13; 21; 22]. Регулярна фізична активність може знизити ризик інсульту на 20–30 % [21].

У роботах вітчизняних і закордонних дослідників встановлено, що споживання фізіологічно неадекватних за своїм сольовим складом питних вод становить ризик для виникнення соматичної патології, зокрема ЦВЗ [5; 16; 20]. Найбільш несприятливими чинниками є поєднання високої загальної мінералізації, загальної жорсткості нижче 3,0 мг-екв/дм³ при кальцій-магнієвому співвідношенні менше 1,5 та вмісту хлоридів вище 250 мг/дм³ за дефіциту фтору [5]. Щодо залежності рівнів захворюваності на ГПМК від метеорологічних умов, то більшість авторів вважають, що під час температурних екстремумів, інтенсивних опадів та різких змін погоди ризик виникнення інсульту збільшується [1; 19]. У нещодавно проведеному дослідженні HEWStroke показано, що при різкому зростанні або зменшенні середньодобової температури і так званого термогідрологічного індексу (ТНІ) частота виникнення як ішемічних, так і геморагічних інсультів зростає [19].

Існують поодинокі повідомлення про вплив дефіциту вітаміну D на ризик ЦВЗ, зумовлений роллю холестерола та кальциферолу у розвитку ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та гіпертензії [16].

Значний інтерес становлять повідомлення про зв'язок ЦВЗ

з експозицією до важких металів, нітрозамінів та їхніх прекурсорів, пестицидів й інших токсичних субстанцій, а також зважених частинок PM₅, PM₁₀ [3; 11; 16]. Частина з них чинить прямий токсичний вплив на нервову систему, інші є предикторами ендотеліальної дисфункції [3; 10; 16]. У роботі М. В. Яшнікової досліджувалася структура сезонної захворюваності на ГПМК в умовах інтенсивного антропогенного забруднення. Автор встановила, що рівень захворюваності на інсульт різко зростає у весняний період, коли збільшується кількість хворих на інсульт. При цьому було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю хворих на інсульт і рівнем концентрації діоксиду азоту та зважених речовин в атмосферному повітрі у певні місяці року [11].

Нарешті, важливу роль у розвитку ЦВЗ відіграє хронічний фізичний та/або емоційний стрес. Нерідко несприятливі психосоціальні умови праці, складне економічне становище, відчуття соціальної неспроможності, невпевненість у завтрашньому дні, надмірне навантаження, дефіцит або надлишок інформації, зовнішній емоційний тиск або булінг, конфлікти у родині або на роботі, різноманітні фрустрації виступають у ролі фону для виникнення як ГПМК, так і хронічних ЦВЗ [17; 18]. Особливе місце посідають порушення сну, як невротичного, так і ситуативного характеру. Депривація сну змінює продукцію лептину, сприяє виникненню інсулінорезистентності, сталим порушенням обміну ліпідів, а відтак — й порушенням мозкового кровообігу [18].

Втім, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених ролі різних чинників навко-

лишнього середовища у формуванні передумов для виникнення ЦВЗ, їм бракує системності. Фрагментарний характер опублікованих даних не дозволяє ранжувати різні чинники за значущістю, що утруднює розробку профілактичних програм на регіональному та загальнонаціональному рівні.

Метою дослідження була оцінка впливу чинників довкілля на ризик розвитку цереброваскулярної патології (в умовах Одеської області).

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено впродовж 2016–2018 рр. на базі інсультної служби неврологічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету. Обстежено 239 пацієнтів з ГПМК, у тому числі 217 — за ішемічним типом, 22 — за геморагічним. Обстеження та лікування здійснювали відповідно до вимог наказу МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» [6]. Серед обстежених хворих переважали чоловіки (62,3 %), середній вік — (60,3±0,8) року.

Додатково до стандартних процедур, передбачених чинними клінічними протоколами, проводили визначення наявних екологічних чинників ризику за допомогою розробленого опитувальника. Оцінювали наявність в анамнезі вказівок на проживання в екологічно несприятливих умовах, на професійні шкідливості, рівень фізичної активності, наявність шкідливих звичок, характер харчування.

Із загальної вибірки обрано 81 (33,9 % від загальної чисельності вибірки) пацієнта, що проживали за межами Одеси у різних районах Одеської області. Проведено аналіз стану об'єктів довкілля за даними спостережень ДУ «Одеський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України» у місцях проживання пацієнтів. Оцінювали інтегральні показники забруднення повітря, ґрунту, питних вод [11].

Для цих пацієнтів розрахований ризик виникнення інсульту за алгоритмом MRSC [21], який враховує вік хворого (1 бал на кожний рік після 20 років), стать (чоловіча +3 бали), освіту (відсутність вищої або середньої спеціальної +4 бали), захворювання нирок (8 балів), цукровий діабет (7 балів), застійна серцева недостатність (5 балів), захворювання периферичних артерій (2 бали), артеріальна гіпертензія (2 бали), ішемічна хвороба серця (1 бал), куріння (8 балів), зловживання алкоголем (більше 7 стандартних порцій на тиждень +3 бали), низька фізична активність (2 бали), прояви агресії (4 бали), депресії (4 бали) та тривоги (3 бали). Проведене порівняння одержаних значень MRSC з тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS [8].

Статистичну обробку виконано методами частотного аналізу таблиць спряженості та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення MS Excel [4].

Результати дослідження та їх обговорення

На момент надходження до стаціонару середній бал за шкалою NIHSS у хворих, включених у дослідження, становив (10,9±0,3) бала. Середній термін

перебування у стаціонарі — (12,8±1,1) доби. При оцінці чинників ризику за даними анамнезу встановлено, що у більшості обстежених пацієнтів виявлено ті чи інші впливи екологічного характеру (табл. 1).

З-поміж 81 пацієнта, що постійно проживали у сільській місцевості, більшість (60,5 %) мали незадовільні умови за безпекою водопостачання та забрудненням овочевої продукції нітратами. Серед цих пацієнтів переважали мешканці Овідіопольського, Лиманського та Біляївського районів. Для цих районів притаманні помірні рівні антропогенного навантаження (рис. 1).

До зони ризику, відповідно до раніш опублікованих даних, включено сільські райони Придунав'я, Бесарабії та Буджаку, а також Любашівський, Миколаївський, Лиманський, Окнянський і Савранський райони області. За даними соціально-гігієнічного моніторингу, особ-

Таблиця 1
Чинники ризику у пацієнтів з ГПМК

Чинники	Абс. (%)
Проживання в екологічно несприятливих умовах	102 (42,7)
Професійні шкідливості	49 (20,5)
Фізична активність	
Нерухомий спосіб життя	167 (69,8)
Важка фізична праця	38 (15,9)
Куріння	106 (44,4)
Зловживання алкоголем (більше 7 стандартних порцій на тиждень)	51 (21,3)
Наркозалежність	6 (2,5)
Гіпертрофний аліментарний статус	174 (72,8)

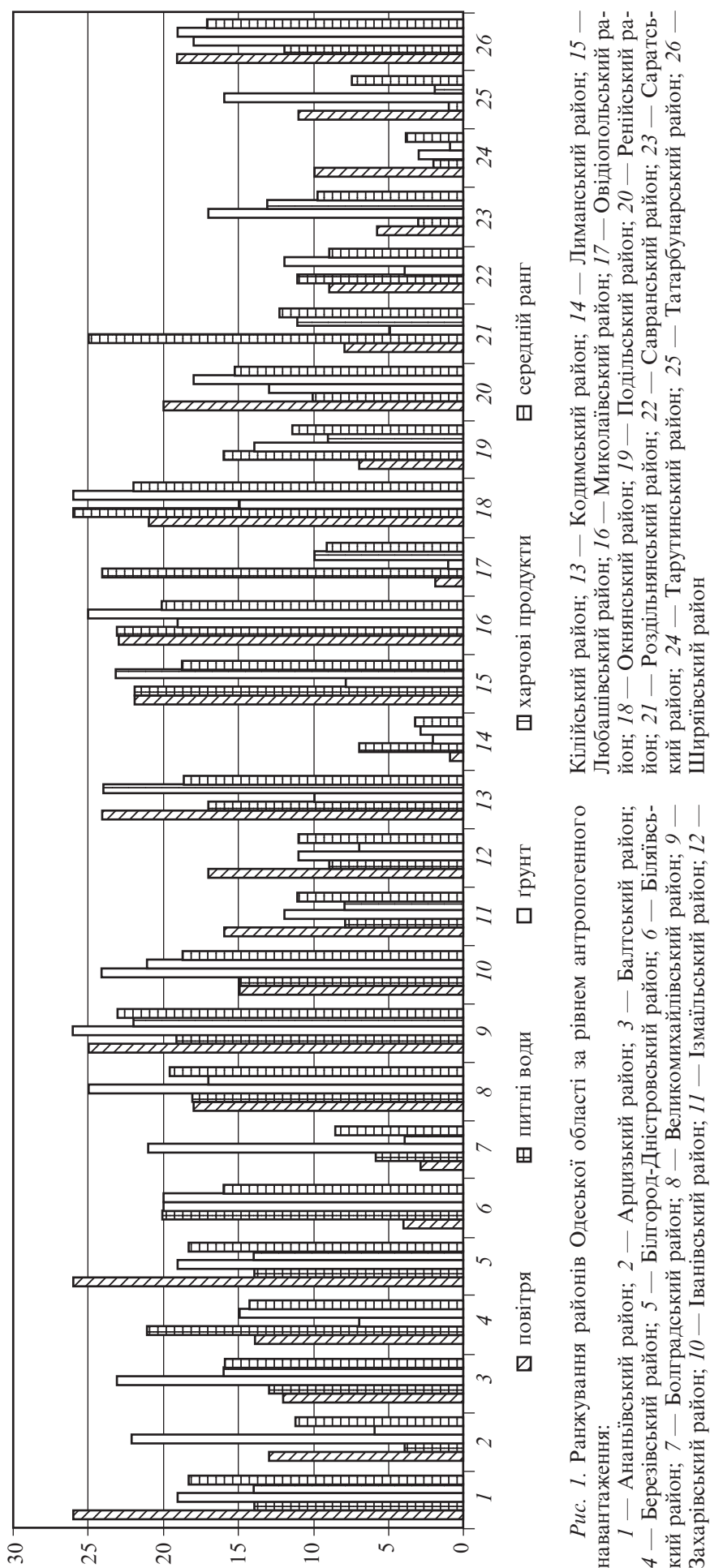


Рис. 1. Ранжування районів Одеської області за рівнем антропогенного навантаження:

1 — Анапівський район; 2 — Арцизький район; 3 — Балтський район; 4 — Березівський район; 5 — Білгород-Дністровський район; 6 — Біляївський район; 7 — Болградський район; 8 — Великомихайлівський район; 9 — Захарівський район; 10 — Іванівський район; 11 — Ізмайлівський район; 12 —

Кілійський район; 13 — Кодимський район; 14 — Лиманський район; 15 — Любашівський район; 16 — Николаївський район; 17 — Овідіопольський район; 18 — Окнянський район; 19 — Подільський район; 20 — Ренійський район; 21 — Роздільнянський район; 22 — Савранський район; 23 — Саратський район; 24 — Тарутинський район; 25 — Татарбунарський район; 26 — Ширяївський район

ливістю формування антропо-екологічних систем на Півдні України є мультиваріантний характер виробничих процесів у вигляді поєднання інтенсивних технологій сільськогосподарського виробництва (аграрна модель) з промисловими та промислово-транспортними комплексами (аграрно-промислова та курортно-промислово-транспортна модель) та інтенсивними процесами антропогенного навантаження на природні біоценози, що призводить до утворення геохімічних аномалій природно-техногенної природи.

Санітарні умови проживання населення в зонах формування геохімічних аномалій та інтенсивного сільськогосподарського виробництва на основі зрошувальних систем характеризуються низькою якістю питної води (високі рівні жорсткості, незбалансованість окремих компонентів макро- та мікроелементного складу) та ризиком впливу на організм токсичних речовин (нітрати, фтор), що потрапляють в організм з продуктами харчування та питною водою. Втім, той факт, що 39,5 % пацієнтів з ГПМК проживали у відносно сприятливих екологічних умовах, свідчить про більшу значущість інших чинників, зокрема адекватної вторинної профілактики інсультів за наявності мультифокального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або порушень серцевого ритму.

При оцінці MRSC встановлено, що цей показник тісно корелює з тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS ($r=0,67$). Крім того, у хворих з повторним інсультом значення MRSC були значущо вищими (в середньому (81 ± 3) бала), ніж у пацієнтів з інсультом, що стався вперше у житті ((73 ± 3) бала).

Висновки

1. Основними чинниками ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу є нерухомий спосіб життя (69,8%), гіпертрофний аліментарний статус (72,8%), куріння (44,4%) та проживання в екологічно несприятливих умовах (42,7%).

2. Незадовільні умови за безпекою водопостачання та забрудненням овочевої продукції нітратами реєструються у 60,5% хворих, що проживають у сільській місцевості.

3. Тяжкість інсульту корелює з ризиком його виникнення за алгоритмом MRSC ($r=0,67$).

4. У хворих з повторним інсультом значення MRSC значущо вище ((81 ± 3) бала), ніж у пацієнтів з інсультом, що стався вперше у житті ((73 ± 3) бала).

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, гостре порушення мозкового кровообігу, довілля, оцінка ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Климова И. А., Меркушкина И. В., Власов А. П. Метеолабильность больных острым нарушением мозгового кровообращения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008. Т. 15, № 3. С. 194–195.

2. Суслина З. А., Варакин Ю. Я. Клинико-эпидемиологические исследования — перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. Т. 3, № 3. С. 4–11.

3. Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 33, № 1. С. 7–13.

4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев: Морион, 2002. 640 с.

5. Мокієнко А. В. Мінеральний склад питних та мінеральних вод як фактор впливу на здоров'я населення (огляд літератури). *Вода: гігієна і екологія*. 2015. № 1/2 (3). С. 50–60.

6. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті: Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html

7. Ярош А. С., Пирогова Л. А., Филина Н. А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. № 3 (47). С. 17–20.

8. Сучасні принципи діагностики та лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Клінічні рекомендації, засновані на доказах / ред. М. Є. Поліщука. Київ, 2018. 208 с.

9. Українська база медико-статистичної інформації. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html?id=242>

10. Утеулиев Е. С., Коньсбаева К. К., Жангалиева Д. Р., Хабиева Т. Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья). *Вестник КазНМУ*. 2017. № 4. С. 122–125.

11. Яшникова М. В. Влияние экологических факторов на возникновение острых нарушений мозгового кровообращения у населения промышленного города Западной Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Т. 7, № 5–2. С. 494–499.

12. Bernic V., Groppa S., Friptuleac G., Efremova D. Evaluate aparticular itati-lorderasandpire a accidentelor vasculare cerebrale in Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei. Stiinta Medica*. 2017. Vol. 1 (53). P. 29–32.

13. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis / E. S. A. Everson-Rose, N. S. Roetker, P. L. Lutsey et al. *Stroke*. 2014 Aug. Vol. 45 (8). P. 2318–2323.

14. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / V. L. Feigin, G. A. Roth, M. Naghavi et al. *Lancet Neurol*. 2016 Aug. Vol. 15 (9). P. 913–924.

15. Hachinski V. The convergence of stroke and dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Dec. Vol. 76 (12). P. 849–852.

16. Khan M., Wasay M. Environment, pollution and stroke. *J Pak Med Assoc*. 2018 Jul. Vol. 68 (7). P. 984–985.

17. The emotional stress and risk of ischemic stroke / D. Kotlega, M. Golab-Janowska, M. Masztalewicz et al. *Neurol Neurochir Pol*. 2016 Jul-Aug. Vol. 50 (4). P. 265–270.

18. Mims K. N., Kirsch D. Sleep and Stroke. *Sleep Med Clin*. 2016 Mar. Vol. 11 (1). P. 39–51.

19. Hiroshima 'Emergency and Weather' Study-stroke collaborators. Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: The HEWS-stroke study / T. Mukai, N. Hosomi, M. Tsunematsu et al. *PLoS One*. 2017 Jun 2. Vol. 12 (6). P. e0178223.

20. Oliynik S. M. Cerebrovascular disease in Odessa region: epidemiology and prognosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5 (8). P. 236–242.

21. Richards A., Cheng E. M. Stroke risk calculators in the era of electronic health records linked to administrative databases. *Stroke*. 2013 Feb. Vol. 44 (2). P. 564–569.

22. Methods for Estimating the Global Burden of Cerebrovascular Diseases / G. A. Roth, C. O. Johnson, G. Nguyen et al. *Neuroepidemiology*. 2015. Vol. 45 (3). P. 146–151.

23. Global stroke statistics / A. Thrift, T. Thayabaranathan, G. Howard et al. *International Journal of Stroke*. 2017. Vol. 12 (1). P. 13–32.

Надійшла до редакції 11.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. М. Ігнат'єв,
дата рецензії 15.05.2019

УДК 616.831-005-02:504.05

Т. М. Муратова, Д. М. Храпцов, О. М. Стоянов, В. В. Бабієнко, Ю. М. Ворохта

ВПЛИВ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Мета дослідження — оцінка впливу чинників довкілля на ризик розвитку цереброваскулярної патології (в умовах Одеської області). Показано, що основними чинниками ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу є нерухомий спосіб життя (69,8 %), гіпертрофний аліментарний статус (72,8 %), куріння (44,4 %) та проживання в екологічно несприятливих умовах (42,7 %). Незадовільні умови за безпекою водопостачання та забрудненням овочевої продукції нітратами реєструються у 60,5 % хворих, що проживають у сільській місцевості. Тяжкість інсульту корелює з ризиком виникнення інсульту за алгоритмом MRSC ($r=0,67$). У хворих з повторним інсультом значення MRSC значущо вище — (81 ± 3) бала, ніж у пацієнтів з інсультом, що стався вперше у житті — (73 ± 3) бала.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, гостре порушення мозкового кровообігу, довкілля, оцінка ризику.

UDC 616.831-005-02:504.05

T. M. Muratova, D. M. Khramtsov, O. M. Stoyanov, V. V. Babienko, Yu. M. Vorokhta

INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE RISK OF CEREBROVASCULAR DISEASE

The purpose of the study was to assess the impact of environmental factors on the risk of cerebrovascular disease (in the Odessa region). It was shown that the main factors of the risk of developing acute cerebrovascular accident are the fixed life style (69.8%), hypertrophic alimentary status (72.8%), smoking (44.4%) and living in environmentally unfavorable conditions (42.7%). Unsatisfactory conditions for the safety of water supply and contamination of vegetable products by nitrates are registered in 60.5% of patients living in rural areas. These verity of the stroke correlates with the risk of stroke by the MRSC algorithm ($r=0.67$). In patients with a repeated stroke, the significance of MRSC is higher (81 ± 3 points) than in patients with a stroke that occurred for the first time in life (73 ± 3 points).

Key words: cerebrovascular pathology, acute cerebrovascular accident, environment, risk assessment.

UDC 614.1(410)

Rodney P. Jones, *PhD, ACMA, CGMA*

ALL-CAUSE MORTALITY AND NHS SICKNESS ABSENCE RATES IN ENGLAND SHOW A LAGGED SERIES OF STEP-LIKE CHANGES

Healthcare Analysis & Forecasting, Worcester, UK

Introduction

While working at a hospital in Berkshire, England in 1993 it was noted that medical admissions (and only medical admissions) showed a dramatic step-like increase which commenced precisely in mid-March. Nothing in the hospital or surrounding health care system had been changed, and this unique event appeared to sweep across the whole UK [1–3].

This unique type of event appears to keep recurring, but because such behaviour is deemed impossible it has received almost no attention [3; 4].

A key feature is that whenever medical admissions show such a

step-like increase this is seemingly accompanied by an increase in all-cause mortality [3; 4]. Additional research reveals that other health associated events such as emergency department attendances, GP referral and the gender ratio at birth all show similar behaviour [5–9]. Staff sickness absence in the National Health Service (NHS) also behaves in the same way [10].

This study uses data for the whole of England to explore the issue of whether there are lags between staff sickness absence among NHS workers and all-cause mortality.

Methods

This study uses monthly staff sickness absence rates for the NHS in England (April 2009 to January 2018) obtained from NHS

Digital [11] and monthly deaths (all-cause mortality) in England over the same period obtained from the Office for National Statistics [12] to construct a rolling (or moving) 12-month average of staff sickness absence or deaths. To detect the step-like changes successive blocks of 12-month average absence/deaths are then compared, i. e. January to December 2012 is compared against January to December 2013, move forward one month and repeat the comparison. Such rolling 12-month averages have the advantage that seasonality is removed, that data over 12-months has less statistical scatter than data from a single month, and that step-like changes are revealed as a series of up/down cycles.

Results

Figure 1 presents the results of this analysis where a lagged set of step-up and step-down behaviour, called on/off switching, is clear. Recall that the peak in sickness absence seen at January 2013 is in fact for the 12-months ending January 2013 versus the 12-months ending January 2012, hence a step-like increase in sickness absence commenced in February of 2012 and then endured for a full 12-months, etc.

Discussion

While on/off switching in sickness absence and deaths may be a new phenomenon, the concept of on/off switching is implicit in the use of Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) models in forecasting [13]. Additional spatiotemporal factors can be added to these models [14]. Spatiotemporal aspects of sickness absence are considered in an accompanying article in this edition.

As can be seen in Fig. 1 both onset and cessation of each step-change is slightly over two years apart, i. e. is not a seasonal phenomenon, and that all-cause mortality appears to lag sickness absence by around eight months.

Based upon other research a time-cascade of human health emanates out of each event. Hence first to occur at roughly the same time is an increase in staff sickness absence and a switch to a higher gender ratio at birth — subject to the nine-month gestational period [8]. Then follows an increase in medical admissions and around two-months later follows the increase in all-cause mortality [2; 5; 6; 15]. An increase in GP referral appears to occur within this continuum depending on the speciality of care [16].

This unique behaviour commences at very small area level, i. e. at spatial units about the size of a social network and shows evidence of spatiotemporal spread

the type of which would accompany an infectious outbreak [15]. This local area spread creates the composite picture observed at national level as in Fig. 1. Year-of-birth cohort effects also seem to be involved [17].

Based on the range of diagnoses affecting both deaths and medical admissions mini-outbreaks (including reinfection) of the persistent immune modifying herpes virus cytomegalovirus (CMV) have been proposed as a potential cause [1; 7; 8; 18]. CMV as the cause awaits confirmation. The one-year duration of each event may be linked to the fact that there is a distinct transition in health status which occurs in the last year of life [19–21].

Researchers in occupational health, sickness absence and medical conditions are advised to use running 12-month analysis to reveal these hidden patterns, and to check that these events are not

Rolling 12-month
difference, %

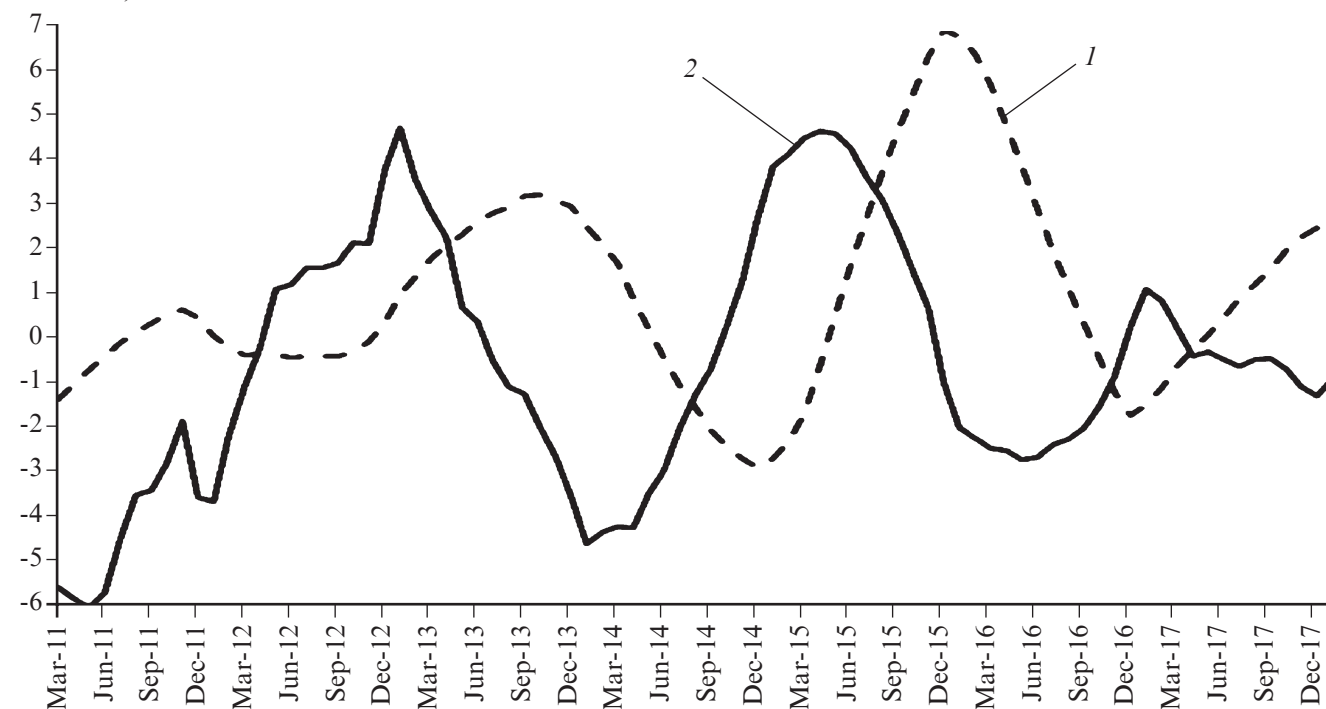


Fig. 1. Rolling 12-month average differences in all-cause mortality (1) and NHS staff sickness absence (2) in England

acting as a confounder in existing research which is usually based on calendar year totals.

Ключові слова: відсутність хвороби, смертність від будь-яких причин, національна служба охорони здоров'я, Англія, відсталі цикли, покрокові зміни.

REFERENCES

1. Jones R. Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? *Hypotheses in Clinical Medicine*. 2013. P. 37–79. Eds. M. Shojja, et al. New York: Nova Science Publishers Inc. URL: http://www.hcaf.biz/2013/CMV_Read.pdf
2. Jones R. Recurring outbreaks of an infection apparently targeting immune function, and consequent unprecedented growth in medical admission and costs in the United Kingdom: A review. *Brit. J. Med. Medical Res.* 2015. Vol. 6 (8). P. 735–770. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14845
3. Jones R. Periods of unexplained higher deaths and medical admissions have occurred previously — but were apparently ignored, misinterpreted or not investigated. *Eur J Internal Med*. 2018. Vol. 40. P. e18–e20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.004>
4. Jones R. Outbreaks of a presumed infectious pathogen creating on/off switching in deaths. *SDRP J Infect Dis Treatment Therapy*. 2017. Vol. 1 (1). P. 1–6. <http://www.openaccessjournals.siftdesk.org/articles/pdf/Outbreaks-of-a-presumed-infectious-pathogen-creating-on-off-switching-in-deaths20170606102727.pdf>
5. Jones R. 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. *Brit. J. Med. Medical Res.* 2015. Vol. 5 (11). P. 36–1380. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14285
6. Jones R. Are emergency admissions contagious? *Brit. J. Healthcare Manage.* 2015. Vol. 21 (5). P. 227–235.
7. Jones R. Is cytomegalovirus involved in recurring periods of higher than expected death and medical admissions, occurring as clustered outbreaks in the northern and southern hemispheres? *Brit J. Med. Medical Res.* Vol. 11 (2). P. 1–31. doi: 10.9734/BJMMR/2016/20062
8. Jones R. Outbreaks of a presumed infectious agent associated with changes in fertility, stillbirth, congenital abnormalities and the gender ratio at birth. *Brit J. Med. Medical Res.* 2017. Vol. 20 (8). P. 1–36. doi: 10.9734/BJMMR/2017/32372
9. Jones R. Do outbreaks of 'Disease X' regulate NHS beds and costs? *Brit. J. Healthc. Manage.* 2018. Vol. 24 (4). P. 204–205.
10. Jones R. Unusual trends in NHS staff sickness absence. *Brit. J. Healthcare Manage.* 2016. Vol. 22 (4). P. 239–240.
11. NHS Digital. NHS Sickness absence rates: January 2018. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-sickness-absence-rates/nhs-sickness-absence-rates-january-2018-provisional-statistics>
12. Office for National Statistics. Deaths registered monthly in England and Wales. 2018. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/births-deathsandmarriages/deaths/datasets/monthlyfiguresondeathsregisteredby-areaofusualresidence>
13. Navares R., Diaz J., Linares C. et al. Comparing ARIMA and computational intelligence methods to forecast daily hospital admissions due to circulatory and respiratory causes in Madrid. *Stoch Environ Res Risk Assess.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00477-018-1519-z>
14. Shariff S., Suhaimi M., Zahari S., Derasit Z. Alternative Methods for Forecasting Variations in Hospital Bed Admission. *Indonesian J. Elect. Eng. Computer Sci.* 2018. Vol. 9 (2). P. 410–416. <http://doi.org/10.11591/ijeecs.v9.i2>
15. Jones R. 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. *FGNAMB*. 2016. Vol. 2 (2). P. 1–13. doi: 10.15761/FGNAMB.1000129
16. Jones R. Increasing GP referrals: collective jump or infectious push? *Brit J Healthcare Manage.* 2012. Vol. 18 (9). P. 487–495.
17. Jones R. Age-specific and year of birth changes in hospital admissions during a period of unexplained higher deaths in England. *Eur J Internal Med*. 2017. Vol. 45. P. 2–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.039>
18. Jones R. International outbreaks of a novel type of infectious immune impairment: A call to action. *Досягнення біології та медицини (Achievements in Biology and Medicine — transl)*. 2017. Vol. 29 (1). P. 75–81.
19. Kalbarczyk-Steclik M., Nicinska A. The last and previous year of life in Europe: A comparative analysis of care received and daily living limitations. 2015. *J Aging Gerontol*. Vol. 3. P. 1–7.
20. Cubanski J., Neuman T., Griffin S., Damico A. Medicare spending at the end of life: A snapshot of beneficiaries who died in 2014 and the cost of their care. 2016. <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/medicare-spending-at-the-end-of-life/>
21. Busse R., Krauth C., Schwartz F. Use of acute hospital beds does not increase as the population ages: results from a seven-year cohort study in Germany. *J Epidemiol Community Health.* 2002. Vol. 56. P. 289–293.

Submitted 02.05.2019

Reviewer docent A. I. Ponomarenko,
date of review 23.04.2019

УДК 614.1(410)

Родні П. Джонс

ПОКАЗНИКИ СМЕРТНОСТІ ВІД БУДЬ-ЯКИХ ПРИЧИН ТА ВІДСУТНОСТІ ХВОРОБИ NHS В АНГЛІЇ ДЕМОНСТРУЮТЬ ВІДСТАВАННЯ ПОКРОКОВИХ ЗМІН

Покрокові зміни як здоров'я медичних працівників, так і загальної смертності від будь-яких причин у більш широкій популяції Англії відстають приблизно на 8 місяців. Як відомо, багато інших аспектів медичної допомоги показують однакові покрокові зміни.

Ключові слова: відсутність хвороби, смертність від будь-яких причин, національна служба охорони здоров'я, Англія, відсталі цикли, покрокові зміни.

UDC 614.1(410)

Rodney P. Jones

ALL-CAUSE MORTALITY AND NHS SICKNESS ABSENCE RATES IN ENGLAND SHOW A LAGGED SERIES OF STEP-LIKE CHANGES

Step-like changes in both healthcare worker sickness absence and all-cause mortality in the wider population of England are shown to lag by around 8 months. Many other aspects of medical care are known to show the same step-like changes.

Key words: sickness absence, all-cause mortality, national health service, England, lagged cycles, step-change.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

¹ ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, Украина,

² Университет в Бельско-Бялой, Бельско-Бяла, Польша

Хронический панкреатит (ХП) является одним из самых сложных полиэтиологических заболеваний в клинике внутренних болезней, что часто приводит к постоянной или временной потере трудоспособности. Это свидетельствует о его не только медицинском, но и социальном значении [1; 2]. За последние 10 лет заболеваемость ХП среди населения молодого возраста выросла почти в 4 раза, а средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет. Это увеличило часть женщин среди пациентов с ХП на 30 % [3; 4].

Широкое распространение ХП среди работающего населения, постоянно прогрессирующее течение с устойчивым увеличением функциональной недостаточности поджелудочной железы и развитие трофологической недостаточности, болевой синдром, который трудно поддается лечению, необходимость постоянного соблюдения диеты, нередко пожизненная ферментная терапия делают ХП одной из важнейших социально-экономических проблем современной медицины [5; 6].

Известно о негативном влиянии ХП на сердечно-сосудис-

тую систему. Однако механизмы воздействия воспалительного процесса поджелудочной железы на развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) еще не изучены [7]. Установлено, что у 15,5 % больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая панкреатиты, возникает ИБС — стенокардия, атеросклеротический или постинфарктный кардиосклероз. Ухудшение насосной функции сердца и атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов, обеспечивающих кровообращение в поджелудочной железе, приводят к патологическим изменениям в органе, а системная гипоксия при ИБС способствует фиброзированию паренхимы поджелудочной железы [8; 9].

В последние годы изучение качества жизни (КЖ) во всем мире является одной из актуальных проблем в медицине. Понятие «качество жизни» положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов лечения. Согласно новой концепции клинической медицины, КЖ больного есть или главной, или дополнительной

целью лечения. Оценка КЖ особенно важна при хронических заболеваниях, требующих длительного лечения [10; 11]. Все больше внимания уделяется изучению сочетания гастроэнтерологических заболеваний с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. Высокое медико-социальное значение как ХП, так и ИБС определяется их значительным вкладом в патологию людей социально активного возраста, большими затратами на диагностику и лечение, снижением КЖ и инвалидностью. Именно поэтому исследования КЖ у пациентов с коморбидным течением ХП и ИБС является актуальным [13; 14].

Цель работы — изучить и сравнить КЖ у пациентов с ХП по отношению к пациентам с ХП и сопутствующей ИБС.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели были обследованы 82 пациента с ХП. Их разделили на две группы: в I группе — 52 пациента с ХП в сочетании с ИБС; во II группе — 30 пациентов с ХП. Они были сопоставимыми по этиологическим факторам, социально-экономическим условиям и питанию. Также было исключено влияние алкогольного фактора.

Среди пациентов было 42 (51,2 %) мужчины (средний возраст — $48,9 \pm 6,7$) лет) и 40 (48,8 %) женщин со средним возрастом ($52,5 \pm 7,4$) лет. Средняя продолжительность ХП составила ($14,3 \pm 5,1$) года; а средняя продолжительность ИБС — ($5,7 \pm 2,1$) года. Обследование пациентов осуществлялось с их согласия. В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, стенокардией III–IV функционального класса, сахарным диабетом средней или тяжелой степени тяжести, что требует приема инсулина, тяжелой артериальной гипертензией, онкологией, сердечно-сосудистыми и соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Исследования соответствуют требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве объекта исследования» по решению Комитета по биоэтике ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины» № 21/2017.

Диагноз ХП был верифицирован в соответствии с Марсельско-Римской классификацией, что соответствует «Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации больных хроническим панкреатитом», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Украины № 638 от 09.10.2014 г. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с «Унифицированным клиническим протоколом первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи больным

со стабильной ишемической болезнью сердца», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Украины № 152 от 02.03.2016 г.

Для оценки КЖ использовались стандартизированные общий и специфический опросники. Общие опросники применяются при любом патологическом состоянии и позволяют сравнивать КЖ при различных заболеваниях, но не оценивать специфические для конкретной патологии аспекты. Специфические опросники малочувствительны в оценке влияния сопутствующей патологии. Поэтому для достоверности результатов мы использовали одновременно как специфический, так и неспецифический опросники.

Пациентов оценивали с помощью общего опросника — the Medical Outcomes Study 36-Item (MOS SF-36), в котором 36 пунктов сгруппированы в 8 шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами, где 100 баллов — полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое здоровье. Количественно оценивались следующие показатели:

— физическое функционирование — шкала, которая оценивает как физическое состояние ограничивает физическую активность (ходьба, подъем по лестнице);

— ролевое физическое функционирование — влияние физического состояния на повседневную деятельность (работа, ежедневные обязанности);

— боль — шкала интенсивности боли;

— общее состояние здоровья — оценка состояния здоровья пациента на данный момент и перспективы лечения;

— жизнеспособность — шкала жизнеспособности;

— социальное функционирование — шкала социального функционирования;

— ролевое эмоциональное функционирование — шкала, показывающая эмоциональное состояние; дает возможность оценить, как эмоциональное состояние препятствует выполнению работы или другой повседневной деятельности;

— психическое здоровье — шкала, характеризующая настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Физический компонент здоровья отражают шкалы с 1-й по 4-ю, а психологический компонент — с 5-й по 8-ю.

Для оценки выраженности гастроэнтерологической симптоматики и КЖ использовалась русская версия специального опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), содержащий его 15 вопросов, сгруппированных в 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, запор, диарея, диспепсия. Показатели шкал колеблются от 1 до 7 баллов, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с помощью стандартных программных пакетов Microsoft Excel и компьютерной программы Statistica for Windows версии 10.0 (Stat Soft inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка результатов проведенного исследования показала, что КЖ пациентов группы ХП + ИБС по сравнению с группой ХП была статистически значимо ниже по шкалам, которые оценивали как психологи-

Сравнительный анализ качества жизни по шкалам анкеты SF-36 (в баллах, $M \pm m$)

Шкала опросника SF-36	Группы сравнения	
	ХП, n=30	ХП + ИБС, n=52
Физическое функционирование	49,9±0,9	35,3±0,9*
Роль физическое функционирование	52,6±0,9	42,1±0,7*
Боль	28,6±0,8	40,9±1,0*
Общее состояние здоровья	48,1±0,7	43,1±0,7*
Жизнеспособность	56,4±0,7	46,6±0,7*
Социальное функционирование	57,8±0,9	46,7±1,0*
Роль эмоциональное функционирование	66,5±0,8	53,9±0,7*
Психическое здоровье	68,9±0,7	55,7±0,8*

Примечание. * — достоверность различий в ХП + ИБС группе по сравнению с группой ХП ($p < 0,05$).

ческий, так и физический компонент здоровья ($p < 0,05$).

Согласно данным табл. 1, наличие сопутствующей ИБС достоверно ухудшало КЖ больных ХП по всем шкалам, отражающим физическое состояние пациента, а именно: физическую активность, роль физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненную активность. Среди больных ХП + ИБС низкие показатели отмечались и по шкалам психического здоровья. Это указывает на то, что повседневная деятельность больного не только не ограничивалась клиническими проявлениями ИБС, но и сопровождалась негативной эмоциональной окраской, резким упадком сил и энергии, отсутствием побуждений и достаточного физического потенциала для адекватного выполнения повседневной работы, что связано с наличием одновременно двух существующих заболеваний.

Анализируя данные тестирования больных с ХП + ИБС с помощью специализированного гастроэнтерологического опросника GSRS, было установлено, что ведущее место в клинике заболевания занимают болевой, диспепсический и диарейный синдромы ($p > 0,05$). Эти синдромы следует рассматривать как основной фактор, снижающий КЖ у пациентов с ХП и сопутствующей ИБС. Суммарный балл по опроснику GSRS (среднее арифметическое значение показателей всех шкал) у пациентов группы ХП + ИБС был $(4,4 \pm 0,2)$ балла, а у пациентов с изолированным ХП — $(4,0 \pm 0,1)$ балла (рис. 1).

Выводы

Пациенты с ХП в сочетании с ИБС имели достоверно более низкое КЖ по сравнению с па-



Рис. 1. Сравнительный анализ качества жизни по шкалам анкеты GSRS (в баллах; $M \pm m$)

циентами с изолированным ХП (по специфическому для патологии желудочно-кишечного тракта опроснику GSRS и неспецифическому опроснику SF-36; $p < 0,05$). Это показало объективную отягчающую роль сопутствующей ИБС на течение хронического панкреатита.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, якість життя, опитувальники SF-36 і GSRS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babinets L. S. Patohenetychni aspekty khronichnoho pankreatytu biliarnoho henezu pislia kholetsystektomii. *Vestnyk kluba pankreatolohov*. 2014. Vol. 3 (24). P. 4–8.

2. Schneider A., Lühr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 42. P. 101–119.

3. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1282–1291.

4. Quality of life in patients with chronic pancreatitis — Possibilities of measurement of the phenomenon in research / Jan Chrastina, Denisa Bednášová, Libuše Ludíková et al. *J. Kontakt*. 2015. Vol. 17. P. 89–95.

5. Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome / L. S. Babinets, N. A. Melnyk, N. O. Shevchenko et al. *J. Wiadomosci lekarskie*. 2018. Vol. 2. P. 337–340.

6. Palychata M. V., Babinets L. S., Pronyuk O. V. Quality of life patients with chronic pancreatitis and related anemia. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. 2017. Vol. 2. P. 113–114.

7. Samuel Han, Yoel Carrasquillo, Julien Fahed. Quality of life comparison in chronic pancreatitis patients: A case-control study. *J. Pancreatology*. 2015. Vol. 3. P. 567–568.

8. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini et al. *J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 100. P. 18–26.

9. Babinets L. S., Dronyak Yu. V. Askarydoz i khronichnyi pankreatyt: spilni etiopatohenychni aspekty, optymizatsiia likuvannia v praktytsi simeinoho likaria. *J. Simeina medytsyna*. 2014. Vol. 2. P. 101–104.

10. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. R. Kirk, J. S. White, L. McKie et al. *J. Gastrointest Surg*. 2012. Vol. 10. P. 499–503.

11. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockeng, M. Pertkiewicz et al. *Clin. Nutr*. 2013. Vol. 25 (2). P. 275–284.

12. A case of chronic pancreatitis with difficult control of persistent pan-

creatic ascites / Yu. Sato, Yosuke Kawasaki, Takaaki Tokuda et al. *J. Pancreatology*. 2016. Vol. 16. P. 161–164.

13. Babinets L. S., Nazaruk N. V. Porivnialnyi analiz yakosti zhyttia khvorykh na khronichnyi biliarnyi pankreatyt pislia kholetsystektomii. *J. Gastroenterolohiia*. 2015. Vol. 4 (58). P. 79–82.

14. Pezzilli R., Fantini L., Calculli L. The quality of life in chronic pancreatitis: the clinical point of view. *J. Pancreas*. 2011. Vol. 7. 113–116.

Поступила в редакцию 29.05.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. Р. Баязитов,
дата рецензии 3.06.2019

УДК 616.37-689.85-02

Л. С. Бабинец, В. П. Марценюк, Н. А. Мельник

СОПУТСТВУЮЩАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Цель исследования — изучить и сравнить качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом и пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

В исследование вошли 52 пациента с хроническим панкреатитом и сопутствующей ишемической болезнью сердца и 30 больных с изолированным хроническим панкреатитом. Качество жизни всех пациентов оценивали с помощью общего медицинского опросника — the Medical Outcomes Study 36-Item и специализированного гастроэнтерологического опросника the Gastrointestinal Symptom Rating Scale.

Пациенты с хроническим панкреатитом и сопутствующей ишемической болезнью сердца имели статистически значимо более низкий уровень качества жизни по всем шкалам как неспецифического опросника SF-36, так и специфического гастроэнтерологического опросника GSRS относительно таких в группе больных с изолированным хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, качество жизни, опросники SF-36 и GSRS.

UDC 616.37-689.85-02

L. S. Babinets, V. P. Martsenyuk, N. A. Melnyk

CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE AS A FACTOR IN REDUCING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

The aim: to study and compare the quality of life of patients with chronic pancreatitis in regarding to patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease.

The study included 52 patients with chronic pancreatitis with coronary heart disease and 30 patients with isolated chronic pancreatitis. The quality of life of all patients was evaluated by using a common medical questionnaire — the Medical Outcomes Study 36-Item, and a specialized gastroenterological questionnaire the Gastrointestinal Symptom Rating Scale.

Patients with chronic pancreatitis with coronary heart disease had a significantly lower level of quality of life scores on all scales both a questionnaire Medical Outcomes Study 36-Item and by gastroenterological questionnaire the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in regarding to the group of patients with isolated chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, quality of life, questionnaires SF-36 and GSRS.

УДК 577.156;612.015.349

О. З. Бразалук, д-р біол. наук, проф.,

О. Ю. Євстафєва

АКТИВНІСТЬ ГІДРОКСИБУТИРАТДЕГІДРОГЕНАЗИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ДИНАМІЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Дніпропетровська медична академія

Вступ

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, пов'язане з впливом на плід гіпоксії, інтранатальної та постнатальної асфік-

сії, залишається однією з головних причин порушення психомоторного розвитку, що в 1/4 випадків призводить до рухових та/або когнітивних вад у дітей [2]. Гіпоксія тканин — типовий

патологічний процес, що виникає внаслідок недостатності біологічного окиснення. В результаті тканинної гіпоксії порушуються синтез АТФ, забезпечення енергетичних функцій та пластичних процесів у клітині, зокрема в мітохондріях [3].

© О. З. Бразалук, О. Ю. Євстафєва, 2019

Одним з найбільш достовірних маркерів тяжкості гіпоксії, що дозволяє прогнозувати наслідки, є концентрація лактату в крові. Однак необхідно відмітити, що гіперлактатемія може бути зумовлена порушеннями оксигенації на всіх рівнях кисневого каскаду, починаючи з розладу дихальної системи та кровообігу та закінчуючи ураженням внутрішньоклітинних структур [5; 8].

Розвитку постгіпоксичних порушень з боку міокарда у новонароджених сприяють такі анатомо-фізіологічні особливості, як гіперкатехоламінемія та розсипний тип коронарних артерій. Як наслідок, виникає різке зменшення утворення макроергів у мітохондріях кардіоміоцитів, диселектролітні зміни, тканинний ацидоз, переважання вуглеводного компонента.

Недостатність енергетичного обміну міокарда викликає швидке зниження його скорочувальної функції, що призводить до широкого спектра порушень: від незначних гемодинамічних ускладнень, транзиторної ішемії до некротичних змін міокарда та папілярних м'язів [1; 9]. Ураження серця, що виникло в неонатальному періоді, має прояви і в більш старшому віці у вигляді аритмій, функціональних кардіоміопатій, поглиблює перебіг вроджених вад серця. Тяжкі ураження серця, що призводять до ранньої інвалідності та навіть летального кінця, у багатьох випадках мають початок в періоді новонародженості [3; 9], тому ця проблема є актуальною в соціальному відношенні.

Найбільш чутливі до впливу гіпоксії недоношені діти внаслі-

док незрілості основних систем організму, більш тривалого періоду адаптації до позаутробного життя [4; 6]. У літературі наявні окремі публікації, присвячені віддаленим ризикам кардіоваскулярної патології, що асоційовані з низькою масою тіла при народженні [4; 11]. Однак відсутні чіткі клініко-функціональні та лабораторні критерії ураження міокарда у недоношених новонароджених з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. Тому проблема гіпоксичних уражень у цій групі новонароджених актуальна як в медичному, так і соціальному аспекті.

Важливим біохімічним показником метаболізму є активність одного з центральних ензимів вуглеводного обміну лактатдегідрогенази (ЛДГ), який каталізує зворотне перетворення лактату в піруват у присутності НАД/НАДН, що виконують функції коензиму. Внутрішньоклітинний ензим ЛДГ з ушкоджених міокардіоцитів надходить у кров, тому за зростанням рівня ЛДГ у сироватці крові можливо виявити глибину деструктивних змін міокарда [7; 10]. Гідроксибутиратдегідрогеназа (ГБДГ) — «інфарктний» ізоензим ЛДГ, ЛДГ-1, що має значно більшу кардіоспецифічність, ніж ЛДГ загальна. Рівень активності ГБДГ, у комплексі з іншими показниками, може використовуватися для оцінки гіпоксично-ішемічного ураження серцевого м'яза недоношеного новонародженого [1; 5].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі КЗ «Обласна дитяча клі-

нічна лікарня» у 2017–2018 рр. Основна група — 114 недоношених дітей з екстремально низькою та низькою масою тіла при народженні (64 хлопчики і 50 дівчаток), які були розділені на дві підгрупи: до I підгрупи увійшли 55 дітей (33 хлопчики і 23 дівчинки) з екстремально низькою (до 1000 г) масою тіла при народженні, до II підгрупи — 59 дітей (31 хлопчик і 28 дівчаток) з низькою масою тіла при народженні (від 1000 до 1500 г). Група контролю — 65 здорових доношених новонароджених (40 хлопчиків і 25 дівчаток).

Гестаційний вік дітей I підгрупи основної групи становив від 26 до 30 тиж. (рис. 1), середня маса при народженні — (882 ± 89) г; термін гестації дітей II підгрупи основної групи дорівнював 30–36 тиж., середня маса при народженні — (1290 ± 140) г. У контрольній групі новонароджені з гестацією 38–39 тиж. мали середню масу (2447 ± 645) г. Критерії включення в основну групу: маса тіла при народженні до 1500 г, стабілізація основних вітальних функцій до 1 міс. життя. Критерії виключення: наявність генетичних захворювань, виявлені антенатально вади розвитку.

У сироватці крові, отриманої в перший день життя та по закінченні неонатального періоду, досліджували рівень лактату, активність ЛДГ та ГБДГ за допомогою реактивів Beckman Coulter (USA). Концентрацію лактату визначали колориметричним методом у мілімолях на літр (ммоль/л); активність ензимів — кінетично при 37 °C інкубації в одиницях на літр (Од/л). Для статистичної обробки даних використовували

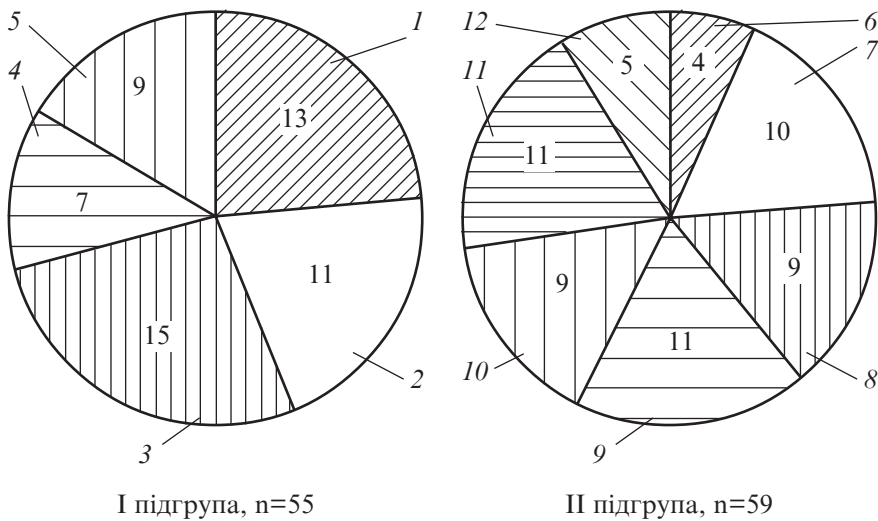


Рис. 1. Кількість дітей основної групи за строком гестації: 1 — 26 тиж.; 2 — 27 тиж.; 3 — 28 тиж.; 4 — 29 тиж.; 5 — 30 тиж.; 6 — 31 тиж.; 7 — 32 тиж.; 8 — 33 тиж.; 9 — 34 тиж.; 10 — 35 тиж.; 11 — 36 тиж.; 12 — 37 тиж.

параметричні (за Стьюдентом) та непараметричні (за Манном — Уїтні) критерії. Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей I підгрупи в першу добу життя був виявлений достовірно високий рівень лактату, який переважав референсні значення майже удвічі ($p \leq 0,05$), що підтверджує високий рівень тканинної гіпоксії цієї у цих дітей внаслідок дисбалансу кисневого обміну та вказує на переважання анаеробного метаболізму вуглеводів. До розвитку анаеробного метаболізму приз-

водять як порушення транспорту кисню до тканин, так і розлад утилізації кисню тканинами. Гіперлактатемія завжди вказує на критичний стан пацієнта та є прогностично несприятливою ознакою [5]. Протягом місяця рівень лактату в сироватці крові дітей I підгрупи майже не знизився, що свідчить про стійкий метаболічний стрес. У дітей II підгрупи на початку неонатального періоду рівень лактату, що переважав на 9,2 % ($p \leq 0,05$) навіть показники дітей I підгрупи, наприкінці знизився на 25,2 % ($p \leq 0,05$), імовірно, внаслідок наявності резервів компенсації порушень метаболі-

му; але не досяг норми (табл. 1).

У здорових доношених дітей на початку періоду новонародженості вміст лактату в крові знаходився в межах норми та знизився наприкінці на 8,9 % ($p \leq 0,05$). При народженні у дітей I та II підгруп основної групи спостерігався тісний прямий кореляційний зв'язок між гестаційним віком і рівнем лактату ($r=0,91$; $p \leq 0,05$ та $r=0,82$; $p \leq 0,05$ відповідно); тісний прямий зв'язок між масою тіла і рівнем лактату виявився менш вираженим ($r=0,85$; $p \leq 0,05$ та $r=0,74$; $p \leq 0,05$ відповідно). Таким чином, ступінь недоношеності є вирішальним чинником розвитку гіперлактатемії у недоношених дітей у критичному стані.

Дослідження рівня ЛДГ встановили, що у немовлят основної групи рівень цього ензиму в перший день життя вірогідно значно вище норми (до 975 Од/л) і поступово знижується протягом місяця на 16,3 % у дітей I підгрупи та на 24,5 % у дітей II підгрупи; в обох підгрупах рівень ЛДГ залишився вище референсних значень. Енергетичне забезпечення організму новонародженого зумовлене, перш за все, аеробними механізмами. В умовах енергетичного напруження компенсаторно активується анаеробний шлях

Таблиця 1

Вміст лактатдегідрогенази, гідроксибутиратдегідрогенази та їхнього співвідношення, а також лактату в сироватці крові недоношених і здорових дітей ($M \pm m$)

Показник	I підгрупа (n=55)		II підгрупа (n=59)		Контрольна група (n=65)	
	5-та–7-ма доба життя	1 міс.	5-та–7-ма доба життя	1 міс.	5-та–7-ма доба життя	1 міс.
Лактат, ммоль/л	5,15±0,36	5,12±0,69**	5,59±0,11*	4,18±0,61**	1,95±0,39	1,73±0,35
ЛДГ, Од/л	1328,0±86,3	1112,6±134,1	1100,9±161,0*	830,6±163,0**	572,1±69,7	559,5±48,3
ГБДГ, Од/л	1132,30±70,95	863,3±124,0	970,3±149,6*	633,1±133,4**	404,9±51,9	381,3±32,2
ЛДГ/ГБДГ	1,16±0,03	1,13±0,05**	1,14±0,02*	1,32±0,04**	1,42±0,06	1,47±0,05

Примітка. Статистична різниця: * — порівняно з I підгрупою ($p \leq 0,05$); ** — порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,01$).

утилізації глюкози, при якому підвищується рівень анаеробних ензимів, насамперед ЛДГ.

В обох підгрупах на початку неонатального періоду між концентраціями лактату та ЛДГ у сироватці крові виявлено пряму кореляцію ($r=0,81$; $p\leq 0,05$ та $r=0,75$; $p\leq 0,05$ відповідно). При народженні між гестаційним віком і рівнем ЛДГ у сироватці крові кореляційний зв'язок ($r=0,78$; $p\leq 0,05$) виявився більш тісним, ніж між масою тіла та вмістом цього ензиму в сироватці крові ($r=0,69$; $p\leq 0,05$). У дітей I підгрупи протягом періоду новонародженості зростання рівнів лактату та ЛДГ знаходилося у тісному прямому зв'язку ($r=0,75$; $p\leq 0,05$); у II підгрупі кореляційний зв'язок між ними виявився менш вираженим ($r=0,63$; $p\leq 0,05$).

За даними дослідження, у дітей контрольної групи на початку неонатального періоду спостерігався високий вміст ЛДГ у сироватці, але в межах норми; наприкінці цього періоду він знизився на 9,8 % ($p\leq 0,05$). У здорових доношених немовлят транзиторні гіперфункція та порушення метаболізму міокарда, зумовлені змінами газообміну, адаптацією кровообігу, перш за все малого кола, до відсутності плацентарно-пуповинного кровопостачання та закриття аортальної протоки, нормалізуються протягом першого місяця життя [4].

Зниження концентрації ЛДГ свідчить про відновлення адекватного енергообміну в клітинах. У дітей цієї групи на початку та наприкінці першого місяця життя тісних кореляційні зв'язків між рівнями лактату та ЛДГ не виявлено ($r=0,46$; $p\leq 0,05$ та $r=0,57$; $p\leq 0,05$ відповідно); між гестаційним віком,

рівнями лактату та ЛДГ кореляційні зв'язки також статистично не значущі (r від 0,46 до 0,58; $p\leq 0,05$).

Визначення активності ГБДГ та розрахунок співвідношення ЛДГ/ГБДГ може бути використане замість показників окремих ізоензимів ЛДГ. ЛДГ-1, що містить мономер Н у найбільших пропорціях, більш активні з 2-оксибутиратом, ніж з піруватом. Співвідношення ЛДГ/ГБДГ у здорових дітей коливається в межах від 1,2 до 1,6. При ураженнях паренхіми підвищується активність ЛДГ-5, що призводить до зростання співвідношення ЛДГ/ГБДГ до 1,6–2,5. При гіпоксично-ішемічних ураженнях міокарда підвищується активність ЛДГ-1 та ЛДГ-2; внаслідок цього співвідношення ЛДГ/ГБДГ знижується до 0,8–1,2 [7].

Найвищий рівень ГБДГ, за даними дослідження, спостерігався у недоношених новонароджених I підгрупи в першу добу життя та перевищував нормальні значення (до 515 Од/л) у 2,2 рази ($p\leq 0,05$); протягом місяця рівень цього ензиму знизився на 23,7 %, однак залишився вищим за норму в 1,67 рази ($p\leq 0,05$). Співвідношення ЛДГ/ГБДГ на початку неонатального періоду виявилось нижче референсних значень; наприкінці цього періоду знизилось ще на 5,2 %. Отримані дані свідчать про розвиток глибокого енергодефіциту та декомпенсовані розлади енергетичного обміну. У дітей II підгрупи рівень ГБДГ в першу добу життя перевищував норму в 1,8 рази ($p\leq 0,05$); у віці одного місяця рівень цього ензиму виявився нижчим на 34,7 % і вищим за норму в 1,22 рази ($p\leq 0,05$). У дітей цієї підгрупи в першу добу життя спостерігало-

ся співвідношення ЛДГ/ГБДГ навіть нижче, ніж у недоношених новонароджених з екстремально низькою масою тіла; наприкінці періоду новонародженості співвідношення ЛДГ/ГБДГ збільшилося на 13,6 % та досягло референсних показників. Це свідчить про напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів, спрямованих на ефективне засвоєння енергетичних субстратів з метою запобігання енергодефіциту та поступове відновлення енергообміну в клітинах. У дітей I та II підгруп протягом першого місяця життя, за даними кореляційного аналізу, між гестаційним віком та рівнем ГБДГ зв'язок тісним негативним (r від -0,92 до -0,84; $p\leq 0,05$). У дітей з екстремально низькою масою тіла між масою тіла при народженні та рівнем ГБДГ кореляційний зв'язок тісний негативний ($r=-0,92$; $p\leq 0,05$), у II підгрупі між масою тіла і вмістом ГБДГ в сироватці крові зв'язок помірний негативний (r від -0,56 до -0,68; $p\leq 0,05$). За даними дослідження, у немовлят контрольної групи концентрація ГБДГ у сироватці в першу добу життя знаходилася в межах норми та протягом місяця знизилася на 5,6 % ($p\leq 0,05$); співвідношення ЛДГ/ГБДГ також не вийшло за межі референсних значень і наприкінці періоду новонародженості навіть збільшилося на 3,5 % ($p\leq 0,05$). Статистично значущих відмінностей між гестацією та масою тіла, рівнем ГБДГ і співвідношенням ЛДГ/ГБДГ у здорових доношених дітей не виявлено.

Висновки

1. Гіперлактатемія в критичному стані має гетерогенний ха-

ракти; дослідження концентрації лактату у новонароджених може бути скринінговим методом діагностики респіраторних і гемодинамічних порушень.

2. Метаболічний ефект впливу гіпоксії у недоношених малюків виражений різким пригніченням дихальної активності мітохондрій, що проявляється активацією гліколізу та підвищенням рівня ЛДГ у сироватці крові. Протягом періоду новонародженості у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС рівень ЛДГ не нормалізується, що свідчить про розвиток енергодефіциту та потребує корекції цього стану.

3. Підвищення рівня ЛДГ має гетерогенний характер; визначення вмісту ГБДГ в сироватці крові та розрахунок співвідношення ЛДГ/ГБДГ доцільно використовувати для оцінки ступеня ішемічного ураження міокарда у передчасно народжених малюків.

Ключові слова: гіпоксія, діти, лактат, лактатдегідрогеназа, гідроксибутиратдегідрогеназа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ранняя диагностика критических постперфузионных расстройств кровообращения / Л. А. Кричевский, В. Ю. Рыбаков, О. Г. Гусева и др. *Общая реаниматология*. 2012. Т. VIII, № 3. С. 25.
2. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. 286 с.
3. Значение исследования глубокой картины кислородного статуса в неонатальном отделении реанимации и интенсивной терапии / Е. В. Паршин, Л. А. Кушнерик, С. А. Блинов и др. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2006. Т. 33, № 6. С. 37–45.
4. Шабалов Н. П. Неонатология: учеб. пособие. В 2-х т. Москва: МЕДпресс-информ, 2006. 656 с.
5. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2011. Vol. 12, Suppl. 4. P. S43–S49.
6. The anion gap-screening for hyperlactatemia in critically ill children?

/ C. Aufricht, M. Ties, I. Hartl et al. *Klin. Padiatr*. 1992. Vol. 204, № 5. P. 378–381.

7. De Vito D. The expanding spectrum of mitochondrial diseases. *Brain and Development*. 1993. Vol. 15. P. 1–22.

8. Dugan L. L., Choi D. W. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry: molecular cellular and medical aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers, 1999. P. 711–729.

9. Graham R. M., Frazier D. P., Thompson J. W. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis. *J. Exp. Biol*. 2004. № 207. P. 3189–3200.

10. Jacob D. Feala, Laurence Coquin, Dan Zhou. Metabolism as means for hypoxia adaptation: metabolic profiling and flux balance analysis. *BMC Systems Biology*. 2009. P. 91–99.

11. Williams C. E., Mallard E. C., Fan W. K. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin. Perinatol*. 1993. Vol. 20. P. 305–309.

Надійшла до редакції 28.05.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Стоєва,
дата рецензії 03.06.2019

УДК 577.156:612.015.349

О. З. Бразалук, О. Ю. Євстаф'єва

АКТИВНІСТЬ ГІДРОКСИБУТИРАТДЕГІДРОГЕНАЗИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ДИНАМІЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Підвищення вмісту лактату в сироватці крові недоношених дітей свідчить про активацію гліколізу в клітинах. Стійка гіперлактатемія у недоношених немовлят з екстремально низькою масою тіла при народженні є наслідком глибоких метаболічних змін. Зниження рівня лактату у дітей з низькою масою тіла при народженні протягом неонатального періоду вказує на відновлення захисно-компенсаторних сил організму. Високий рівень ЛДГ у немовлят при народженні свідчить про пригнічення дихальної функції мітохондрій; адекватна компенсація енергодефіциту в тканинах викликає зниження вмісту ЛДГ в динаміці періоду новонародженості. У недоношених дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні тривале підвищення активності «інфарктного» ізоензиму ЛДГ—ГБДГ та зниження співвідношення ЛДГ/ГБДГ свідчать про декомпенсовану ішемію тканин.

Як маркери тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у немовлят доцільно використовувати показник активності ГБДГ і співвідношення ЛДГ/ГБДГ.

Ключові слова: гіпоксія, діти, лактат, лактатдегідрогеназа, гідроксибутиратдегідрогеназа.

UDC 577.156:612.015.349

O. Z. Brazaluk, O. Yu. Yevstafieva

HYDROXYBUTYRATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN NEONATAL PERIOD OF PREMATURE NEWBORNS FOLLOW-UP

An increase in the premature newborns' serum lactate content indicates the activation of glycolysis in cells. Persistent hyperlactataemia in premature newborns with extremely low birth weight is a consequence of profound metabolic changes. The decrease in lactate level in newborns with low birth weight during the neonatal period indicates the restoration of protective-compensatory forces of the organism. A high LDH level in newborns at birth indicates the mitochondrial respiratory chain depression; adequate compensation of energy deficiency in the tissues causes a decrease in the LDH content in the neonatal period follow-up. In premature new-borns with extremely low birth weight, the prolonged increase in the activity of the “infarcted” LDH-HBDH isoenzyme and the decrease in the LDH/HBDH ratio has testified the decompensated tissue ischemia.

As markers of the new-born hypoxic-ischemic CNS injury severity, it is advisable to use the HBDH activity indicator and the LDH/HBDH ratio.

Key words: hypoxia, new-borns, lactate, lactate dehydrogenase, hydroxybutyrate dehydrogenase.

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ НА РОЗВИТОК АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

Харківський національний медичний університет

У хворих на туберкульоз (ТБ) легенів досить часто захворювання супроводжується зниженням гемоглобіну (Hb). За літературними даними, воно виявляється з частотою від 16 до 94 % [1]. Механізми гематологічних змін при ТБ різняться, проте анемія при ТБ найчастіше трактується як анемія хронічного захворювання — опосередкована цитокінами анемія, що супроводжує інфекційні, ревматичні хвороби і новоутворення та має загальні ознаки, такі як закономірна поява при вказаних захворюваннях, поступовість розвитку, легкий та помірний ступінь зниження Hb, нормохромний характер, залежність рівнів Hb від активності та поширеності основного захворювання, відсутність ефекту від звичайних антианемічних засобів, зменшення проявів анемії при ефективному лікуванні основного захворювання [2; 3].

Неоптерин (НП) продукується активованими макрофагами та моноцитами і є важливим прозапальним біомаркером. У дослідках на лабораторних тваринах доведено, що НП посилює мієлопоез, пригнічує В-лімфоцитопоез та еритропоез [4; 5].

Церулоплазмін (ЦП) — один з основних мідьюмісних білків,

який є важливою ланкою багатьох життєво важливих процесів, наприклад метаболізму заліза та синтезу гемоглобіну. Також установлено, що ЦП впливає на еритропоез, стимулюючи процеси проліферації та диференціювання еритроїдних елементів у органах гемопоєзу [6]. Церулоплазмін є одним з білків гострої фази запалення, відомо, що при ТБ відзначається значне його підвищення.

Під час огляду літератури інформації про вплив НП на розвиток анемії у хворих на ТБ не виявлено, а також про його взаємозв'язки з Hb та ЦП.

Мета роботи — визначити середні рівні неоптерину та церулоплазміну у пацієнтів у групах хворих на туберкульоз із анемією та без анемії, вивчити вплив сироваткового неоптерину на розвиток анемії у хворих на туберкульоз легенів та його взаємозв'язки з кількістю еритроцитів і гемоглобіном у крові та з церулоплазміном у сироватці крові.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 44 хворих на активний ТБ легенів, що перебували на лікуванні та під диспансерним наглядом в Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 та Обласній туберкульозній лікар-

ні № 1. Пацієнти з ТБ були обстежені та отримували лікування згідно з чинним на момент реєстрації наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [7]. Пацієнти були поділені на групи порівняння залежно від наявності або відсутності анемії. Перша група — 28 пацієнтів з анемією (критерієм анемії, відповідно до класифікації ВООЗ, вважали зниження Hb нижче 120 г/л у жінок і 130 г/л у чоловіків). Друга група — 16 пацієнтів без анемії [8]. Контрольна група — 20 практично здорових осіб.

Характеристика груп порівняння: середній вік у першій групі становив 41,9 року, у другій — 39,7 року, у контрольній групі — 39,9 року. У першій групі чоловіків було 85,7 %, у другій — 62,5 %. Нові випадки ТБ мали 62,5 % пацієнтів першої та 85,7 % — другої групи. Повторні випадки ТБ зареєстровано у 37,5 % пацієнтів першої групи та 14,3 % — другої групи. Молекулярно-генетичний аналіз Gene Xpert MTB/RIF був позитивним у 100 % хворих першої групи та 87,5 % хворих другої групи, мутації, що відповідає за резистентність до рифампіцину, не виявлено.

Усі пацієнти мали позитивний результат бактеріоскопії на кислотостійкі палички (метод Циля — Нільсена) та позитивний результат посіву на рідких живильних середовищах з використанням апаратури MGIT BAS-ТЕС та/або на щільних середовищах Левенштейна — Йенсена.

Відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості, чутливість збудника ТБ до антимікобактеріальних препаратів була встановлена у 78,5 % пацієнтів першої групи та у 100 % другої групи ($p=0,05$). У 21,5 % пацієнтів першої групи була виявлена монорезистентність до ізоніазиду. При радіологічному дослідженні встановлені такі характеристики: 92,8 % хворих першої групи та 100 % другої групи мали інфільтративний ТБ, 7,4 % пацієнтів першої групи — дисемінований; деструкція легеневої тканини була визначена у 92,8 та 62,5 % ($p=0,02$) пацієнтів першої та другої груп відповідно; 71,4 % пацієнтів першої групи та 50 % пацієнтів другої групи мали ураження обох легенів, решта пацієнтів — однієї легені. При цьому лише 21,4 % пацієнтів першої групи мали обмежений процес (у межах частки легені) при 62,5 % ($p=0,01$) пацієнтів другої групи. Таким чином, відповідно до основних критеріїв, групи можна порівнювати між собою.

Вміст НП у сироватці крові хворих на ТБ і практично здорових донорів визначали методом конкурентного імуоферментного аналізу за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів “Neopterin-96” виробництва “IBL” (Німеччина). Вміст ЦП визначався спек-

трофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених ТОВ «Реагент» (Україна). Вміст Hb та кількість еритроцитів (EP) визначали за рутинним клінічним аналізом крові. Діагностичний матеріал брали на початку антимікобактеріальної терапії.

Оскільки розподіл параметрів відрізнявся від нормального, був використаний непараметричний критерій Манна — Уїтні, при цьому значущі відмінності вважалися такими при рівні $p<0,05$. Проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoft).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що 28,5 % хворих першої групи мали анемію помірного ступеня, а 71,5 % хворих — легкого. Середній рівень Hb у пацієнтів першої групи можна оцінити як анемію легкого ступеня. Указаний показник достовірно відрізняється від середніх рівнів, визначених у групі контролю та порівняння. Кількість EP у першій групі також достовірно нижча за визначену в інших

групах, хоча не виходить за межі нормальних значень.

Середній рівень сироваткового НП у обстежених хворих на ТБ удвічі перевищував показник контрольної групи. Достовірні відмінності визначилися між групами порівняння, вищий в 1,3 разу рівень був виявлений у групі зі зниженим вмістом Hb, у групі з нормальним вмістом Hb НП достовірно не відрізнявся від значень контрольної групи (табл. 1).

Середній рівень сироваткового ЦП у хворих на ТБ сягав ($197,0\pm 12,3$) мг/л і достовірно відрізнявся між групами. У пацієнтів з анемією рівень ЦП був на 38 та 35 % вищим, ніж у контрольній групі та групі хворих на ТБ без анемії. У пацієнтів з нормальним рівнем Hb вміст ЦП у сироватці крові становив ($167,5\pm 10,2$) мг/л і значуще не відрізнявся від контрольної групи — ($141,8\pm 15,1$) мг/л.

При аналізі кореляційних зв'язків за Спірменом і Пірсоном значущі взаємозв'язки встановлені між показниками НП та Hb. Для загальної когорти хворих на ТБ коефіцієнт кореляції Спірмена $R=-0,38$ ($p=0,07$), коефіцієнт кореляції Пірсона — $r=-0,43$ ($p=0,04$). Взаємозв'язок показників схематично представлений на рис. 1.

Таблиця 1

Рівні гемоглобіну, кількість еритроцитів у крові, вміст неоптерину та церулоплазміну у сироватці крові хворих на туберкульоз легенів з анемією та без неї

Показник	Група контролю	Перша група (анемія)	Друга група (норма)
Hb, г/л	134,00 \pm 3,02	111,7 \pm 3,9*#	138,3 \pm 3,2#
EP, $\times 10^{12}$ /л	4,30 \pm 0,12	3,7 \pm 0,1*#	4,40 \pm 0,15#
НП, нмоль/л	5,500 \pm 2,079	11,4 \pm 1,6*#	8,8 \pm 1,4#
ЦП, мг/л	141,8 \pm 15,1	226,5 \pm 14,5*#	167,5 \pm 10,2#

Примітка. * — значуще ($p<0,05$) відрізняється від групи контролю; # — значуще ($p<0,05$) відрізняються між першою та другою групами.

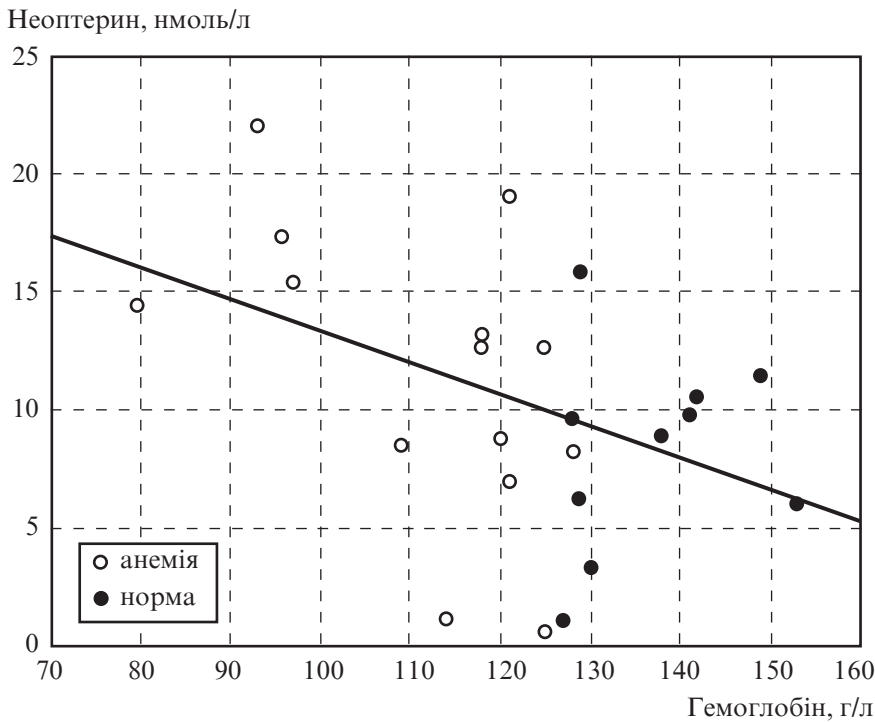


Рис. 1. Діаграма розсіювання для показників неоптерину та гемоглобіну

Для показників НП та Нб першої групи встановлена помітна значуща кореляція ($R = -0,56$; $p = 0,03$), для другої групи значущих взаємозв'язків не встановлено.

Висновки

1. У нашому дослідженні частка пацієнтів з туберкульозом легенів з анемією сягала 63,6 %, середній рівень гемоглобіну у крові таких хворих відповідає легкому ступеню анемії і становить $(111,7 \pm 3,9)$ г/л при середній кількості еритроцитів $(3,7 \pm 0,1) \cdot 10^{12}/л$. За клінічною характеристикою хворі з анемією вірогідно ($p = 0,02$) мали більш поширений та деструктивний процес у легенях, ніж хворі з нормальним рівнем гемоглобіну.

2. У хворих на туберкульоз легенів з проявами анемії середній рівень сироваткового неоптерину становив $(11,00 \pm 1,43)$ нмоль/л і був достовірно вищим за контрольне значення

та рівень, визначений у групі пацієнтів з нормальними значеннями гемоглобіну. Така ж тенденція визначається у рівнях церулоплазміну.

3. Вірогідні помірно негативні ($r = -0,43$; $p = 0,04$) кореляційні зв'язки, встановлені між сироватковим неоптерином і рівнем гемоглобіну, визначеного у крові хворих на туберкульоз легенів, указують на те, що він впливає на механізми розвитку анемії у хворих на туберкульоз легенів. Вплив неоптерину на розвиток анемії при туберкульозі легенів потребує подальших досліджень.

Ключові слова: туберкульоз легенів, анемія, неоптерин, церулоплазмін, кореляційні зв'язки.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Prevalence and Evolution of Anemia Associated with Tuberculosis / W. Lee, Y. A. Kang, Y. S. Yoon et al. *J. Korean Med. Sci.* 2006. Vol. 21. P. 1028–1032.

2. Галушко Е. А. Анемия хронического заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2009. № 3 (Прил.). С. 70–78.

3. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) / В. Т. Сахин, Е. Р. Маджанова, Е. В. Крюков и др. *Онкогематология.* 2018. № 13 (1). С. 45–53.

4. Neopterin, inflammation-associated product, prolongs erythropoiesis suppression in aged SAMP1 mice due to senescent stromal-cell impairment / K. Aisaki, I. Aisaki, T. Harada et al. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 Mar. № 237 (3). P. 279–286. doi: 10.1258/ebm.2011.011303. PubMed PMID: 22442357.

5. Inflammatory biomarker, neopterin, predominantly enhances myelopoiesis, which suppresses erythropoiesis via activated stromal cells / I. Tsuboi, T. Harada, Y. Hirabayashi et al. *Immunobiology.* 2010 May. № 215 (5). P. 348–355. doi: 10.1016/j.imbio.2009.05.004. Epub 2009 Jul 9. PubMed PMID: 19592129.

6. Антоняк Г. Л., Важненко О. В., Панас Н. Є. Біологічна роль купруму та купрумвмісних білків в організмі людини і тварин. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького.* 2011. Т. 13, № 2 (48), ч. 1. С. 322–332.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим: Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.

8. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html

Надійшла до редакції 07.06.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 19.06.2019

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ НА РОЗВИТОК АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

Визначали середні рівні неоптерину і церулоплазміну у пацієнтів у групах хворих туберкульозом з анемією і без неї. Вивчався вплив сироваткового неоптерину на розвиток анемії у хворих туберкульозом легенів і його взаємозв'язку з кількістю еритроцитів і гемоглобіном у крові та церулоплазміном у сироватці крові.

Достовірні помірковані негативні ($r=-0,43$; $p=0,04$) кореляційні зв'язки між сироватковим неоптериним і рівнем гемоглобіну, визначеного в крові хворих на туберкульоз легенів, указують на те, що він впливає на механізми розвитку анемії у хворих на туберкульоз легенів.

Ключові слова: туберкульоз легенів, анемія, неоптерин, церулоплазмін, кореляційні зв'язки.

DETERMINATION OF THE INFLAMMATION CELLULAR MECHANISMS EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

The authors of the work determine the serum levels of neopterin and ceruloplasmin in tuberculosis patients with and without anemia, to study the effect of serum neopterin on the development of anemia in patients with pulmonary tuberculosis and its correlation with the amount of erythrocytes and hemoglobin in blood and ceruloplasmin in serum.

Reliable moderate negative correlations ($r=-0.43$; $p=0.04$) between serum neopterin and the hemoglobin level determined in the blood of patients with pulmonary tuberculosis indicate that it affects the mechanisms of development of anemia in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, anemia, neopterin, ceruloplasmin, correlation relations.

УДК 615.847.8.03:616.711-018.3-007.24:616.8-009.7

В. В. Лобойко

ЗАСТОСУВАННЯ ІМПУЛЬСНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ В СИСТЕМАХ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ПОПЕРЕКОВОЇ ЗОНИ ХРЕБТА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Підприємство профспілки «Лікувально-оздоровчий комплекс "Біла Акація"», Одеса

Розробка та впровадження в практику сучасних методів лікування патології хребта сьогодні є однією з актуальних медико-соціальних проблем [2]. Це пов'язано, перш за все, з високим рівнем розповсюдження цієї патології серед широких верств населення [2; 6; 8]. З другого боку, поліморфізм етіопатогенетичних механізмів розвитку цієї патології та строка-тість клінічних проявів стримує розробку адекватних методів лікування, які б враховували патогенетичні особливості розвитку патології та ризику формування ускладнень. У медичній практиці найчастішими

ускладненнями при остеохондрозі хребта є формування ішіорадикулярного конфлікту та суттєві обмеження з боку функціонального стану опорно-рухового апарату хворих. І, перш за все, це обмеженість функціональних можливостей з боку нижніх кінцівок. Саме ці проблеми, на думку фахівців, є однією з причин втрати працездатності серед широких верств населення та його інвалідизації [6].

За таких умов саме вдосконалення методик лікування, які б враховували всю палітру ризиків щодо розвитку ускладнень при остеохондрозі хребта і стало метою наших досліджень.

При обґрунтуванні методик з підвищення якості лікування

хворих на остеохондроз хребта ми спиралися на інформацію щодо ефективності використання імпульсної магнітної стимуляції (ІМС) в лікуванні цереброваскулярної патології. Саме наявність позитивних змін з боку нервових клітин головного мозку при використанні методів транскраніальної магнітної стимуляції при лікуванні таких захворювань, як розсіяний склероз, інсульт тощо, нами прийнято як основну гіпотезу для використання цієї технології в лікуванні дегенеративно-дистрофічних процесів у хребетно-рухових сегментах при остеохондрозі хребта і запобігання ускладненням [1; 3; 9; 10].

Завдання, виконання яких забезпечує процес досягнення поставленої мети нашої роботи, полягали у такому:

— проведення досліджень з вивчення фізіотерапевтичних ефектів, які формуються в організмі хворих на остеохондроз поперекової зони хребта при застосуванні в лікувально-реабілітаційних комплексах ІМС;

— здійснення порівняльної оцінки клініко-діагностичних показників, які характеризують перебіг хвороби у хворих при використанні різних технологій лікування остеохондрозу;

— оцінювання ефективності запропонованих нами лікувально-реабілітаційних комплексів з використанням ІМС.

Об'єктом дослідження були біологічні процеси, які формуються в організмі хворих на остеохондроз поперекової зони хребта під впливом ІМС та визначають саногенетичні механізми з відновлення функціонального стану нейро-м'язово-судинних сполучень нижніх кінцівок. Клінічні показники характеризують перебіг хвороби у хворих на остеохондроз хребта, що проходили лікування в неврологічному відділенні на базі лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація».

Усі хворі (n=50) були поділені на дві групи, стандартизовані за віком (50–60 років), професією (працівники колійного господарства залізниці) та стажем роботи за професією (не менше 20 років) [5; 7]. Перша — контрольна група хворих отримувала відомі методи лікування, побудовані на стандартах, затверджених МОЗ України (Наказ № 56 від 06.02.2008 р.). При лікуванні хворих 2-ї дослідної групи в складі лікувально-

реабілітаційного комплексу застосовували технологію ІМС з використанням приладу Mags-1 (Schwarzer, Німеччина).

Для оцінки результатів лікування використовували традиційні методи клінічного обстеження таких хворих [1; 6]. Функціональний стан опорно-рухового апарату вивчали за симптомом Ласега. Рівень болювого синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а якість життя — за методикою EUROQOL [11].

Вивчення функціонального стану дистальних ділянок спинно-мозкових нервів проводили за матеріалами електронейроміографії (ЕНМГ) *n. peroneus* та *n. tibialis*. Стан гемодинаміки в нижніх кінцівках оцінювали за матеріалами доплерографії *a. femoralis*, *a. poplitea* та *a. dorsalis pedis* [4; 6].

Оцінку матеріалів дослідження в порівняльних групах проводили до початку та після закінчення лікувального процесу протягом 18 днів. Імпульсну магнітну стимуляцію проводили за допомогою апарата Mags-1. Технологія ІМС полягала в стимуляції ділянок шкіри в проекції хребців L5–S1 попереково-крижового відділу хребта протягом 10 хв. За час лікування хворі отримували 10 процедур ІМС.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів клінічної оцінки стану здоров'я хворих на остеохондроз хребта показав, що застосування для лікувально-реабілітаційних комплексів ІМС значно підвищує ефективність прийнятих сьогодні методів лікування. Якщо за умов стандартного лі-

кування позитивні зміни стосовно вираженості болювого синдрому відмічалися у 40 % хворих, то у дослідній групі — у 100 % хворих по завершенні їхнього лікування.

Вплив ІМС у складі запропонованих нами лікувально-реабілітаційних комплексів на стан здоров'я хворих не обмежується позитивними змінами з боку чутливих відділів спинно-мозкових нервів у зоні ураження. Установлена нами залежність між методами лікування та характером змін з боку функціональних можливостей опорно-рухового апарату, які відбуваються у хворих протягом лікування, свідчить про адекватність біологічних процесів відносно функціонального стану мотонейронів досліджуваних нервів. У дослідній групі кількість хворих, у яких повністю відновлювалася рухомість нижніх кінцівок, перевищувала аналогічні показники у хворих контрольної групи на лівій нозі на 50 % і на 34 % — на правій (p<0,05).

Позитивні зміни з боку функціонального стану опорно-рухового апарату значно покращували і психосоматичний стан хворих. При цьому в групах, де застосовували ІМС, динаміка змін показників якості життя була значно вищою, ніж у контрольній групі. У дослідній групі 68 % хворих відмічали суттєві зміни з боку показників якості життя, а в контрольній групі кількість таких хворих не перевищувала 27 % (p<0,05). Статистично значущі відмінності порівнюваних показників стану здоров'я хворих нами розглядалися як результат саногенетичних механізмів, що формуються в організмі під впливом ІМС.

Структура хворих за позитивною динамікою змін показників електронейроміографії за різних умов лікування, $M \pm m$, $n=50$

Напрямок змін показників	Зона дослідження	Досліджувані групи					
		Контрольна, $n=25$			Дослідна 1, $n=25$		
		ШРХ, м/с	Терм. лат., м/с	Амп., мВ	ШРХ, м/с	Терм. лат., м/с	Амп., мВ
<i>n. peroneus</i>							
>	Л	63,0±9,6	52,0±10,0	43,0±10,0	76,0±8,5	26,0±8,7	53,0±10,0
	П	36,0±9,6	43,0±10,0	48,0±10,0	53,0±10,0	5,0±4,7*	48,0±10,0
=	Л	23,0±8,4	29,0±7,7	9,0±5,7	6,0±4,7	11,0±6,2*	6,0±4,7
	П	55,0±10,0	29,0±7,7	19,0±8,0	12,0±6,2*	32,0±8,4	11,0±6,2
<	Л	14,0±6,5*	19,0±7,8	48,0±10,0	18,0±7,8*	63,0±9,6*	41,0±9,8
	П	9,0±5,7	28,0±9,2	33,0±8,4	35,0±8,4	63,0±9,6*	41,0±9,8
<i>n. tibialis</i>							
>	Л	41,0±9,8	52,0±10,0	53,0±10,0	82,0±7,7*	16,0±7,3	66,0±9,4
	П	55±70	19,0±7,8	62,0±9,6	82,0±7,7*	21,0±8,6	59,0±10,0
=	Л	23,0±7,3	19,0±7,8	9,0±5,7	0±0*	16,0±7,3	11,0±6,2*
	П	9,0±5,7	10,0±5,7	5,0±4,7	12,0±6,5*	11,0±6,2*	0±0
<	Л	36,0±9,6	29,0±9,0	38,0±9,6	24,0±8,5	68,0±9,3*	23,0±8,5
	П	36,0±9,6	71,0±9,0	33,0±8,4	12,0±6,5	68,0±9,3*	41,0±9,8

Примітка. * — відмінність порівнюваних величин статистично значуща при $p < 0,05$; Л — ліва кінцівка; П — права кінцівка; ШРХ — швидкість руху хвилі.

Ці висновки узгоджуються з матеріалами дослідження щодо встановленої нами позитивної динаміки з боку функціонального стану периферичних ділянок спинно-мозкових нервів і показників гемодинаміки. Як видно з матеріалів, наведених у табл. 1, за умов використання ІМС відновлення функціонального стану досліджуваних нервів перебігає значно краще, ніж при традиційних методах лікування. Фізіотерапевтичний ефект полягає у підвищенні якості біопотенціалу, який формується на аксонах *n. tibialis* та *n. peroneus*. Це стосується практично всіх показників, які характеризують нейрохімічні процеси в синапсах нейром'язових сегментів нижніх кінцівок. Кількість хворих, у яких відмічали позитивні зміни з боку показників швидкості передачі імпульсів по аксонах *n. peroneus*

лівої ноги, по завершенні лікування у дослідній групі сягала 76 % при 52 % у контрольній ($p < 0,05$). Аналогічну динаміку цих показників зареєстровано щодо *n. tibialis*. Якщо позитивна динаміка цих змін була у 82 % хворих, які отримували лікування з використанням ІМС, то в контрольній групі частка таких хворих не перевищувала 40 % на лівій та 55 % — на правій нозі.

Завдяки гармонізації нейрохімічних процесів при передачі біопотенціалу по аксонах досліджуваних нервів, що підтверджується наявністю кореляційних залежностей між показниками ЕНМГ (*n. peroneus*, *n. tibialis*) у хворих дослідної групи, свідчить про адекватність запропонованих нами методів лікування.

Аналогічна залежність установлена і щодо змін показників

гемодинаміки нижніх кінцівок. Якщо за умов стандартного лікування позитивна динаміка показників систолічної швидкості та середньовиважених показників швидкості кровотоку в досліджуваних судинах спостерігалася у 35–55 % хворих, то при застосуванні ІМС рівень позитивних змін цих показників був у межах 73–94 та 50–73 % відповідно. При цьому відмінність показників SSm_x у хворих дослідної групи, порівняно з хворими контрольної групи, була статистично значущою ($p < 0,05$; рис. 1).

Установлена нами кореляційна залежність між показниками, які характеризували функціональний стан спинно-мозкових нервів і судин нижніх кінцівок, свідчить про взаємопов'язаність біологічних процесів, що виникають в організмі хворих під впливом ІМС.

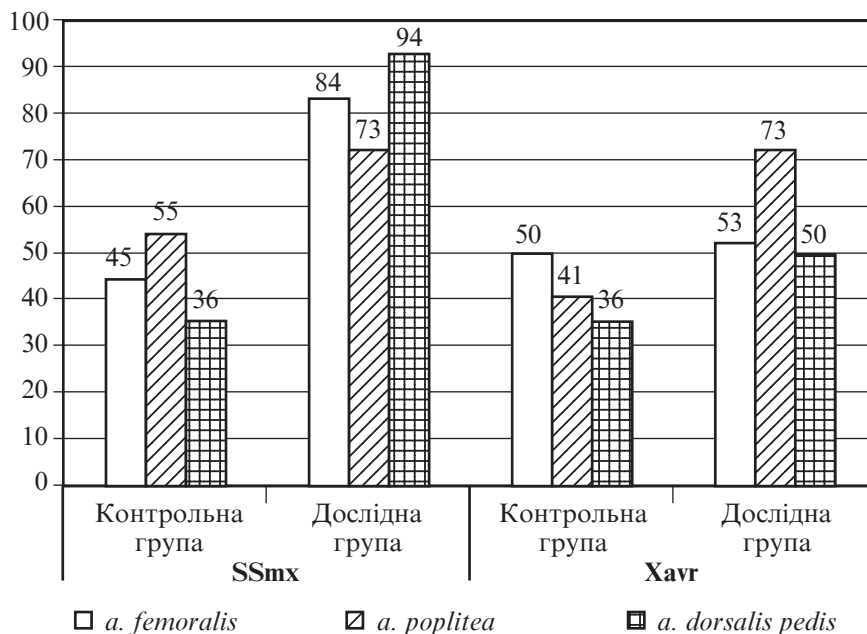


Рис. 1. Структура хворих, у яких установлена позитивна динаміка змін показників SSmx та Хавг гемодинаміки лівої ноги

Таким чином, застосування в лікувально-реабілітаційних комплексах ІМС для лікування остеохондрозу поперекової зони хребта у працівників колійного господарства залізниці забезпечує 100 % ремісію больового синдрому та покращання якості їхнього життя.

Установлено, що основу са-ногенетичних механізмів відновлення функціонального стану опорно-рухового апарату становлять біологічні процеси, які формуються в організмі під впливом ІМС і спрямовані на покращання метаболічних процесів у нервових клітинах спинномозкових нервів і судин нижніх кінцівок.

Високий рівень валідності та простота застосування методу ІМС значно розширюють можливості санаторно-курортного лікування хворих цієї патології.

Ключові слова: остеохондроз, імпульсна магнітна стимуляція, фізіотерапія, біль, функціональні стани: *n. peroneus*,

n. tibialis, судин нижніх кінцівок *a. femoralis*, *a. poplitea*, *a. dorsalis pedis*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабова І. К., Лобойко В. В., Колоденко В. О. Клінічні дослідження щодо ефективності використання імпульсної магнітної стимуляції при лікуванні остеохондрозу хребта, ускладненого больовим синдромом. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. Одеса, 2014. № 3. С. 16–19.
2. Европейские рекомендации по лечению неспецифической боли в пояснично-крестцовой области в условиях первичной медицинской помощи: реферат / под ред. Н. Н. Яхно, Е. В. Подчуфаровой. Москва: Практическая медицина, 2010.
3. Евтушенко С. К., Казарян Н. Э., Симонян В. А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии. *Международный неврологический журнал*. 2007. № 5 (15). С. 119–12.
4. Николаев С. Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново: ИГМА, 2003. 264 с.
5. Овечкина Ж. В. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья монтеров пути. *Гигиена и санитария*. 2006. № 2. С. 79–81.

6. Попелянский Я. Ю., Штульман Д. Р. Боли в шее, спине и конечностях. *Болезни нервной системы: рук. для врачей / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана*. Москва: Медицина, 2001. Т. 2. С. 290–316.

7. Профессиональные заболевания у работников железнодорожного транспорта: учеб. пособие / С. И. Ткач, А. И. Гоженко, А. Е. Лукьяненко и др. Одесса: Пальмира, 2008. 168 с.

8. Abdel Shaheed C., Maher C. G., Williams K. A., McLachlan A. J. Interventions available over the counter and advice for Acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2014. Vol. 15, № 1. P. 2–15.

9. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985. Vol. 325, № 437. P. 1106–1107.

10. Cortes M., Black-Schaffer R. M., Edwards D. J. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation*. 2012. Vol. 15, № 4. P. 316–325.

11. The WHOQOL Group. What Quality of Life. *World Health Forum*. 1996. Vol. 17. P. 354–356.

Надійшла до редакції 19.06.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 21.06.2019

ЗАСТОСУВАННЯ ІМПУЛЬСНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ В СИСТЕМАХ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ПОПЕРЕКОВОЇ ЗОНИ ХРЕБТА ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Наукова робота присвячена вивченню фізіотерапевтичних ефектів, які виникають в організмі хворих на остеохондроз поперекової зони хребта при застосуванні в складі лікувально-реабілітаційних комплексів імпульсної магнітної стимуляції (ІМС). Установлено, що запропонований метод лікування значно підвищує ефективність традиційних методів лікування остеохондрозу хребта. У цієї категорії хворих відмічаються більш високі тести відновлення функціонального стану опорно-рухового апарату (35 % відносно контрольної групи) та ремісія больового синдрому (100 %) при 59 % відносно контрольної групи та у 78 % хворих з покращанням якості життя при 27 % хворих, де використовували тільки традиційні методи лікування. Саногенетичні механізми, які виникають в організмі хворих під впливом ІМС, забезпечують покращання функціонального стану спинномозкових нервів і рівнів геодинаміки в нижніх кінцівках хворих.

Ключові слова: остеохондроз, імпульсна магнітна стимуляція, фізіотерапія, біль, функціональні стани: *n. peroneus*, *n. tibialis*, судин нижніх кінцівок *a. femoralis*, *a. poplitea*, *a. dorsalis pedis*.

PULSED MAGNETIC STIMULATION USAGE IN RESTORATIVE TREATMENT MODES WITH LUMBAR SPINE OSTEOCHONDROSIS AND ITS COMPLICATIONS

The scientific work is devoted to the study of physiotherapeutic effects that arise in patients with lumbar spine osteochondrosis when used as a part of the treatment and rehabilitation systems of pulsed magnetic stimulation. It has been established that the proposed method of treatment of pulse magnetic stimulation significantly increases the spinal osteochondrosis traditional treatment methods efficiency. In this category of patients, higher tests of restoration of the functional state of the musculoskeletal system (35% relative to the control group) and remission of pain syndrome (100%) at 59% relative to the control group and 78% of patients with improvement of quality of life in 27% when only traditional methods of treatment were used. The sanogenic mechanisms that arise in the patients under the influence of pulsed magnetic stimulation provide an improvement in the functional state of the spinal nerves and levels of geodynamics in the lower extremities of patients.

Key words: osteochondrosis, pulsed magnetic stimulation, physiotherapy, pain, functional states: *n. peroneis n tibialis*, vessels of the lower extremities *a. femoral*, *a. poplitea*, *a. dorsalis pedis*.

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

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. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біо-

логічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілей». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом 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 (ав-

торів), 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, резюме, 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 загальною підрахунком 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 зворот-

ному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати 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 8302:2015, 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 кожну 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.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

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

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

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, 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**